

HCC

Radmila Lemstrová

HCC diagnóza- CT, MRI

- HCC- velikost 1-2 cm, charakteristický obraz na CT, MRI
- Tu nad 2 cm, charakteristika dle CT,MR
- **Arteriální sycení + venózní wash out -** senzitivitu 86% a specificitu 96% pro dg HCC
- 10% až 30% nádorů velikosti 1-2 cm atypické zobrazení
- Biopsie k molekulární klasifikaci HCC, atypické tu 1-2 cm

Histologická charakteristika

- Stromální invaze
- Buněčná densita
- Vaskularita
- Pseudo- glandulární charakter
- Tukové změny
- Sensitivita biopsie 70%, nižší u lézí <2 cm, kdy často falešně negativní, náročnost odlišení od dysplastických nodulů
- Nutnost opakování biopsií a zobrazovacích vyšetření v čase

Prognóza

- Kurativní stádium 5ti letý OS 70%
- OS 1–1.5 let u symptomatického pokročilého HCC na systémové terapii
- Prognostické faktory:
 - PS, funkční stav jaterního parenchymu
 - Vaskulární invaze
 - 1) mikrovaskulární invaze
 - 2) makrovaskulární invaze – tu nad 5 cm, invaze do port. cév a lymfatik
 - Grading, hodnota AFP > 200 ng/ml

Screening

- High risk patienti
(hepatitis B, kompenzovaná cirhóza,
hemochromatóza, α -1 antitrypsin deficiency a
cirhóza, primární biliární cirhóza,
nealkoholická steatohepatopatie, hepatitis C)
- UZ á 6 měsíců + α -fetoprotein

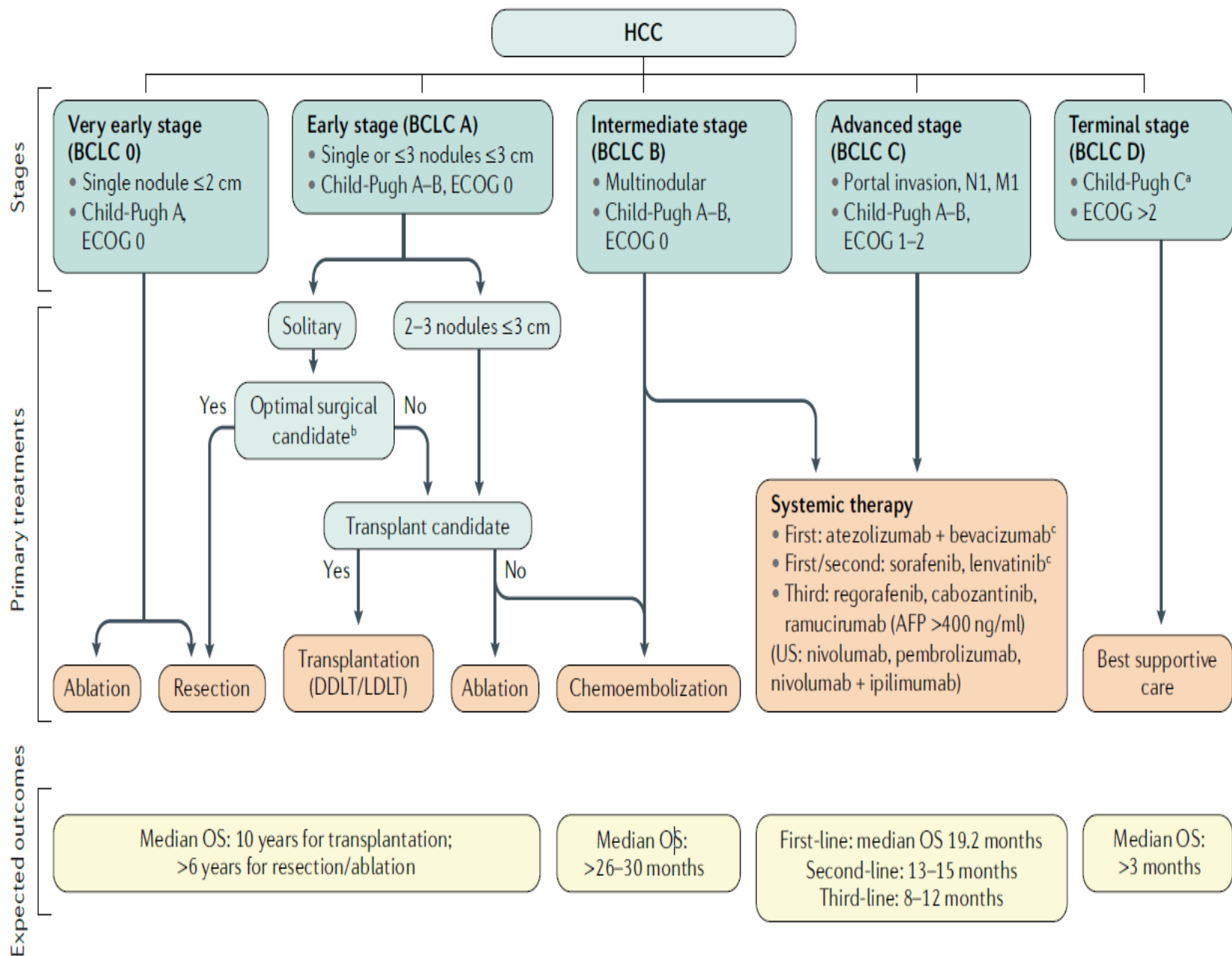
Prevence

- Vakcinace (HBV)
- Léčba HBV, HCV
- Aspirin a káva snižují riziko vzniku HCC (švédský nádorový registr)



