

# Současné možnosti léčby hepatocelulárního karcinomu

## Current treatment options for hepatocellular carcinoma

Kubala E.

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

### Souhrn

Hepatocelulární karcinom (HCC) zůstává závažným celosvětovým onemocněním. Jeho výskyt vzrůstá. Pro jednotlivá stadia byly vytvořeny standardní postupy. Složitost tohoto onemocnění ukazuje, že i výběr pacientů u stadia 0/A pro různé typy chirurgické léčby je velmi komplikovaný. Metodou léčby stadia B je především lokoregionální léčba, reprezentovaná transarteriální chemoembolizací (TACE) nebo transarteriální radioembolizací (TARE), radiofrekvenční ablace a další. Tyto metody přecházejí do nižších a vyšších stadií jako doplňková léčba. Lenvatinib může nahradit TACE se stejnou účinností v případech, kde nelze použít lokoregionální léčbu. U stadia C byl až do roku 2016 jedinou možností systémové léčby sorafenib. Lenvatinib se stal druhou látkou používanou v 1. linii léčby, když prokázal noninferioritu vůči sorafenibu u celkového přežití (overall survival – OS). Retrospektivní analýzy odhalily, že pacienti, kteří měli odpověď na léčbu s lenvatinibem nebo sorafenibem, měli medián přežití > 22 měsíců. Stejných výsledků dosáhla sekvenční léčba sorafenibu a regorafenibu ve studii RESOURCE se střední dobou přežití > 24 měsíců. Ramucirumab byl efektivní pouze u pacientů s vysokou hladinou alfa-fetoproteinu (AFP). Studie prokázala důležitost výběru pacientů podle prognostických faktorů (extrahepatického šíření a vaskulární invaze). U kabozantinibu byl ve 2. linii léčby prokázán stejný přínos jako u regorafenibu. Ve 2. linii se uplatnila imunoterapie reprezentovaná anti-PD-1 protilátkami nivolumabem a pembrolizumabem. Sekvenční podání po sorafenibu vedlo k prodloužení mediánu OS kolem 22 měsíců. V současné době máme k dispozici v 1. linii léčby sorafenib a lenvatinib, ve 2. linii regorafenib, kabozantinib, ramucirumab (AFP  $\geq$  400  $\mu\text{g/l}$ ), pembrolizumab a nivolumab. Možnosti monoterapie se vyčerpaly. Objevení synergického účinku inhibitorů angiogeneze, které přeměňují studený nádor v horký a usnadňují účinnost protilátek anti-PD-1/anti-PD-L1, vedlo k vysoce efektivní kombinované léčbě. Ve studii IMbrave150 byla úspěšně použita kombinace atezolizumabu a bevacizumabu ve srovnání se sorafenibem v 1. linii léčby. V současné době probíhají další studie, které využívají v kombinaci další tyrozinkinázové inhibitory – regorafenib, lenvatinib a kabozantinib s nivolumabem, ipilimumabem a pembrolizumabem. Tento rozvoj léčby evokoval u všech stadií s novou naléhavostí požadavek najít vhodný způsob vyhledávání časných stadií onemocnění HCC a vytvořit efektivnější systém výběru pacientů pro nevhodnější léčebný postup.

### Klíčová slova

hepatocelulární karcinom – stadia onemocnění – radikální léčba – lokální léčba – prediktory biologické léčby a imunoterapie – systémová léčba

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. Eugen Kubala**

Onkologická klinika

1. LF UK a Thomayerovy nemocnice

Vídeňská 800

140 59 Praha 4 – Krč

e-mail: eugen.kubala@ftn.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 7. 2020

