

Systemová liečba hepatocelulárneho karcinómu

Systemic treatment for hepatocellular carcinoma

Tokarcík J.¹, Slížová D.², Andrašina I.³, Vaculová J.⁴

¹ IV. interná klinika LF UPJŠ a UN L. Pasteura, Košice, Slovenská republika

² Ústav anatómie, LF UK, Hradec Králové

³ Klinika rádioterapie a onkológie LF UPJŠ a VOÚ, Košice, Slovenská republika

⁴ Ústav patológie, LF OU a FNO, Ostrava

Súhrn

Východiská: Hepatocelulárny karcinóm (HCC) je jednou z najčastejších malignít s rastúcou incidenciou. Predstavuje približne 90 % primárnych karcinómov pečene a významný globálny zdravotný problém. Je celosvetovo 5. najčastejším ochorením a 3. najčastejšou príčinou úmrtia spomedzi onkologických ochorení. Výskyt HCC súvisí s faktormi životného prostredia, stravovacími návykmi a životným štýlom. Je častejší u mužov ako u žien. Najvyššia incidencia HCC je v juhovýchodnej Ázii, Číne, v štátoch západnej a centrálnej Afriky, u imigrantov z vysoko rizikových oblastí v USA. V Severnej Amerike, Európe a Japonsku je infekcia vírusom hepatitídy C jeho hlavným rizikovým faktorom spolu s užívaním alkoholu. Moderné liečebné metódy zlepšili výsledky liečby u pacientov s HCC. V prípade včasných štádií HCC je možná kuratívna liečba, chirurgická resekcia, transplantácia pečene a rádiofrekvenčná ablácia. Lokálna chemoterapia a cieleňá systémová liečba pri pokročilom ochorení HCC predĺžili prežívanie pacientov. **Cieľ:** Cieľom článku je priblížiť možnosti systémovej liečby HCC v 1. a 2. línii liečby. Sorafenib bol prvý liek schválený americkou Správou pre potraviny a lieky na liečbu pokročilého HCC a je štandardným liekom 1. línie. Prvou voľbou v 2. línii liečby pacientov s progredujúcim ochorením po liečbe sorafenibu je regorafenib. V súčasnosti je imunoterapia adekvátnou možnosťou liečby. Kabozantinib a ramucirumab predstavujú ďalšie možnosti liečby 2. línie.

Kľúčové slová

hepatocelulárny karcinóm – liečba – sorafenib – regorafenib – kabozantinib – ramucirumab

Summary

Background: Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common types of cancer with increasing incidence. It accounts for approximately 90% of primary liver cancers and it is a significant global health problem. Globally, it represents the 5th most common disease and it is considered to be the third most common cause of cancer related deaths. The occurrence of HCC is related to environmental factors, eating habits and lifestyle. It is more common in men than in women. The highest incidence of HCC is in Southeast Asia, China, West and Central Africa, and among immigrants from high-risk areas in the United States. In North America, Europe and Japan, hepatitis C virus infection is its major risk factor along with alcohol consumption. Modern therapeutic methods improved the results of the treatment in patients with HCC. In early stages of HCC, curative treatment, surgical resection, liver transplantation, and radiofrequency ablation are possible. In advanced disease, local chemotherapy and systemic targeted therapy have prolonged survival. **Purpose:** The aim of the article is to present the possibilities of systemic treatment of HCC in first and second lines of the treatment. Sorafenib was the first drug to be approved by the U. S. Food and Drug Administration for the treatment of advanced HCC and is a standard first-line drug. The first choice in the second line treatment of patients with progressive disease (after the treatment with sorafenib) is regorafenib. Nowadays, immunotherapy is also an adequate treatment option. Cabozantinib and ramucirumab represent additional treatment

Key words

hepatocellular carcinoma – treatment – sorafenib – regorafenib – cabozantinib – ramucirumab

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Ján Tokarcík
IV. interná klinika
LF UPJŠ a UN L. Pasteura
Rastislavova 43
040 01 Košice
Slovenská republika

Obdržané/Submitted: 12. 1. 2020

Prijaté/Accepted: 17. 3. 2020

doi: 10.14735/amko2020356

Úvod

Hepatocelulárny karcinóm (HCC) je agresívny zhubný nádor, ktorý najčastejšie vzniká v teréne chronických ochorení pečene. Výskyt ochorenia je častejší u mužov ako u žien. Medzi hlavné rizikové faktory patria cirhózy pečene všetkých etiológií, ale najmä na podklade chronickej hepatitídy B, C, alkoholová cirhóza, hemochromatóza, deficit alfa-1-antitrypsínu, neskorá kožná porfýria a nealkoholová steatohepatitída (NASH).

Liečebné možnosti sú limitované funkčnými rezervami pečene a určené podľa klasifikácie Child-Pugh (schéma 1) [1] na chirurgické postupy (resekcia, kryoablácia, transplantácia), lokálne ablatívne metódy (rádiofrekvenčná/mikrovlnná ablácia, transarteriálna embolizácia, externá rádioterapia) a systémovú liečbu (chemoterapia, cielená liečba, imunoterapia).

