

ĐIỀU TRỊ CHUYỂN ĐỔI TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN GIAI ĐOẠN TIẾN TRIỂN: NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

Phạm Duy Mạnh^{1,2}, Trịnh Lê Huy^{1,2}, Nguyễn Văn Hùng², Trần Đình Anh², Phan Văn Linh², Phan Khánh Toàn^{1,2}

¹Bộ môn Ung Thư, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội, Việt Nam.

²Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội, Việt Nam.

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Liệu pháp miễn dịch kết hợp Atezolizumab–Bevacizumab (AB) đã mở ra hướng điều trị mới cho ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) giai đoạn tiến triển BCLC C. Bệnh nhân đạt được đáp ứng với điều trị toàn thân có cơ hội được điều trị tại chỗ với mục tiêu triệt căn hơn.

Trường hợp bệnh: Báo cáo trình bày một trường hợp bệnh nhân nam 70 tuổi, UTBMTBG BCLC C với huyết khối tĩnh mạch cửa, gánh nặng u lớn, không phù hợp điều trị TACE ban đầu. Sau 10 chu kỳ AB, kích thước khối u giảm rõ, huyết khối thu nhỏ, cho phép thực hiện “điều trị chuyển đổi” với TACE siêu chọn lọc. Sau nút mạch, các chỉ điểm u tiếp tục giảm, chức năng gan ổn định, và bệnh nhân đang tiếp tục liệu trình phối hợp AB và TACE.

Kết luận: Trường hợp này minh họa rõ tính khả thi, hiệu quả và an toàn của chiến lược “điều trị chuyển đổi” - từ điều trị toàn thân sang can thiệp tại chỗ - giúp mở rộng cửa sổ điều trị và kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân UTBMTBG giai đoạn tiến triển.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào gan, điều trị chuyển đổi, atezolizumab-bevacizumab.

ABSTRACT

CONVERSION THERAPY IN ADVANCED - STAGE HEPATOCELLULAR CARCINOMA: A CASE REPORT

Phạm Duy Mạnh^{1,2}, Trịnh Lê Huy^{1,2}, Nguyễn Văn Hùng², Trần Đình Anh², Phan Văn Linh², Phan Khánh Toàn^{1,2}

Background: The combination immunotherapy of Atezolizumab–Bevacizumab (AB) has introduced a new treatment approach for advanced-stage hepatocellular carcinoma (HCC) classified as BCLC stage C. Patients who respond to systemic therapy may become eligible for locoregional treatments with a curative intent.

Case report: This report describes a case of a 70-year-old male patient with BCLC stage C HCC, presenting with portal vein thrombosis and a large tumor burden, initially deemed unsuitable for TACE. After 10 cycles of AB therapy, the tumor size and thrombus were significantly reduced, enabling a “conversion therapy” using superselective TACE. Following embolization, tumor markers continued to decline, liver function remained stable, and the patient is currently continuing on a combined regimen of AB and TACE.

Conclusion: This case clearly illustrates the feasibility, efficacy, and safety of a “conversion therapy” strategy - from systemic therapy to locoregional intervention - helping to expand the therapeutic window and prolong survival in patients with advanced-stage HCC.

Keywords: hepatocellular carcinoma, conversion therapy, atezolizumab-bevacizumab.

