

# Carcinome hépatocellulaire (CHC)

*Cette référence de bonnes pratiques cliniques, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaborée par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels de santé des réseaux régionaux de cancérologie de Bourgogne-Franche-Comté (OncoBFC) et du Grand Est (NEON), en tenant compte des recommandations et réglementations nationales, conformément aux données acquises de la science au 27 janvier 2022.*

## 1. Généralités

- Cette référence concerne le Carcinome Hépatocellulaire (CHC).
- Le CHC se développe le plus souvent sur une hépatopathie chronique sous-jacente, cirrhose le plus souvent. Sa gravité tient aux caractéristiques de la tumeur elle-même et au terrain sur lequel elle se développe, la cirrhose, qui peut se compliquer d'hypertension portale et d'insuffisance hépatocellulaire.
- Pour ces raisons, la prise en charge du CHC développé sur foie sain est traitée dans un arbre décisionnel indépendant, et, de fait, l'essentiel de la référence se rapporte à la survenue beaucoup plus fréquente du CHC développé sur un foie d'hépatopathie chronique.
- Les décisions thérapeutiques doivent tenir compte du terrain sous-jacent, qui impacte les possibilités de traitement envisageables ; en conséquence, et de façon systématique, tout dossier de CHC doit être discuté en RCP en vue d'une décision thérapeutique en présence de spécialistes ayant des compétences dans la prise en charge des maladies du foie. La possibilité d'un traitement à visée curative (transplantation, résection, destruction percutanée par radiofréquence ou micro-onde, chimio- ou radio-embolisation, ou radiothérapie stéréotaxique) doit être évaluée systématiquement en l'absence de contre-indication locale ou générale. L'avis d'une RCP de recours spécifique aux tumeurs hépatiques doit être pris en considération quand plusieurs options thérapeutiques sont possibles.
- Le dossier doit également repasser en RCP au terme de chacune des différentes phases de traitement du CHC afin d'en évaluer la réponse et de définir les éventuelles nouvelles options thérapeutiques envisageables au vu de la réponse thérapeutique obtenue.