Jediné dostupné možnosti liečby pacientov v pokročilom štádiu ochorenia sú lokálne ablatívne metódy a systémová terapia. Podľa štandardných liečebných odporúčaní sú na systémovú liečbu zaradení pacienti so symptomatickým ochorením, zníženým výkonnostným stavom, s prítomnou makrovaskulárnou inváziou a extrahepatálnymi metastázami. Medián celkového prežívania (ove-

rall survival – OS) bez liečby je približne 7 mesiacov [18]. HCC patrí medzi chemorezistentné nádory a do objavenia sa sorafenibu v roku 2007 nebol pre liečbu tohto nádoru jednoznačne určený štandardný liečebný režim.

Prvá línia liečby HCC

Sorafenib

Sorafenib je multikinazový inhibítor, ktorý inhibuje viaceré signálne dráhy v tumorigenéze HCC. Medzi ne patria receptory pre vaskulárny endotelový rastový faktor (VEGF) a doštičkový rastový faktor (PDGF), ktoré sa podieľajú na angiogenéze HCC. Súčasne inhibuje proliferáciu nádorovej bunky potlačením aktivity RAF kinázy. Sorafenib u pacientov s pokročilým HCC spôsobí pokles α -fetoproteínu (AFP) a pomeru neutrofilov a lymfocytov. Skorý pokles AFP je možným prediktorom dobrej liečebnej odpovede. Na druhej strane pacienti s včasnou kožnou toxicitou, gastrointestinálnou toxicitou ako aj artériovou hypertenziou môžu mať z liečby menší prospech. Včasná kožná toxicita [2] a artériová hypertenzia sú negatívne prognostické faktory, pacienti majú kratšie OS v porovnaní s tými, ktorí uvedené prejavy toxicity nemajú.

Llovet et al predniesli výsledky klinickej štúdie fázy III (SHARP) v roku 2007 na výročnej konferencii Americkej spoločnosti klinickej onkológie, v ktorej hodnotili účinnosť sorafenibu v liečbe pokročilého metastatického HCC v porovnaní s placebom [3,4]. Do štúdie bolo zaradených 602 pacientov, z toho 299 bolo randomizovaných na liečbu sorafenibom v dávke 400 mg 2x denne a 303 na podávanie placebo. Medián celkového prežívania sa výrazne predĺžil v porovnaní 10,9 vs. 7,9 mesiaca. Medián času do progresie bol pri liečbe sorafenibom 5,5 mesiaca a pri placebe 2,8 mesiaca. Najčastejšími prejavmi toxicity grade 3/4 pri liečbe sorafenibom v porovnaní s placebom boli hnačka (8 vs. 2 %), hand-foot syndróm (postihnutie kože na plantárnych častiach dolných končatín a palmárnych častiach horných končatín – 8 vs. 1 %), únava (4 vs. 4 %) a krvácanie (1 vs. 1 %).

Štúdia bola ukončená po plánovanej predbežnej analýze OS, ktoré prekročilo hranice preddefinovanej účinnosti. Táto analýza prežívania ukázala štatisticky významnú prevahu sorafenibu nad placebom pre celkové prežívanie (HR 0,69; p = 0,00058).

