

entů, je studie fáze II, KEYNOTE 224, kohorta 2, s pembrolizumabem 200 mg q3W u pacientů s pokročilým HCC, Child-Pugh A, BCLC stadiem B/C a PS 0–1 WHO. Do studie bylo zařazeno celkem 51 pacientů, kteří byli léčeni pembrolizumabem po dobu 2 let, nebo do progresu, nepříjemné toxicity nebo odmítnutí účasti ve studii. Primárním cílem byl ORR, sekundární cíle byly DoR, DCR, TTP, PFS, OS, bezpečnost. ORR byl 16 % (CR 0 %, PR 16 %, SD 41 %, PD 33 %), DCR byl 57 %, DoR byla 16 měsíců a DoR > 12 měsíců byla dosažena u více než 70 % pacientů. PFS byl 4 měsíce, 18měsíční PFS byl pozorován u 16 % pacientů. OS byl 17 měsíců a 18měsíční OS byl pozorován u 46 % pacientů. U nepředléčených pacientů tak monoterapie pembrolizumabem vedla k dlouhotrvající odpovědi, slibnému OS při známém bezpečnostním profilu (20). Je ale potřeba zmínit, že se jednalo o studii fáze II a bylo zařazeno pouze 51 pacientů a nebylo definováno kontrolní rameno. Aktualizovaná data studie KEYNOTE 224, kohorta 2 s 3letým sledováním potvrzují dlouhodobý benefit pembrolizumabu, kdy 24měsíční PFS byl 15 % a 24měsíční OS 34 % (21). I přes limitované množství pacientů tyto výsledky podporují další studie s pembrolizumabem v 1. linii léčby.

LEAP-002

V otevřené studii fáze Ib, KEYNOTE 524 byla ověřována účinnost kombinace lenvatinibu s pembrolizumabem u nepředléčených HCC pacientů s Child-Pugh A a PS 0/1 WHO. Do studie bylo zařazeno 104 pacientů. Primárním cílem byla bezpečnost/tolerance a ORR, DoR. Studie prokázala velmi slibné výsledky této kombinace. ORR byl 36 %, DCR 88 % (1 % CR, 35 % PR, 52 % SD). TTR byla 2,8 měsíce a DoR 12,6 měsíce. PFS bylo 8,6 měsíců a OS 22,0 měsíců (22).

Tyto pozitivní signály ze studie KEYNOTE 524 byly dále ověřovány v rámci studie fáze III, LEAP-002, s cílem definovat nový standard 1. linie léčby pacientů s pokročilým, neresekabilním HCC. V rámci studie bylo 794 pacientů randomizováno k léčbě lenvatinibem + pembrolizumabem (n = 395) vs. lenvatinibem + placebem (n = 399). Lenvatinib i pembrolizumab byly v rámci studie podávány ve standardním dávkování. Výsledky byly publikovány nedávno a přinesly nečekaný výsledek, kdy kombinace nebyla účinnější než monoterapie

lenvatinibem. I přes vyšší míru ORR v experimentálním rameni (26,1 % vs. 17,5 %) se tyto výsledky nepromítly do rozdílných výsledných parametrů OS a PFS. Nicméně pozorované výsledky v obou ramenech byly z klinického pohledu významné. Pacienti v experimentálním rameni měli OS 21,2 měsíce vs. 19,0 měsíce v kontrolním rameni (HR 0,84, p = 0,023; nesplněno předdefinované p = 0,019). PFS bylo mezi rameny prakticky identické (8,2 měsíce vs. 8,0 měsíce, HR 0,87, p = 0,047, nesplněno předdefinované p = 0,02). Při pohledu na KM křivky ale více pacientů v experimentálním rameni přežilo 24 a 30 měsíců, a tento rozdíl se v absolutních číslech v průběhu sledování zvětšoval (43,7 % vs. 40,0 % a 39,2 % vs. 31,0 %, respektive) (23). Jedním z hlavních důvodů neprokázání superiority kombinace lenvatinibu + pembrolizumabu je skutečnost, že lenvatinib samotný dosáhl v této studii OS 19,0 měsíce, tedy výrazně delší než v registrační studii REFLECT (13,6 měsíce). Dalším důvodem může být i skutečnost, že od doby publikování výsledků studie REFLECT jsou k dispozici lepší možnosti terapie v rámci 2. linie (50 % pacientů (včetně 23 %, kteří obdrželi imunoterapii) s léčbou 2. linie v aktuální studii LEAP-002 vs. 39 % pacientů ve studii REFLECT). Navíc v současnosti je lépe zvládnán management nežádoucích účinků lenvatinibu v klinické praxi. Lze tedy konstatovat, že i když studie jako taková byla negativní, potvrzuje pevné místo lenvatinibu v 1. linii léčby pokročilého, neresekabilního HCC zvláště u pacientů s kontraindikací imunoterapie.