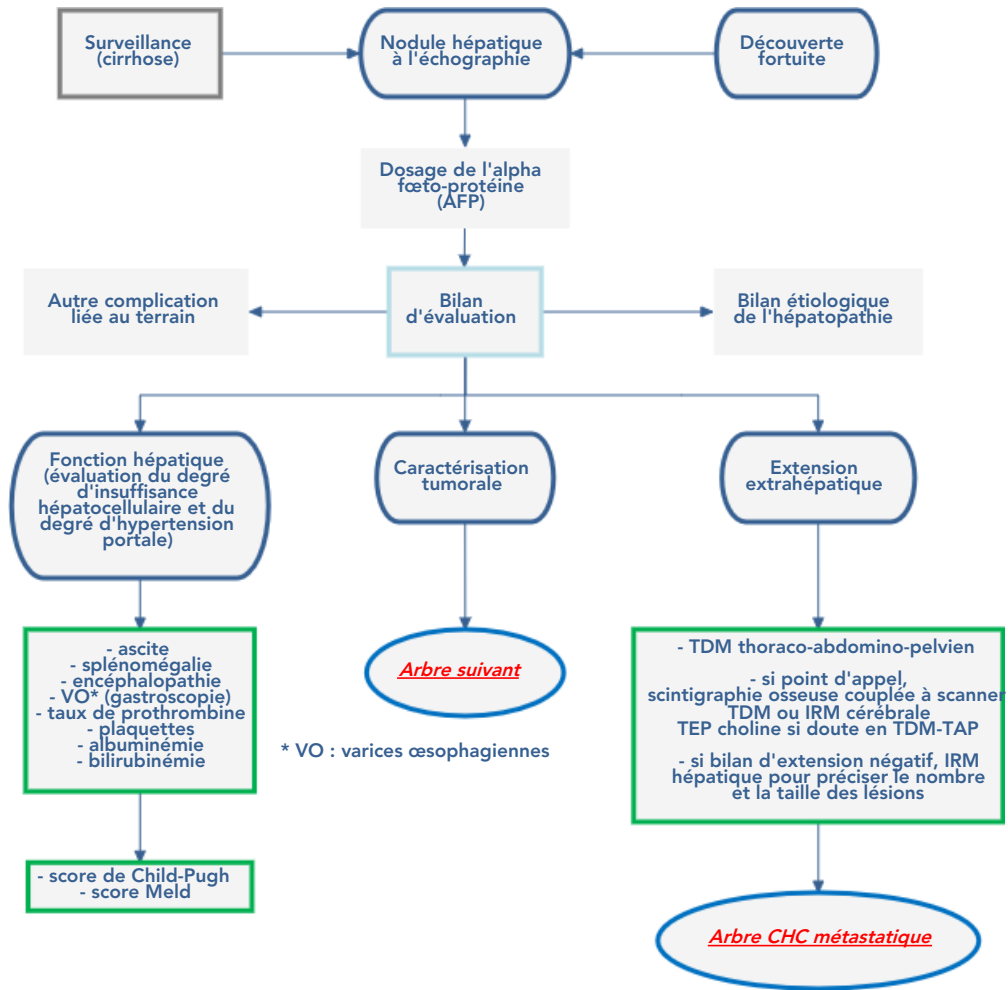
## 2. Dépistage

### 2.1. Recommandations

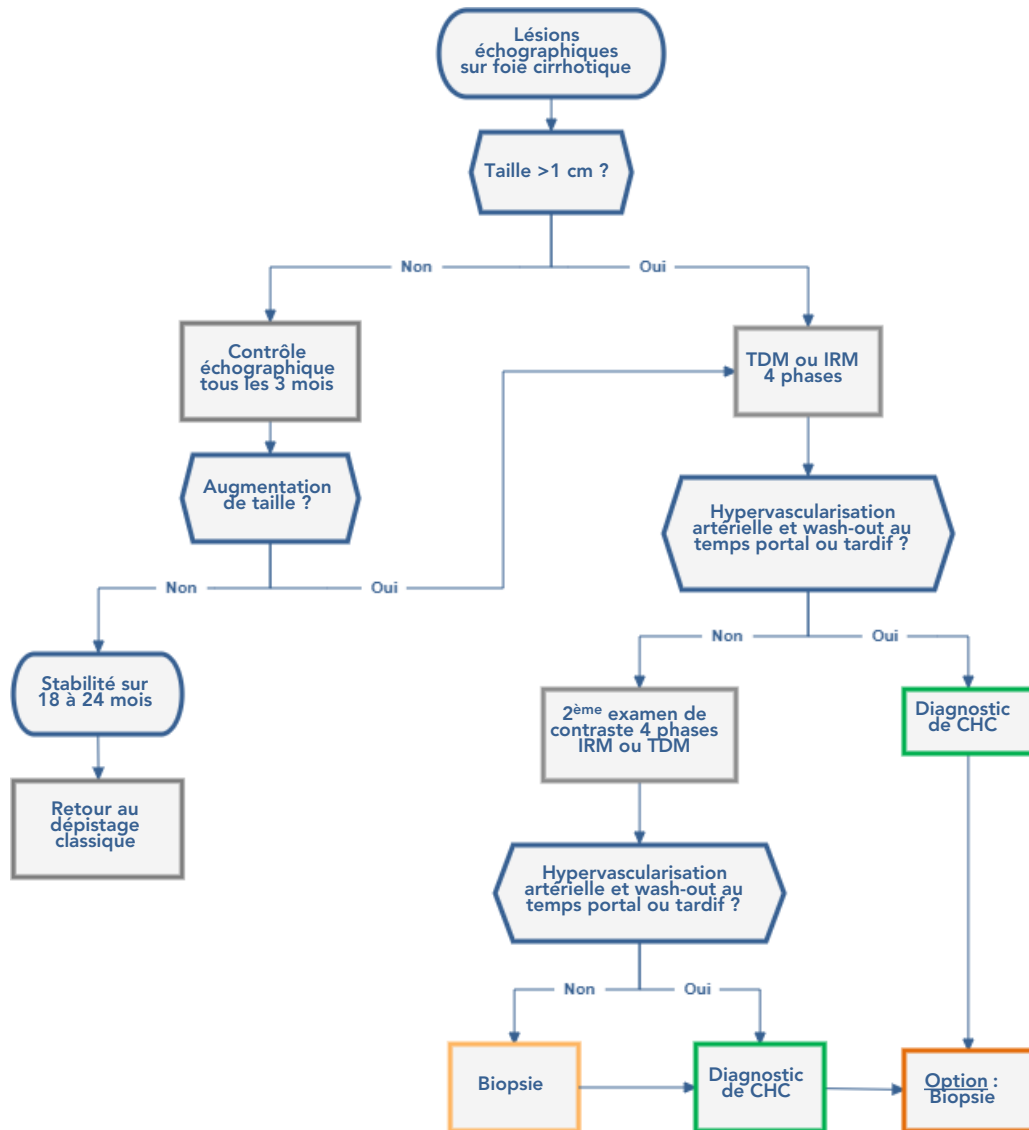
Tous les 6 mois par :

- **Echographie hépatique obligatoire et dosage de l'alpha-fœto-protéine (AFP) facultatif pour :**
  - les patients cirrhotiques, y compris après éradication de la cause de la cirrhose
  - quelle que soit l'étiologie
  - cette recommandation peut s'étendre aux patients ayant une fibrose extensive (F3 de la classification METAVIR), quelle que soit l'étiologie de la fibrose, en particulier en cas d'hépatite B ou stéatopathie
  - en l'absence de cirrhose
    - chez les patients porteurs d'une hépatite virale chronique à VHB en fonction du [Score Page-B](#) pour les caucasiens
    - en fonction de l'origine géographique (africains, asiatiques) et d'antécédent familial de cancer primitif du foie (EASL CPG 2018)
- Chez les cirrhotiques Child C, le dépistage n'est pas recommandé mais doit être réactivé en cas d'amélioration du Child ou de projet de transplantation hépatique.

### 3. Bilan initial



### 3.1. Caractérisation tumorale : critères de Barcelone (AASLD 2011-EASL 2012 modifiés)



- Les critères radiologiques de Barcelone ne sont applicables que si l'existence d'une cirrhose est certaine et si la qualité des examens radiologiques est suffisante. Les examens d'imagerie doivent comporter une phase sans injection, un temps artériel, un temps portal et un temps tardif. Si tous les critères diagnostiques ne sont pas réunis, ou si la cirrhose n'est pas certaine, une biopsie reste indispensable (en foie tumoral et non tumoral). La biopsie devrait par ailleurs être envisagée pour affirmer le diagnostic, surtout pour les tumeurs de moins de 3 cm, étudier les facteurs pronostiques, et prédire la réponse aux traitements systémiques. En cas de biopsie non contributive, une nouvelle biopsie reste recommandée (à discuter au cas par cas) mais ne doit pas retarder la mise en route d'un traitement.
- L'examen d'imagerie dynamique initial peut être indifféremment l'IRM ou la TDM 4 temps pour établir le diagnostic.
- En l'absence des 2 critères diagnostiques du CHC (hypervasularisation au temps artériel et lavage au temps portal), on peut proposer le second examen d'imagerie dynamique (sauf contre-indication) ou une ponction biopsie dirigée.
- La comparaison des données d'imagerie doit impérativement prendre en compte le 1<sup>er</sup> examen disponible et le dernier, et la comparaison se faire avec un même type d'examen (IRM ou scanner).
- Les critères diagnostiques morphologiques selon la classification LI-RADS doivent être utilisés. Ils permettent la standardisation des comptes-rendus d'imagerie.
- Pour le bilan pré-thérapeutique, surtout à visée curative, l'association IRM hépatique et TDM-TAP est indispensable.
- Le PET-Scan au 18F-FDG n'est pas validé à visée diagnostique de l'hépatocarcinome ni dans le cadre du bilan d'extension. L'association PET-Scan ou 18F-FDG - PET-Scan à la fluorocholine doit être discutée dans le cadre du bilan d'extension avant prise en charge chirurgicale, notamment avant greffe hépatique.
- Le taux d'AFP n'a pas de valeur diagnostique mais a une valeur prédictive de la différenciation cellulaire tumorale et de l'invasion vasculaire ; à ce titre, un taux supérieur à 400 ng/mL a une valeur pronostique défavorable.