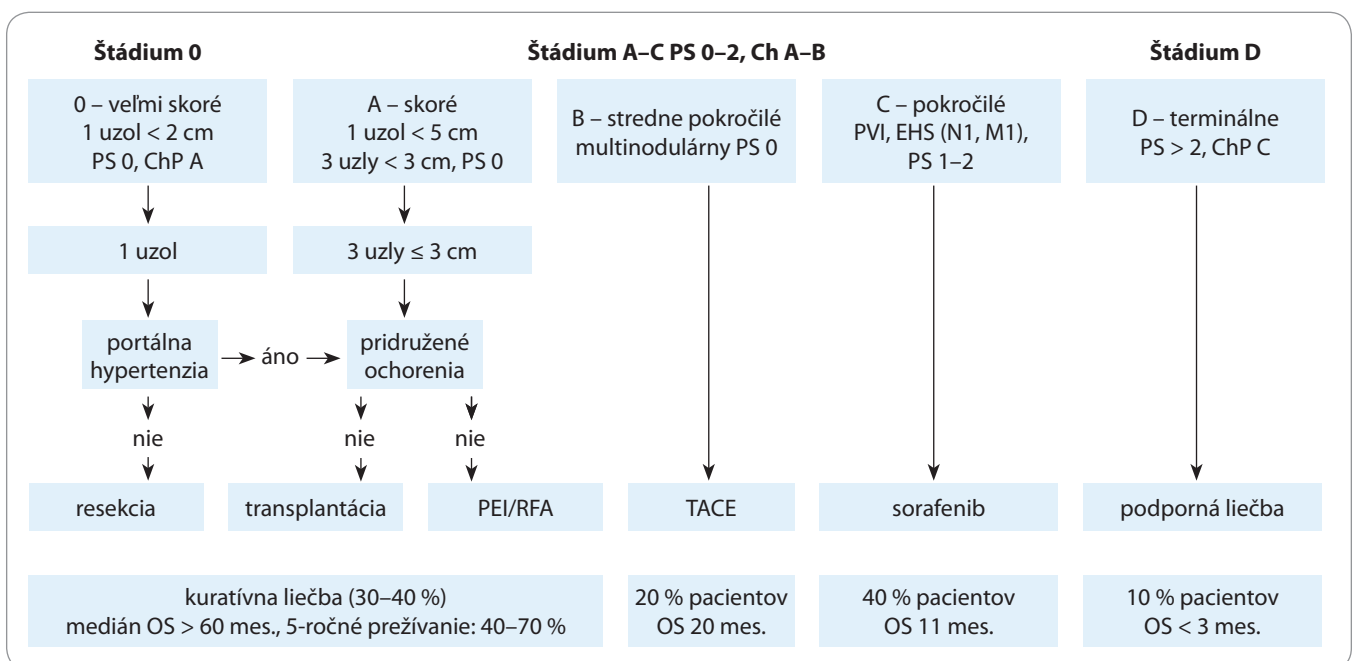


Schéma 1. Klasifikácia hepatocelulárneho karcinómu podľa Barcelonskej škály (upravené podľa Llovet et al) [1].
EHS – extrahepatálne šírenie, PEI – perkutánna etanolová injekcia, PS – výkonnostný stav, PVI – invázia do portálnej vény, RFA – rádiofrekvenčná ablácia, TACE – transarteriálna chemoembolizácia

V Ázijsko-pacifickej štúdií (Asia-Pacific trial) s podobnou formou bolo 226 pacientov s HCC randomizovaných na liečbu sorafenibom v dávke 400 mg 2x denne alebo na podávanie placebo [5]. Pacienti liečení sorafenibom dosiahli dlhší medián celkového prežívania v porovnaní s pacientmi na placebo (6,5 vs. 4,2 mesiaca; HR 0,68; $p = 0,014$) a mali dlhší medián času do progresie (2,8 vs. 1,4 mesiaca) [6]. Sorafenib sa stal prvým liekom v terapii HCC, ktorý predlžoval prežívanie pacientov s týmto ochorením pri dobrej znášanlivosti (7–9). Na základe uvedených výsledkov je odporúčaný ako štandard 1. línie systémovej terapie pokročilého HCC [10].

Ďalej sa budeme zaoberať porovnávacou štúdiou, ktorá sa zamerala na porovnanie OS u pacientov liečených lenvatinibom oproti sorafenibu ako liečby 1. línie pre neresekovateľný HCC.

Lenvatinib

Lenvatinib je perorálny multikinázový inhibítor angiogenézy, ktorý je zameraný proti receptoru vaskulárneho endotelového rastového faktora (VEGFR1–3), receptoru fibroblastového rastového faktora (FGFR1–4), receptoru pre rastový faktor odvodený z krvných doštičiek (PDGFRa), RET a KIT [11,12]. Pôsobí selektívne priamo antiproliferatívne na hepatocelulárne bunkové línie v závislosti od aktivovanej signalizácie FGFR, čo sa pripisuje inhibícii signalizácie FGFR pôsobením lenvatinibu.

S primárnym cieľom dosiahnutia noninferiority lenvatinibu oproti sorafenibu boli publikované výsledky z klinickej štúdie fázy III REFLECT u pacientov s pokročilým HCC.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo OS, merané od dátumu randomizácie do dátumu úmrtia z akejkoľvek príčiny. Analýza účinnosti sa riadila zásadou zámeru liečiť a do analýzy bezpečnosti boli zahrnutí iba pacienti, ktorí boli liečení. Marža bezcennosti bola stanovená na 1,8 [13].

V období od 1. marca 2013 do 30. júla 2015 bolo prijatých 1 492 pacientov. Vhodných 954 pacientov bolo náhodne rozdelených k užívaniu lenvatinibu ($n = 478$) alebo sorafenibu ($n = 476$).

Medián doby prežitia na lenvatinibu 13,6 mesiaca (95% CI 12,1–14,9) nebol nižší ako u sorafenibu (12,3 mesiaca, 10,4–13,9); pomer rizika 0,92; 95% CI 0,79–1,66), ktoré spĺňajú kritériá pre nepatrnosť. Najčastejšie nežiadúce účinky akéhokoľvek stupňa boli artériová hypertenzia (42 %), hnačka (39 %), znížená chuť do jedla (34 %) a znížená hmotnosť (31 %) u lenvatinibu, a palmárno-plantárna erytrodysestézia (52 %), hnačka (46 %), artériová hypertenzia (30 %) a znížená chuť do jedla (27 %) pre sorafenib [14].

Liečba lenvatinibom je odporúčaná v závislosti od zdravotníckej politiky štátu.