Ngày nhận bài: 06/7/2025. Ngày chỉnh sửa: 04/8/2025. Chấp thuận đăng: 09/8/2025

Tác giả liên hệ: Phạm Duy Mạnh. Email: phamduymanh@hmu.edu.vn. ĐT: 0384516266

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

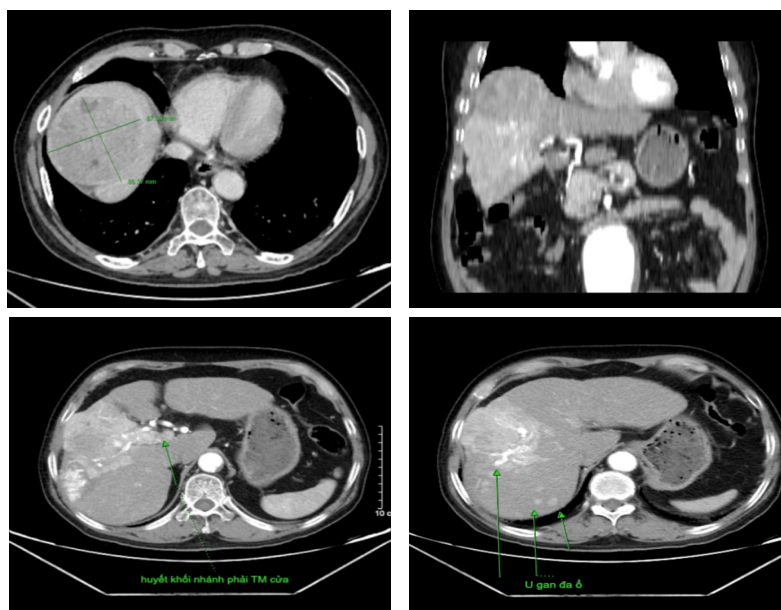
Trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) giai đoạn BCLC C khi u đã xâm lấn mạch máu lớn hoặc di căn ngoài gan, liệu pháp toàn thân bước đầu với phác đồ bộ đôi chứa thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch đã trở thành điều trị tiêu chuẩn sau kết quả 3 nghiên cứu IMbrave150, HIMALAYA và Checkmate 9DW [1]. Tuy đạt được bước tiến lớn so với điều trị tiêu chuẩn trước đó là Sorafenib hay Lenvatinib, trung vị sống thêm của các bệnh nhân trong các nghiên cứu trên hiện chỉ dao động khoảng từ 16 đến 24 tháng. Kết quả này đặt ra xu hướng “điều trị chuyển đổi” - phối hợp thêm các điều trị tại chỗ khi bệnh nhân đạt được đáp ứng với điều trị toàn thân, giúp tăng tỉ lệ đáp ứng, kéo dài thời gian kiểm soát bệnh và tăng cơ hội kéo dài thời gian sống thêm cho người bệnh [2]. Tại Việt Nam, theo hiểu biết của chúng tôi, hiện đã có dữ liệu từ nghiên cứu đời thực về hiệu quả chung của phác đồ Atezolizumab và Bevacizumab (AB) trên nhóm đối tượng bệnh nhân UTBMTBG giai đoạn BCLC B/C, tuy nhiên chưa có báo cáo cụ thể về hiệu quả của “điều trị chuyển đổi” trong giai đoạn tiến triển BCLC C [3]. Vì vậy, chúng tôi tiến hành báo cáo ca lâm sàng về “điều trị chuyển đổi” trong ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn tiến triển nhằm chứng minh tính khả thi, hiệu quả và an toàn của chiến lược này.

II. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nam, 70 tuổi, tiền sử viêm gan B 20 năm, Gout, rối loạn lipid máu 10 năm, khám định

kì tại phòng khám ngoại trú chuyên khoa truyền nhiễm, có chỉ định điều trị Technofovir. Tháng 5/2023, bệnh nhân đi khám tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội ghi nhận hạ phân thùy VIII có khối kích thước 40x31mm, ngấm thuốc mạnh thì động mạch, thải thuốc thì tĩnh mạch, bờ đều ranh giới rõ (LIRADS 5); ngoài ra hạ phân thùy V có nốt thải thuốc thì tĩnh mạch đường kính 18mm, ranh giới rõ (LIRADS 3), AFP 4.1 ng/mL, PIVKAI 218 mAU/mL. Bệnh nhân được sinh thiết gan dưới siêu âm do chưa đủ tiêu chuẩn chẩn đoán của Bộ Y Tế - kết quả: mô gan thoái hóa, viêm mạn tính. Bệnh nhân được tư vấn sinh thiết lần hai tuy nhiên bệnh nhân không đồng ý và không đi khám lại.