## 4. Anato-pathologie

- Les facteurs anato-pathologiques de bon pronostic du carcinome hépatocellulaire sont :
  - **macroscopiques** : présence d'une capsule complète, non envahie, lésion unique de petite taille, sans envahissement des gros vaisseaux.
  - **microscopiques** : tumeur bien différenciée, sans invasion micro-vasculaire (obtenus sur pièce opératoire).
- Le **carcinome fibro-lamellaire** se distingue sur le plan anato-pathologique. Son meilleur pronostic est lié au terrain plus favorable (sujet plus jeune, foie non cirrhotique) sur lequel il se développe habituellement.
- Les **formes indifférenciées et les formes mixtes** associant carcinome hépatocellulaire et cholangiocarcinome (marquage CK-7 et CK-19 positifs) sont de plus mauvais pronostic.
- L'immunomarquage par HSP70 glypican 3 et glutamine synthétase en cas de doute diagnostique sur un carcinome hépatocellulaire est recommandé.

## 5. Informations minimales pour présenter un dossier de carcinome hépatocellulaire en RCP

- Données sociodémographiques.
- Comorbidités, évaluation de l'hypertension portale (plaquettes ; endoscopie digestive haute ; gradient porto-sus-hépatique si disponible).
- Etiologie de la cirrhose, sevrage alcool.
- Test non invasif d'évaluation de la fibrose en l'absence de signe de cirrhose évident.
- Index OMS.
- Evaluation de la fonction hépatique : **Score de Child-Pugh** (et score de MELD).
- Résultats et iconographie de l'ensemble des examens d'imagerie disponibles et en particulier de l'imagerie diagnostique initiale avant tout traitement.
- Anato-pathologie du foie tumoral et non tumoral (si disponible).
- Dosage de l'AFP.
- Lors d'une présentation en RCP, il est nécessaire :
  - d'avoir évalué l'état et la fonction du foie non tumoral
  - d'avoir la certitude (ou au moins une forte probabilité) du diagnostic de CHC
  - d'avoir évalué l'extension tumorale
  - d'avoir recherché les signes de mauvais pronostic : extension vasculaire locale ; forme infiltrante de la tumeur ; AFP >400 ng/mL ou évolution rapide (critères d'imagerie et AFP).

## 6. Classifications

### 6.1. Score de Child-Pugh

Points par critère	1	2	3	Grade
Encéphalopathie	0	confusion	coma	<b>Grade A : 5-6 points</b> <b>Grade B : 7-9 points</b> <b>Grade C : 10-15 points</b>
Ascite	0	discrète	abondante	
Albuminémie (g/L)	>35	28-35	<28	
Bilirubinémie (mg/L)	<20	20-30	>30	
Taux de prothrombine (%)	>50	40-50	<40	

## 6.2. Stades BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer)

STADE	OMS	Morphologie tumorale	Fonction hépatique
Stade très précoce	0	Unique, <2 cm	Pas d'HTP, bilirubinémie N
Stades précoces	A1	Unique, <5 cm	Pas d'HTP, bilirubinémie N
	A2	Unique, <5 cm	HTP, bilirubinémie N
	A3	Unique, <5 cm	HTP, hyperbilirubinémie
	A4	3 lésions, <3 cm	Child-Pugh A-B
Stade intermédiaire	B	Multinodulaire	Child-Pugh A-B
Stade évolué	C	Invasion vasculaire, métastases	Child-Pugh A-B
Stade terminal	D	Indifférente	Child-Pugh C

Stades 0, A et B : tous les critères doivent être remplis ; Stades C et D : un seul critère suffit.

## 6.3. Score de MELD

- Formule :
  - MELD Score =  $(0,957 \times \ln(\text{Créatinine}) + 0,378 \times \ln(\text{Bilirubine}) + 1,120 \times \ln(\text{INR}) + 0,643) \times 10$
- Site de calcul : <http://www.mdcalc.com/meld-score-model-for-end-stage-liver-disease-12-and-older/>

## 6.4. Score AFP

Critères	Points
<b>Diamètre (cm)</b>	
≤ 3	0
3-6	1
>6	4
<b>Nombre de nodules</b>	
1-3	0
≥ 4	2
<b>AFP (µg/L)</b>	
≤ 100	0
100-1 000	2
>1 000	3

- La transplantation hépatique donne les meilleurs résultats lorsque le score AFP est inférieur ou égal à 2 au moment de la transplantation
  - Si le score est >2 sans possibilité de traitement de downstaging, la transplantation n'est pas à envisager.
  - Les modalités actuelles d'attribution des greffons impliquent un risque accru de sortie de liste en cas de considération des facteurs statiques de taille et de nombre seul pour l'inscription (Brusset B, Cancers, 2021).
  - Le moment du bilan pré-greffe et de l'inscription doit donc être discuté systématiquement avec un centre de greffe chez un patient transplantable.

