

Systémová liečba pokročilého hepatocelulárneho karcinómu

MUDr. Štefan Pörsök, PhD.^{1,2}, MUDr. Natália Pazderová², MUDr. Eva Zomborská², MUDr. Ján Slopovský², MUDr. Tomáš Šálek²

¹II. onkologická klinika LF UK a Národný onkologický ústav, Bratislava

²Klinika klinickej onkológie, Národný onkologický ústav, Bratislava

Hepatocelulárny karcinóm je agresívne ochorenie, ktoré najčastejšie vzniká v teréne chronických hepatitíd a cirhózy. Liečebné možnosti sú limitované funkčnými rezervami pečene určené podľa klasifikácie Child-Pugh. Delíme ich na chirurgické postupy (resekcia, kryoablácia, transplantácia), lokálne ablatívne metódy (rádiofrekvenčná/mikrovlnná ablácia, transarteriálna embolizácia, externá rádioterapia) a systémová liečba (chemoterapia, cielená liečba, imunoterapia).

Kľúčové slová: hepatocelulárny karcinóm, systémová liečba

Systemic treatment of advanced hepatocellular carcinoma

Hepatocellular carcinoma is an aggressive disease most commonly occurring in the field of chronic hepatitis and cirrhosis. Treatment options are limited by liver function reserves determined according to the Child-Pugh classification. They are divided into surgical procedures (resection, cryoablation, transplantation), local ablation methods (radiofrequency/microwave ablation, transarterial embolization, external radiotherapy) and systemic treatment (chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy).

Key words: hepatocellular carcinoma, systemic treatment

Onkológia (Bratisl.), 2019;14(6):411-415

Úvod

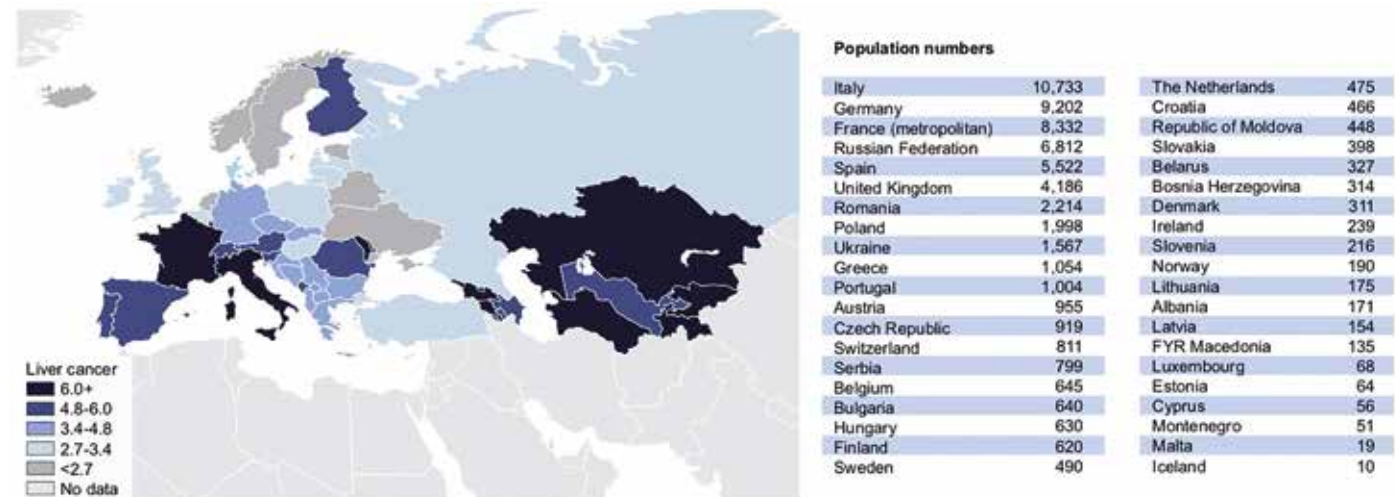
Nádory pečene sú celosvetovo 5. najčastejšie diagnostikovaným nádorovým ochorením a 2. najčastejšou príčinou úmrtia na nádorové ochorenie (obrázok). Ročne sa diagnostikuje približne 854 000 nových prípadov a 810 000 úmrtí, čo predstavuje 7 % všetkých úmrtí na nádorové ochorenie (1). Podľa posledného štatisticky spracovaného roku 2011 bolo na Slovensku diagnostikovaných 458 nových prípadov (303 u mužov, 155 u žien), čo predstavovalo 1,4 % podiel zo všetkých nádorových ochorení (2). Hepatocelulárny karcinóm