Tháng 9/2024, bệnh nhân tái khám, lâm sàng không đau bụng, không có triệu chứng cơ năng khác. Xét nghiệm vi tính ổ bụng có tiêm ghi nhận nhu mô gan phải có nhiều khối, lớn nhất kích thước 87x86mm, các khối lớn phân bố sát bao gan. Tổn thương xâm lấn gây tắc hoàn toàn nhánh phân thùy trước tĩnh mạch cửa. Chỉ điểm u: AFP 1014 ng/mL, AFP-L3 12,3%, PIVKAI - 19347 mAU/mL. Xét nghiệm đánh giá chức năng gan Child Pugh A. Các xét nghiệm khác không ghi nhận di căn xa. Nội soi thực quản ghi nhận giãn tĩnh mạch thực quản độ II - bệnh nhân được điều trị Propranolol 20 mg/ngày. Chẩn đoán tại thời điểm này: Ung thư biểu mô tế bào gan BCLC C - huyết khối nhánh phân thùy trước tĩnh mạch cửa - Xơ gan Child Pugh A - Viêm gan B - Giãn tĩnh mạch thực quản độ II/ Gout - Rối loạn lipid máu.



Hình 1: CLVT ổ bụng có tiêm tại thời điểm trước điều trị

Điều trị chuyên đổi trong ung thư biểu mô tế bào gan...

Bệnh nhân được điều trị phác đồ Atezolizumab 1200 mg - Bevacizumab 15 mg/kg, mỗi 3 tuần, bắt đầu vào 21/09/2024. Đánh giá sau 3 chu kỳ, AFP: 2783 ng/mL, PIVKAI 34612 mAu/mL. CT ổ bụng (25/11/2024): kích thước các khối u gan tăng nhẹ, khối lớn nhất 94x88 mm, tuy nhiên phần ngấm thuốc có giảm và không xuất hiện tổn thương mới (đánh giá bệnh ổn định theo theo tiêu chuẩn RECIST và mRECIST).



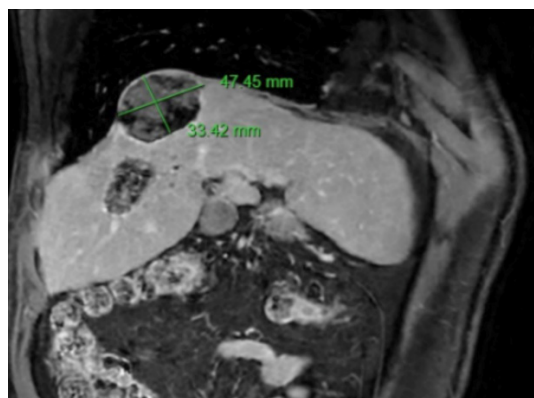
Hình 2: Kết quả CLVT ổ bụng sau 3 chu kỳ

Bệnh nhân xuất hiện chảy máu mũi độ I sau 3 chu kỳ, điều trị nội khoa ổn định, tiếp tục điều trị Bevacizumab đúng chu kỳ. Sau 5 chu kỳ (08/01/2025): AFP: 1753, PIVKAI: 7464, MRI tăng bụng: các khối giảm nhẹ kích thước, khối lớn nhất 83x75 mm.

Sau 7 chu kỳ (04/03/2025): AFP 2673 - PIVKAI 2165, hình ảnh CT ổ bụng: các khối lớn giảm kích thước, kích thước lớn nhất 51 x 58 mm, các khối nhỏ không ngấm thuốc. Bệnh nhân tiếp tục xuất hiện chảy máu mũi độ I, điều trị nội khoa ổn định.

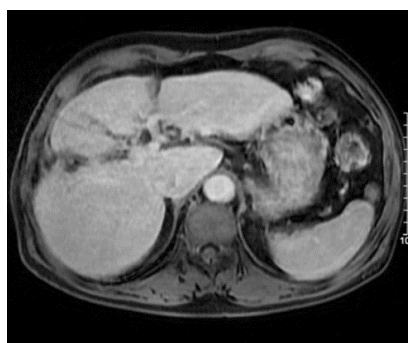
Đánh giá sau 3 tuần từ ngày kết thúc 10 chu kỳ (13/05/2025): AFP: 5360 - PIVKAI 3885; MRI tăng bụng ghi nhận nhu mô gan phải có 2 khối lớn

