

Hepatocelulární karcinom

KMO 2022

J. Novotný

Úloha systémové léčby v terapii HCC

ANO:

Bridging terapie

Paliativní terapie

NE:

Neoadjuvantní terapie

Adjuvantní terapie

Cílená terapie

bevacizumab

kabozantinib

lenvatinib

ramucirumab

regorafenib

sorafenib

Imunoterapie

atezolizumab

dostarlimab

durvalumab

nivolumab

pembrolizumab

Chemoterapie

FOLFOX

Bridging terapie

- Prevence progrese, zvláště extrahepatální, při čekání na waiting listu k transplantaci jater
- Nejistota, kdy bude orgán k dispozici
- Riziko rejekce štěpu

LENVATINIB

Paliativní terapie

- Vnímat rozdíl mezi HCC v cirhóze a HCC v necirhotických játrech

U HCC v necirhotických játrech nepřihazujeme skóre Child Pugh.

U HCC v necirhotických játrech můžeme zvažovat resekci.

Paliativní terapie

Počet bodů	1	2	3
Bilirubin	< 34 $\mu\text{mol/l}$	34–50 $\mu\text{mol /l}$	> 50 $\mu\text{mol/l}$
Bilirubin při PBC	< 68 $\mu\text{mol/l}$	68–170	> 170
Albumin	> 35 g/l	28–35 g/l	< 28 g/l
Protrombinový čas (Quick)	+ 1–3 s > 70 %	+ 4–6 s 40–70 %	> + 6 s < 40 %
Ascites	žádný	malý	velký, refrakterní
Encefalopatie	žádná	1.–2. stupně	3.–4. stupně
Výsledné skóre: A = 5–6 b., B = 7–9 b., C = 10–15 b.			
Interpretace Childova-Pughova skóre			
Body	Skupina	1leté přežití	2leté přežití
5–6	A	100 %	85 %
7–9	B	81 %	57 %
10–15	C	45 %	35 %

Paliativní terapie

MELD skóre

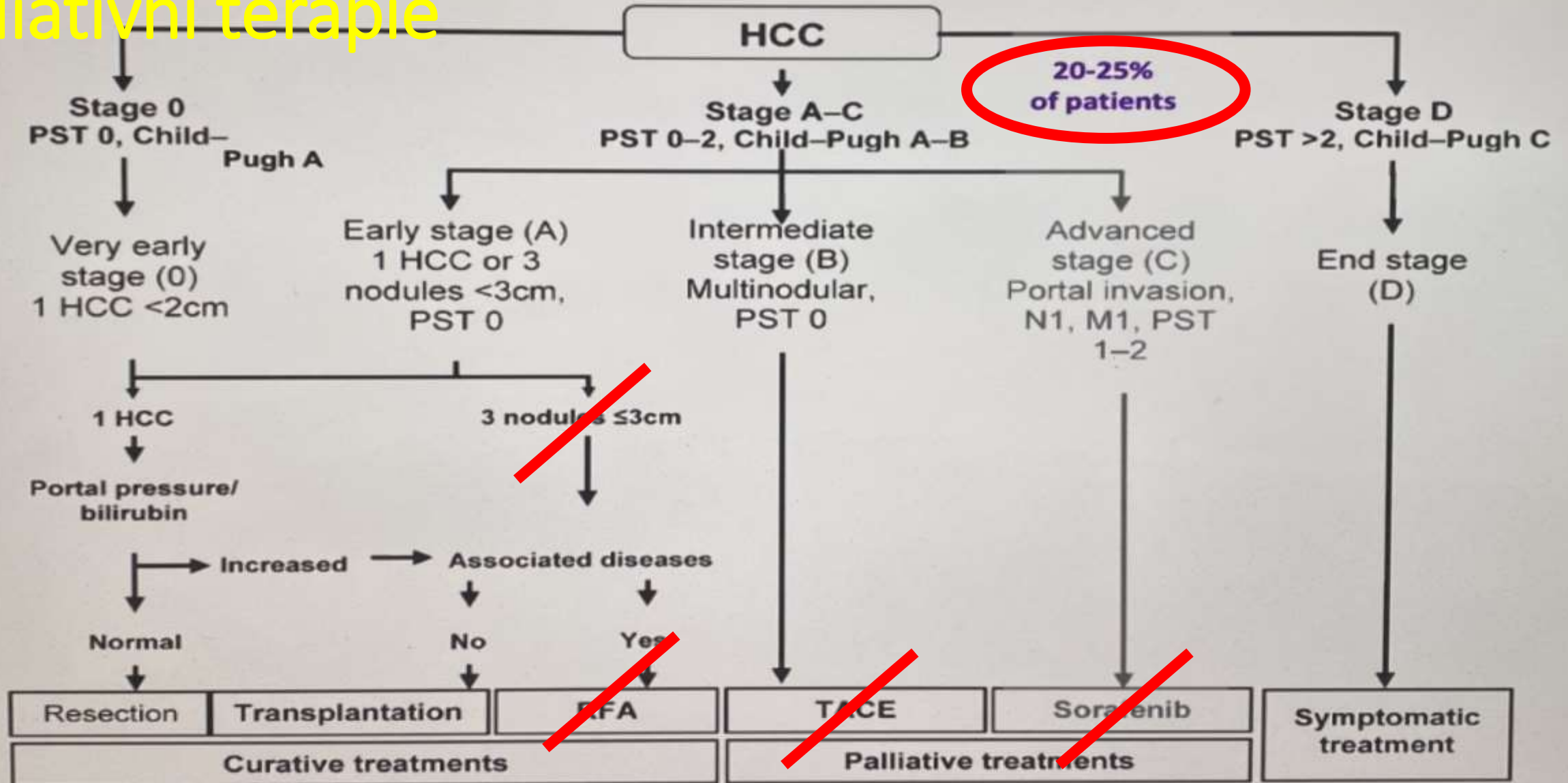
Dialýza za posledních 7 dní
Sodík
Kreatinin
Bilirubin celkový
INR