(HCC) predstavuje asi 90 % všetkých nádorových ochorení pečene. Rizikovými faktormi pre rozvoj HCC sú chronické vírusové infekcie – hepatitída typu B (HBV) alebo C (HCV), metabolický syndróm a abúzus alkoholu (3). Potenciálne kuratívne liečebné metódy zahŕňajú resekciu, transplantáciu pečene a lokálne ablatívne metódy. Tieto sú však vyhradené pre včasné štádia ochorenia, ktoré sa vyznačujú malými nádormi lokalizovanými v pečeni. Lokálne ablatívne metódy a systémová terapia sú jediné dostupné možnosti liečby pacientov v pokročilom štádiu ochorenia. Pacienti

so symptomatickým ochorením, zníženým výkonnostným stavom (ECOG 1 – 2), s prítomnou makrovaskulárnou inváziou a extrahepatálnymi metastázami sú podľa liečebných odporúčení (tabuľka), klasickými kandidátmi na systémovú liečbu. Prognóza týchto pacientov je zlá. Bez liečby je medián celkového prežívania (median overall survival – mOS) približne 7 mesiacov (4).

Tento prehľad uvádza v súčasnosti dostupné údaje o možnostiach systémovej liečby pokročilého HCC s cieľom pomôcť lekárom pri správnom rozhodovaní o liečbe týchto pacientov.

Obrázok. Globálna incidencia HCC v krajinách Európy (GLOBOCAN 2012, IARC 2017)



Cielená liečba

Hepatocelulárny karcinóm patrí medzi chemorezistentné nádory a do objavenia sa sorafenibu v roku 2007 nebol pre liečbu tohto nádoru jednoznačne určený štandardný liečebný režim. V nasledujúcom období bolo publikovaných niekoľko štúdií s ďalšími liekmi, ktorých úlohou bolo preukázať noninferioritu – brivanib, linifanib (5, 6) alebo superioritu – sunitinib, erlotinib plus sorafenib (7, 8). Väčšina z nich však nedosiahla svoj primárny cieľ. Čo sa týka systémovej chemoterapie, napr. doxorubicín, FOLFOX (9, 10), ani tá nepreukázala zlepšené dáta v prežívaní. Sklamaním sú aj negatívne výsledky nedávno publikovaných štúdií fázy III porovnávajúce rádioembolizáciu s mikrosférickými časticami yttrium-90 verus sorafenib (11). Nádejnými zostávajú výsledky klinických štúdií s imunoterapiou. Sú to však dáta klinických štúdií fázy II, a preto odborná verejnosť je v očakávaní, či potvrdia svoj prínos aj v štúdiách fázy III.

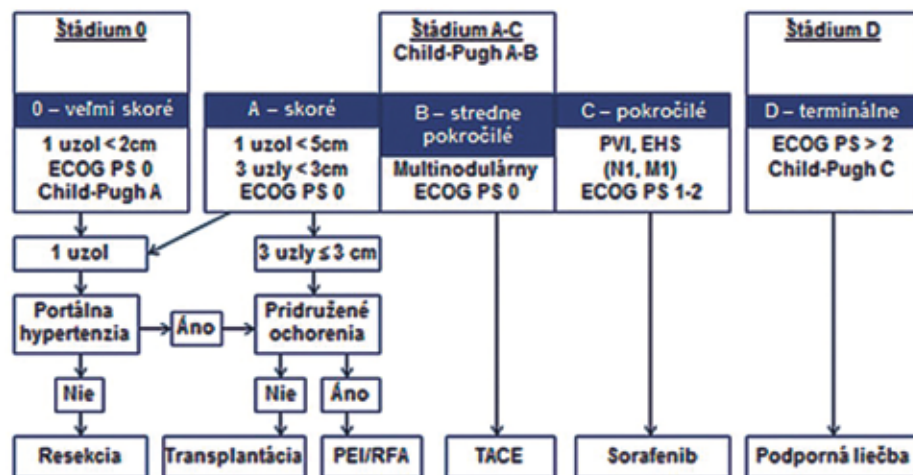
Toxicita a nedostatočná účinnosť skúšaných liečiv v interakcii s porušenou funkciou pečene, nejednotnosť prognostických a prediktívnych biomarkerov sú autormi uvádzané ako pravdepodobné príčiny zlyhania klinických štúdií fázy III (12).