doi: 10.14735/amko20203520

## Summary

Hepatocellular carcinoma remains a serious global disease. Its incidence is increasing. Standard procedures have been developed for each stage. The complexity of this disease shows that the selection of patients in stage 0/A for different types of surgical treatment is very complicated. Treatment methods of stage B, especially locoregional treatment represented by TACE (transarterial chemoembolization or radioembolization of TARE), radiofrequency ablation and others, move freely to lower and higher stages as adjunctive therapy. Lenvatinib can replace TACE with equal efficacy in cases where locoregional treatment cannot be used. Until 2016, the only systemic treatment option for stage C was sorafenib. Lenvatinib became a second-line drug to show non-inferiority to sorafenib in OS. Retrospective analyzes revealed that patients who responded to the treatment with lenvatinib or sorafenib had a median survival of over 22 months. Sequential treatment with sorafenib and regorafenib in the RESOURCE study with a median survival of more than 24 months was similar. Ramucirumab was effective only in patients with high AFP levels. The study demonstrated the importance of selecting patients according to prognostic factors (extrahepatic spread and vascular invasion). Second-line cabozantinib has shown the same benefit as regorafenib. In the second line, immunotherapy represented by anti PD-1 antibodies nivolumab and pembrolizumab was used. Sequential administration after sorafenib prolonged the median overall survival of about 22 months. We currently have sorafenib and lenvatinib in the first line, regorafenib, cabozantinib, ramucirumab (AFP  $\geq$  400  $\mu$ g/L), pembrolizumab and nivolumab in the second line. The possibilities of monotherapy have been exhausted. The discovery of a synergistic effect of angiogenesis inhibitors, which convert a cold tumor into a hot one and facilitate the efficacy of anti-PD-1 / anti-PDL-1 antibodies, has led to a highly effective combination therapy. In study IMbrave150, the combination of atezolizumab and bevacizumab was successfully used compared to sorafenib in the first-line treatment. Additional studies are currently underway using other tyrosin kinase inhibitors – regorafenib, lenvatinib and cabozantinib – in combination with nivolumab, ipilimumab and pembrolizumab. This development of treatment at all stages evoked with renewed urgency the need to find a suitable way to search for the early stages of HCC and to create a more effective system for selecting patients for the most appropriate treatment.

## Key words

hepatocellular carcinoma – disease stages – radical treatment – local treatment – predictors of biological treatment and immunotherapy – systemic treatment

## Úvod

Současná onkologická veřejnost pozoruje poměrně rychlý nárůst incidence hepatocelulárního karcinomu (HCC) v celosvětové populaci. Představuje třetí nejčastější příčinu úmrtí na nádorová onemocnění. Incidence se v Evropě a USA pohybuje kolem 3 případů na 100 000 obyvatel proti ostatnímu světu, kde u oblastí s vysokou incidencí hepatitidy B a C dosahuje 15 případů na 100 000 obyvatel [1]. Incidence je často závislá na geografickém i etnickém výskytu, často velmi rozdílně, i na jednotlivých zemích. HCC je u mužů pátým nejčastěji diagnostikovaným onkologickým onemocněním na světě a druhou hlavní příčinou úmrtí na rakovinu, zatímco u žen to je sedmé nejčastěji diagnostikované nádorové onemocnění a šestá příčina úmrtí na rakovinu [2]. Incidence karcinomu jater (C22) byla v ČR v roce 2017 9,14/100 000 obyvatel, mortalita byla 7,72/100 000 obyvatel. Muži onemocní 2× častěji než ženy. Výskyt HCC má v posledních letech mírně vzestupnou tendenci. Až 60–70 % případů vzniká v terénu cirhózy, nejčastěji v případech etylické, nebo při chronické hepatitidě typu B a C. Asi 30–50 % případů vzniká při hepatitidě B i bez přítomné cirhózy. Méně častý je rozvoj HCC u pacientů s metabolickými onemocně-

ními jako hemochromatóza, porfyria cutanea tarda, Wilsonova nemoc či deficit alfa-1 antitrypsinu. Z faktorů životního prostředí je vyšší riziko vzniku HCC v souvislosti s expozicí aflatoxinům. Přibližně 40 % všech pacientů přichází s pokročilým onemocněním navzdory pokrokům v léčbě virových hepatitid a snaze potlačit negativní vliv zhoršeného životního prostředí i negativních stravovacích návyků. V západních zemích se podílí na zvyšujícím se počtu onemocnění HCC vzestup výskytu obezity v populaci, která je spojena s výskytem diabetes mellitus typu II, u níž je riziko vzniku HCC 3× vyšší [3]. Za nejvyšší metu současného zkoumání léčby tumoru je považováno odhalení jeho molekulární podstaty a její mechanizmy a na základě toho určení správného postupu léčby. Podařilo se úspěšně stanovit primární etiologické faktory HCC hepatitidy B a C (HCV a HBV), alkoholickou cirhózu a nealkoholickou steatohepatitidu (NASH), u kterých je vždy základním procesem vedoucím ke vzniku HCC závažný proces v játrech. Ten vyvolá přestavbové změny v jaterním parenchymu vedoucí k cirhóze, v jejímž terénu dochází ke vzniku HCC [4]. Prognóza pro pacienty s HCC zůstává velmi špatná. Je způsobena vysokým stadiem onemocnění v době diagnózy (80 % pacientů)

a vážným poškozením funkce jater chronickým onemocněním, v němž HCC vzniká. To vylučuje možnost zahájit kurativní léčbu HCC (resekce tumoru nebo transplantace jater). Zatím také neznáme univerzální stratifikační prognostický systém, který by pomohl v rozhodování o léčebném postupu pro jednotlivého pacienta. Dosud používáme pro rozhodování Barcelonská a Milánská kritéria (schéma 1).