Druhá línia liečby HCC Regorafenib

V roku 2016 v Barcelone boli predstavené výsledky štúdie fázy III RESORCE s regorafenibom [6]. Regorafenib je perorálna látka s protinádorovým účinkom, ktorá účinne blokuje niekoľko proteínkináz, vrátane kináz podieľajúcich sa na angiogenéze nádoru (VEGFR1, -2, -3, TIE2), na onkogenéze (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF V600E), metastázach (VEGFR, receptor pre PDGF – PDGFR a receptor pre fibroblastový rastový faktor – FGFR) a imunitu tumoru [15–17]. Regorafenib inhibuje zmutovaný KIT - hlavný faktor onkogenézy gastrointestinálnych stromálnych nádorov, čím blokuje bujnenie nádorových buniek. V predklinických štúdiách sa preukázalo, že regorafenib má silný protinádorový účinok na široké spektrum modelov nádorov, vrátane modelov gastrointestinálneho stromálneho nádoru a hepatocelulárneho nádoru, ktorý je pravdepodobne sprostredkovaný jeho antiangiogénnymi a antiproliferatívnymi účinkami. Regorafenib redukoval hladinu makrofágov spojených s nádorom a preukázal *in vivo* antimetastatický účinok. Hlavné metabolity pozorované u ľudí (M-2 a M-5) v porovnaní s regorafenibom vykazovali v *in vitro* a *in vivo* modeloch podobnú účinnosť [18].

Do klinickej štúdie RESORCE bolo zaradených 152 centier z 21 krajín. Bolo v nej randomizovaných 573 pacientov v pomere 2 : 1 (379 na regorafenib a 194 na placebo). Pacienti boli vhodní pre zara-

denie do klinického hodnotenia ak mali rádiologicky potvrdenú progresiu ochorenia počas liečby sorafenibom a mali stav pečene triedy A Child-Pugha.

Pacienti, ktorí natrvalo ukončili liečbu sorafenibom z dôvodu toxicity, alebo ktorí tolerovali menej ako 400 mg sorafenibu 1x denne, boli vyradení zo štúdie. Randomizácia sa vykonala počas 10 týždňov po poslednej liečbe sorafenibom. Pacienti pokračovali v liečbe regorafenibom do klinickej alebo rádiologickej progresie alebo do neprijateľnej toxicity. Po progresii mohli pacienti pokračovať v liečbe regorafenibom po zväžení testujúceho [19].

Liečba regorafenibom s najlepšou podpornou liečbou viedla k štatisticky významnému zlepšeniu OS v porovnaní s placebom s najlepšou podpornou liečbou s pomerom rizík 0,624 (95% CI 0,498–0,782; $p = 0,000017$), stratifikovaným log rank testom a mediánom OS 10,6 vs. 7,8 mesiaca [8].

Aktualizovaná analýza celkového prežívania v štúdií RESORCE potvrdila výsledky primárnej analýzy celkového prežívania, ktorá ukázala, že regorafenib je účinnou možnosťou liečby pacientov s neresekovateľným HCC, ktorí boli predtým liečení sorafenibom. Benefit liečby regorafenibom na OS bol potvrdený pri sledovaní (follow-up) 30 mesiacov s mediánom OS 10,7 mesiaca u pacientov liečených regorafenibom vs. 7,9 mesiaca u pacientov v skupine s placebom (HR 0,61 95% CI 0,50–0,75; $p < 0,0001$) [6]. Medián trvania liečby bol dlhší v skupine pacientov liečených regorafenibom v porovnaní so skupinou s placebom: 3,6 vs. 1,9 mesiaca [20].

Výsledky sekundárnych koncových ukazovateľov účinnosti v klinickej štúdií RESORCE potvrdili účinnosť regorafenibu v 2. línii liečby HCC. Medián prežívania bez progresie dosiahol u pacientov liečených regorafenibom hodnotu 3,1 (95% CI 2,8–4,2) vs. 1,5 mesiaca u pacientov užívajúcich placebo (1,4–1,6), pričom liečba s regorafenibom znížila riziko progresie alebo smrti o 54 %. Čas do progresie ochorenia bol v skupine pacientov liečených regorafenibom 3,2 (95% CI 2,9–4,2) vs. 1,5 mesiaca v skupine pacientov užívajúcich placebo (1,4–1,6). Miera ob-

jektívnej odpovede na liečbu bola v skupine pacientov liečených regorafenibom 11 vs. 4 % v skupine pacientov užívajúcich placebo ($p = 0,0047$). Kontrola ochorenia sa dosiahla u 65 % pacientov liečených regorafenibom u 36 % pacientov v skupine s placebom ($p < 0,0001$) [20].

Európska lieková agentúra schválila v EÚ používanie regorafenibu v indikácii HCC 2. augusta 2017. Liečba regorafenibom je zahrnutá do odporúčania Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) pre liečbu HCC a podľa National Comprehensive Cancer Network (NCCN) je indikovaná u pacientov s HCC, u ktorých bola zaznamenaná progresia ochorenia pri liečbe sorafenibom [21,22].