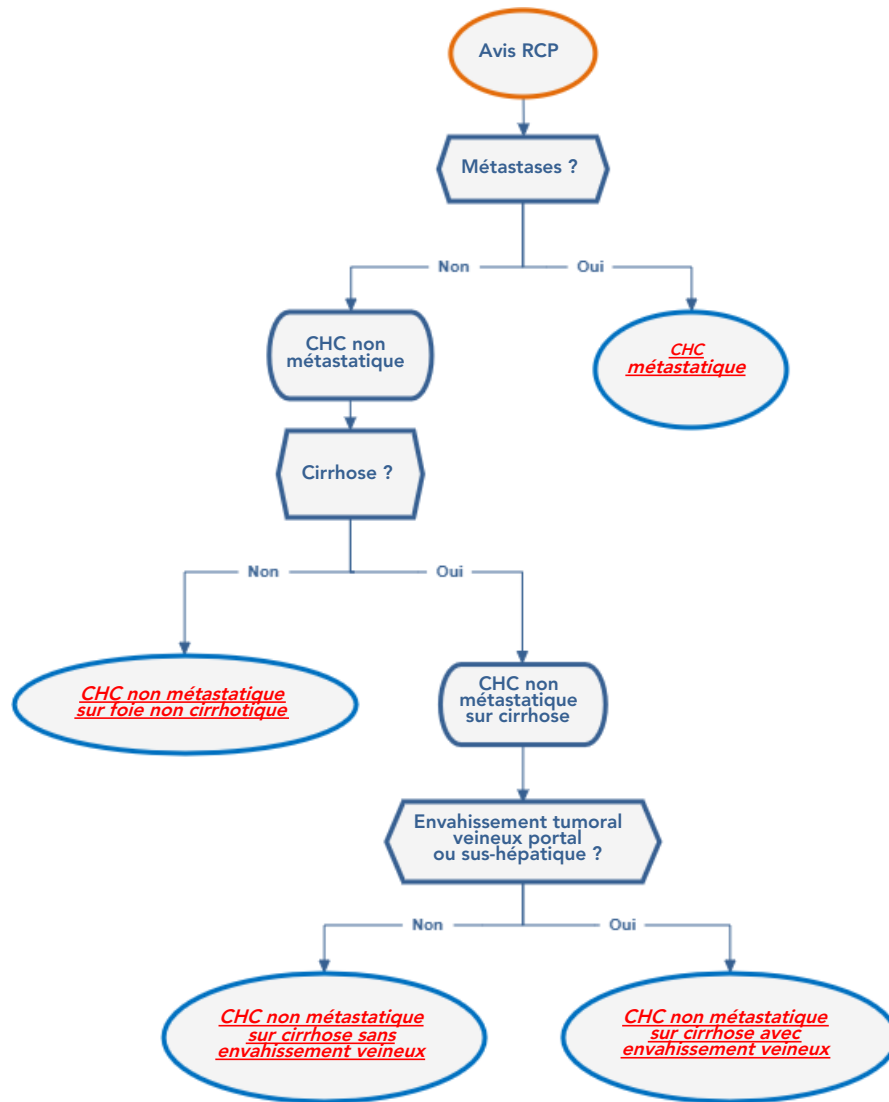
## 6.5. Score PAGE-B

Développé à partir d'une cohorte de 1815 patients caucasiens VHB+ non cirrhotiques (Papatheodoridis, 2016)

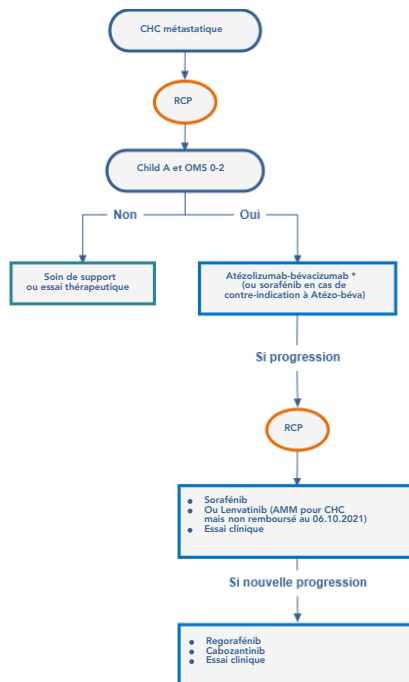
Paramètre	Points	
Sexe	Femme	0
	Homme	6
Âge (ans)	16-29	0
	30-39	2
	40-49	4
	50-59	6
	60-69	8
	≥ 70	10
Plaquettes (/mm <sup>3</sup> )	≥ 200 000	0
	100-200 000	6
	<100 000	9

- Score ≤ 9 -> Risque de CHC à 5 ans : 0 %
- Score 10-17 -> Risque de CHC à 5 ans : 3 %
- Score ≥ 18 -> Risque de CHC à 5 ans : 17 %
- Donc surveillance recommandée quand Score ≥ 10