## Léčba časného stadia hepatocelulárního karcinomu u stadia 0/A

Tato skupina nemocných se stadiem 0/A je léčena radikálně s cílem vyléčení pacienta s pravděpodobností 5letého vyléčení 50–90 %. Chirurgické odstranění tumoru nebo transplantace jater mohou být nahrazeny lokální destrukcí tumoru radiofrekvenční ablací (RFA) nebo perkutánní etanolovou injekcí (PEI). Není prokázáno žádnou randomizovanou studií, která z nich je nejvíce účinná. Resekce je doporučena u pacienta bez těžkých přestavbových změn jater, aby po R0 resekcii nedošlo k selhání jater způsobenému nedostatkem funkční zbytkové tkáně jater. V případech již přítomné cirhózy jater je důležité, aby byl pacient v dobré kondici s PS (performance status) 0 a neměl klinické známky portální

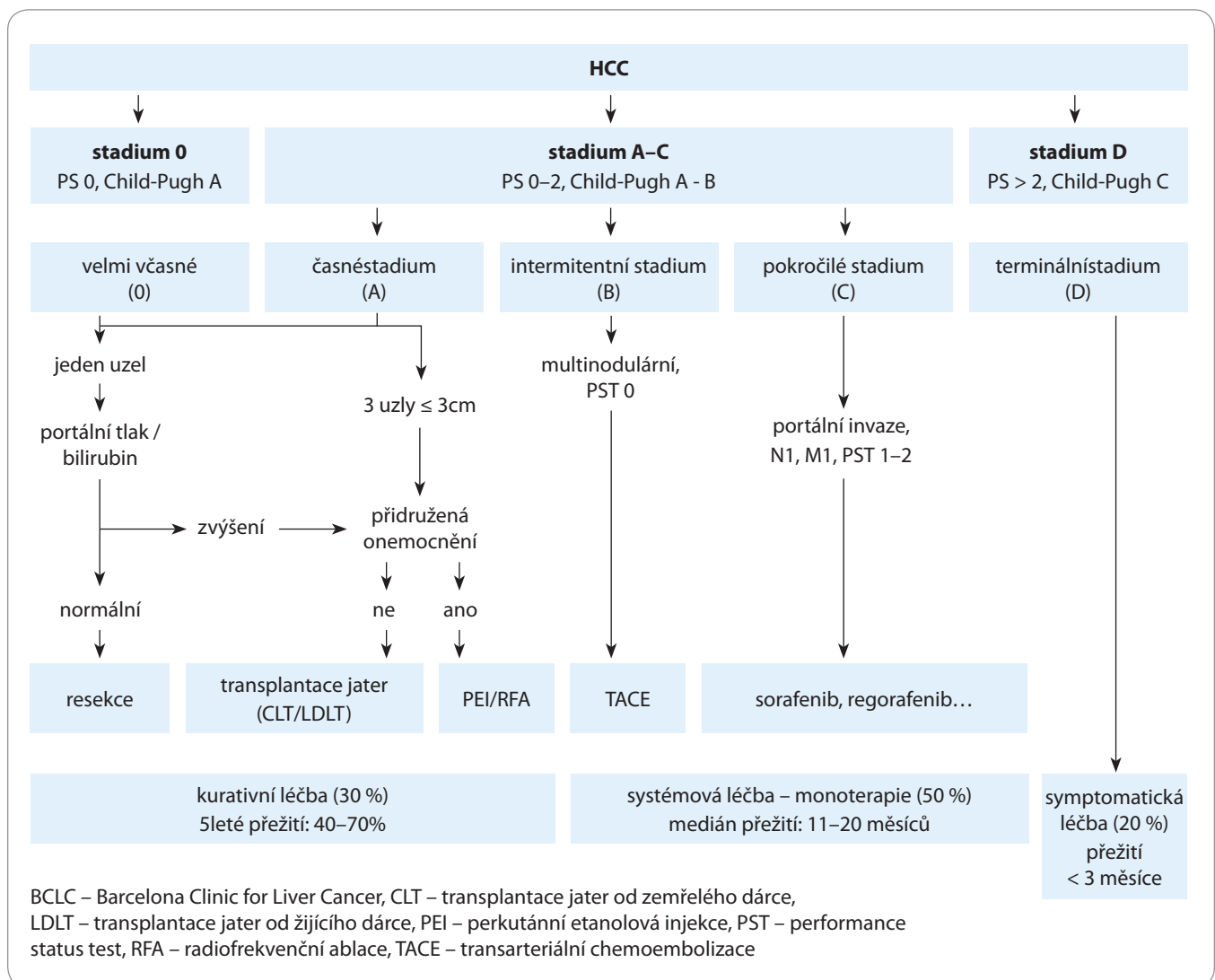


Schéma 1. Skórovací systém BCLC navržený Barcelonskou skupinou. Převzato z [44] a [45].

