

kteří byli předlčeni sorafenibem (pacienti mohli být navíc léčeni až 2 předchozími liniemi léčby), ke kabozantinibu ($n = 470$) a k placebu ($n = 237$). Primárním cílem byl OS, sekundární cíle byly PFS a ORR. Primární cíl byl dosažen, OS 10,2 měsíce vs. 8,0 měsíce (HR 0,76, $p = 0,005$). Kabozantinib vedl rovněž ke zlepšení PFS (5,2 měsíce vs. 1,9 měsíce, HR 0,44, $p < 0,001$), ORR 4 % vs. 0,4 % ($p = 0,009$) a DCR 64 % vs. 33 % (26). Kabozantinib je tak validní možnost pro pacienty s HCC jak do 2. linie léčby, tak pro případnou 3. linii v případě, že nebyl indikován dříve a výkonnostní stav pacienta jeho podání umožňuje.

Ramucirumab

Dalším preparátem, který je možné indikovat u pacientů s progresí na sorafenibu, je ramucirumab. Ramucirumab byl testován v rámci studie REACH vůči placebu. Studie neprokázala benefit ramucirumabu v celkové populaci. Byla ale identifikována podskupina pacientů s Child-Pugh A a vstupní hodnotou AFP > 400 , která měla signifikantní benefit (29). Na základě výsledků této studie byla iniciována studie REACH-2, která randomizovala 292 pacientů s pokročilým HCC s AFP > 400 , stadia BCLC B a C, Child-Pugh A, PS 0–1 WHO, předlčených sorafenibem k ramucirumabu ($n = 197$) a placebu ($n = 95$). Primárním cílem bylo OS, sekundární cíle byly PFS, ORR, TTP. Primární cíl byl dosažen, kdy OS byl 8,5 měsíce vs. 7,3 měsíce (HR 0,710, $p < 0,0199$). Ramucirumab byl lepší i v parametru PFS (2,8 měsíce vs. 1,6 měsíce (HR 0,454, $p < 0,0001$) a DCR (60 % vs. 39 %, $p = 0,0006$) (30).

KEYNOTE 224, kohorta 1

Studie KEYNOTE-224 je non-randomizovaná, otevřená studie fáze II u pacientů předlčených sorafenibem, PS 0–1 WHO, Child-Pugh A. Pacienti ($n = 104$) byli léčeni monoterapií pembrolizumabem 200 mg q3w po dobu 2 let, nebo do progresu, nepřijatelné toxicity. Již v primární analýze se prokázal benefit a dobrá tolerance pembrolizumabu u předlčených pacientů, kdy ORR bylo 18 %, DCR 61 % (1 % CR, 16 % PR, 44 % SD) (31). Na základě výsledků této studie pembrolizumab obdržel FDA accelerated approval v listopadu 2018. Na ASCO 2020 byly prezentovány výsledky 2letého sledování této kohorty. Tyto

výsledky potvrdily příznivý profil benefit/risk monoterapie pembrolizumabem u sorafenib předlčených pacientů, kdy PFS byl 4,9 měsíce, OS 13,2 měsíce, 24měsíční OS byl 30,8 %. ORR byl 18,3 %, DoR 21 měsíců, 77 % mělo odpověď trvající > 12 měsíců a DCR byl 61,5 % (31). Benefit a bezpečnost pembrolizumabu byla potvrzena i při delším sledování (dalších 2,5 roku sledování) (32).