## 7. Caractéristiques du CHC définissant la stratégie thérapeutique



## 8. Carcinome hépatocellulaire métastatique (BCLC stade C)



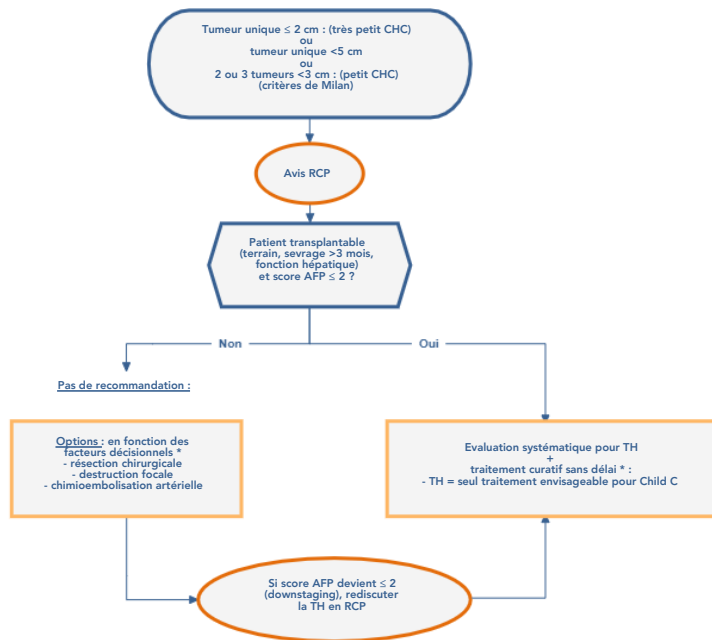
\* Une FOGD datant de moins de 6 mois doit être faite à la recherche de varices œsophagiennes (sauf si déjà connues et bénéficiant d'une prophylaxie primaire de rupture de varice).  
En cas de varices de grande taille (grade 2-3), une prophylaxie primaire doit être instaurée : bêta-bloquants ou ligature.  
L'antécédent de rupture de varice œsophagienne n'est pas une contre-indication à l'instauration de bévacizumab si une prophylaxie secondaire est bien menée (bêta-bloquants au long cours et LVO itératives avec contrôle annuel).

## 9. Carcinome hépatocellulaire non métastatique sur cirrhose

- On distingue 3 situations dans les CHC sur cirrhose :

- Très petit (1 lésion unique  $\leq 2$  cm diamètre, = TNM1) et petit CHC (1 tumeur unique de diamètre maximal 5 cm ou 3 tumeurs maximum d'un diamètre maximal de 3 cm) (sans envahissement veineux visible à l'imagerie)
- CHC évolué (sans envahissement veineux) : Tumeur unique  $>5$  cm ou plus de 3 tumeurs
- CHC avec envahissement veineux.

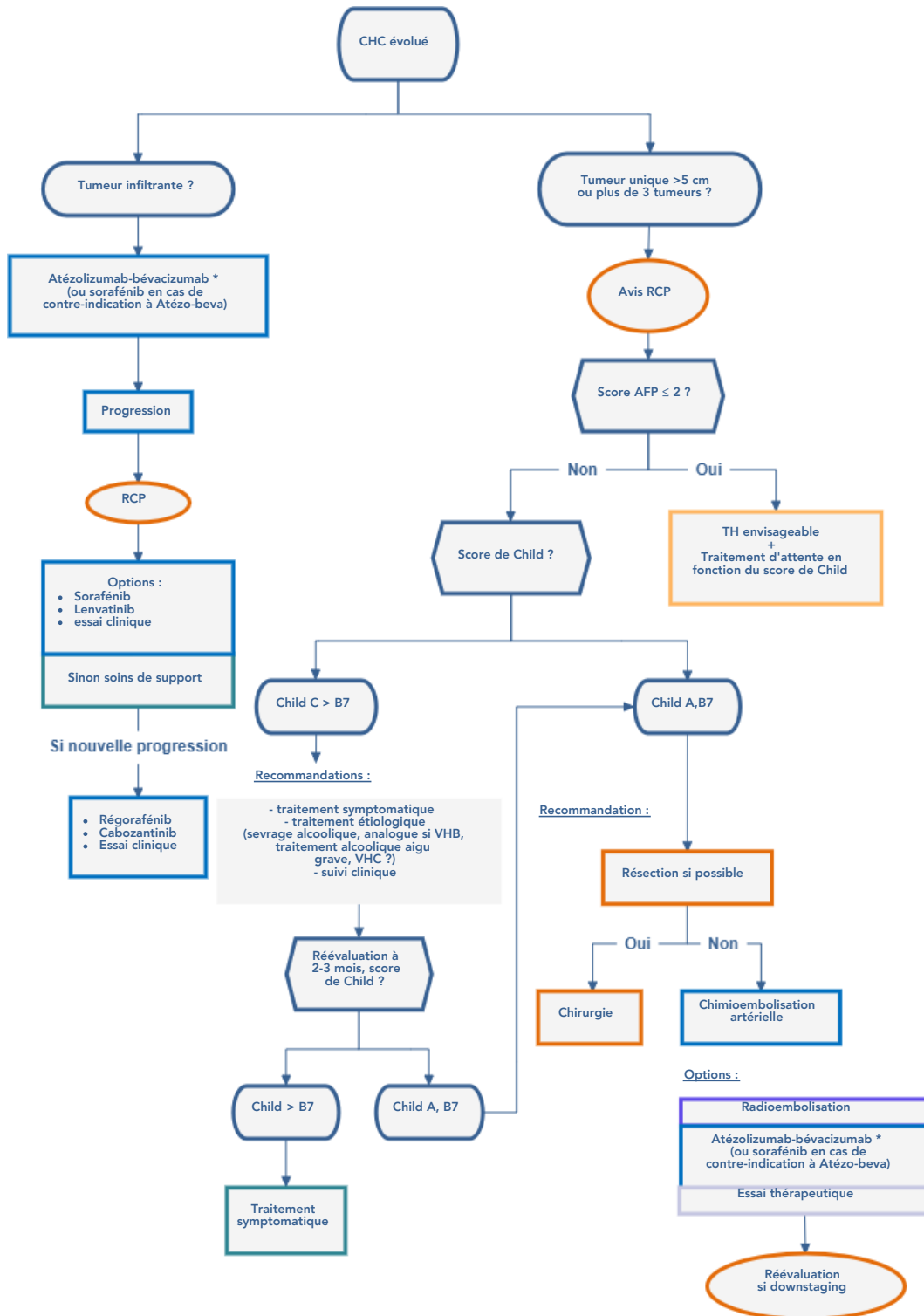
### 9.1. Très petit (1 lésion unique $\leq 2$ cm diamètre = TNM1) et petit CHC (1 tumeur unique de diamètre maximal 5 cm ou 3 tumeurs maximum d'un diamètre maximal de 3 cm) (absence de métastase, sans envahissement veineux) : stade très précoce BCLC 0 et précoce BCLC A