Nivolumab

Imunitná tolerancia v HCC nádoroch zahŕňa potlačenie myeloidu, upreguláciu dráhy programovanej smrti (PD-1) a indukciu alebo nábor T-regulačných buniek. Pacienti, ktorých nádory mali lepšiu infiltráciu T-buniek, mali dlhšie prežívanie a nižšie riziko recidívy [23,24]. Humánna monoklonálna protilátka imunoglobulín G4 (IgG4), ktorá sa viaže na PD-1 receptor a blokuje jeho interakciu s ligandom PD-1 (PD-L1) a ligandom PD-2 (PD-L2), je registrovaná v Európe ako liečba 2. línie po predchádzajúcej chemoterapii.

Nivolumab, anti-PD-1 inhibítorová protilátka, pomáha obnoviť protinádorovú imunitnú odpoveď a preukázala prínos prežitia v niekoľkých typoch nádorov [3]. Štúdia CheckMate 040 fázy I/II hodnotila nivolumab u pacientov s histologicky potvrdeným pokročilým HCC (Child-Pugh A až B7) [25]. Primárnymi cieľovými bodmi boli bezpečnosť a znášanlivosť vo fáze zvyšovania dávky fázy I ($n = 48$) a celková miera odpovedí (overall response rate – ORR) (podľa RECIST) vo fáze rozširovania dávky ($n = 214$).

Nivolumab preukázal zvláduteľný bezpečnostný profil. Vo fáze zvyšovania dávky 83 a 25 % pacientov hlásilo nežiaduce účinky súvisiace so študijnou liečbou (treatment-related adverse effects – TRAE) akéhokoľvek stupňa. Vo fáze rozšírenia dávky malo 19 % pacientov skúsenosti s TRAE stupňa 3/4 a 11 % pacientov prerušilo liečbu kvôli nežiadúcim

účinkom; medián prežívania bez progresie ochorenia (progression-free survival – PFS) bol 4,0 mesiaca (95% CI 2,9–5,4) [19]. Pri dlhšom sledovaní (medián 12,9 mesiaca) bola ORR hodnotená testujúcim 23 %, medián trvania odpovede (duration of response – DOR) nebol dosiahnutý a 12-mesačná miera OS bola (73 %) u pacientov bez predchádzajúcej liečby sorafenibom ($n = 80$) na kohorte s expanziou dávky. Medzi pacientmi so sorafenibom so zvyšujúcou sa dávkou ($n = 37$) a kohorty s expanziou dávky ($n = 145$) boli ORR hodnotené testujúcim 16 a 19 %; medián DOR bol 17 a 12 mesiacov a miera 12-mesačného OS bola 58 a 60 %, s dlhšou dobou sledovania [26]. Odpovede sa vyskytli bez ohľadu na etiológiu alebo expresiu PD-L1 [27]. Na základe dosiahnutých výsledkov štúdie bolo schválené použitie nivolumabu v USA.

Pembrolizumab

Liečba inhibítorom PD-1 pembrolizumabom predĺžila PFS a OS u pacientov s pokročilým HCC, ktorí boli predliečení sorafenibom. U 105 pacientov zaradených do otvorenej klinickej štúdie fázy II KEYNOTE-224 bola objektívna odpoveď s pembrolizumabom 16,3 % (95% CI 9,8–24,9 %) a jedna kompletná odpoveď (complete response – CR). Stredná hodnota PFS bola 4,8 mesiaca (95% CI 3,4–6,6) a medián OS nebol dosiahnutý. Šesťmesačné PFS a OS boli 43,1 a 77,9 %. Liečba pokračuje u 23 pacientov a monoterapia pembrolizumabom vykazuje veľmi impresívnu protinádorovú aktivitu, čo dokazuje miera odpovede (16,3 %), ale aj PFS u tejto populácie. Fáza III KEYNOTE-240 v súčasnosti posudzuje pembrolizumab u pacientov s predliečeným HCC s primárnym cieľom OS [27,28].

Kabozantinib

Kabozantinib je multikinázový inhibítor zameraný proti receptorom MET, AXL a VEGF, ktorý bol v štúdiu fázy II asociovaný s OS 11,5 mesiaca a ORR 5 % [29].

V štúdiu CELESTIAL bolo 707 pacientov randomizovaných v pomere 2 : 1 na skupinu kabozantinibu v dávke 60 mg denne ($n = 470$) alebo placebo ($n = 237$) [14–22]. Všetci pacienti mali