hypertenze [5,6]. Pokud chceme dosáhnout resekce více než jedné léze, je zde riziko vyšší pooperační mortality než předpokládaných 5 %. Důležité je patologické vyšetření mikrovaskulární invaze, která je prediktorem recidivy onemocnění a celkového přežití (OS). Lokálně destruktivní metody RFA a PEI mohou být alternativou k chirurgické léčbě. U tumorů < 2 cm mohou v 90 % dosáhnout kompletní destrukce [7]. RFA je považována za mnohem efektivnější v destrukci tumoru než PEI. Ložiska > 5 cm nejsou vhodné k léčbě těmito metodami. Recidivy onemocnění u ablativních technik se pohybují od 4 do 60 % a závisí na velikosti tumoru a technickém přístupu k tumoru (perkutánní nebo laparoskopický přístup). Neoad-

juvantní nebo adjuvantní léčba u pacientů léčených radikální chirurgickou léčbou nebo ablací zatím nemá dostatečně validní výsledky. Nejisté výsledky analýzy Cochrane group, která analyzovala 843 pacientů léčených imunoterapií, retinoly atd. [8], potvrdily výsledky studie STORM, ve které nebyl prokázán benefit z adjuvantní léčby [9]. Transplantace jater je možnou léčbou u pacientů s jednou lézí do 5 cm nebo se třemi lézemi do 3 cm, které nejsou vhodné k resekci. Podle Milánských kritérií mají vybraní pacienti garantované 5leté přežití 65–78 %. Analýza 90 studií s počtem zahrzených pacientů 17 780 v průběhu 15 let prokázala, že Milánská kritéria jsou nezávislý prognostický faktor pro výsledek OS u transplantace jater [10].

### Lokoregionální léčba hepatocelulárního karcinomu u stadia B

Pacienti s intermediálním stadiem HCC st. B/C mají podle Barcelonských kritérií (např. asymptomatický multinodulární neinvazivní tumor) střední dobu přežití 16 měsíců [11]. Potenciálně kurativní léčba jako chirurgické odstranění je u intermediálního a pokročilého HCC nemožná. Zůstávají tak možnosti lokoregionální léčby, která směřuje k navození nekrózy v samotném tumoru fyzikálními nebo jinými prostředky. Také biologická terapie je jednou z léčebných možností. Lokoregionální léčba vychází z poznatku, že ačkoli je většina hepatocytů zásobena převážně z portálního řečiště, u HCC je zásobena z jaterních arterií, což umožňuje

jejich blokádu, která může navodit nekrózu. Přidáním chemoterapie nebo radioterapie se výrazně zvýší efektivita této léčby, která využívá technologii angiografie [12]. Transarteriální chemoembolizace (TACE) kombinuje embolizaci větve hepatální arterie vyživující HCC s podáním chemoterapeutické látky. Samotné poškození arteriálního zásobení tumoru vede k nekróze nádorových buněk. Angiografickým katétreem jsou do tumoru přivedeny cytostatické látky (nejčastěji doxorubicin, cisplatina) rozpuštěné v lipiodolu, který zajistí perzistenci látek v tumoru a potom následuje samotná embolizace nejčastěji mikrosférami. Pacienti s neresekovatelným HCC mají prospěch z TACE. Jde o pacienty s pokročilým nebo multifokálním asymptomatickým tumorem bez metastatického šíření, kteří mají zachované jaterní funkce. TACE může redukovat riziko progresu tumoru a jeho dalšího cévního šíření v játrech i mimo ně. Metaanalýza šesti studií prokázala zvýšené přežití u pacientů s chemoembolizací proti konzervativnímu léčebnému postupu [13]. Dvouleté přežití u pacientů s chemoembolizací vs. konzervativní léčebný postup bylo dosaženo u 31 vs. 11 % a 63 vs. 27 % ve dvou studiích [13,14]. Tímto postupem se prodloužilo průměrné přežití z 16 na 20 měsíců. Ukazuje se, že konvenční TACE může být nahrazena v některých případech selektivní TACE (segmentární nebo subsegmentární) [15]. Vedlejší účinky TACE jsou často spojeny s vedlejšími účinky chemoterapie a také s postembolizačním syndromem spojeným s horečkou, bolestí břicha, vzácně se může objevit ileus. Tyto příznaky odezní během 2 dní u více než poloviny pacientů. TACE se může kombinovat se sorafenibem a výsledky studie fáze III SPACE [16] ukazují, že by tato léčba mohla oddálit časnou progresi onemocnění po TACE, ke které bohužel dochází. Ve studii REFLECT [17] u pacientů japonské podskupiny, kteří měli intermediární stádium B podle Barcelonských kritérií, byl počet celkových odpovědí u lenvatinibu 61,3 %. Tyto výsledky jsou velmi překvapivé, protože podle celosvětového standardu dosahuje medián celkového počtu léčebných odpovědí (overall response rate – ORR) u standardně používané léčby u stadia