\* Si une TH est indiquée, le traitement d'attente peut être réalisé après une surveillance armée une fois que le CHC est de stade T2 (stratégie wait and ablate ; Mehta N, Liver Transplant, 2016)

- Tout CHC non métastatique doit être discuté en RCP en présence d'un chirurgien hépatique.
- Les résultats de la résection chirurgicale et de la destruction percutanée sont équivalents pour les tumeurs uniques de moins de 2 cm.
- Le traitement de référence pour la destruction focale est la radiofréquence ou micro-onde.
- Les facteurs décisionnels en vue d'une résection chirurgicale sont :
  - l'opérabilité du patient (statut général du patient et ATCD (diabète))
  - la fonction hépatique (Score de Child, Meld)
  - l'activité de la cirrhose (transaminases)
  - le degré d'HTP (taux de plaquettes)
  - les signes endoscopiques et radiologiques
  - $\pm$  mesure du gradient de pression porto-cave
  - l'étendue de la résection (nombre de tumeurs, taille et siège de la ou des tumeurs)
  - le volume et la fonction du futur foie restant (volumétrie, clairance au vert d'indocyanine ou scintigraphie hépatique).
- Les patients éligibles à une transplantation hépatique doivent être adressés au plus tôt dans un centre de transplantation. En concertation avec le centre de transplantation, un bilan prégreffe et/ou un traitement d'attente pourront être réalisés sans délai.
- La radiothérapie stéréotaxique peut être proposée en alternative à la radiofréquence.
- Le traitement du CHC ne doit pas occulter le traitement curatif et/ou préventif des autres complications de la cirrhose et le traitement étiologique de l'hépatopathie lorsque disponible.

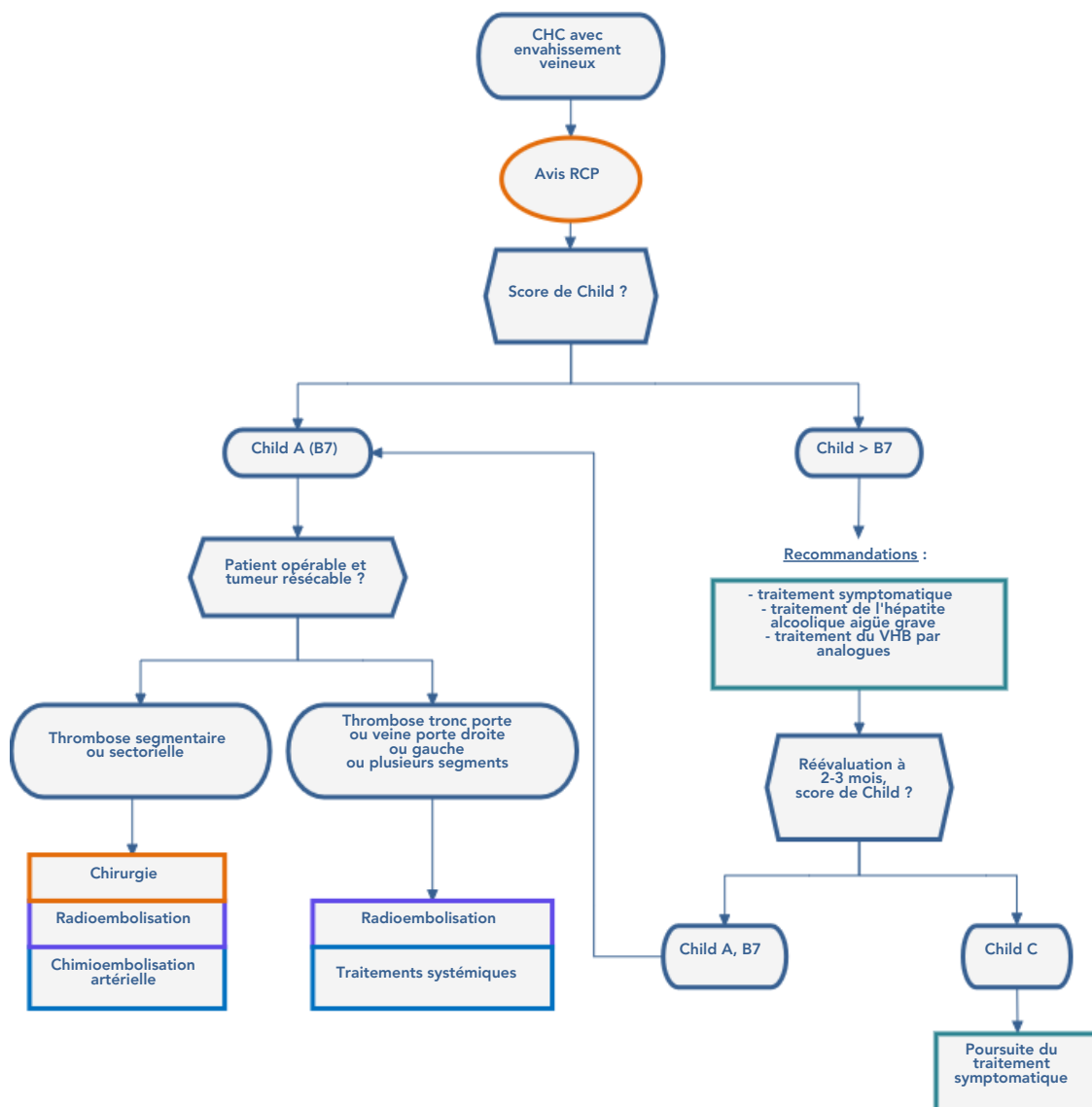
## 9.2. CHC évolué (absence de métastase, sans envahissement veineux)