Prvá línia liečby HCC

Sorafenib

Sorafenib je perorálny multikinázový inhibítor angiogenézy. Bol prvým liekom, ktorý preukázal prínos v prežívaní u pacientov s pokročilým HCC. V pilotnej štúdií fázy III SHARP sorafenib zlepšil v prvej línii liečby mOS takmer o tri mesiace v porovnaní s placebom (10,7 m vs 7,9 m; HR 0.69; $p < 0,001$). Medián času do rádiologickej progresie (time to progression – TTP) sa zlepšil z 2,8 na 5,5 mesiaca ($p < 0,001$) (4). V ázijskej štúdií fázy III Asia-Pacific – AP (13) bol potvrdený prínos sorafenibu v prežívaní oproti placebo v korelácii so štúdiou SHARP (mOS 6,5 vs. 4,2 m; HR 0.68; $p = 0,014$), s mediánom TTP 2,8 vs 1,4 mesiaca ($p = 0,0005$). Najčastejšie nežiaduce účinky spojené so sorafenibom zahŕňali hnačku (39 vs 26 %; 8 vs 6 % G3/4), syndróm ruka-noha (HFSR) (21 vs 45 %;

Tabuľka. Liečebné odporúčania HCC (EASL Clinical Practise Guidelines)



8 vs 11 % G3/4) a únavnosť (22 vs 20 %; 4 vs 3 % G3/4) (4, 13). Štúdie SHARP a AP ilustrovali vplyv charakteristík pacienta na výsledky liečby sorafenibom (4,13). Aj keď kritériá na zaradenie boli podobné, v etiológii HCC boli prítomné rozdiely. Napríklad štúdia SHARP zahŕňala pacientov z Európy, Severnej Ameriky, Južnej Ameriky a Austrálie, kde prevládajúcimi etiologickými faktormi vzniku HCC boli abúzus alkoholu a HCV. Zatiaľ čo štúdia AP zahŕňala ázijskú populáciu s HBV. Okrem toho ázijskí pacienti mali pokročilejšie ochorenie (extrahepatálna diseminácia, nižší výkonnostný stav) ako populácia SHARP. Absolútne hodnoty na OS a TTP boli o niečo nižšie v AP ako v štúdií SHARP, HR pre prežívanie však boli podobné.

Na základe uvedených výsledkov je sorafenib odporúčaný ako štandard prvej línie systémovej terapie pokročilého HCC. Je indikovaný pre pacientov s dobre zachovanou funkciou pečene štádia Child-Pugh A (B7), BCLC-C alebo s nádormi progredujúcimi po lokoregionálnej liečbe. U pacientov v štádiu Child-Pugh B nie je možné urobiť jednoznačné odporúčanie, aj keď skupinové štúdie preukázali podobný bezpečnostný profil u pacientov v tomto štádiu (14, 15). Avšak výsledky neintervenčnej štúdie GIDEON, v ktorej boli liečení pacienti so štádiom ochorenia Child-Pugh B a C, preukázali zlú toleranciu a žiadny prínos v prežívaní. Preto je sorafenib stále kontraindikovaný u pacientov v štádiu Child-Pugh B (viac ako B7) a C pre obmedzenú dĺžku života a nízku efektívnosť

v tejto populácii (16). Liečba sorafenibom by mala trvať do rádiografickej progresie ochorenia.

Lenvatinib

Lenvatinib je perorálny multikinázový inhibítor angiogenézy, ktorý je zameraný proti receptoru vaskulárneho endotelialného rastového faktora (VEGFR1-3), receptoru fibroblastového rastového faktora (FGFR1-4), receptoru pre rastový faktor odvodený z krvných doštičiek (PDGFRa), RET a KIT (17). V roku 2018 boli publikované dáta z klinickej štúdie fázy III REFLECT, s primárnym cieľom dosiahnutia noninferiority lenvatinibu oproti sorafenibu. Do štúdie boli zaradení pacienti s pokročilou HCC (okrem invázie do hlavnej portálnej žily a s nádorovým postihnutím pečene viac ako 50 %, v štádiu ochorenia Child-Pugh A, výkonnostný stav 0/1). Štúdia splnila svoj primárny cieľ neinferiority na OS (13,6 m vs. 12,3 m; HR: 0.92; 95 % CI 0,79 – 1,06). Lenvatinib zlepšil aj prežívanie do progresie (progression free survival – PFS) 7,4 m vs 3,7 m a TTP 8,9 m vs 3,7 m. Pri zhodnotení miery objektívnej odpovede (objective response rate – ORR) podľa modifikovaných kritérií (mRECIST) bola významne lepšia pre lenvatinib (24,1 % vs 9,2 %; $p < 0,001$). Celkový G3/4 nežiaducich účinkov bol častejší pri lenvatinibe 57 % vs 49 % (hypertenzia 23 % vs 14 %, strata hmotnosti 8 % vs 3 %, trombocytopenia 6 % vs 3 %, zvýšené AST 5 % vs 8 %, znížená chuť do jedla 5 % vs 1 %, hnačka 4 % vs 4 % a palmárno-plantárna erytrodyzestézia 3 % vs 11 %).