B TACE 42 %. To potvrdila studie BRISK-TA a další dvě studie [18–20]. V japonské studii OPTIMIS [21] dosáhl počet odpovědí u stadia B po prvním sezení TACE 52 %. U lenvatinibu ve studii REFLECT bylo v této skupině u japonské populace dosaženo 61,3 % odpovědí. Odpověď na lokoregionální léčbu (TACE) a ablací nádoru je v korelaci s OS. V metaanalýze ze sedmi studií [22] se ukázalo, že poměr rizika (hazard ratio – HR) pro OS byl 0,39 (95% CI 0,26–0,61;  $p < 0,0001$ ) při porovnání respondentů na tuto léčbu proti nonrespondentům mezi 1 335 pacienty, kteří byli léčeni TACE ( $n = 1 236$ ), kryoablací ( $n = 64$ ) a transarteriální embolizací ( $n = 57$ ). Tento vynikající výsledek HR naznačil korelaci mezi odpovědí na lokoregionální terapii a zlepšení OS. U pacientů léčených lenvatinibem byl zaznamenán rychlý nástup odpovědi na léčbu. Během 8 týdnů po zahájení léčby dosáhlo časně celkové objektivní odpovědi – kompletní odpověď (complete response – CR) a parciální odpověď (partial response – PR) 61,2 % pacientů [23]. U lenvatinibu bylo prokázáno, že u stadia B je stejně efektivní jako standardní lokoregionální léčba TACE a může ji nahradit v případě nevhodné anatomické lokalizace léze. Tyto výsledky dokazují prolínání léčby stadia B, kde lze uplatnit jak cílenou léčbu, tak lokoregionální léčbu TACE. Jako doplňující léčbu pro TACE lze použít RFA. Možnou alternativou je transarteriální radioembolizace (TARE) s podáváním radioizotopů, která zajistí vnitřní ozáření tumoru, tedy brachyterapii pomocí mikrosfér nesoucích radioizotop, který je přímo dopraven do tumoru vyživujícími arteriemi. Využívá se radioizotop yttrium 90. Metaanalýza studií porovnávající TACE a TARE [24] prokázala podobné výsledky OS, ale v počtu pacientů přežívajících 2 roky byly výsledky lepší u skupiny léčené TARE. Také se vyznačovala nízkým počtem nežádoucích účinků proti výsledkům TACE. Tato léčba je však ekonomicky velmi náročná a vyžaduje technické vybavení.

### **Systémová léčba hepatocelulárního karcinomu u stadia B a C**

Hepatocelulární karcinom je tumor s vysokou chemorezistencí. Léčba je kompli-

kována poruchou jaterních funkcí, což se projeví i zhoršenou tolerancí celkové farmakoterapie. Pro proliferaci a biogenezi HCC bylo určeno několik významných patologických signálních cest jako *Ras/Raf/MEK/ERK* (MAPK), fosfoinozitol-3-kináza (*p13K/Akt/mTOR*), *Wnt/β-katenin*. Byl také prokázán vztah k angiogenním růstovým faktorům, jako jsou cévní endotelový růstový faktor (vascular endothelial growth factor – VEGF), destičkový růstový faktor (platelet-derived growth factor – PDGF) a částečně i epidermální růstový faktor (epidermal growth factor – EGF) [25]. Zásadní pro léčbu HCC je schopnost ovlivnit patologickou cestu VEGF a jeho receptorů. Léčba inhibitory této dráhy vede ve svém důsledku k hypoxii. Jejím výsledkem jsou další receptory *MET* a *AXL*, které se exprimují právě na podkladě hypoxie. *MET* je genovým protikladem pro receptor tyrozinkinázy *MET*, jejímž ligandem je růstový faktor hepatocytů (hepatocyte growth factor – HGF), jejichž vazba a aktivace hrají důležitou roli v různých aspektech chování nádorů vč. HCC a ovlivňují pozitivně růst nádoru, jeho přežití, neoangiogenezi, invazivitu a jeho další šíření [26,27]. Podobně zvýšená exprese receptorové tyrozinkinázy *AXL* u HCC může podporovat invazivní chování nádoru [28]. Zvýšení exprese *AXL* je spojeno s rezistencí na léčbu inhibitory VEGF, receptoru pro VEGF (VEGFR) a receptoru pro PDGF [29], které ovlivňují neoangiogenezi a lymfangiogenezi u nádorů [30]. Vysoká hladina VEGF je příznakem nepříznivého vývoje nádorového onemocnění a zhoršení OS u pacientů s HCC [31]. Právě multikinázový inhibitor sorafenib prokázal svoji efektivitu v ovlivnění proliferace HCC a statisticky významně prodloužil OS u pacientů s inoperabilním a diseminovaným HCC [32] a byl doporučen jako standardní léčba pokročilého a diseminovaného karcinomu. Ve studii fáze III SHARP bylo OS 10,7 měsíce [32]. Dlouhá léta byl jediným lékem v 1. linii, který přinesl benefit pacientům s pokročilým HCC stadia B a C podle Barcelonských kritérií. Nahradit se jej pokusil lenvatinib, u kterého byla ve studii REFLECT [33] ve srovnání se sorafenibem prokázána noninferiorita, vyšší míra objektivní odpovědi a dvojnásobné přežití