kích thước lần lượt là 47 x 33mm và 33 x 22mm, sau tiêm ngấm thuốc kém, có phần hoại tử trung tâm. Nhu mô gan còn lại có các nốt kém ngấm thuốc thì động mạch rải rác, đường kính < 10mm. Tĩnh mạch cửa không giãn, huyết khối nhánh trước tĩnh mạch cửa phải, hiện nhánh này teo nhỏ, huyết khối ngấm thuốc kém. Bệnh nhân đạt được đáp ứng bán phần theo cả tiêu chuẩn RECIST 1.1 và mRECIST.

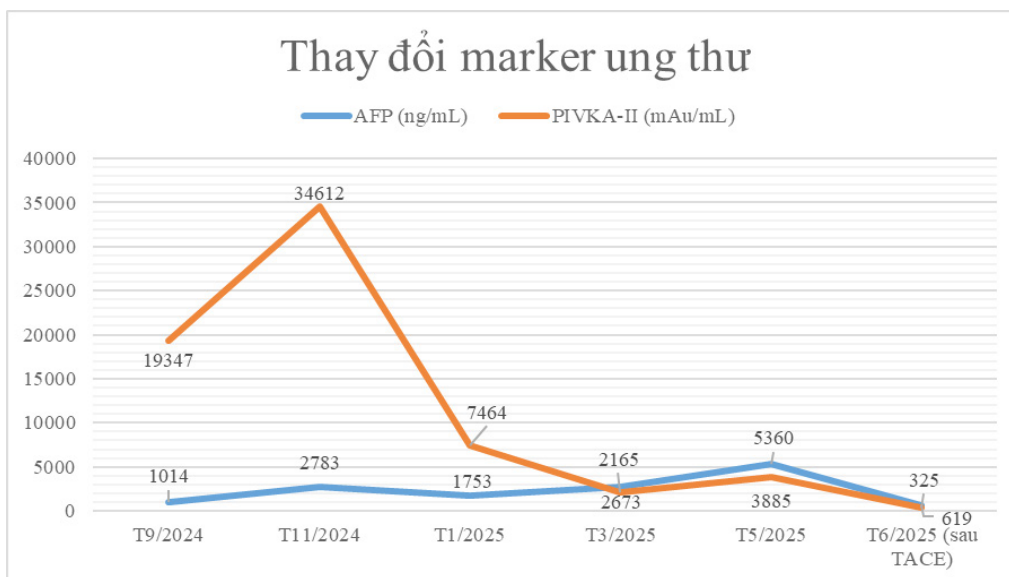


Hình 3: U gan thu nhỏ sau 10 chu kỳ Atezolizuma-Bevacizumab

Bệnh nhân được hội chẩn tiểu ban, quyết định nút hóa chất động mạch gan (TACE) (27/5). Bệnh nhân đã được điều trị AB chu kỳ 11 trong thời gian đợi TACE (13/05). Sau nút mạch BN xuất hiện tăng men gan thoáng qua, tuy nhiên chức năng gan bảo tồn Child-Pugh A trong suốt quá trình điều trị. Bệnh nhân tiếp tục điều trị Atezolizumab chu kỳ 12 theo đúng chu kỳ sau TACE 1 tuần (03/06/2025). Bevacizumab không được điều trị trong chu kỳ này để tránh nguy cơ chảy máu và suy gan sau TACE. Đánh giá sau nút mạch 1 tháng (24/06/2025): các khối u giảm nhẹ kích thước, còn ngấm phần nhỏ ngấm thuốc ngoại vi. AFP 619 - PIVKAI 325 - bệnh nhân được điều trị tiếp AB chu kỳ 13, hiện đang đợi TACE lần 2.