Medián trvania liečebnej odpovede na lenvatinibe a sorafenibe bol 5,7 m vs 3,7 m. Tieto výsledky naznačujú, že lenvatinib je aktívny liek, ktorý poskytuje signifikantný prínos v prežívaní u pacientov s pokročilým HCC (18), ale v súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne štúdie o nákladovej efektívite porovnávajúcej obidva lieky. Liečba lenvatinibom je odporúčaná v závislosti od regionálnej zdravotníckej politiky.

Druhá línia liečby HCC

Regorafenib

V decembri 2016 regorafenib ukončil sled negatívnych výsledkov skúšaných liekov pri HCC (19, 20). Regorafenib je prerorálny multikinázový inhibítor, ktorý inhibuje angiogénu a proliferáciu a ktorý sa zameriava aj na stromálnu a onkogénnu signalizáciu (20). V štúdii fázy III RESORCE regorafenib v druhej línii zlepšil mOS o 2,8 mesiaca oproti placebo (10,6 m vs. 7,8 m; $p < 0,0001$; HR 0,63) u pacientov s rádiologickou progresiou na sorafenibe. Táto štúdia však zahŕňala vybranú populáciu pacientov v štádiu cirhózy Child-Pugh A a s výkonnostným stavom ECOG ≤ 1 a ktorí tolerovali sorafenib ≥ 400 mg/deň. Je zaujímavé, že pacienti, ktorí dostávali placebo v druhej línii v štúdii RESORCE, mali rovnaký mOS (7,8 m) ako pacienti v ramene s placebom v prvej línii v štúdii SHARP (20). Toto ilustruje indolentnejšiu populáciu pacientov zahrnutých v druholíniových štúdiách. Skúsenosti s podskupinami nezahrnutých v štúdii RESORCE sú preto obmedzené. Sekvenčná liečba regorafenibom nasledovaná po sorafenibe dosahuje mOS 26 mesiacov (21). Zhoršená funkcia pečene alebo zlý výkonnostný stav však zabránili niektorým pacientom ťažiť z liečby druhej línie.

Nežiaduce účinky regorafenibu boli podobné ako pri liečbe sorafenibom – hand and foot syndróm u 53 % (13 % G3), hnačka u 41 % (3 % G3), únavnosť u 40 % (9 % G3) a hypertenzia u 31 % (15 % G3/4) (19). Nežiaduce účinky G3/4 sa vyskytli u 67 % pacientov liečených regorafenibom oproti 39 % v ramene s placebom a požadovali zníženie alebo prerušenie liečby u 54 % vs 10 % pacientov.

Regorafenib bol schválený FDA a EMA ako liečba druhej línie po zlyhaní sorafenibu u pacientov s pokročilým HCC a je v súčasnosti odporúčanou liečbou druhej línie u pacientov s Child-Pugh A a s výkonnostným stavom ECOG 0 – 1, ktorí tolerovali sorafenib v prvej línii. Pacienti s cirhózou v štádiu Child-Pugh B, s významnými komorbiditami alebo intoleranciou sorafenibu, ktorí boli vylúčení zo štúdie RESORCE, by nemali byť liečení regorafenibom (20). V tejto populácii je účinnosť a bezpečnosť regorafenibu stále neznáma.

Kabozantinib

Kabozantinib je multikinázový inhibítor zameraný proti receptorom MET, AXL a VEGF, ktorý bol v štúdii fázy II asociovaný s mOS 11,5 m a 5 % ORR (23). Hlavnými nežiaducimi účinkami boli hnačka (63 %), hand and foot syndróm (56 %) a trombocytopenia (37 %). V randomizovanej štúdii fázy III CELESTIAL preukázal zlepšenie mOS 10,2 vs 8,0 m pre kabozantinib oproti placebo v druhej a tretej línii (HR 0,76; $p = 0,005$) (24). Rozdiel bol výraznejší u podskupiny pacientov predliečených len sorafenibom (mOS 11,3 m vs 7,2 m). PFS bol 5,2 m vs 1,9 m (HR 0,44; $p < 0,0001$). Dosiahnutý ORR bol relatívne nízky (4 vs 0,4 %; $p < 0,001$). Kabozantinib však takmer zdvojnásobil mieru kontroly ochorenia (disease control rate – DCR) v porovnaní s placebom (64 % vs 33 %). Hlavnými nežiaducimi účinkami G3/4 boli hand and foot syndróm (17 %), hypertenzia (16 %), únavnosť (10 %) a hnačky (10 %). Od januára 2019 bol kabozantinib registrovaný FDA ako liečba druhej línie pacientov s pokročilým HCC v štádiu Child-Pugh A.