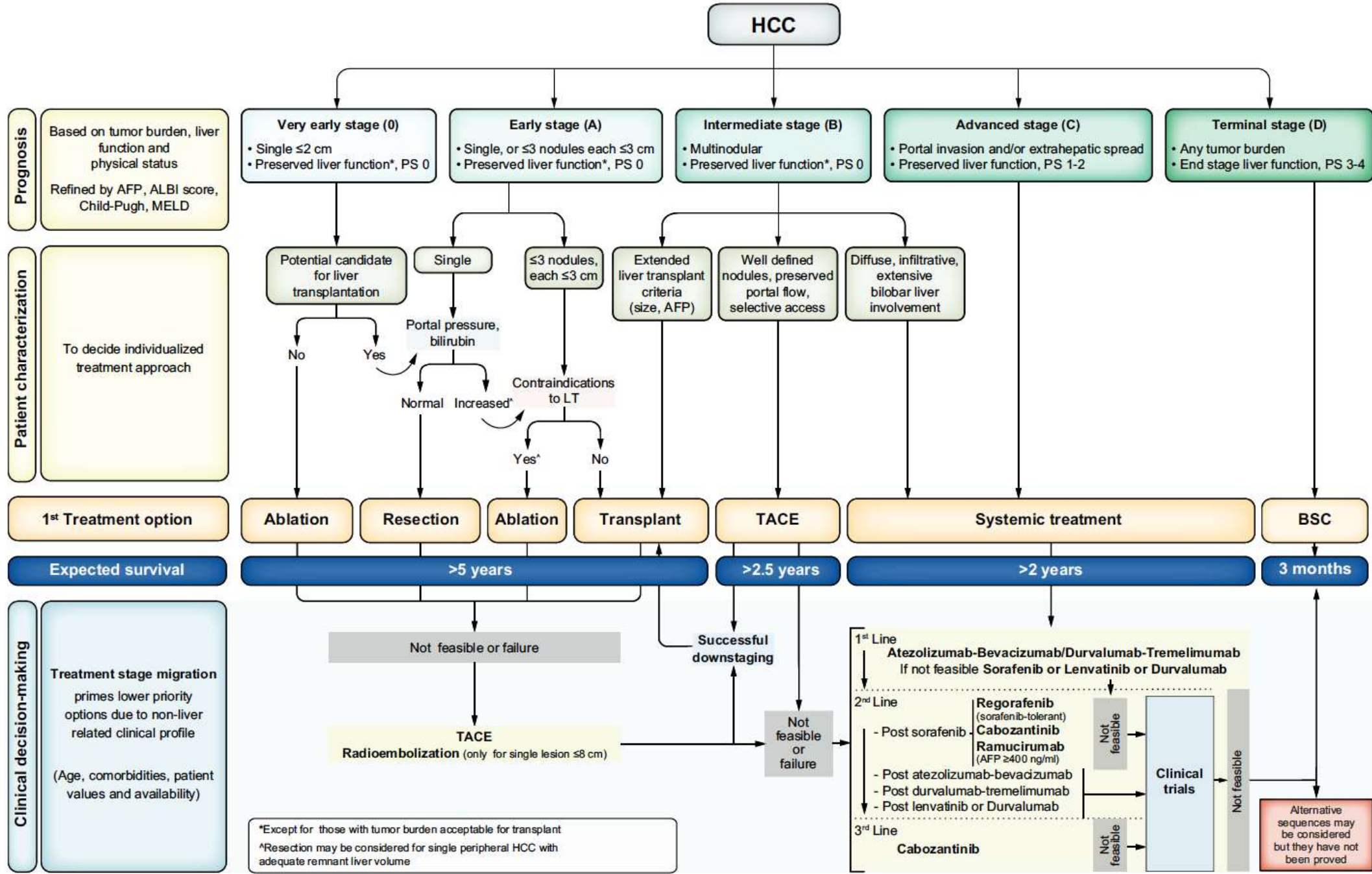
Tříměsíční úmrtnost

MELD	%
0-9	1,9
10-19	6,0
20-29	19,6
30-39	52,6
40+	71,3

Barcelona Clinic Liver Cancer Staging and Treatment Algorithm

Paliativní terapie





HCC – historické souvislosti

- Systémová chemoterapie v 80-tých a 90-letech 20 století
 - Studována jen na desítkách pacientů
 - Dočasné efekty pozorovány po podání doxorubicinu
 - Selhala všechna modernější cytostatika:
 - paklitaxel a docetaxel
 - irinotekan a topotekan
 - cisplatina a karboplatina
 - a mnoho dalších

HCC – historické souvislosti

- Systémová chemoterapie v 80-tých a 90-letech 20 století
 - FOLFOX ... jediný mírný pokrok v systémové léčbě chemoterapií

371 pacient	DOXO	FOLFOX
Medián přežívání	4,97	6,4
Medián času do progresu	1,77	2,93
Léčebné odpovědi (%)	2,67	8,15

HCC – historické souvislosti

- Systémová hormonální léčba
 - Často pozorovaná vysoká exprese estrogenních receptorů v buňkách HCC
 - logicky vedla k testování antiestrogenů
 - bohužel s negativním výsledkem:

<i>Metaanalýza, 1709 pacientů</i>	tamoxifen	placebo
Medián přežívání	HR 1,05; 95% KI 0,94–1,16; p = 0,4	