Hình 4: U gan thu nhỏ, ngấm thuốc ngoại vi sau 12 chu kỳ AB và TACE 1 đợt



Biểu đồ 1: Thay đổi marker ung thư trong quá trình điều trị

III. BÀN LUẬN

Tại Việt Nam, phác đồ AB đã được sử dụng từ năm 2020 với kết quả khả quan khi đạt được trung vị PFS là 5 tháng và trung vị OS là 15,5 tháng [3]. Kết quả sống thêm trong nghiên cứu đời thực ở Việt Nam thấp hơn kết quả trong nghiên cứu IMbrave150 (mPFS là 6,8 tháng và mOS là 19,2 tháng), tuy nhiên tỉ lệ đáp ứng khách quan lại cao hơn so với nghiên cứu IMbrave150 (35,6% so với 29,8%) [3, 4]. Kết quả này cho thấy trong thực hành lâm sàng cần tối ưu hóa các điều trị bước hai sau khi bệnh tiến triển hoặc cần phối hợp thêm các “điều trị chuyển đổi” sau khi bệnh nhân đạt được đáp ứng ban đầu.

Khái niệm “điều trị chuyển đổi” sau khi sử dụng AB (ABC conversion) được tác giả Kudo và cộng sự công bố năm 2023 sau nghiên cứu trên 110 bệnh nhân UTBMTBG BCLC B, Child-Pugh A, không thể phẫu thuật và không phù hợp với TACE về mặt ung thư học [5]. Các bệnh nhân được điều trị bước một bằng AB tại 7 trung tâm ở Nhật Bản. Kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (CR) đạt 35% (38 bệnh nhân) sau thời gian theo dõi trung vị 21,2 tháng. Trong số này, 35 bệnh nhân đạt CR nhờ “điều trị chuyển đổi” mang mục đích triệt căn, bao gồm phẫu thuật (7 bệnh nhân), đốt u tại chỗ (13 bệnh nhân) và TACE siêu chọn lọc (15 bệnh nhân), đặc biệt có 3 bệnh nhân đạt CR chỉ với AB đơn thuần. Đáng chú ý, 25 bệnh nhân đạt được trạng thái ngừng

thuốc hoàn toàn (drug-free) sau khi đạt CR, chiếm khoảng 23% tổng số bệnh nhân. PFS chưa đạt được tại thời điểm công bố nghiên cứu và chỉ có 3 trường hợp tái phát sau khi đã đạt CR, trong khi không ghi nhận trường hợp tử vong nào ở nhóm bệnh nhân đạt CR. Chức năng gan được đánh giá qua chỉ số ALBI không bị suy giảm sau phẫu thuật hoặc điều trị tại chỗ. Như vậy, phối hợp giữa điều trị toàn thân và điều trị tại chỗ trong UTBMTG là một chiến lược hiệu quả và an toàn khi chức năng gan của người bệnh còn tốt.

Từ kết quả nghiên cứu này, các dữ liệu từ các nghiên cứu đời thực tiếp tục được báo cáo, mở rộng thêm trên nhóm đối tượng bệnh nhân giai đoạn tiến triển BCLC C. Trong nghiên cứu của Tomomari và cộng sự, 12 bệnh nhân trong tổng số 244 bệnh nhân (4,9%) có thể tiến hành “điều trị chuyển đổi”, trong đó có một bệnh nhân BCLC C [2]. Tỉ lệ chuyển đổi này thấp hơn trong nghiên cứu của tác giả Kudo và cộng sự, do nghiên cứu của Tomomari chỉ “điều trị chuyển đổi” khi bệnh nhân hạ được giai đoạn từ BCLC B hoặc C xuống giai đoạn BCLC A hoặc 0, và chỉ sử dụng phẫu thuật hoặc đốt u tại chỗ để điều trị chuyển đổi, không sử dụng TACE siêu chọn lọc. Tuy nhiên, chiến lược tiếp cận và kết quả nghiên cứu này đã chỉ ra chiến lược “điều trị chuyển đổi” phù hợp với thực tiễn lâm sàng và nên được đặt ra ở các bệnh nhân UTBMTBG, đặc biệt là bệnh nhân

Điều trị chuyển đổi trong ung thư biểu mô tế bào gan...