Ramucirumab

Ramucirumab je IgG1 monoklonálna protilátka proti VEGFR-2. Jej efektívnosť bola skúmaná v randomizovanej štúdii fázy III REACH (25), kde nespĺňala primárny cieľový ukazovateľ a dosiahla len nevýznamné predĺženie prežívania o 1,2 mesiaca (9,2 vs 7,6 m; HR 0,87, $p = 0,14$). V metaanalýze podskupín však pacienti s hodnotou AFP > 400 ng/ml dosiahli v ramene s ramucirumabom významne lepšie prežívanie ako placebo (7,8 m vs 4,2 m; HR 0,67; 95 % CI 0,51 – 0,90).

V štúdii fázy III REACH-2 (24), kde boli randomizovaní pacienti s hodnotou AFP > 400 ng/ml, bol naplnený primárny cieľ zlepšenia prežívania (8,5 vs 7,3 mesiaca, HR 0,71, $p = 0,0199$). Takisto dosiahol zlepšenie ORR (5 % vs 1 %) a vyššiu mieru kontroly ochorenia (60 % vs 39 %). Najčastejšie nežiaduce účinky G3/4 boli hypertenzia (13 % vs 5 %), hyponatriémia (6 % vs 0 %).

V máji 2019 bol ramucirumab registrovaný FDA ako liečebná alternatíva druhej línie pokročilého HCC po predliečení sorafenibom.

Imunoterapia

Receptory kontrolných bodov (checkpoints) imunitnej reakcie (napr. PD-1, cytotoxický T-lymfocyt asociovaný proteín 4 (CTLA-4)) a ich ligandy (napr. ligand programovanej bunkovej smrti PD-L1,2) sú membránovo viazané koinhibičné molekuly, ktoré sú exprimované na niekoľkých typoch buniek vrodeneho a získaného imunitného systému vrátane T buniek, NK buniek a dendritických buniek. Fyziologicky väzba ligandu na jeho receptor na povrchu T lymfocytov inhibuje nadmernú aktiváciu T lymfocytov počas imunitnej reakcie, aby sa minimalizovalo poškodenie kolaterálneho tkaniva (27, 28, 29).

Jedným z dôležitých mechanizmov, akým nádory dokážu uniknúť imunitnej hostiteľa, je expresia imunitných kontrolných bodov na povrchu rakovinových buniek a buniek nádorového mikroprostredia (napr. makrofágy, regulačné T-leukocyty) (30). Checkpoint inhibítory (napr. nivolumab, pembrolizumab) sú monoklonálne protilátky, ktoré interferujú s interakciou ligand receptor, a tým podporujú aktiváciu imunitných efektorových buniek s cieľom bojovať proti nádorovým bunkám (27).

Nivolumab

Štúdia CheckMate 040 (29) je štúdiou fázy I/II, ktorá skúmala nivolumab u sorafenib naivných ($n = 80$) a u sorafenib predliečených pacientov ($n = 182$) v štádiu Child-Pugh A. Primárnymi cieľmi boli bezpečnosť a ORR. Nivolumab bol dobre tolerovaný s prejavom G3 toxicity u 29 % sorafenib naivných a u 18 % sorafenib predlieče-

ných pacientov. Najčastejšie vedľajšie účinky boli únava, svrbenie, kožný výsev a hnačka. ORR bol 22,5 % v podskupine sorafenib predliečených a 18,7 % v podskupine sorafenib naivných pacientov a sedem pacientov (2,7 %) dosiahlo patologickú kompletnú remisiu. Miera dosiahnutej ORR bola nezávislá od expresie PD-L1 a východiskových hladín sérového AFP. DCR bol približne 63 % (29, 30, 31). Dosiahnuté pozitívne dáta ORR sa premietli aj do predĺženia mOS (28,6 m u sorafenib naivných a približne 15 m u sorafenib predliečených pacientov (32). Na základe týchto údajov FDA v septembri 2017 schválila liečbu nivolumabom do II. línie liečby pacientov s pokročilým HCC v štádiu ochorenia Child-Pugh A po predliečení sorafenibom.