stav výkonnosti podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 alebo 1, skóre Child-Pugh A a ochorenie progredovalo na predchádzajúcej systémovej terapii pokročilého HCC, pričom 70 % dostalo len predchádzajúci sorafenib. Pacienti boli stratifikovaní na základe etiológie ochorenia, geografickej oblasti a prítomnosti extrahepatálneho rozšírenia (EHS) alebo makrovaskulárnej invázie (MVI) [30]. Celkovo bol priemerný vek 64 rokov a 82 % predstavovali muži. Východiskové etiológie obsahovali infekciu vírusom hepatitídy B (38 %) a infekciu vírusom hepatitídy C (24 %). Viac ako tri štvrtiny pacientov malo EHS (78 %) a MVI (30 %), pričom 27 % pacientov malo obe. Štvrtina pacientov bola zaradená do Ázie (25 %) a 27 % dostalo dve predchádzajúce systémove terapie. Pri kritériách RECIST bola miera objektívnej odpovede (ORR) 4 % s kabozantinibom v porovnaní s 0,4 % s placebom ($p = 0,0086$). Pri zaradení pacientov so stabilným ochorením bola miera kontroly ochorenia s inhibítorom multikinázy 64 % v porovnaní s 33 % v prípade placeba. V analýze podskupiny tých, ktorí dostali iba predchádzajúci sorafenib pre pokročilý HCC, bol medián OS s kabozantinibom 11,3 mesiaca v porovnaní so 7,2 mesiaca pri placebe (HR 0,70; 95% CI 0,55–0,88). Stredná hodnota PFS v tejto skupine bola 5,5 mesiaca (HR 0,40; 95% CI 0,32–0,50) v porovnaní s 1,9 mesiaca s placebom. Väčšina pacientov prerušila liečbu pre nežiaduce účinky s kabozantinibom (16 %) vs. placebo (3 %). Najčastejšie nežiaduce udalosti stupňa 3/4 s kabozantinibom vs. placebo boli palmárno-plantárna erytrodysestézia (17 vs. 0 %), arteriálna hypertenzia (16 vs. 2 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (12 vs. 7 %), únava (10 vs. 4 %) a hnačka (10 vs. 2 %) [31].

Podľa zistení zo štúdie liečba kabozantinibom zlepšila medián celkového prežívania (OS) o 2,2 mesiaca v porovnaní s placebom. V dvojito zaslepenej štúdiu bol medián celkového prežívania pri kabozantinibe 10,2 mesiaca v porovnaní s 8,0 mesiacmi v skupine s placebom, čo predstavuje 24% zníženie rizika úmrtia (HR 0,76; 95% CI 0,63–0,92; $p = 0,0049$). Stredné PFS s kabozantinibom bolo 5,2 mesiaca v porovnaní s 1,9 mesiaca

pri placebe, čo bolo 56% zníženie rizika progresie alebo úmrtia s cieľovou terapiou (HR 0,44; 95% CI 0,36–0,52; $p < 0,0001$).

Pacienti s pokročilým HCC a zvýšenými koncentraciami AFP majú zlú prognózu.

Kabozantinib bol v januári 2019 registrovaný americkým Úradom pre kontrolu potravín a liekov (FDA) ako liečba 2. línie pacientov s pokročilým HCC v štádiu Child-Pugh A.

Ramucirumab

Ramucirumab je IgG1 monoklonálna protilátka proti VEGFR-2 [32]. Jej efektívnosť bola skúmaná v randomizovanej štúdií fázy III REACH [15] v 92 nemocniciach, klinikách a lekárskech centrách v 20 krajinách. Pacienti boli vo veku 18 rokov a viac a mali histologicky alebo cytologicky potvrdený HCC alebo diagnostikovanú cirhózu s HCC, Barcelonská škála B alebo C, ochorenie pečene triedy A podľa Childa-Pugha, výkonnosť podľa ECOG 0 alebo 1, koncentrácie AFP 400 ng/ml alebo vyššie, a predtým dostávali sorafenib 1. línie [33,34]. Pacienti boli náhodne rozdelení v pomere 2 : 1. V období od 26. júla 2015 do 30. augusta 2017 bolo náhodne zaradených 292 pacientov, 197 do skupiny ramucirumab a 95 do skupiny placebo [35].

Štúdia nespĺňala primárny cieľový ukazovateľ a dosiahla len nevýznamné predĺženie prežívania o 1,2 mesiaca (9,2 vs. 7,6 mesiaca; HR 0,87; $p = 0,14$). V metaanalýze podskupín však pacienti s hodnotou AFP > 400 ng/ml dosiahli v skupine s ramucirumabom významne lepšie prežívanie ako placebo (7,8 vs. 4,2 mesiaca; HR 0,67; 95% CI 0,51–0,90).

V štúdií fázy III REACH-2 [22], kde boli randomizovaní pacienti s hodnotou AFP > 400 ng/ml, bol naplnený primárny cieľ zlepšenia prežívania (8,5 vs. 7,3 mesiaca, HR 0,71; $p = 0,0199$). Takisto dosiahol zlepšenie ORR (5 vs. 1 %) a vyššiu mieru kontroly ochorenia (60 vs. 39 %). Najčastejšie nežiaduce účinky grade 3/4 boli artériová hypertenzia (13 vs. 5 %) a hyponatriémia (6 vs. 0 %).

Ramucirumab bol registrovaný v máji 2019 FDA ako liečebná alternatíva 2. línie pokročilého HCC po predliečení sorafenibom.