giai đoạn BCLC C khi phù hợp, giúp mở ra cơ hội kéo dài thời gian sống thêm cho người bệnh. Dữ liệu về tính an toàn của TACE trong UTBMTBG gan BCLC C có huyết khối tĩnh mạch cửa đã được đánh giá trong phân tích tổng hợp từ 13 nghiên cứu với tổng cộng 1933 bệnh nhân. Phân tích ghi nhận trung vị OS là 8 tháng (khoảng tin cậy 95%: 5 - 15 tháng). Đáng chú ý, chỉ 1% bệnh nhân có biến chứng suy gan và 18% gặp các biến chứng khác sau nút mạch. Bệnh nhân có huyết khối thân chung tĩnh mạch cửa có tiên lượng sống kém hơn so với bệnh nhân có huyết khối các phân nhánh xa hơn ($p < 0,001$), nhưng tỷ lệ đáp ứng theo tiêu chuẩn mRECIST lại tương đương nhau (14% so với 16%, $p = 0,238$). Nghiên cứu đưa ra kết luận TACE là thủ thuật an toàn và không nên là chống chỉ định tuyệt đối đối với bệnh nhân có huyết khối tĩnh mạch cửa [6].

Xuất phát từ các dữ liệu trên, trong thực hành điều trị hiện tại trên nhóm bệnh nhân UTBMTBG BCLC C tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, chúng tôi luôn lựa chọn phác đồ bộ đôi chứa thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (AB hoặc phác đồ STRIDE) khi bệnh nhân không có các chống chỉ định với các phác đồ và điều kiện kinh tế cho phép, và luôn cân nhắc “điều trị chuyển đổi” khi đạt được đáp ứng. Ca lâm sàng trong báo cáo đã minh họa hướng tiếp cận này của chúng tôi. Bệnh nhân nam, 70 tuổi, chẩn đoán UTBMTBG giai đoạn tiến triển BCLC C với huyết khối nhánh phải tĩnh mạch cửa phát triển trên nền Xơ gan - Viêm gan B mạn tính. Tại thời điểm ban đầu, bệnh nhân không phù hợp với TACE do đã có huyết khối tĩnh mạch cửa và gánh nặng u gan vượt quá tiêu chuẩn “up-to-seven” [7]. Tuy nhiên, sau khi điều trị bằng AB, bệnh nhân có đáp ứng rõ rệt: Sau 10 chu kỳ, kích thước khối u lớn nhất giảm từ 87x86 mm (Tháng 9/2024) xuống còn 47x33 mm (tháng 5/2025), các khối u nhỏ ngấm thuốc mạnh đa ổ trong gan phải không còn ngấm thuốc, huyết khối nhánh phải TM cửa cũng thu nhỏ đáng kể. Sự thu nhỏ gánh nặng u và huyết khối tĩnh mạch cửa này đã cho phép chuyển đổi sang TACE - một phương pháp không phù hợp tại thời điểm khởi trị do hiệu quả nút mạch hạn chế và nguy cơ suy gan cao sau nút mạch. Tính an toàn về kết hợp giữa TACE và phác đồ chứa Bevacizumab cũng đã được đề cập đến trong thiết kế nghiên cứu EMERALD-1 với khoảng cách giữa

TACE và điều trị Bevacizumab là 14 ngày [8]. Kết quả sau TACE lần 1, các khối u gan tiếp tục giảm nhẹ kích thước và chỉ còn phần ngấm thuốc nhỏ ngoại vi. Sau quá trình điều trị, AFP giảm từ 5360 ng/mL từ thời điểm cao nhất xuống còn 619 ng/mL và PIVKAI giảm từ 34612 mAU/mL còn 325 mAU/mL. Bệnh nhân dung nạp tốt sau nút mạch, chỉ ghi nhận tình trạng tăng men gan thoáng qua sau can thiệp và kiểm soát tốt với điều trị nội khoa, chức năng gan ổn định Child Pugh A. Bệnh nhân hiện đang tiếp tục điều trị AB 13 chu kỳ và đang đợi lịch hẹn nút mạch lần 2. Nhìn chung trong cả quá trình điều trị, bệnh nhân không ghi nhận biến cố bất lợi với Atezolizumab, huyết áp được kiểm soát tốt, chỉ ghi nhận hai đợt chảy máu mũi trong quá trình sử dụng Bevacizumab và đều được kiểm soát tốt, không cần tạm dừng điều trị Bevacizumab.