Management

- 80-90% pacientů cirhóza jater
- Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging system
- 5 stádií dle rozsahu, funkce jater a PS
- Asymptomatické pacienti, low burden, dobrá funkce jater
(**BCLC 0/A**) – lokální kurativní terapie
Resekce, ablace, transplantace
- Asymptomatické pacienti s multinodulární chorobou a a
dobrou funkcí jater (**BCLC B**) – chemoembolizace
- Pacienti s portální trombózou nebo extrahepat. šířením
(**BCLC C**) – systémová terapie



Resekce

- *Metoda volby u HCC bez cirhózy*
- Cirhóza jater – jedna léze a Child- Pugh A, bez známek portální hypertenze
- ECOG score 0
- 5ti leté OS 70%, perioperativní mortalita < 3%
- Resekce u portální hypertenze, Child- Pugh B
5ti letý OS <50%, vysoká morbidita a perioperativní mortalita 4%
- Multinodální tu a dobrá funkce jater, některá data ukazují na lepší výsledky než TACE

Rekurence po resekci

- Rekurence v 70% do 5 let
- Časné rekurence <2 let, mikrometastázy
- Pozdní >2 roky, de novo
- Transplantace u high risk rekurence (microvaskulární invaze)
- Rekurence u transplantace 15%
- 35 % pacientů –kurativní léčba (5% resekce, 30% transplantace)
- 45 % paliativní léčba
- 20% symptomatická

Ablace

- Časné nádory <2 cm
- Nádory do 4 cm, nebo 2–3 tu ≤ 3 cm u horších jaterních funkcí nebo komorbidit
- RFA, ethanol, cryoablace
- RFA - kompletní remise 70% až 90%
- Median OS 60 měsíců a rekurence 50–70%

Chemoembolizace

- **TACE** - standard of care - intermediate stage
- Medián OS 19.4 – 37 měsíců
- Mortalita 0,6%
- **TARE mikrosféry** + yttrium

Systémová terapie

- **SHARP study** – stanovila selekční kritéria a stratifikační
 - BCLC staging
 - Child- Pugh A funkce jater
 - (ECOG 0 or 1)
- Další modifikace
 - extrahepat. šíření
 - macrovasculární invaze
 - zvýšená hladina α -fetoproteinu
 - mRECIST hodnocení odpovědi

I.linie

- **SHARP trial 2007**
- Sorafenib vs placebo (OS 10.7 m versus 7.9 m)
- Metaanalýza - sorafenib více účinný u HCV asociovaného HCC bez extrahepat. šíření
- **REFLECT** - lenvatinib v 1.linii
- Nezařazení pacienti s extrahepatal. portální žilní invazí nebo pacienti s postižením >50% jater
- Potvrzena pouze non-inferiorita lenvatinibu oproti sorafenibu
- OS lenvatinib (13.6 m vs. sorafenibu 12.3 m)
- PFS (7.4 m vs. 3.7 m, HR 0.66, 95% CI 0.57–0.77; $P < 0.001$)
- ORR (24.1% vs 9.2%; OR 3.13, 95% CI 2.15–4.56; $P < 0.0001$)

Lenvatinib

- TKI, aktivita proti VEGF-R a FGFR family
- NÚ: hypertenze, proteinurie a hand–foot sy
- asthenie, anorexie, průjmy, ztráta hmotnosti
rovněž u sorafenibu
- 15% pacientů ukončí léčbu pro NÚ

Atezolimumab (anti-PDL1) + bevacizumab v 1.linii

- IMbrave150 trial, open-label
- Komparátor sorafenib
- Medián OS 19,2 m vs 13.4 m (sorafenib)
- PFS 6,8 vs 4,3 m
- RECIST ORR 30% vs. 11%
- Gastroskopie musela být provedena do 6 měsíců před zahájením léčby - snížení rizika krvácení z jícnových varixů při terapii bevacizumabem
- Atezolizumab plus bevacizumab standardem léčby v 1.linii kromě pacientů s neošetřenými jícnovými varixy nebo kontraindikací anti-VEGF, imunoterapie

2.linie

(Regorafenib, cabozantinib, ramucirumab)

