

jednak s kombinací checkpoint inhibitorů (anti-PD1 + anti-CTLA4) a také s kombinací checkpoint inhibitorů s anti-VEGF preparáty (anti-VEGF monoklonální protilátky, anti-VEGF tyrozinkinázové inhibitory). Na základě dosud publikovaných výsledků se ukazuje, že imunoterapie v léčbě HCC v 1. linii je standardem (v případě nepřítomnosti kontraindikací). Kombinace atezolizumabu + bevacizumabu dosáhla statisticky signifikantního, ale hlavně klinicky významného prodloužení přežití pacientů v první linii léčby. Navíc se jedná o relativně netoxickou kombinaci (ve srovnání s tyrozinkinázovými inhibitory),

kdy kvalita života pacientů byla výrazně lepší v rameni s imunoterapií. Dále se ukazuje, že existuje určitá skupina pacientů s HCC, která obdobně jako v případě léčby imunoterapií u jiných malignit, může dosáhnout dlouhodobé odpovědi, což se projevuje jako plató na křivce přežití. Současně se z dosud publikovaných výsledků ukazuje, že obavy z reaktivace HBV, HCV infekce při léčbě checkpoint inhibitory se nenaplnily a léčba je dobře tolerována i v této skupině pacientů. Nicméně léčba checkpoint inhibitory v rámci klinických studií byla zatím omezena pouze na pacienty s Child-Pugh A kategorií.

Počty pacientů léčených checkpoint inhibitory ve skupině Child-Pugh B jsou v jednotkách. Právě tato skupina pacientů s větším postižením jaterního parenchymu by mohla profitovat z méně toxické léčby imunoterapií. Je potřeba ale dalších studií v této populaci pacientů k posouzení účinnosti a bezpečnosti imunoterapie.

Každopádně je potřeba konstatovat, že naše možnosti systémové léčby pacientů s HCC se rapidně rozšiřují, vedou k delšímu přežívání a je potřeba se zamýšlet i nad nejvhodnější sekvencí jednotlivých preparátů s cílem dosažení co nejlepších výsledků.

LITERATURA

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
- Vogel A, Cervantes A, Chau I, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv238-iv255. doi: 10.1093/annonc/mdy308. Erratum in: *Ann Oncol.* 2019 May 1;30(5):871-873. Erratum in: *Ann Oncol.* 2022;33(6):666. PMID: 30285213.
- Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022;76(3):681-693. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.018. Epub 2021 Nov 19. PMID: 34801630; PMCID: PMC8866082.
- 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. PMID: 18650514.
- Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(1):25-34. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70285-7. Epub 2008 Dec 16. PMID: 19095497.
- 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. PMID: 29433850.
- Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Analysis of survival and objective response (OR) in patients with hepatocellular carcinoma in a phase III study of lenvatinib (REFLECT). *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 4_suppl (February 01, 2019) 186-186. doi: 10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.186.
- Roland CL, Dineen SP, Lynn KD, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor reduces angiogenesis and modulates immune cell infiltration of orthotopic breast cancer xenografts. *Mol Cancer Ther.* 2009;8(7):1761-1771. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-09-0280. Epub 2009 Jun 30. PMID: 19567820.
- Voron T, Colussi O, Marcheteau E, et al. VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8+ T cells in tumors. *J Exp Med.* 2015;212(2):139-148. doi: 10.1084/jem.20140559. Epub 2015 Jan 19. PMID: 25601652; PMCID: PMC4322048.
- Wallin JJ, Bendell JC, Funke R, et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab enhances antigen-specific T-cell migration in metastatic renal cell carcinoma. *Nat Commun.* 2016;7:12624. doi: 10.1038/ncomms12624. PMID: 27571927; PMCID: PMC5013615.
- Hegde PS, Wallin JJ, Mancao C. Predictive markers of anti-VEGF and emerging role of angiogenesis inhibitors as immunotherapeutics. *Semin Cancer Biol.* 2018;52(Pt 2):117-124. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.12.002. Epub 2017 Dec 8. PMID: 29229461.
- Lee MS, Ryoo BY, Hsu CH, et al. Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (GO30140): an open-label, multicentre, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2020;21(6):808-820. doi: 10.1016/S1470-2045(20)-30156-X. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020 Jul;21(7):e341. PMID: 32502443.
- Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1894-1905. doi: 10.1056/NEJMoa1915745. PMID: 32402160.
- Cheng AL, Qin S, Ikeda M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2022;76(4):862-873. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.030. Epub 2021 Dec 11. PMID: 34902530.
- Kelley RK, Sangro B, Harris W, et al. Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of Tremelimumab Plus Durvalumab for Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Randomized Expansion of a Phase I/II Study. *J Clin Oncol.* 2021;39(27):2991-3001. doi: 10.1200/JCO.20.03555. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34292792; PMCID: PMC8445563.
- Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *NEJM Evid* 2022;1(8):EVID02100070.
- Sangro B, Chan SL, Kelley RK, et al. Four-year overall survival update from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol.* 2024 Feb 19;S0923-7534(24)00049-8. doi: 10.1016/j.annonc.2024.02.005. Epub ahead of print. PMID: 38382875.
- Yau T, Park JW, Finn RS, et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(1):77-90. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00604-5. Epub 2021 Dec 13. PMID: 34914889.
- Qin S, Kudo M, Meyer T, et al. Tislelizumab vs Sorafenib as First-Line Treatment for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2023;9(12):1651-1659. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.4003. PMID: 37796513; PMCID: PMC10557031.
- Verset G, Borbath I, Karwal M, et al. Pembrolizumab Monotherapy for Previously Untreated Advanced Hepatocellular Carcinoma: Data from the Open-Label, Phase II KEYNOTE-224 Trial. *Clin Cancer Res.* 2022;28(12):2547-2554. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3807. PMID: 35421228; PMCID: PMC9784157.
- Ivan Borbath, Laethem JL van, Karwal M, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously untreated advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): 3-year follow-up of the phase 2 KEYNOTE-224 study. *JCO* 40, 4109-4109(2022). doi:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.4109.
- Finn RS, Ikeda M, Zhu AX, et al. Phase Ib Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(26):2960-2970. doi: 10.1200/JCO.20.00808. Epub 2020 Jul 27. PMID: 32716739; PMCID: PMC7479760.
- Llovet JM, Kudo M, Merle P, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib plus placebo for advanced hepatocellular carcinoma (LEAP-002): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(12):1399-1410. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00469-2. PMID: 38039993.
- Kelley RK, Rimassa L, Cheng AL, et al. Cabozantinib plus atezolizumab versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (COSMIC-312): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(8):995-1008. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00326-6. Epub 2022 Jul 4. PMID: 35798016.
- Yau T, Kaseb A, Cheng AL, et al. Cabozantinib plus atezolizumab versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (COSMIC-312): final results of a randomised phase 3 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024;S2468-1253(23)00454-5. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00454-5. Epub ahead of print. PMID: 38364832.
- 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. PMID: 29972759; PMCID: PMC7523244.
- Kelley RK, Rimassa L, Cheng AL, et al. Cabozantinib plus atezolizumab versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (COSMIC-312): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(8):995-1008. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00326-6. Epub 2022 Jul 4. PMID: 35798016.
- 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. Epub 2016 Dec 6. Erratum in: *Lancet.* 2017;389(10064):36. PMID: 27932229.
- 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 Jul;16(7):859-70. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00050-9. Epub 2015 Jun 18. PMID: 26095784.