HCC – historické souvislosti

Sorafenib v první linii

studie		SHARP	Asijsko - pacifická
Věk medián		64,9	51
M / Ž	(%)	87 / 13	85 / 15
BCLC B / C	(%)	18 / 82	5 / 95
CHP A / B	(%)	95 / 5	97 / 3
HCV / et-OH / HBV	(%)	29 / 26 / 19	11 / 18 / 71

HCC – historické souvislosti

Sorafenib v první linii

studie	SHARP		Asijsko - pacifická	
	SORA	PLAC	SORA	PLAC
Rameno				
Medián přežití (M)	10,7	7,9	6,5	4,2
Medián času do progresu (M)	5,5	2,8	2,8	1,4
Léčebné odpovědi (%)	2	1	5	1

HCC – současnost

Lenvatinib v první linii

Review

Journal of Hepatology 2020 vol. 72 | 288–306

JOURNAL
OF HEPATOLOGY

mRECIST for HCC: Performance and novel refinements

Josep M. Llovet^{1,2,3,*}, Riccardo Lencioni^{4,5}

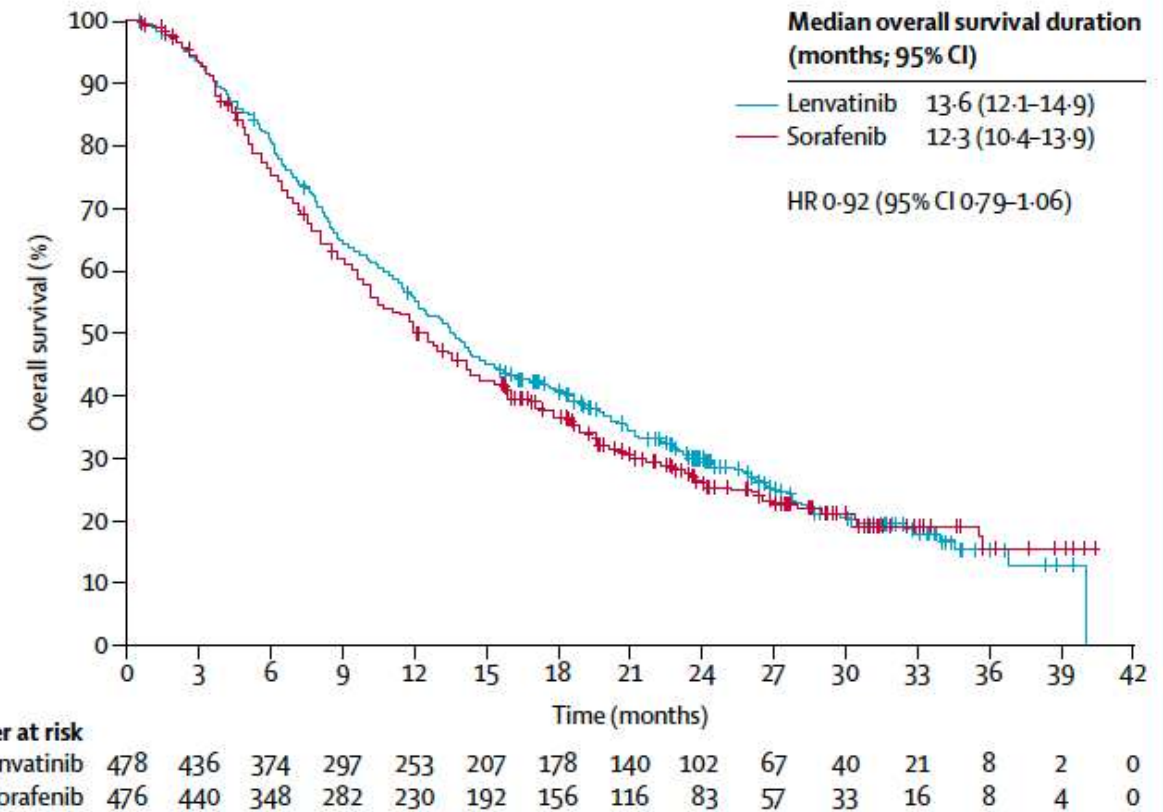


Figure 2: Overall survival outcomes

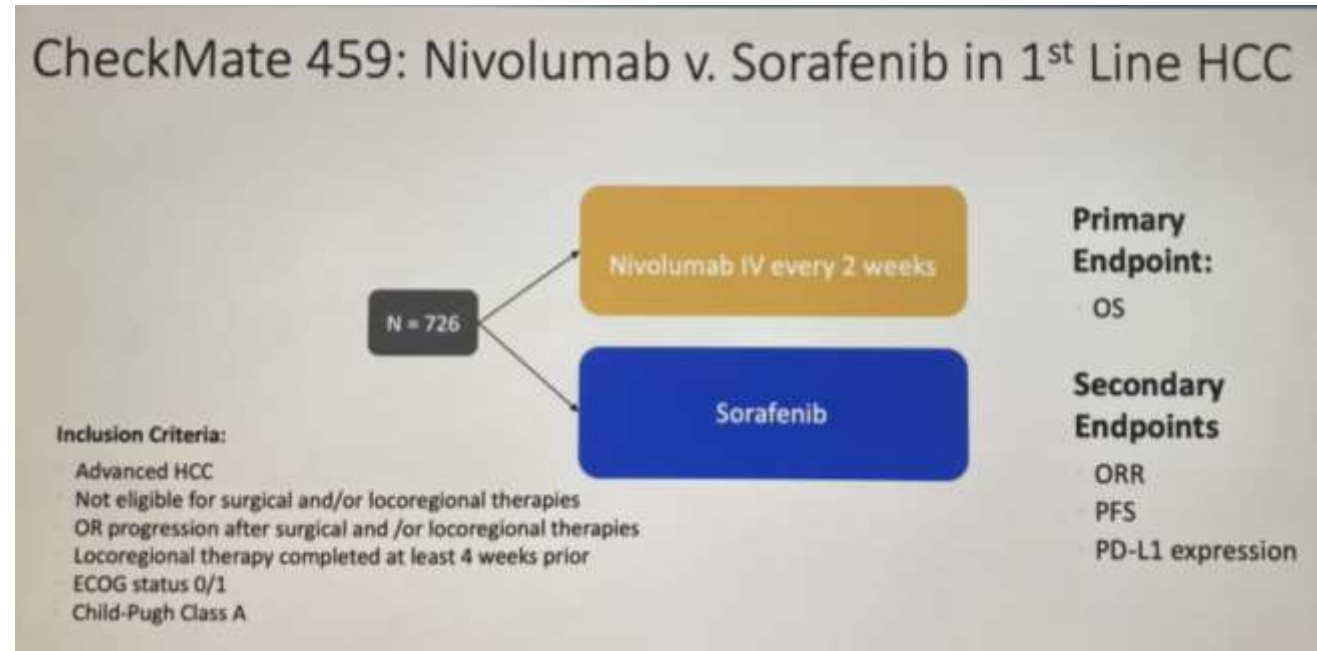
Rameno	lenvatinib	sorafenib
čas do progresu (M)	7,4	3,7
léčebné odpovědi (%)	40,6	12,4

HCC – současnost

Nivolumab

neschválen

Celkové přežívání: **16,4 vs 14,8 M, $p=0,052$, ns.**
33-měsíční přežívání: **29% vs 21%**



HCC – současnost

- Další moderní terapie první linie

- **nivolumab**

Březen 2018



Březen 2020



HCC – současnost