bez progresu (progression-free survival – PFS). Retrospektivní analýzy odhalily, že pacienti, kteří měli odpověď na léčbu lenvatinibem nebo sorafenibem, měli medián přežití > 22 měsíců. Sekvenční podání sorafenibu a regorafenibu ve studii RESOURCE [34] prokázalo, že střední doba přežití u vybraných pacientů s regorafenibem dosahovala > 24 měsíců. Ramucirumab byl efektivní pouze u pacientů s vysokou hladinou AFP ve studii REACH II [35]. Tato studie také prokázala význam biomarkeru při výběru pacientů pro léčbu. Díky této studii se prokázalo, jak je důležité vybrat pacienty podle prognostických faktorů a rozdělit je podle extrahepatického šíření a vaskulární invaze. Po regorafenibu následovalo v roce 2019 schválení kabozantinibu se stejným přínosem jako předchozí molekuly ve studii CELESTIAL [36]. Ve 2. linii se také uplatnila imunoterapie reprezentovaná anti-PD-1 protilátkami nivolumabem a pembrolizumabem. Přínos byl obdobný jako u předchozích látek. Sekvenční podání sorafenibu a těchto látek vedlo k prodloužení mediánu OS kolem 22 měsíců. Účinnost nivolumabu byla prokázána ve studii fáze I/II CheckMate 040 [37]. U skupiny pacientů předléčených sorafenibem dosáhl medián OS 15,6 měsíce. U skupiny sorafenib naivních pacientů byl medián OS 28,6 měsíce. Podobné výsledky byly dosaženy u druhé anti-PD-1 protilátky pembrolizumabu ve studii KeyNote 224 [38], kde medián OS dosáhl 13,2 měsíce. Možnosti monoterapie se vyčerpaly. Z období monoterapie jsme plyně přešli do kombinací léčby, ve které vedou kombinace imunoterapie a biologické léčby. Využívá se především synergického účinku inhibitorů angiogeneze, které přeměňují studený nádor v horký a usnadňují účinnost imunoterapie. Ve studii IMbrave150 [39] byla použita kombinace atezolizumabu a bevacizumabu. Byla porovnána se standardní léčbou v 1. linii se sorafenibem. Výsledky prokázaly výrazné zlepšení mediánu OS, který za 24 měsíců sledování nebyl zatím dosažen, a medián OS u sorafenibu dosáhl 13,2 měsíce (HR 0,58; 95% CI 0,42–0,79;  $p = 0,0006$ ) a medián PFS dosáhl u kombinované léčby 6,8 vs. 4,3 měsíce (HR 0,59; 95% CI 0,47–

0,76;  $p < 0,0001$ ). Kvalita života byla prokazatelně lepší u kombinací léčby než u monoterapie se sorafenibem. Tyto pozitivní zkušenosti v paliativní léčbě vedly k zařazení této kombinace do adjuvantní léčby. Kombinovaná léčba kabozantinibem a nivolumabem + ipilimumabem ukázala další možnost léčby. V jedné z kohort studií CheckMate 040 [40] byla hodnocena účinnost dubletu kabozantinib + nivolumab a tripletu, kde byl přidán ipilimumab. Kombinace nivolumab ± ipilimumab a kabozantinib prokázala výraznou účinnost v léčbě pokročilého HCC. Triplet kombinace měla numericky lepší výsledky v hodnocení ORR, míry kontroly onemocnění, PFS a OS než dublet, ale rozdíly PFS a OS nebyly statisticky významné. Bezpečnost léčby tripletu byla numericky horší u tripletu (přítomnost ipilimumabu) než u dubletu. Velmi perspektivní a nadějně výsledky vyžadují potvrzení v dlouhodobém sledování obou kohort pacientů a také je třeba určit podskupiny pacientů, kteří budou prosperovat z tripletu nebo dubletu. Zajímavé jsou první výsledky kombinované léčby regorafenibu a pembrolizumabu ve studii fáze I [41]. Ukazuje se, že anti-VEGFR multikinázové inhibitory jsou vhodnými kandidáty ke kombinaci s inhibitory kontrolních imunitních bodů anti-PD-1 a anti-PD-L1 protilátkami. Také lenvatinib byl použit v této kombinaci, a jak ukazují výsledky studie 1b [42], výsledek je velmi uspokojivý. Bylo dosaženo parciální odpovědi u 46 % pacientů a stabilizace onemocnění u 46 % pacientů. Na základě těchto výsledků probíhá studie fáze III LEAP-002 [43]. Jak ukazují výsledky uvedených studií, je kombinace anti-VEGF/VEGFR protilátek vhodným partnerem pro imunoterapii a je nejslibnějším léčebným přístupem s použitím různých inhibitorů imunitního bodu a antiangiogenních látek.