Đáng chú ý, chỉ điểm u AFP dao động và có 2 đợt tăng cao vào tháng 11/2024 (sau 3 chu kỳ Atezo-Beva) và vào tháng 5/2025 (sau 10 chu kỳ Atezo-Beva), sau các đợt tăng này AFP lại giảm trở lại. Tuy nhiên, trong tất cả các đợt đánh giá bằng CT/MRI, hình ảnh u gan luôn ở mức ổn định (sau 3 chu kỳ) và đáp ứng bán phần (sau các chu kỳ tiếp theo) theo tiêu chuẩn RECIST/mRECIST. Vì vậy, bên cạnh sự thay đổi động học của các chỉ điểm u và triệu chứng lâm sàng của người bệnh, kết quả đáp ứng trên hình ảnh CT/MRI nên là yếu tố then chốt để quyết định tiếp tục hoặc chuyển phác đồ điều trị.

Báo cáo của chúng tôi hiện còn hạn chế ở tính chất đơn lẻ của trường hợp bệnh, chưa có khả năng khái quát được trong các trường hợp ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn tiến triển khác. Vì vậy, cần thêm các nghiên cứu lớn hơn, bắt đầu từ các báo cáo loạt ca bệnh để củng cố thêm chiến lược điều trị phối hợp này trên lâm sàng.

IV. KẾT LUẬN

Ca lâm sàng trong báo cáo của chúng tôi minh họa hướng tiếp cận mới trong kỷ nguyên điều trị toàn thân ung thư biểu mô tế bào gan với phác đồ chứa thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch. Điều trị khởi đầu bằng Atezolizumab phối hợp Bevacizumab nên được ưu tiên nhờ tỉ lệ đáp ứng cao và khả năng dung nạp tốt, qua đó mở ra thêm cơ hội “điều trị chuyển đổi”, với hi vọng kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ và cải thiện chất lượng cuộc sống của người bệnh.

Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu này tuân thủ các nguyên tắc đạo đức trong nghiên cứu y sinh học theo Tuyên ngôn Helsinki. Bệnh nhân đã được cung cấp đầy đủ thông tin và đồng ý cho sử dụng dữ liệu lâm sàng và hình ảnh trong báo cáo này. Danh tính của bệnh nhân được bảo mật tuyệt đối.

Xung đột lợi ích

Các tác giả khẳng định không có xung đột lợi ích tài chính hoặc cá nhân liên quan đến nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vogel A, Chan SL, Dawson LA, Kelley RK, Llovet JM, Meyer T, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2025; 36(5): 491-506.
2. Tomonari T, Tani J, Sato Y, Tanaka H, Tanaka T, Taniguchi T, et al. Clinical Features and Outcomes of Conversion Therapy in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(21).
3. Hoa NT, Thắng T, Thắng VH, Quế PT, Phương PT, Huy NV. Đánh giá kết quả điều trị phác đồ Atezolizumab kết hợp Bevacizumab trên ung thư biểu mô tế bào gan. 2024.
4. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2022; 76(4): 862-873.
5. Kudo M, Aoki T, Ueshima K, Tsuchiya K, Morita M, Chishina H, et al. Achievement of Complete Response and Drug-Free Status by Atezolizumab plus Bevacizumab Combined with or without Curative Conversion in Patients with Transarterial Chemoembolization - Unsuitable, Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Proof-Of-Concept Study. *Liver Cancer*. 2023; 12(4): 321-338.
6. Silva JP, Berger NG, Tsai S, Christians KK, Clarke CN, Mogal H, et al. Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2017; 19(8): 659-666.
7. Silk T, Silk M, Wu J. Up to seven criteria in selection of systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2022; 28(23): 2561-2568.
8. Sangro B, Kudo M, Erinjeri JP, Qin S, Ren Z, Chan SL, et al. Durvalumab with or without bevacizumab with transarterial chemoembolisation in hepatocellular carcinoma (EMERALD-1): a multiregional, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2025; 405(10474): 216-232.