Atezolizumab a bevacizumab v první linii

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma

Richard S. Finn, M.D., Shukai Qin, M.D., Masafumi Ikeda, M.D., Peter R. Galle, M.D., Michel Ducreux, M.D., Tae-You Kim, M.D., Masatoshi Kudo, M.D., Valery Breden, M.D., Philippe Merle, M.D., Ahmed O. Kassab, M.D., Daneng Li, M.D., Wendy Verret, Ph.D., Derek-Zhen Xu, M.D., Saiyy Hernandez, Ph.D., Juan Liu, Ph.D., Chen Huang, M.D., Sohail Mulla, Ph.D., Yulei Wang, Ph.D., Ho Yeong Lim, M.D., Andrew X. Zhu, M.D., Ph.D., and Ann-Li Cheng, M.D., for the IMbrave150 Investigators*

Phase III IMbrave150 Trial

Locally advanced or metastatic and/or unresectable HCC (≥ 1 measurable untreated lesion per RECIST v1.1)
NO UNTREATED VARICES

R 2:1

Arm A:
Atezolizumab IV 1200 mg on day 1 of each 21-day cycle+
Bevacizumab IV 15 mg/kg on day 1 of each 21-day cycle

Arm B:
Sorafenib PO 400 mg twice per day, days 1-21 of each 21-day cycle

Stratification factors:

- Region (Asia [excluding Japan] vs rest of world)
- Macrovascular invasion and/or extrahepatic spread (presence vs absence)
- Baseline α -fetoprotein level (< 400 vs \geq 400 ng/mL)
- ECOG PS (0 vs 1)