Na výročnom kongrese ESMO 2019 boli publikované dáta očakávanej randomizovanej štúdie fázy III CheckMate 459 (32), v ktorej bola skúmaná efektivita nivolumabu v porovnaní so sorafenibom v I. línii liečby pokročilého HCC.

Sedemstoštyridsaťtri pacientov s HCC bolo randomizovaných do ramena s NIVO (n = 371) alebo SOR (n = 372). Primárny cieľ štúdie OS nespĺnil vopred definovanú prahovú hodnotu štatistickej významnosti (HR 0,84, p = 0,0419). Medián OS bol 16,4 m pre NIVO a 14,7 m pre SOR (HR 0,85 [95 % CI: 0,72 – 1,02]; p = 0,0752). Klinický prínos sa pozoroval vo všetkých preddefinovaných podskupinách vrátane s chronickou hepatítidou, s prítomnou vaskulárnou inváziou a/alebo extrahepatálnou disemináciou a regionálnou príslušnosťou (Ázia verzus non-Ázia). ORR bola 15 % pre NIVO (14 pCR) a 7 % pre SOR (5 pCR). Nežiaduce účinky G3/4 boli hlásené u 81 pacientov (22 %) v ramene NIVO a 179 pacientov (49 %) v ramene SOR a viedli k prerušeniu liečby u 16 (4 %) a 29 (8 %) pacientov. Na potvrdenie prínosu liečby nivolumabom v I. línii liečby pokročilého HCC sú nutné ďalšie klinické dáta.

Pembrolizumab

Výsledky štúdie fázy II KEYNOTE 224 s pembrolizumabom u pacientov predliečených sorafenibom preukázali pozitívne dáta na ORR 17 %, so stabilizáciou ochorenia 44 % (35). Medián trvania

liečby pembrolizumabom bol 4,2 mesiaca (interkvartilný interval 2,1 až 7,7 mesiaca). Tieto výsledky boli potvrdené v medzinárodnej štúdií fázy III KEYNOTE-240 v II. línii liečby pokročilého HCC v štádiu Child-Pugh A po rádiografickej progresii alebo intolerancii sorafenibu (36). Zlepšenie mOS (13,9 vs 10,6 m, HR 0,78, 95 % CI 0,61 – 0,998) a PFS (3 vs 2,8 m) neboli významné, pretože sa nedosiahli stanovené hranice účinnosti. Miera ORR však bola vyššia pri pembrolizumabe (18,3 vs 4,4 %), pCR s pembrolizumabom (6 vs 0) a mDCR (13,8 mesiaca, od 1,5 až 23,6+ mesiaca).

Lieky bez prínosu v liečbe HCC

Úspech sorafenibu zvýšil záujem o vývoj liekov v HCC. Ale namiesto rozšírenia terapeutického spektra pribudli dôkazy o zlyhaní liekov v randomizovaných kontrolovaných štúdiách fázy III, v prvej línii (sunitinib, brivanib, linifanib, erlotinib), v II. línii (brivanib, everolimus, ramucirumab).

Možné príčiny zlyhania zahŕňajú vysokú toxicitu (sunitinib), hraničnú efektivitu (erlotinib, linifanib, brivanib, everolimus), prípadne chyby v dizajnovaní štúdií (linifanib, brivanib) (37).

Chemoterapia

Problém použitia chemoterapie pri HCC pramení z častej koexistencie cirhotickej prestavby. Cirhóza môže narušiť metabolizmus chemoterapeutických liekov a zvýšiť ich toxicitu. Ich nežiaduci efekt myelosupresie spôsobuje závažné systémové infekcie. Z dostupných klinických dát je známe, že HCC je chemorezistentné ochorenie s marginálnou odpoveďou na monoterapiu, kým kombinácia cytostatík navodzuje len vyššie riziko toxických prejavov liečby bez pozitívnej klinickej odozvy v prežívaní. (38, 39).

V monoterapii bol najčastejšie skúšaným liekom doxorubicín. V klinických skúškach s viac ako 1 000 pacientmi dosiahol približne 10 % ORR s negatívnym alebo nepresvedčivým prínosom v prežívaní. Navyše v nedávno publikovanej štúdií fázy III kombinácie doxorubicínu so sorafenibom vs doxorubicínom nenaplnil svoj primárny cie-

lový ukazovateľ. Pridanie doxorubicínu k sorafenibu malo za následok zvýšenú toxicitu, ale nezlepšilo OS (40).