### Závěr

Hepatoceleulární karcinom je léčitelný a vyléčitelný v raných stádiích. Chirurgická léčba v podobě resekce nebo transplantace představuje vysoce účinnou léčbu. Problém ale spočívá v tom, že většina pacientů přichází v pozdních stádiích nevhodných pro tuto léčbu. Ve většině případů léčíme dvě onemocnění,

HCC a chronický zánětlivý proces, které jsou vyvolány různými příčinami, což omezuje naše radikální léčebné možnosti. Lokoregionální léčba hraje významnou roli u intermediárního stadia HCC, ale také doplňuje léčbu u nižších a vyšších stadií.

Rozvoj systémové léčby HCC připomíná stejný scénář jako u melanomu. Během několika let se objevila plejáda účinných léků biologické léčby a imunoterapie. Monoterapie, které ovládla léčbu v posledních 2 letech, je nahrazována kombinací léčbou, která využívá především synergického účinku inhibitorů angiogeneze, jež přeměňují studený nádor v horký a usnadňují účinnost imunoterapie. Tento rozvoj léčby evokoval u všech stadií s novou naléhavostí požadavek najít vhodný způsob, jak vyhledat pacienty s časným stadiem onemocnění HCC. Musíme najít vhodné prediktory pro výběr správné léčby pro jednotlivého pacienta.

### Literatura

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(2): 74–108. doi: 10.3322/canjclin.55.2.74.
2. Jemal A, Bray F, Center MM et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2): 69–90. doi: 10.3322/caac.20107.
3. El-Serag HB, Richardson PA, Everhart JE. The role of diabetes in hepatocellular carcinoma: a case-control study among United States Veterans. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(8): 2462–2467. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.04054.x.
4. Johnson PJ. How do mechanisms of hepatocarcinogenesis (HBV, HCV, and NASH) affect our understanding and approach to HCC? *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013; doi: 10.1200/EdBook\_AM.2013.33.e132.
5. Lang H, Sotiropoulos GC, Dömland M et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without underlying viral hepatitis. *Br J Surg* 2005; 92(2): 198–202. doi: 10.1002/bjs.4763.
6. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S et al. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000; 191(1): 38–46. doi: 10.1016/s1072-7515(00)00261-1.
7. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008; 47(1): 82–89. doi: 10.1002/hep.21933.
8. Samuel M, Chow PK, Chan Shih-Yen E et al. Neoadjuvant and adjuvant therapy for surgical resection of hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD001199. doi: 10.1002/14651858.CD001199.pub2.
9. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(13): 1344–1354. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00198-9.
10. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C et al. Milan criteria in liver Transplantation for HCC: an evidence-based analysis on 15 years of experience. *Liver Transplant* 2011; 17 (Suppl 2): S44–S57. doi: 10.1002/lt.22365.

11. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Barcelona approach diagnosis, staging and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver transplantation* 2004; 10 (2 Suppl 1): S115–S120. doi: 10.1002/lt.20034.
12. Sandhu DS, Tharayil VS, Lai J-P et al. Treatment options for hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008; 2(1): 81–92. doi: 10.1586/17474124.2.1.81.
13. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42(5): 1208–1236.
14. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Barcelona approach diagnosis, staging and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant* 2004; 10 (2 Suppl 1): 115–120. doi: 10.1002/lt.20034.
15. Ji SK, Cho YK, Ahn YS et al. Multivariate analysis of the predictors of survival for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. Focusing on superselective chemoembolization. *Korean J Radiol* 2008; 9(6): 534–540. doi: 10.3348/kjr.2008.9.6.534.
16. Lencioni R, Llovet JM, Han G et al. Sorafenib or placebo in combination with transarterial chemoembolization (TACE) with doxorubicin-eluting bead (DEBOX) for intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC): Phase II randomized, double-blind SPACE trial. *J Hepatol* 2016; 64(5): 1090–1098. doi: 10.1016/j.jhep.2016.01.012.
17. Kudo M. Extremely high objective response rate of lenvatinib: its clinical relevance and changing the treatment paradigm in hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2018; 7(3): 215–224. doi: 10.1159/000492533.
18. Kudo M, Han G, Finn RS et al. Brivanib as adjuvant therapy to transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: A randomized phase III trial. *Hepatology* 2014; 60(5): 1697–1707. doi: 10.1002/hep.27290.
19. Lencioni R, Llovet JM, Han G et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: the SPACE trial. *J Hepatol* 2016; 64(5): 1090–1098. doi: 10.1016/j.jhep.2016.01.012.
20. Meyer T, Fox R, Ma YT et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2(8): 565–575. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30156-5.
21. Yamashita T, Kudo M, Ikeda K et al. Analysis of Japanese subpopulation from REFLECT trial. The 18th annual meeting of Japan Association of Molecular Targeted Therapy for HCC; 2018 July 14, Tokyo.
22. Vincenzi B, Di Maio M, Silletta M et al. Prognostic relevance of objective response according to EASL criteria and mRECIST criteria in hepatocellular carcinoma patients treated with loco-regional therapies: A literature-based meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(7): e0133488. doi: 10.1371/journal.pone.0133488.
23. Sho T, Suda G, Ogawa K et al. Early response and safety of lenvatinib for patients with advanced hepatocellular carcinoma in a real-world setting. *JGH Open* 2020; 4(1): 54–60. doi: 10.1002/jgh3.12209.
24. Yang Yi, Si T. Yttrium-90 transarterial radioembolization versus conventional transarterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis *Cancer Biol Med* 2018; 15(3): 299–310. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2017.0177.
25. Villanueva A, Newel P, Chiang DY et al. Genomic and signaling pathways in hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2007; 27(1): 55–76. doi: 10.1055/s-2006-960171.
26. Gherardi E, Birchmeier W, Birchmeier C et al. Targeting MET in cancer: rationale and progress. *Nat Rev Cancer* 2012; 12(2): 89–103. doi: 10.1038/nrc3205.
27. Goyal L, Muzumdar MD, Zhu AX. Targeting the HGF/c-MET pathway in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2013; 19(9): 2310–2318. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2791.
28. Lee HJ, Jeng YM, Chen YL et al. Gas6/Axl pathway promotes tumor invasion through the transcriptional activation of Slug in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2014; 35(4): 769–775. doi: 10.1093/carcin/bgt372.
29. Zhou L, Liu XD, Sun M et al. Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma. *Oncogene* 2016; 35(21): 2687–2697. doi: 10.1038/onc.2015.343.
30. Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature* 2011; 473(7347): 298–307. doi: 10.1038/nature10144.
31. Schoenleber SJ, Kurtz DM, Talwalkar JA et al. Prognostic role of vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2009; 100(9): 1385–1392. doi: 10.1038/sj.bjc.6605017.
32. Llovet JM, Ricci S, Mezzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359(4): 378–390. doi: 10.1056/NEJMoa0708857.
33. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1.
34. 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.
35. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased  $\alpha$ -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.
36. 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.
37. El-Khoueiry AB, Melero I, Cheung Yau T et al. Impact of antitumor activity on survival outcomes, and nonconventional benefit, with nivolumab (NIVO) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Subanalyses of CheckMate-040. [online]. Available from: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.4\\_suppl.475](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.475).
38. Kudo M, Finn RS, Edeline J et al. Updated efficacy and safety of KEYNOTE-224: A phase II study of pembrolizumab (pembro) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). [online]. Available from: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.4\\_suppl.518](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.518).
39. Galle PR, Finn RS, Qin S et al. Patient-reported outcomes (PROs) from the Phase III IMbrave150 trial of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) vs sorafenib (sor) as first-line treatment (tx) for patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). [online]. Available from: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.4\\_suppl.476](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.476).
40. Yau T, Zagonel V, Santoro A. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + cabozantinib (CABO) combination therapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Results from CheckMate 040. [online]. Available from: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.4\\_suppl.478](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.478).
41. El-Khoueiry AB, Kim RD, Harris WP et al. Phase Ib study of regorafenib (REG) plus pembrolizumab (PEMBRO) for first-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC). [online]. Available from: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.4\\_suppl.564](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.564).
42. Ikeda M, Sung MW, Kudo M et al. A phase 1b trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEM) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). [online]. Available from: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2018.36.15\\_suppl.4076](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.4076).
43. Kudo M. Combination cancer immunotherapy in hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2018; 7(1): 20–27. doi: 10.1159/000486487.
44. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362(9399): 1907–17. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14964-1.
45. Modrá kniha české onkologické společnosti [online]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>.