Table 1. Patient Characteristics at Baseline.*

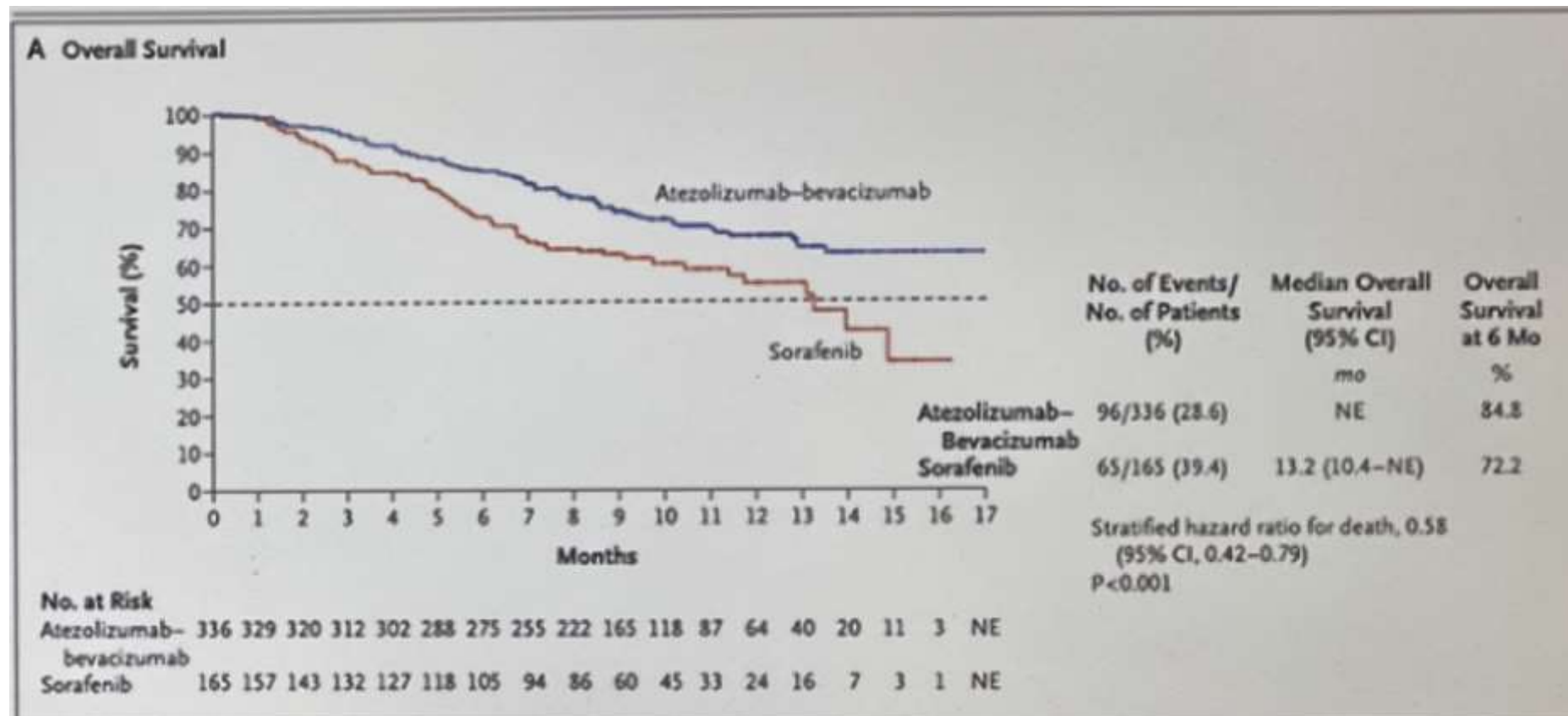
Variable	Atezolizumab–Bevacizumab (N=336)	Sorafenib (N=165)
Median age (IQR) — yr	64 (56–71)	66 (59–71)
Male sex — no. (%)	277 (82)	137 (83)
Geographic region — no. (%)		
Asia, excluding Japan	133 (40)	68 (41)
Rest of the world†	203 (60)	97 (59)
ECOG performance status score — no. (%)‡		
0	209 (62)	103 (62)
1	127 (38)	62 (38)
Child–Pugh classification — no./total no. (%)§		
A5	239/333 (72)	121/165 (73)
A6	94/333 (28)	44/165 (27)
Barcelona Clinic liver cancer stage — no. (%)¶		
A	8 (2)	6 (4)
B	52 (15)	26 (16)
C	276 (82)	133 (81)
Alpha-fetoprotein \geq 400 ng per milliliter — no. (%)	126 (38)	61 (37)
Presence of macrovascular invasion, extrahepatic spread, or both — no. (%)	258 (77)	120 (73)
Macrovascular invasion	129 (38)	71 (43)
Extrahepatic spread	212 (63)	93 (56)
Varices — no. (%)		
Present at baseline	88 (26)	43 (26)
Treated at baseline	36 (11)	23 (14)
Cause of hepatocellular carcinoma — no. (%)		
Hepatitis B	164 (49)	76 (46)
Hepatitis C	72 (21)	36 (22)
Nonviral	100 (30)	53 (32)
Prior local therapy for hepatocellular carcinoma — no. (%)	161 (48)	85 (52)

HCC – současnost

Atezolizumab a bevacizumab v první linii

Medián přežití (M): **19,2 vs 13,4**

Léčebné odpovědi (%): **35,4 vs 13,9**



HCC – současnost

Atezolizumab a bevacizumab v první linii

Table 3. Adverse Events from Any Cause.

Variable	Atezolizumab– Bevacizumab (N = 329)	Sorafenib (N = 156)
	<i>number (percent)</i>	
Patients with an adverse event from any cause	323 (98.2)	154 (98.7)
Grade 3 or 4 event*	186 (56.5)	86 (55.1)
Grade 5 event†	15 (4.6)	9 (5.8)
Serious adverse event	125 (38.0)	48 (30.8)
Adverse event leading to withdrawal from any trial drug	51 (15.5)	16 (10.3)
Withdrawal from atezolizumab–bevacizumab	23 (7.0)	—
Adverse event leading to dose modification or interruption of any trial drug	163 (49.5)	95 (60.9)
Dose interruption of any trial treatment	163 (49.5)	64 (41.0)
Dose modification of sorafenib	—	58 (37.2)