Takisto kombinované režimy preukázali negatívne výsledky: napr. režim PIAF (cisplatina/interferón a2b/doxorubicín/5-fluorouracil-PIAF), FOLFOX a hepatálna intraarteriálna chemoterapia (HIAC) s cisplatinou a 5-FU.

Štúdia fázy III PIAF porovnávajúca kombinovaný režim vs doxorubicín preukázala nevýznamný medián prežívania 8,7 mesiaca verzus 6,8 mesiaca, p = 0,83. PIAF bol spájaný s významne vyššou mierou myelotoxicity a o 9 % vyšším rizikom úmrtia v porovnaní s doxorubicínom (39). Randomizovaná klinická štúdia fázy III FOLFOX verzus doxorubicín zahŕňala 371 pacientov s Child-Pugh A/B pokročilým alebo metastatickým HCC (BCLC-B/C). V skupine FOLFOX bol zaznamenaný nevýznamný trend lepšieho prežívania – mOS 6,4 mesiaca oproti 4,9 mesiaca; p = 0,07 a takisto aj lepší TTP 2,9 mesiaca oproti 1,7 mesiaca (41).

HIAC s cisplatinou a 5-FU v kombinácii so sorafenibom nespĺnil primárny cieľ lepšieho prežívania v porovnaní so samotným sorafenibom.

Chemoterapia u pacientov s HCC bez cirhózy je nedostatočne preskúmanou oblasťou (42). So zreteľom na dostupné dôkazy sa systémová chemoterapia neodporúča na liečbu HCC ani ako kontrolný režim v klinických štúdiách pre známe toxické účinky.

Hormóny

Hormonálne lieky pri HCC nepreukázali efekt v prežívaní. Metaanalýza siedmich randomizovaných štúdií porovnávajúcich tamoxifén verzus podporná liečba, ktorá zahŕňala 898 pacientov, nepreukázala ani protinádorové účinky, ani prínos tamoxifénu v prežívaní. Pri pokročilom HCC sa preto táto liečba neodporúča (43).

Záver

Po 12 rokoch je sorafenib stále prvou voľbou v liečbe pacientov s pokročilým HCC v štádiu Child-Pugh A(B7) vrátane pacientov v lokálne pokročilom štádiu (na Slovensku je sorafenib, bohužiaľ, stále jedinou voľbou!). Lenvatinib môže predstavovať alternatívu k sora-

fenibu. Regorafenib je prvou voľbou v II. línii liečby pacientov progredujúcich na sorafenibe, ale aj imunoterapia je adekvátnou možnosťou (nivolumab a pembrolizumab je schválené len v USA). Ramucirumab (u pacientov s AFP \geq 400 ng/ml) a kabozantinib (u neselektovanej populácie) môžu predstavovať budúce možnosti liečby druhej línie. V blízkej budúcnosti bude publikovaných viac údajov o imunoterapii, ktorá pravdepodobne ovplyvní doterajšie odporúčania liečby HCC. Vo vzdialenejšej budúcnosti sa môže pri liečbe pokročilého HCC objaviť tzv. personalizovaná medicína, ktorej snahou je nachádzať chybnú signálnu dráhu, event. biomarker, ktoré sú následne cielene ovplyvnené adekvátnou liečbou.