Záver

HCC je heterogénne ochorenie. Napriek niekoľkým pokrokom v liečbe zostáva prognóza pacientov s HCC zlá, z dôvodu vysokej miery diagnózy v pokročilých štádiách. Výsledky liečby pacientov s týmto ochorením sú rozdielne, pretože aj napriek štandardným liečebným postupom sú ovplyvnené rozsahom ochorenia, komorbiditou pacienta, jeho vekom a výkonnostným stavom, ale aj stupňom funkčného ochorenia pečene. Niekoľko inhibítorov tyrozínkinázy (sorafenib, lenvatinib, kabozantinib a regorafenib), monoklonálna protilátka namierená proti receptoru vaskulárneho endotelového rastového faktora (ramucirumab) zlepšuje prežitie. Liečba má aj nepriaznivé účinky a má obmedzenú účinnosť, s častou primárnou alebo sekundárnou rezistenciou. Jedným z hlavných dôvodov je nedostatok spoľahlivých biomarkerov na predpovedanie odpovede na súčasné terapie. Lepšie porozumenie epistatických interakcií medzi mutovanými génmi môže pomôcť pri vývoji účinnejších terapií. Podrobnejšia charakterizácia nádorovej heterogenity pomocou vzoriek a prístupov môže poskytnúť nové poznatky o rezistencii na liečbu. V poslednom období boli uskutočnené viaceré randomizované kontrolné štúdie nových liekov v 2. línii (brivanib, everolimus, tivatinib), ktoré ale zlyhali v testovaní v 1. línii (brivanib, erlotinib, linifanib, sunitinib, FOLFOX).

V súčasnosti sa musí vyvinúť väčšie úsilie na vývoj nových relevantných modelov, najmä s ohľadom na mikroprostredie nádoru. Napriek významnému pokroku v liečbe HCC je dôležitá personalizácia medicíny. Manažment pacientov s HCC mal by byť komplexný a pri liečbe je potrebná multidisciplinárna spolupráca odborníkov z oblastí – onkológie, hepatológie, hepatálnej chirurgie, rádiológie a intervenčnej rádiológie.

U pacientov s etiológiou HCV a u pacientov so zachovanou funkciou pečene bez extrahepatálneho šírenia by sa mala uprednostniť liečba sorafenibom. Sorafenib je v súčasnosti jediný schválený liek v 1. línii terapie pre pokročilý HCC.

Levatinib môže byť použitý v 1. línii terapie u pacientov s etiológiou bez HCV s pokročilým HCC bez postihnúť žil alebo žľazových ciest a zvýšeným AFP po schválení liečby zdravotnou poisťovňou. Výsledky štúdií nežiadúcich účinkov, ktoré by viedli k prerušeniu liečby, sa javia u oboch podobne. V prípade neznášanlivosti sorafenibu pacienti môžu mať prospech z imunoterapie alebo kabozantinibu v závislosti od spektra nežiadúcich účinkov a od schválenia zdravotnou poisťovňou. Liečba regorafenibom v klinickej štúdií RESORCE viedla k štatisticky významnému zlepšeniu OS pacientov v porovnaní s placebom v 2. línii liečby HCC. Ďalšie možnosti liečby 2. línie predstavujú kabozantinib a ramucirumab.

Literatúra

- Llovet JM, Ducreux M. European Association for the Study of the Liver and European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56(4): 908–943. doi: 10.1016/j.jhep.2011.12.001.
- Otsuka T, Eguchi Y, Kawazoe S et al. Skin toxicities and survival in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Hepatol Res* 2012; 42(9): 879–886. doi: 10.1111/j.1872-034X.2012.00991.x.
- Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib improves survival in advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of a phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP trial). *J Clin Oncol* 2007; 25 (18 Suppl): LBA1.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359(4): 378–390. doi: 10.1056/NEJMoa0708857.
- Cheng AL, Guan Z, Chen Z et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma according to baseline status: subset analyses of the phase III Sorafenib Asia-Pacific trial. *Eur J Cancer* 2012; 48(10): 1452–1465. doi: 10.1016/j.ejca.2011.12.006.
- 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* 2017; 389(10064): 56–66. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9.
- Hollebecque A, Cattani S, Romano O et al. Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child-Pugh score. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(10): 1193–1201. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04860.x.
- Kim JE, Ryou B-Y, Ryu M-H et al. Sorafenib for hepatocellular carcinoma according to Child-Pugh class of liver function. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 68(5): 1285–1290. doi: 10.1007/s00280-011-1616-x.
- Marrero JA, Kudo M, Venook AP et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. *J Hepatol* 2016; 65(6): 1140–1147. doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.020.
- Šálek T. Regorafenib v liečbe pacientov s hepatocelulárnym karcinómom predliečených sorafenibom. *Farmakoterapia* 2017; 124–128.
- Matsui J, Funahashi Y, Uenaka T et al. Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231 via

inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase. *Clin Cancer Res* 2008; 14(17): 5459–5465. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5270.

12. Pörsök, Š, Pazderová, N, Zomborská et al. Systémová liečba pokročilého hepatocelulárneho karcinómu. *Onkologija* 2019; 14(6): 411–415.

13. Ikeda K, Kudo M, Kawazoe S et al. Phase 2 study of lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2017; 52(4): 512–519. doi: 10.1007/s00535-016-1263-4.

14. Kudo M, Finn RS, Qin S et al. Lenvatinib vs. sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391(10126): 1163–1173. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1.

15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gastric cancer. Version 2.2013. [online]. Available from: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/11/5/article-p531.xml>.

16. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012; 23(10): 2479–2516. doi: 10.1093/annonc/mds236.

17. Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2012; 17(1): 1–29. doi: 10.1007/s10147-011-0315-2.

18. Finn RS, Ryoo B-E, Merle P et al. Results of KEYNOTE-240: phase 3 study of pembrolizumab (Pembro) vs best supportive care (BSC) for second line therapy in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). [online]. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4004.

19. Finn RS, Merle P, Granito A et al. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: additional analyses from the phase III RES-

ORCE trial. *J Hepatol* 2018; 69(2): 353–358. doi: 10.1016/j.jhep.2018.04.010.

20. Nault JC. The end of almost 10 years of negative RCTs in advanced hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2017; 389(10064): 4–6. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32480-1.

21. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. [online]. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30010-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30010-2).

22. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hepatobiliary Cancers, Version 1.2018. [online]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19406039/>.

23. Kudo M. Immune checkpoint inhibition in hepatocellular carcinoma: basics and ongoing clinical trials. *Oncology* 2017; 92 (Suppl 1): 50–62. doi: 10.1159/000451016.

24. Pardee AD, Butterfield LH. Immunotherapy of hepatocellular carcinoma: unique challenges and clinical opportunities. *Oncoimmunology* 2012; 1(1): 48–55. doi: 10.4161/onci.1.1.18344.

25. 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* 2017; 389(10088): 2492–2502. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31046-2.

26. Sangro B, Melero I, Yau T et al. Nivolumab in sorafenib naive and experienced patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): survival, hepatic safety, and biomarker assessments in CheckMate 040. [online]. Available from: https://www.natap.org/2017/AASLD/AASLD_34.htm.

27. Crocenzi TS, El-Khoueiry AB, Yau TC et al. Nivolumab (nivo) in sorafenib (sor)-naive and -experienced pts with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CheckMate 040 study. [online]. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.4078.

28. Zhu AX, Finn RS, Edeline J et al. KEYNOTE-224 investigators. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial.

Lancet Oncol 2018; 19(7): 940–952. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30351-6.

29. Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16018. doi: 10.1038/nrdp.2016.18.

30. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379(1): 54–63. doi: 10.1056/NEJMoa1717002.

31. 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): 528–534. doi: 10.1093/annonc/mdw651.

32. Spratlin JL, Cohen RB, Eadens M et al. Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2. *J Clin Oncol* 2010; 28(5): 780–787. doi: 10.1200/JCO.2009.23.7537.

33. Zhu AX, Park JO, Ryoo BY et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(7): 859–870. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00050-9.

34. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(2): 282–296. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30937-9.

35. Zhu AX, Finn RS, Galle PR et al. Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib: patient reported outcome results across two phase III studies (REACH-2 and REACH). [online]. Available from: [https://www.annalsof-oncology.org/article/S0923-7534\(19\)49084-4/fulltext](https://www.annalsof-oncology.org/article/S0923-7534(19)49084-4/fulltext).

Pavel Šlampa a kol.



RADIČNÍ ONKOLOGIE

Pro postgraduální přípravu i každodenní praxi

■ Renata Belanová	■ David Dvořák	■ Lukáš Kryžbel	■ Josef Novotný	■ Roman Seif
■ Lukáš Bobek	■ Pavel Dvořák	■ Eva Kocmanová	■ Tomáš Novotný	■ Lucie Šimonová
■ Simona Botíková	■ Eva Dvořáková	■ Jiří Komínek	■ Anna Odložilíková	■ Gabriela Simonová
■ Tomáš Büchler	■ Radana Dymáková	■ Libor Komínek	■ Petr Pospíšil	■ Jakub Šlampa
■ Petr Burkoň	■ Jana Folberová	■ Jana Kovaříková	■ Denis Princ	■ Miroslav Šlavík
■ Jakub Cvek	■ Jan Gařčík	■ Pavel Krupa	■ Tomáš Procházka	■ Michaela Svajdlová
■ Diana Černáková	■ Jana Garčáková	■ Pavel Krýžďal	■ Vladimír Rač	■ Hana Tichá
■ Renata Červená	■ Lucie Hindáková	■ Martina Kubecová	■ Ondřej Slabý	■ Pavel Tošáň
■ Petr Čoupek	■ Petra Hübenarová	■ Aleš Kudláček	■ Marek Slávik	■ Milan Vošmik
■ Irena Čoupková	■ Ludmila Hynková	■ Radek Lakomý	■ Štěpánka Sovadinová	■ Miroslav Vrzal
■ Miláje Dolečková	■ Ivana Juríčková	■ Lucie Mariančíková	■ Tomáš Svoboda	■ Jana Zitterbartová
■ Martin Doleček	■ Veronika Justrová	■ Pavol Manula	■ Blanka Šyptáková	■ Zdeněk Zouf
■ Hana Dolečková	■ Tomáš Kaďa	■ Bohuslav Melichar	■ Jiří Sána	■ Mária Zvarková
■ Pavl Dubinský	■ Eva Kindlová	■ Radim Němeček	■ Jiří Sudo	

maxdorf | essenius