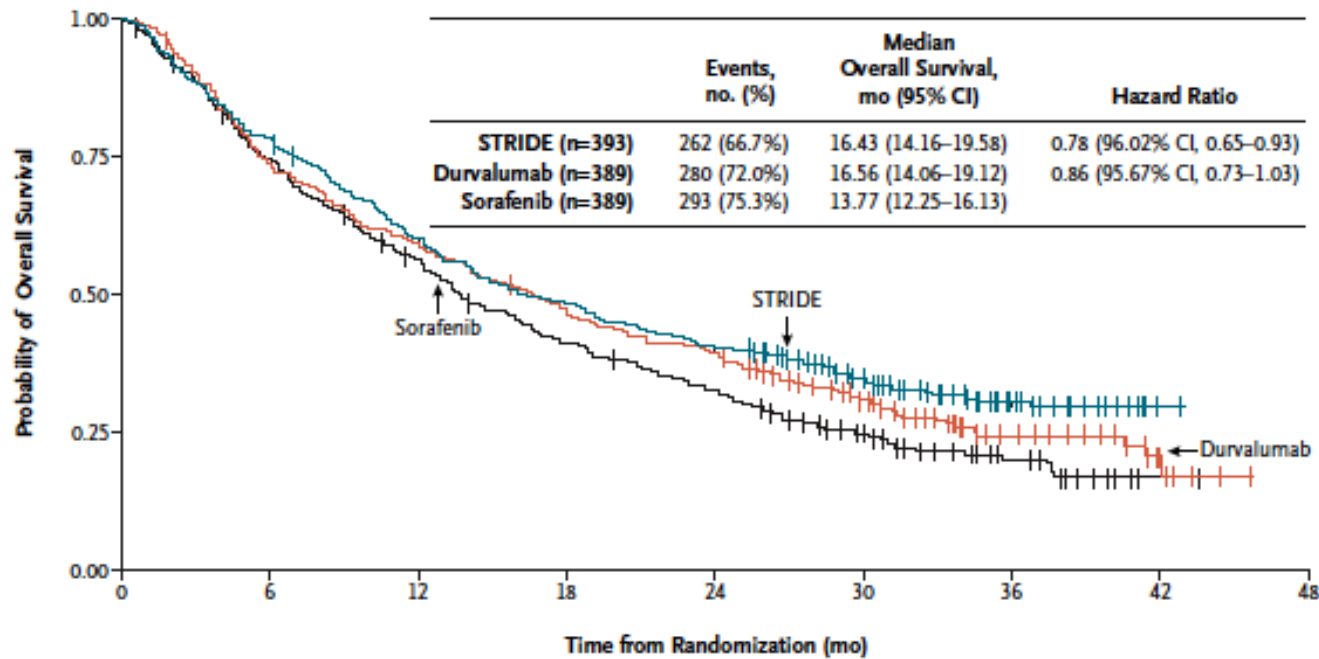
* Numbers represent the highest grades assigned.

† Grade 5 events in the atezolizumab–bevacizumab group included gastrointestinal hemorrhage (in 3 patients), pneumonia (in 2 patients), empyema, gastric ulcer perforation, abnormal hepatic function, liver injury, multiple-organ dysfunction syndrome, esophageal varices hemorrhage, subarachnoid hemorrhage, respiratory distress, sepsis, and cardiac arrest (in 1 patient each); grade 5 events in the sorafenib group included death (in 2 patients), hepatic cirrhosis (in 2 patients), cardiac arrest, cardiac failure, general physical health deterioration, hepatitis E, and peritoneal hemorrhage (in 1 patient each).

HCC – současnost

Durvalumab a tremelimumab v první linii

A



No. at Risk									
— STRIDE	393	308	235	190	158	98	32	1	0
— Durvalumab	389	286	230	183	153	87	27	6	0
— Sorafenib	389	283	211	155	121	62	21	1	0

Medián přežití (M): **16,43 vs 13,77**

Léčebné odpovědi (%): **20,1 vs 5,1**

Medián PFS (M): **3,78 vs 4,07**

Durvalumab v monoterapii není lepší než sorafenib v monoterapii

HCC – současnost

Atezolizumab a cabozantinib v první linii vs sorafenib vs cabozantinib
COSMIC 132

			ATE CABO		SORA		CABO
Medián přežití (M):	HBV		18,2	vs	14,9		
	HCV		13,6	vs	14,0		
	non-viral HCC		15,2	vs	NR		
	celkově		13,6	vs	15,5		
Léčebné odpovědi (%):	celkově		11	vs	3,7	vs	6,4
Medián PFS (M):	HBV		6,7	vs	2,7		
	HCV		7,9	vs	5,6		
	non-viral HCC		5,8	vs	7,0		
	celkově		6,8	vs	4,2		

SELHÁNÍ REŽIMU

HCC – současnost první linie - shrnutí

Studie	NCT01761266		NCT03434379		NCT02519348	
Design	LENVA	SORA	ATE BEV	SORA	DUR TRE	SORA
Nábor	1/13 – 7/15		3/18 - 1/19		10/17 - 6/19	
No	478	476	336	185	393	389
Věk (M)	63	62	64	66	65	64
Etiologie HBV / HCV / ostatní	53 / 19 / 28	48 / 26 / 26	41 / 21 / 30	46 / 22 / 32	31 / 28 / 41	31 / 27 / 43
BCLC A / B / C (%)	0 / 22 / 78	19 / 81	2 / 15 / 82	4 / 16 / 81	0 / 20 / 80	0 / 17 / 83
CHP A / B (%)	99 / 1	99 / 1	100 / 0	100 / 0	99 / 1	98 / 2
AFP 400+	NR	NR	38	37	37	31
Extrahepatální šíření	61	62	63	56	53	52

Lancet 2018; 391: 1163-73

Nekorektní srovnávací rameno pro novější studie

Komparace výsledků mezi studii možná

HCC – současnost první linie - shrnutí

Studie	NCT01761266		NCT03434379		NCT02519348	
Design	LENVA	SORA	ATE BEV	SORA	DUR TRE	SORA
Medián OS (M)	13,6	12,3	19,2	13,4	16,43	13,77
Medián PFS (M)	7,4	3,7	6,8	4,3	3,78	4,07
Response rate (%)	40,6	12,4	29,8	11,3	20,1	5,1

Atezolizumab a bevacizumab vykazuje nejlepší výsledky léčby

Durvalumab a tremelimumab vhodný pro populaci pacientů indikovaných k imunoterapii s kontraindikací bevacizumabu

Lenvatinib vhodný pro bridge terapii

Lenvatinib s naznačenou předností u HCC s NASH etiologií

Lenvatinib vhodný u pacientů s kontraindikací imunoterapie nebo bevacizumabu

HCC – současnost

- **Terapie druhé linie**

regorafenib

ramucirumab

cabozantinib

- **Problém studií s léky ve druhé linii**

testovány jen po selhání sorafenibu

populace pouze CHP A a ECOG 0 a 1

ECOG PERFORMANCE STATUS*	
Grade	ECOG
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work