\* Une FOGD datant de moins de 6 mois doit être faite à la recherche de varices œsophagiennes (sauf si déjà connues et bénéficiant d'une prophylaxie primaire de rupture de varice). En cas de varices de grande taille (grade 2-3), une prophylaxie primaire doit être instaurée : bêta-bloquants ou ligature. L'antécédent de rupture de varice œsophagienne n'est pas une contre-indication à l'instauration de bévacizumab si une prophylaxie secondaire est bien menée (bêta-bloquants au long cours et LVO itératives avec contrôle annuel).

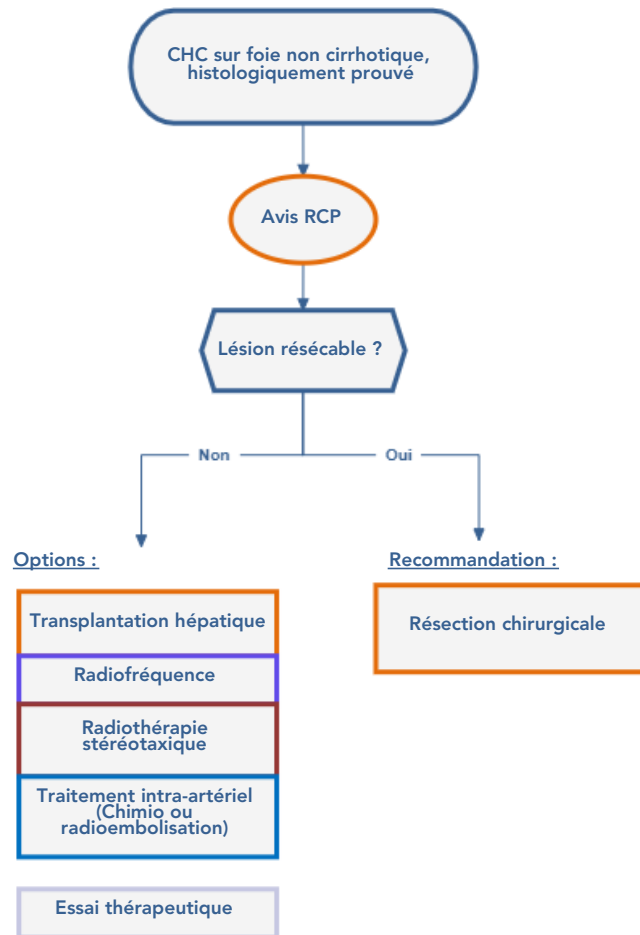


### 9.3. CHC sur cirrhose avec envahissement veineux (sans métastase)



## 10. Carcinome hépatocellulaire sur foie non cirrhotique

- En l'absence de cirrhose, les critères diagnostiques radiologiques de Barcelone ne s'appliquent pas.
- Une biopsie doit être réalisée de façon systématique en foie tumoral et non tumoral.



## 11. Traitement adjuvant

- Aucun traitement adjuvant n'a fait preuve de son efficacité.
- Privilégier l'inclusion des patients dans les essais thérapeutiques.

## 12. Surveillance

- La surveillance après traitement du CHC doit faire appel aux critères radiologiques d'évaluation de la réponse adaptés au traitement mis en œuvre et doit faire l'objet d'une nouvelle discussion en RCP.

### 12.1. Après transplantation hépatique :

- Suivre les recommandations du centre de transplantation, adaptées selon score RETREAT (Mehta, 2020)

### 12.2. Après résection curative (chirurgicale, traitement percutané) :

- IRM 6 à 8 semaines puis examen clinique, AFP et imagerie (TDM-TAP ou IRM en alternance) tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans.

### 12.3. Après radioembolisation ou radiothérapie stéréotaxique :

- IRM hépatique et TDM-TAP avec injection à 3 mois puis tous les 3 à 6 mois évaluée selon les critères mRecist.

### 12.4. Après chimioembolisation artérielle :

- TDM-TAP avec et sans injection (si chimioembolisation lipiodolée, inutile si chimioembolisation par microbilles chargées) couplée à une IRM avec injection à 1 mois (critères mRecist).
- L'utilisation de nouveaux scores d'évaluation de la réponse à la chimioembolisation (score ART, score ABCR) peut constituer une aide à la décision de poursuivre ou d'interrompre le traitement (avis RCP).

## 13. Thérapies ciblées

### 13.1. Traitements de première ligne :

#### 13.1.1. Association atézolizumab-bévacizumab

L'association a obtenu une AMM, en France, en 2021, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur uniquement chez les patients avec :

- Une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A)
- Un score ECOG 0 ou 1
- Et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements
- Ainsi qu'une FODG de moins de 6 mois devant un risque accru de saignement par hypertension portale sous bévacizumab (11 % vs 2 % de saignement par rupture de varices œsophagiennes).

Un bilan endoscopique est indispensable avant mise en route du traitement et un traitement préventif de rupture des varices doit être instauré si nécessaire.