- Účinnost dle studií fáze III
- Studie fáze Ib/II (nivolumab, pembrolizumab a nivolumab plus ipilimumab) – po léčbě sorafenibem
- **Regorafenib**, TKI (VEGFR1–3) , prodloužil mOS o 3 měsíce oproti placebu, PFS a ORR
- NÚ : hypertense, hand–foot sy, únava, průjem
- **Cabozantinib** TKI (VEGFR2, AXL a MET.)
- CELESTIAL – prodloužil mOS o 2 měsíce oproti placebu, rovněž PFS
- Vážná toxicita palmární–plantární erythrodysesthesie, hypertense, zvýšené hodnoty AST, únava, průjmy
- **Ramucirumab** – prediktivní biomarkery
- REACH-2 u pacientů s baseline α -fetoprotein ≥ 400 ng/dl.
- Medián OS (8.5 m vs 7.3 m s placebem)
- *PFS* (2.8 m versus 1.6 m, ORR nesignifikantní
- NÚ. Hypertense, hyponatrémie, zvýšená AST

Imunoterapie

- **CheckMate 040** nivolumab v monoterapii v 2.linii, single arm
- ORR 14% , medián délky odpovědi 17 m, medián OS 15.6 m
- **KEYNOTE-224** pembrolizumab v monoterapii , single arm
- ORR of 17% (, PFS 4.9 mo, mOS 12.9 m
- pembrolizumab- akceptovatelná toxicita
- **Ale 2 negativní studie fáze III**
- **CheckMate 459**, nivolumab versus sorafenib v 1.linii
- mOS 16.4 m vs 14.7 m (sorafenib)- nonsignifikanční
- **KEYNOTE-240** *pembrolizumab vs.placebo -2.linie*
- Pembro a nivo dosahují ORR 15-18% (schváleny v USA)
- **CheckMate 040**, extension arm **nivolumab + ipilimumab** po progresi na sorafenibu
- ORR 31%, délka trvání odpovědi 17 m
- mOS 23 m
- Systémové kortikosteroidy v 51 %
- FDA schválení v 2.linii
- Probíhající studie ve fázi III v 1.linii.

Slibné kombinace

- lenvatinib a pembrolizumab v 1.linii
- Cabozantinib + atezolizumab
- Nivolumab + ipilimumab v 1.linii
- Durvalumab + tremelimumab v 2.linii

Study name	Treatment	Median overall survival (months)	Median PFS (months)	ORR mRECIST; RECIST	Treatment-related adverse events			Adverse events leading to drug withdrawal	Refs
					Grade 3–4	Most common grade 3–4	Leading to death		
First-line therapies									
IMbrave150	Atezolizumab + bevacizumab	19.2 ^a	6.8	35.4%; 29.8% ^a	36%	Hypertension 10%; increased AST 4%; proteinuria 3%	2%	Any drug: 16%; both drugs: 7%	19,262
SHARP (IMbrave150, REFLECT)	Sorafenib	10.7–13.4 ^a	3.7–4.3	NA; 2%	45%	Diarrhoea 8%; HFS 8%; fatigue 4%	NA	11%	19–21
REFLECT	Lenvatinib	13.6	7.4	24.1%; 18.8%	57%	Hypertension 23%; weight loss 8% increased BR 7%	2%	9%	21
Second-line therapies									
RESORCE	Regorafenib	10.6	3.1	11%; 7%	50%	Hypertension 13%; HFS 13%; fatigue 9%	2%	10%	22
CELESTIAL	Cabozantinib	10.2	5.2	NA; 4%	68% ^a	HFS 17% ^b ; Hypertension 16% ^b ; increased AST 12% ^b	1%	16%	23
REACH-2	Ramucirumab	8.5	2.8	NA; 5%	NR	Hypertension 8%; liver injury or failure 4%; proteinuria 2%	2%	11%	24

AST, aspartate aminotransferase; BR, bilirubin; HCC, hepatocellular carcinoma; HFS, hand–foot syndrome; ORR, overall response rate; PFS, progression-free survival; mRECIST, modified RECIST; NR, not reported; RECIST, Response Evaluation Criteria In Solid Tumours. ^aOverall survival and ORR data are from an updated analysis published as a conference abstract (REF²⁶²). ^bAdverse events owing to all causes are shown, as treatment-related adverse events were not specifically reported.

Biomarkery léčebné odpovědi

- Zvýšené hodnoty **α -fetoproteinu** – prognosticky neg., asociace s aktivací VEGF signální dráhy
- α -fetoprotein před léčbou – predikce odpovědi,
- OS u ramucirumabu prodlouženo pouze u pacientů s α -fetoproteinem ≥ 400 ng/ml
- Účinnost u jiných TKI napříč hodnotami α -fetoproteinu
- α -fetoprotein koreluje s léčebnou odpovědí
- Metaanalýza >3,500 pacientů prokázala neg. prognózu u nízké **PDL1 exprese** včetně nízké diferenciace, vysoké hodnoty α -fetoproteinu
- TILs, imunitní genová signatura, *CTNNB1* mutace – predikce pro ICI?