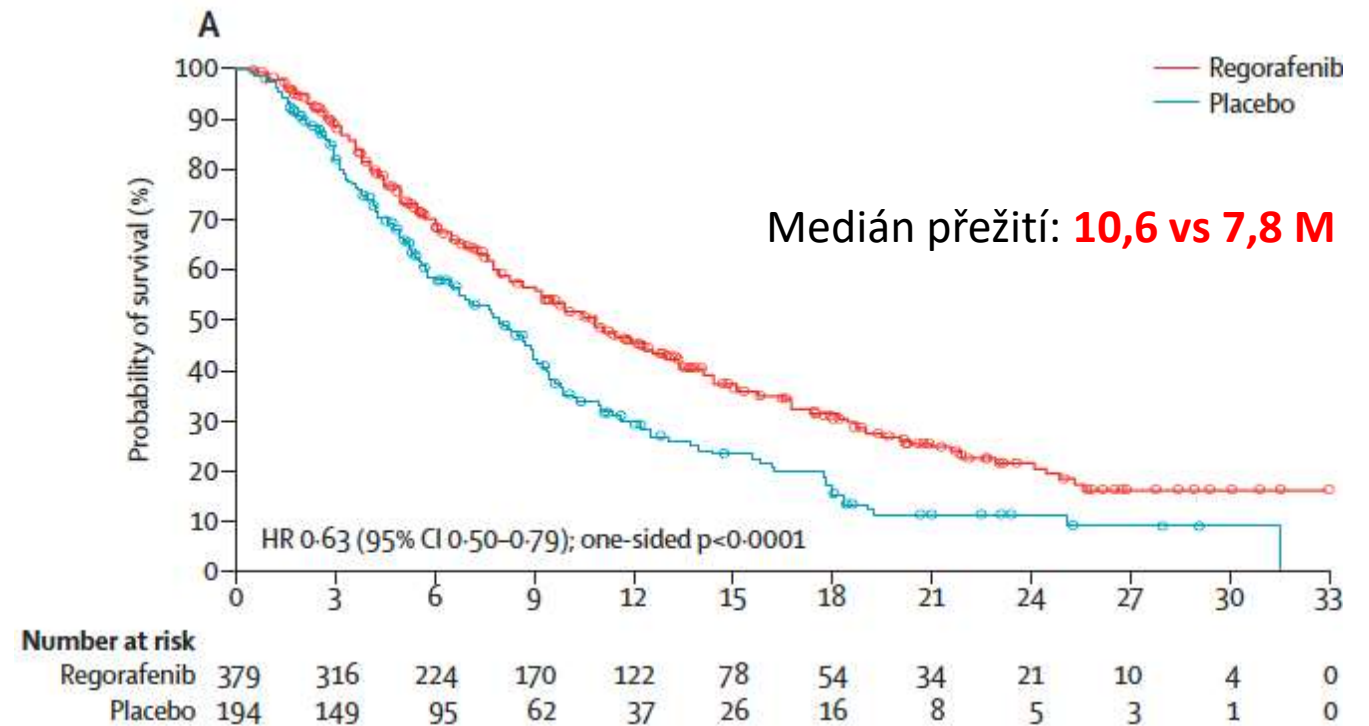
HCC – současnost

- **Terapie druhé linie**
regorafenib

	Regorafenib (n=379)	Placebo (n=194)
Best overall response*		
Complete response	2 (1%; <1-2)	0
Partial response	38 (10%; 7-14)	8 (4%; 2-8)
Stable disease	206 (54%; 49-59)	62 (32%; 26-39)
Non-complete response/ non-progressive disease	1 (<1%; 0-2)	0
Progressive disease	86 (23%; 19-27)	108 (56%; 48-63)
Not evaluable	19 (5%; 3-8)	8 (4%; 2-8)
Not assessed	27 (7%; 5-10)	8 (4%; 2-8)
Clinical progression†	86 (23%; 19-27)	40 (21%; 15-27)
Objective response (complete response + partial response)*	40 (11%)‡	8 (4%)‡
Disease control*	247 (65%)§	70 (36%)§

Data are n (%; 95% CI). *Based on radiological review using modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors for HCC (mRECIST).²² †Defined as worsening of ECOG performance status or symptomatic deterioration including increase in liver function tests. ‡One-sided p=0.0047. §One-sided p<0.0001.

Table 2: Tumour response (efficacy population)

