

HCC je onemocnění, u kterého je prognóza pacientů ovlivněna jednak samotným nádorem (jeho rozsahem), jednak stavem reziduálního jaterního parenchymu, na podkladě kterého HCC vzniká. Tyto parametry jsou součástí Barcelonské klasifikace (BCLC – Barcelona Clinic Liver Cancer staging systém):

- vlastnosti nádoru: velikost nádoru, přítomnost multifokálního onemocnění, počet ložisek, invaze vena portae, extrahepatální postižení;
- funkční stav jaterního parenchymu: Child-Pugh skóre, ALBI skóre;
- výkonnostní stav pacienta: performance status (3).

Naše léčebné možnosti pro pacienty s HCC byly dlouho omezené na sorafenib. Nicméně zejména v posledních letech jsme svědky výrazného rozšíření možností léčby na základě pozitivních výsledků publikovaných studií s tyrozinkinázovými inhibitory, imunoterapií a anti-VEGF preparáty. Cílem tohoto článku je podat přehled aktuálních možností léčby v 1. a 2. linii pokročilého HCC.

První linie léčby HCC

Sorafenib

Již od roku 2007 máme pro pacienty s pokročilým HCC k dispozici sorafenib. Benefit sorafenibu byl prokázán v rámci studie SHARP, která definovala sorafenib jako lék volby pro pacienty s tímto onemocněním. Studie randomizovala 602 pacientů s Child-Pugh A, PS < 2 WHO, bez předchozí léčby a pravděpodobnosti přežití > 12 týdnů k rameni se sorafenibem (n = 299) a k placebo (n = 303). Primárním cílem studie bylo celkové přežití (OS) a doba do symptomatické progresce. Sekundární cíle byly: doba do progresce (TTP), kontrola onemocnění (DCR) a bezpečnost. Primární cíl studie byl dosažen, v rameni se sorafenibem bylo OS 10,7 měsíce vs. 7,9 měsíce v rameni s placebem (HR 0,69, p = 0,00058). TTP byl signifikantně delší v rameni se sorafenibem (5,5 měsíce vs. 2,8 měsíce, HR 0,58, p = 0,000007) (4). Krátce po publikování výsledků této studie byla iniciována studie ASIA-Pacific, která měla za cíl prokázat benefit sorafenibu v populaci HCC pacientů s částečně odlišným etiologickým pozadím. Ve studii bylo randomizováno 226

pacientů v poměru 2:1 (sorafenib: n = 150, placebo: n = 76). I tato studie prokázala superioritu sorafenibu v parametru OS (6,2 měsíce vs. 4,2 měsíce, HR 0,68, p = 0,014) a TTP (2,8 měsíce vs. 1,4 měsíce, HR 0,57, p = 0,0005) (5). Studie SHARP a ASIA-Pacific nelze pochopitelně přímo srovnávat vzhledem k odlišnému dizajnu a skladbě pacientů. Nicméně numericky byly hodnoty OS a TTP ve studii ASIA-Pacific nižší než v registrační studii SHARP. HR pro OS bylo ale podobné (0,69 – SHARP a 0,68 – ASIA-Pacific), což ukazuje benefit sorafenibu v obou studiích u odlišných populací. Navíc ve studii ASIA-Pacific mělo více pacientů extrahepatální onemocnění, větší nálož jaterního postižení, horší výkonnostní stav a vyšší hodnoty AFP ve srovnání se studií SHARP.