Literatúra

- Akinemijou T, Abera S, Ahmed M, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level. *JAMA Oncol.* 2017;3:1683-1691.
- www.nczisk.sk
- Rác M, Koller T, Klepanec K, et al. Nealkoholová tuková choroba pečene a hepatocelulárny karcinóm: prehľad a analýza nitrianskeho súboru. *Interná med.* 2017;17(4):167-174.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378-390.
- Johnson PJ, Qin S, Park JW, et al. Brivanib vs. sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study. *J Clin Oncol.* 2013;31:3517-3524.
- Cainap C, Qin S, Huang W-T, et al. Linifanib vs. Sorafenib in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2015;10(33):1721-179.
- Cheng AL, Kang YK, Lin DY, et al. Sunitinib vs. sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2013;31:4067-4075.
- Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TRJ, et al. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015;33:559-566.
- Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs. doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *JAMA.* 2010;304:2154.
- Qin S, Bai Y, Lim HY, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin vs. doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. *J Clin Oncol.* 2013;31:3501-3508.
- Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:1624-1636.
- Llovet JM, Hernandez-Gea V. Hepatocellular carcinoma: reasons for phase III failure and novel perspectives on trial design. *Clin Cancer Res.* 2014;20:2072-2079.
- 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.
- Hollebecque A, Cattan S, Romano O, et al. Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child-Pugh score. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:1193-1201.
- Kim JE, Ryou B-Y, Ryu M-H, et al. Sorafenib for hepatocellular carcinoma according to Child-Pugh class of liver function. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;68:1285-1290.
- Marrero JA, Kudo M, Venook AP, et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. *J Hepatol.* 2016;65:1140-1147.
- Matsui J, Funahashi Y, Uenaka T, et al. Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase. *Clin Cancer Res.* 2008;14:5459-5465.
- Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib vs. sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* n.d.; 2018
- Bruix J, Qin S, Merle P, et al. RESORCE Investigators. 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.
- Nault JC. The end of almost 10 years of negative RCTs in advanced hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2017;389(10064):4-6.
- Finn RS, Merle P, Granito A, et al. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: additional analyses from the phase III RESORCE trial. *J Hepatol.* 2018;69(2):353-358.
- Gyawali B, Prasad V. Health policy: me-too drugs with limited benefits - the tale of regorafenib for HCC. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(11):653-654.
- Kelley RK, Verslype C, Cohn AL, et al. Cabozantinib in hepatocellular carcinoma: results of a phase 2 placebo-controlled randomized discontinuation study. *Ann Oncol.* 2017;28(3):528-534.
- 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.
- Cho YK, Kim JK, Kim WT, et al. Hepatic resection vs. radiofrequency ablation for very early stage hepatocellular carcinoma: a Markov model analysis. *Hepatology.* 2010;51:1284-1290
- Zhu AX, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): *Lancet Oncol.* 2019;20(2):282. Epub 2019 Jan 18.
- Inarrairaegui M, Melero I, Sangro B. Immunotherapy of hepatocellular carcinoma: facts and hopes. *Clin Cancer Res.* 2018;24(7):1518-1524.
- Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:227-242.
- Greten TF, Sangro B. Targets for immunotherapy of liver cancer. *J Hepatol.* 2018;68:157-166.
- Hato T, Goyal L, Greten TF, et al. Immune checkpoint blockade in hepatocellular carcinoma: current progress and future directions. *Hepatology.* 2014;60:1776-1782.
- El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet.* 2017;389:2492-2502.
- Sangro B, Melero I, Yau T, et al. Nivolumab in sorafenib-naïve and -experienced patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): survival, hepatic safety, and biomarker assessments in CheckMate 040. *Hepatology.* 2017;66(S1):abstract #141.
- Crocenzi TS, El-Khoueiry AB, Yau TC, et al. Nivolumab (nivo) in sorafenib (sor)-naïve and -experienced pts with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CheckMate 040 study. *J Clin Oncol.* 2017;35(suppl; abstr 4013).
- Yau T, Park JW, Finn TS, et al. CheckMate 459: A Randomized, Multi-Center Phase 3 Study of Nivolumab (NIVO) vs Sorafenib (SOR) as First-Line (1L) Treatment in Patients (pts) With advanced hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol.* 2019;30(supl 5):v851-v934.
- Zhu A, Finn R, Cattan S, et al. Pembrolizumab (pembro) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): KEYNOTE-224 update. *J Clin Oncol.* 2018;36(suppl; abstr 4020).
- Finn RS, et al. Results of KEYNOTE-240: phase 3 study of pembrolizumab (Pembro) vs best supportive care (BSC) for second line therapy in advanced hepatocellular carcinoma (HCC) (abstract). *J Clin Oncol.* 2019;37(suppl; abstr 4004).
- Pinter M, Radosavljevic MP. Review: Systemic treatment of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(6):598-609.
- Gish RG, Porta C, Lazar L, et al. Phase III randomized controlled trial comparing the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with nolatrexed or doxorubicin. *J Clin Oncol.* 2007;25:3069-3075.
- Yeo W, Mok TS, Zee B, et al. A randomized phase III study of doxorubicin vs. cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:1532-1538.
- Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs. doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *JAMA.* 2010;304:2154.
- Qin S, Bai Y, Lim HY, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin vs. doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. *J Clin Oncol.* 2013;31:3501-3508.
- Edeline J, Raoul JL, Vauleon E, et al. Systemic chemotherapy for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: a retrospective study. *World J Gastroenterol.* 2009;15:713-716.
- Grimaldi C, Bleiberg H, Gay F, et al. Evaluation of antiandrogen therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer multicentric double-blind trial. *J Clin Oncol.* 1998;16:411-417.

MUDr. Štefan Pörsök, PhD.

II. onkologická klinika LF UK a NOÚ
Klenová 1, 833 10 Bratislava
stefan.porsok@nou.sk