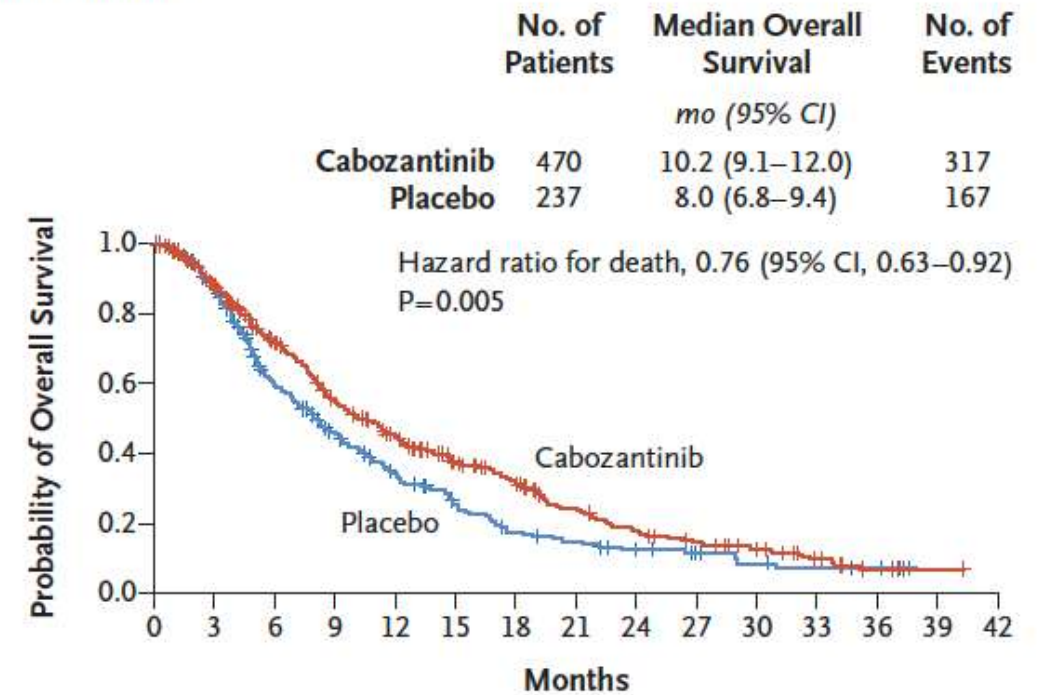


Populace dobře tolerující sorafenib a
na sorafenibu posléze progredující

HCC – současnost

- **Terapie druhé linie**
kabozantinib

A Overall Survival



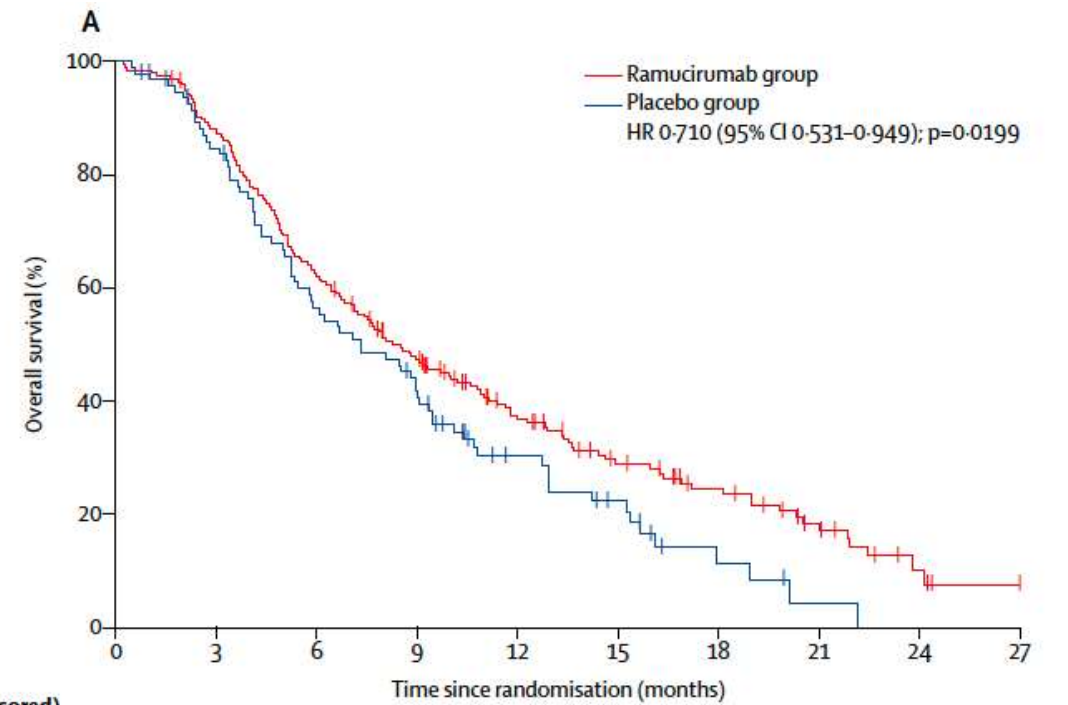
No. at Risk	
Cabozantinib	470 328 281 206 159 116 93 63 44 31 22 12 4 1 0
Placebo	237 190 117 82 57 37 25 20 15 10 7 5 3 0 0

Populace na sorafenibu progredující

Medián času do progrese: **5,2 vs 1,9 M**
Léčebné odpovědi: **4% vs 1%**

HCC – současnost

- Terapie druhé linie
ramucirumab



Number at risk (number censored)											
Ramucirumab group	197 (0)	172 (2)	121 (2)	87 (8)	56 (22)	37 (30)	26 (36)	14 (41)	4 (47)	0 (50)	
Placebo group	95 (0)	76 (5)	50 (6)	36 (7)	19 (15)	12 (17)	4 (20)	1 (21)	0 (21)	0 (21)	

Medián času do progrese: **2,8 vs 1,6 M**
Léčebné odpovědi: 5% vs 1%

Populace sorafenib netolerující nebo na sorafenibu progredující

Systemová léčba HCC - závěr

- Dostupná data jsou pouze:

Pro nemocné BCLC B a C s jaterní funkcí CHP A a CHP B 7

Pro nemocné ECOG 0, 1

V první linii je sorafenib historií, aktuální je

atezolizumab / bevacizumab	nebo
durvalumab / tremelimumab	nebo
lenvatinib	

Ve druhé linii volíme dle aktuální potřeby mezi

regorafenibem
kabozantinibem
ramucirumabem

Systemová léčba HCC - závěr

Léčbou dosahujeme prodloužení mediánu přežívání oproti placebu / sorafenibu přibližně o 6 měsíců, nicméně

Imunoterapií lze dosáhnout plateau dlouhodobého přežívání pacientů kolem 30%.

Chemoterapii **použijeme ve zvláštních klinických situacích.**