Lenvatinib

Po uvedení sorafenibu do klinické praxe a řadě negativních studií byly v roce 2018 publikovány výsledky studie REFLECT, randomizované non-inferiorní studie fáze III, která na souboru 954 pacientů s neresekabilním HCC, bez předchozí léčby, s Child-Pugh A a BCLC stadiem B nebo C, PS 0–1 WHO srovnávala sorafenib vůči lenvatinibu (multikinázový inhibitor VEGFR-1, 2, 3, FGFR 1–4, PDGFR-alfa, KIT, RET). Primárním cílem bylo OS, sekundární cíle byly PFS, TTP, ORR, kvalita života. Primární cíl (non-inferiorita lenvatinibu) byl dosažen. OS pro lenvatinib byl 13,6 měsíce vs. 12,3 měsíce pro sorafenib (HR 0,92). Numericky delší přežívání pacientů v rameni se sorafenibem ve srovnání s OS v rámci registrační studie je vysvětlováno jednak vyšším procentem pacientů s následnou léčbou v případě progresce, a jednak lepší podpůrnou léčbou a managementem nežádoucích účinků v rámci studie REFLECT. V řadě parametrů byl ale lenvatinib superiorní: PFS 7,4 měsíce vs. 3,7 měsíce (HR 0,66, p < 0,0001), ORR 24,1 % vs. 9,2 % (OR 3,13, p < 0,0001), mTTP 8,9 měsíce vs. 3,7 měsíce (HR 0,63, p < 0,0001). Profil toxicity byl rovněž ve prospěch lenvatinibu (6). Vzhledem k vysokému ORR pacientů na lenvatinibu byla na ASCO GI 2019 formou abstraktu publikována data OS respondérů (CR a PR) vs. non-respondérů (SD, PD, neznámo) v rameni s lenvatinibem. Dle očekávání byl OS respondérů výrazně delší; 22,4 měsíce vs. 11,4 měsíce u non-respondérů (HR 0,61, p < 0,001) (7). Lenvatinib tak představuje alternativu sorafenibu

bu a vzhledem k řadě superiorních parametrů, a konečně i profilu toxicity ve srovnání se sorafenibem, je preferovanou volbou v případě tyrozinkinázových inhibitorů.

Atezolizumab + bevacizumab

Léčba pacientů s pokročilým HCC byla dlouho omezena na monoterapii multikinázovými inhibitory (sorafenib, lenvatinib). V souvislosti s přelomovými výsledky imunoterapie v řadě malignit byla tato strategie testována i u pacientů s HCC. Obecně platí, že HCC je tzv. imunitně chladný nádor, u kterého je samotná imunoterapie spojena s omezeným benefitem. Nicméně na základě preklinických studií je známo, že anti-VEGF preparáty mohou modulovat VEGF-mediovanou imunosupresi v rámci nádoru a jeho mikroprostředí a současně zlepšovat infiltraci nádoru T-lymfocyty (8–11). Slibné signály kombinace imunoterapie (atezolizumab) a anti-VEGF preparátů (bevacizumab) byly publikovány již v rámci studie fáze Ib, kdy tato kombinace u nepředléčených pacientů s neresekabilním HCC vedla k ORR 36 % a PFS byl 7 měsíců (12).

Tyto pozitivní výsledky vedly k iniciaci studie fáze III, IMbrave 150, která znamenala průlom v léčbě pacientů s HCC ve smyslu výrazného prodloužení OS. Jednalo se o první studii, která na velké populaci pacientů prokázala synergický efekt imunoterapie a anti-VEGF. V této studii bylo randomizováno 501 pacientů s lokálně pokročilým, nebo metastatickým a/nebo neresekabilním HCC bez předchozí léčby v poměru 2:1 k atezolizumabu 1 200 mg q3w + bevacizumabu 15 mg/kg q3w vs. k sorafenibu ve standardním dávkování. Primárním cílem bylo OS. Již v primární analýze byl jasný benefit kombinace proti sorafenibu (13). Tento benefit se potvrdil i v updatované analýze, kdy PFS byl 6,9 měsíce v experimentálním rameni vs. 4,3 měsíce v rameni se sorafenibem (HR 0,65, p = 0,0001). Navíc kombinace vedla k rychlému nástupu účinku, co se projevilo časnou separací křivky PFS již v období 1–2 měsíce od zahájení terapie. Updatované výsledky OS potvrdily trvající benefit kombinace, OS 19,2 měsíce vs. 13,4 měsíce (HR 0,66, p = 0,0009). Kombinace také vedla k vyšší míře ORR, 29,8 % vs. 11,3 %, p < 0,0001 a 8 % pacientů v experimentálním rameni dosáhlo CR. Profil toxicity byl v obou