COSMIC-312

Potenciál kombinace imunoterapie s tyrozinkinázovým inhibitorem v léčbě pacientů s pokročilým, neresekabilním HCC byl testován i v rámci studie fáze III, COSMIC-312, kde 837 pacientů bylo randomizováno v poměru 2:1:1 k léčbě kabozantinibem + atezolizumabem (n = 432) vs. sorafenibem (n = 217) vs. cabozantinibem (n = 188). V rámci prvních publikovaných výsledků byla prokázána superiorita kombinovaného režimu v parametru PFS ve srovnání se sorafenibem (6,8 měsíce vs. 4,2 měsíce, HR 0,63, p = 0,0012). Na druhou stranu interim analýza OS neprokázala rozdíl mezi rameny v tomto parametru (15,4 měsíce vs. 15,5 měsíce (HR 0,90, p = 0,44) (24).

Recentně byly publikovány již i finální výsledky studie COSMIC-312, kde se potvrdil benefit kombinace v parametru PFS, nicméně benefit v OS nadále prokázán nebyl (16,5 měsíce vs. 15,5 měsíce, HR 0,98, p = 0,87) (25). Jako možné vysvětlení se nabízí skutečnost, že ve studii bylo méně pacientů s HBV etiologií, nové efektivní možnosti léčby po progresi a relativně omezený benefit kabozantinibu u pacientů s HCV etiologií (26, 27).

2. linie léčby HCC

Po progresi na 1. linii léčby je řada pacientů s HCC kandidátem pro další linii léčby. Vzhledem k tomu, že v terapii HCC došlo v současnosti k řadě přelomových studií, u kterých je ještě relativně krátká doba sledování, není jasně definována léčba po progresi u pacientů léčených lenvatinibem, atezolizumabem + bevacizumabem či tremelimumabem + durvalumabem. V případě těchto pacientů je doporučováno zařadit je do klinické studie. Definovaná léčba 2. linie po progresi na předchozí terapii má oporu v randomizovaných klinických studiích pouze pro pacienty předléčené sorafenibem. V současnosti jsou možností léčby pro pacienty s progresí na sorafenibu: regorafenib, kabozantinib, ramucirumab (pacienti s AFP > 400) a pembrolizumab.

Regorafenib

Regorafenib byl registrován na základě výsledků studie RESOURCE. Ve studii bylo zařazeno 573 pacientů předléčených sorafenibem (a kteří ho tolerovali) randomizováno mezi regorafenibem (n = 379) a placebem (n = 194). Primárním cílem bylo OS, sekundární cíle byly PFS, TTP, ORR, DCR. OS byl signifikantně lepší v rameni s regorafenibem, 10,6 měsíce vs. 7,8 měsíce v rameni s placebem (HR 0,63, p < 0,0001). PFS byl rovněž lepší v experimentálním rameni (3,1 vs. 1,5 měsíce, HR 0,46, p < 0,0001). Experimentální rameno prokázalo lepší ORR (11 % vs. 4 %, p = 0,0047), DCR (65 % vs. 36 %, p < 0,0001) a TTP (3,2 vs. 1,5 měsíce, p < 0,0001) (28).

Kabozantinib

Studie CELESTIAL vedla k registraci kabozantinibu pro pacienty předléčené sorafenibem. Studie randomizovala 707 pacientů,