**Atézolizumab 1200 mg toutes les 3 semaines (immunothérapie anti-PDL 1) associé au bévacizumab 15 mg/kg toutes les 3 semaines (anticorps monoclonal ciblant le VEGF).**

L'association montre un bénéfice significatif en survie globale (19,2 vs 13,4 mois, HR 0,66,  $p < 0,0009$ ), en survie sans progression (6,9 contre 4,3 mois, HR 0,65,  $p = 0,0001$ ), en taux de réponse selon RECIST 1.1 (30 % vs 11 %).

A la lumière de ces résultats, cette combinaison est maintenant la référence pour le traitement de première ligne du CHC avancé.

#### 13.1.2. Inhibiteurs de la tyrosine kinase

- **Sorafénib :**

Traitement palliatif du CHC non éligible pour un traitement spécifique (TH, résection chirurgicale, destruction percutanée, CE) ou en récidive après traitement spécifique, chez les malades en état général conservé (OMS 0 à 2) et Child-Pugh inférieur à B7.

Chez ces patients, la décision de traitement par sorafénib doit être prise après discussion du rapport bénéfice / risque en tenant compte de l'état général du patient et des comorbidités.

Des effets indésirables sévères (grade  $\geq 3$ ) ont été observés chez 8 % des malades traités (diarrhée et syndrome mains-pieds) (Llovet, 2008).

**La posologie de Nexavar® est de deux comprimés, deux fois par jour, sans aliment ou avec un repas à faible teneur en graisses.**

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le rapport effets bénéfiques-effets indésirables est favorable pour le patient. Pour contrôler les effets indésirables, le traitement peut être temporairement interrompu ou la dose peut être réduite.

- **Lenvatinib :**

Le lenvatinib (un inhibiteur des récepteurs 1 à 3 du VEGF, des récepteurs 1 à 4 du FGF, du récepteur  $\alpha$  du PDGF, de RET et de KIT) a montré une efficacité équivalente au sorafénib (Kudo, 2018).

Les effets indésirables les plus courants pour le lenvatinib sont l'hypertension artérielle (42 %), la diarrhée (39 %), la diminution de l'appétit (34 %), la perte de poids (31 %) et la fatigue (30 %).

Le lenvatinib est donc une alternative au sorafénib en traitement de première ligne.

## 13.2. Traitements de seconde ligne :

Plusieurs essais cliniques de phase II et III ont évalué l'intérêt d'un traitement de seconde ligne après échec (ou intolérance) du sorafénib.

Ces études ont testé - contre placebo - des inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant les voies du VEGF, de l'EGF et c-met, des anticorps monoclonaux (anti-VEGF) et des immunothérapies. Aucune donnée post atézolizumab-bévacizumab n'est disponible.

A ce jour, quatre études de phase III sont positives après échec (progression ou intolérance) du sorafénib :

- **Régorafénib**

**Dose de 160 mg/jour trois semaines sur quatre, chez des patients CHILD A après progression sous sorafénib.**

Les principaux effets indésirables sont représentés par l'hypertension artérielle, le syndrome pied-main et la diarrhée.

Le régorafénib est donc un traitement validé de seconde ligne après échec du sorafénib chez des patients ayant une fonction hépatique préservée (CHILD A) et sans intolérance préalable au sorafénib.

- **Cabozantinib**

Pour les patients en bon état (PS 0-1), présentant une fonction hépatique préservée (CHILD A) et un échec (progression ou intolérance) sous sorafénib.

Les principaux effets indésirables sont représentés par le syndrome pied-main, la diarrhée, l'hypertension artérielle et l'asthénie.

Le cabozantinib peut donc être utilisé en traitement de seconde ligne après échec du sorafénib (progression ou intolérance).

## 14. Essais cliniques



- La liste des essais en cours dans l'inter-région est disponible dans le Registre Hector : <http://hector-essais-cliniques.fr/>
- Les praticiens sont invités à prendre contact avec le coordonnateur régional de la référence, la RCP de recours CHC ou leur CHU de référence pour prendre connaissance des essais cliniques disponibles.
- **IMbrave050** : Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert évaluant l'atézolizumab (anticorps anti-PD-L1) en association au bévacizumab versus la surveillance active comme traitement adjuvant chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire à haut risque de récurrence après résection chirurgicale ou ablation
  - Statut : Ouvert (31-12-2019 - 16-07-2027)
  - Promoteur : Hoffmann-La Roche

## 15. Bibliographie

- EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2018 Jul;69(1):182-23
- Finn S, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382(20):1894—905.
- Finn R, Qin S, Ikeda M, Galle P, Ducreux M et al. Mbrave150 : Updated overall survival (OS) data from a global, randomized, open-label phase III study of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *Journal of Clinical Oncology* 39, no. 3\_suppl (January 20, 2021) 267-267.
- Heimbach J, Kulik LM, Finn R et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2018; 67 : 358-80
- 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.* 2018;391(10126):1163-1173.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378-390.
- Mehta N, Bhangui P, Yao FY, Mazzaferro V, Toso C, Akamatsu N, Durand F, Ijzermans J, Polak W, Zheng S, Roberts JP, Sapisochin G, Hibi T, Kwan NM, Ghobrial M, SoinA. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Working Group Report from the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. *Transplantation.* 2020 Jun;104(6):1136-1142
- Mitchell DG, Bruix J, Sherman M, Sirlin CB. LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System): summary, discussion, and consensus of the LI-RADS Management Working Group and future directions. *Hepatology.* 2015 ;61:1056-65
- Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol.* 2016;64(4):800-806.
- Thésaurus national de la cancérologie digestive. *Chapitre 7 : carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie) - MAJ du 03/06/2021*
- Vogel A, Cervantes A, Chau I, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* Jan 31.(2019)