KEYNOTE 240

KEYNOTE 240 je randomizovaná studie fáze III, která měla za cíl potvrdit výsledky studie fáze II, KEYNOTE 224, kohorta 1 v prakticky stejné populaci pacientů (předlčení sorafenibem). 413 pacientů bylo randomizováno v poměru 2:1 k pembrolizumabu 200 q3w ($n = 278$) a k placebu ($n = 135$). Primárním cílem byl OS a PFS, sekundární cíle byly TTP, ORR, DoR, bezpečnost. Prvotní výsledky 1letého sledování sice prokázaly numericky lepší výsledky OS pro pembrolizumab (13,9 měsíce vs. 10,6 měsíce, HR 0,781, $p = 0,238$), ale nebylo dosaženo statistické významnosti (33). Již jsou k dispozici i aktualizovaná data při mediánu sledování 40 měsíců, kdy byl OS 13,9 měsíce v rameni s pembrolizumabem vs. 10,6 měsíce v rameni s placebem (HR 0,77, $p = 0,011$). 36měsíční OS byl 17,7 % vs. 11,7 %. PFS byl 3,3 měsíce s pembrolizumabem vs. 2,8 měsíce s placebem (HR 0,70, $p = 0,0011$). 36měsíční PFS byl 8,9 % vs. 0 %. ORR byl 18,3 % vs. 4,4 % a DCR bylo 61,9 % vs. 53,3 %. Bezpečnostní profil pembrolizumabu byl v průběhu času konzistentní, bez nových, nebo neočekávaných nežádoucích účinků. Studie sice nedosáhla předem prespecifikovaných kritérií pro statistickou signifikanci, ale data ze studie KEYNOTE-224, kohorta 1 a této studie společně potvrzují příznivý poměr benefit/risk pembrolizumabu v rámci 2. linie HCC a pembrolizumab je tak možností pro tuto populaci pacientů (34).

KEYNOTE-394

Klinicky významné, ale statisticky těsně nesignifikantní výsledky studie KEYNOTE-240 vedly k iniciaci studie fáze III, KEYNOTE-394, která na populaci pouze asijských pacientů s HCC a progresí na sorafenibu, testovala pembrolizumab vůči placebu na populaci 453 pacientů, randomizovaných v poměru 2:1. Studie potvrdila benefit pembrolizuma-

bu, kdy pacienti léčeni imunoterapií měli OS 14,6 měsíce vs. 13,0 měsíce, HR 0,79, $p = 0,018$ a PFS byl rovněž delší (2,6 měsíce vs. 2,3 měsíce, HR 0,74, $p = 0,0032$). Navíc pacienti léčeni pembrolizumabem měli vyšší ORR (12,7 % vs. 1,3 %). Výsledky této studie jsou tak dalším důkazem benefitu pembrolizumabu u pacientů s progresí na 1. linii léčby sorafenibem (i s ohledem na klinicky významné výsledky obdobných studií KEYNOTE-224, kohorta 1 a KEYNOTE-240) (35).

Závěr

HCC je onemocnění, u kterého je terapie volena dle rozsahu onemocnění a celkového stavu pacienta. Kromě rozsahu onemocnění zde ale vstupuje do rozhodování o terapii také základní onemocnění jaterního nádorem nepostiženého parenchymu, které výrazným způsobem určuje (ale i limituje) naše možnosti terapie.

V léčbě časných stadií HCC (BCLC 0–A) je možností léčby resekce, ablace, transplantace (která současně „řeší“ základní onemocnění jaterního parenchymu) a transarteriální chemoembolizace (v případě kontraindikace resekce, ablace, nebo jako přemostění doby k transplantaci).

V případě stadia BCLC B je standardně doporučována transarteriální chemoembolizace. V případě jejího selhání je u těchto pacientů doporučována systémová terapie. Nicméně se jedná o značně heterogenní skupinu, kdy je v některých případech doporučována up-front systémová terapie i v případě BCLC B. Navíc u selektovaných pacientů je možností zvažovat i transplantaci.

Stadium BCLC C je onemocnění, u kterého metodou volby je systémová terapie. Systémová léčba HCC byla umožněna od roku 2007 používáním sorafenibu. Na dlouhou dobu byl ale sorafenib jediným preparátem, který prokázal benefit pro pacienty s pokročilým onemocněním. Po 10 letech od publikace výsledků studie se sorafenibem byly v krátkém čase publikovány výsledky studií, které vedly ke změně guidelines a výrazně rozšířily možnosti léčby jak v první, tak v druhé linii léčby tohoto onemocnění. V posledních letech se i v léčbě HCC do popředí dostává imunoterapie. Jsou k dispozici studie jednak s monoterapií checkpoint inhibitory,