

# СЪВРЕМЕННО ЛЕЧЕНИЕ НА АВАНСИРАЛИЯ ХЕПАТОЦЕЛУЛАРЕН КАРЦИНОМ



## Въведение

г-р Мила Петрова,  
дм<sup>1</sup>, г-р Петя  
Кралева<sup>1</sup>, г-р  
Димитър Петров<sup>2</sup>,  
проф. г-р Стоян  
Ханджиев, дм<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиника по  
медицинска  
онкология, МБАЛ  
Надежда

<sup>2</sup>Клиника по  
гастроентерология,  
Аджубадем Сити  
Клиник Младост

През последното десетилетие се постигна съществен напредък в диагностиката и лечението на хепатоцелуларния карцином (ХЦК)<sup>[1]</sup>. Въпреки намаляващата заболеваемост смъртността остава висока<sup>[2]</sup> и ранната диагностика е ключов фактор за подобряване на преживяемостта<sup>[3,4]</sup>. Скринингът за ХЦК е доказан метод за диагностициране на заболяването в ранен стадий<sup>[5]</sup>. Ехографията на черния дроб и серумният алфа-фетопротеин са най-често прилаганите скринингови тестове, въпреки че чувствителността им не е оптимална за установяване на заболяването в ранен стадий<sup>[6]</sup>.

Усъвършенстваните методи на образната диагностика дават възможност за неинвазивна диагностика на ХЦК с голяма точност и надеждност, които впоследствие налагат необходимостта от чернодробна биопсия за хистологична верификация. Биопсията се налага и за потвърждение на ХЦК при лезии без категорични характеристики от образните изследвания. Предвид рисковете, съпътстващи тъканната биопсия, течната биопсия би могла скоро да представлява алтернативен метод за неинвазивна оценка на туморната биология<sup>[7,8]</sup>.

Лечението на ХЦК бележи значителен прогрес последните години

**ХЕПАТОЦЕЛУЛАРНИЯТ КАРЦИНОМ** е една от водещите причини за смъртност от онкологично заболяване в световен мащаб. За съжаление, нерядко болестта се диагностицира в напреднал стадий, което в комбинация с честото подлежащо чернодробно увреждане, прави възможностите на лечение трудни. Пациентите трябва да бъдат подробно обсъдени от мултидисциплинарен екип, като решението за последващо лечение би следвало да оцени туморния обем, стадия на болестта, степента на чернодробна увреда, придружаващите заболявания и не на последно място предпочитанията на пациента. В ранен стадий хепатоцелуларният карцином е показан за радикално лечение – резекция, аблация или трансплантация. В по-напреднал стадий (при липса на далечни метастази, портална инвазия) болните най-често са показани за локорегионално лечение. При напреднало и метастазирало заболяване основната опция за терапия е системното лечение. Няколко позитивни, фаза III клинични изпитвания в последните години доведоха до драматични промени във възможностите на системна терапия при това заболяване, като се подобри както общата преживяемост на болните, така и качеството им на живот.

благодарение на системната терапия. Голям брой позитивни фаза III, рандомизирани, контролирани проучвания установяват подобрена преживяемост при пациенти с авансирал ХЦК. Терапията на заболяването става все по-комплексна. Множество нови агенти показват терапевтична ефективност, въпреки че подлежащата чернодробна цироза би могла значително да повлияе на терапевтичните възможности и резултати. Тази обзорна статия целъ да представи съвременен и осъвременен на доказателства поглед на

най-новите постижения в скрининга, диагностиката и терапията на ХЦК.

## Честота и диагноза

Първичният ХЦК заема четвърто място в световен мащаб като причина за смърт от онкологично заболяване и е водеща такава причина в бедните страни<sup>[2]</sup>. Честотата на заболяването варира глобално и повече от 80% от всички случаи възникват в бедни и развиващи се страни, с особено

**Ключови думи:**  
хепатоцелуларен  
карцином, лечение,  
таргетна  
терапия,  
имунотерапия

но висока честота се диагностицира в Източна Азия и Африка. В САЩ честотата е нараснала трикратно за периода 1992-2010 г., като бележи плато през последните няколко години.

При регистриране на абнормен резултат от скрининговите образни изследвания или повишена стойност на туморния маркер – алфа-фетопротеин, следващата задължителна стъпка в диагностиката е компютърна томография или магнитен резонанс, както и хистологична верификация с чернодробна биопсия.

## Стадиране на ХЦК

През последните три десетилетия наблюдаваме подобрени резултати от лечението на пациентите с ХЦК, като това се определя не само от туморната биология, но и от подлежащото чернодробно заболяване<sup>(9,10)</sup>. Основни прогностични фактори за ХЦК са туморен размер и брой на туморните лезии, серумният алфа-фетопротеин, хистологичното градиране, микро- и макроваскуларната инвазия и наличието на далечни метастази. Изборът на терапевтичен подход при ХЦК се определя от редица фактори като туморен товар, тежест на чернодробната недостатъчност, съпътстващи заболявания, както и предпочитание на пациента. Барселонската стадираща система за първичния ХЦК (Barcelona Clinic Liver Carcinoma Staging System) е универсална скала за стадиране на заболяването, като тя отчита както свързаните с тумора фактори, така и степента на подлежащото чернодробно заболяване. Тя предлага 5 стадия на ХЦК, всеки с различна прогноза и отделни указания за терапевтичен подход:

- **BCLC 0:** много ранен стадий ХЦК, дефиниран като солитарен нодул до 2 см в диаметър, запазена чернодробна функция и ECOG PS 0.
- **BCLC A:** ранен стадий на ХЦК, дефиниран като един или до три нодула до 3 см в диаметър, запазена чернодробна функция и ECOG PS 0.
- **BCLC B:** умерен стадий на ХЦК, дефиниран като мултинодуларен, запазена чернодробна функция и ECOG PS 0. Тази група е хетерогенна и може да бъде допълнително стратифицирана.
- **BCLC C:** напреднал стадий на ХЦК, дефиниран като васкуларна инвазия, екстрахепатално метастазиране, запазена чернодробна функция и ECOG PS 1-2.
- **BCLC D:** терминален стадий на ХЦК, дефиниран като последен стадий на чернодробно заболяване, което не е кандидат за чернодробна трансплантация или ECOG PS 3-4.

## Лечение на ранен ХЦК

Хирургичната резекция е потенциално радикален метод за лечение при селектирани пациенти с ранен стадий на ХЦК. Освен характеристиките на тумора (размер, локализация, брой) изключително важна роля в определяне резектабилността му играят наличието на чернодробната цирроза, степента на нарушение на чернодробната функция и порталната хипертония. Най-общо резекция е възможна при пациенти с една до три лезии в един чернодробен лоб без данни от образните изследвания за макроваскуларна инвазия, без екстрахепатално метастазиране и с минимална или никаква портал-

на хипертония при ненарушена синтетична чернодробна функция<sup>(11-16)</sup>. Лапароскопската резекция на ХЦК е сравнима с конвенционалната, като основните ѝ предимства са намаленият болничен престой и редуцията на периоперативните усложнения<sup>(17,18)</sup>.

Важен недостатък на радикалните резекции и аблативни методи е локалният рецидив, който се установява в повече от 60% от пациентите в рамките на пет години<sup>(14)</sup>. Освен това много от пациентите не са подходящи кандидати за резекция поради напреднало подлежащо чернодробно заболяване. Чернодробната трансплантация е оптимален терапевтичен подход при ранен стадий на нерезектабилен ХЦК при пациенти с чернодробна цирроза, като едновременно се лекува и подлежащото чернодробно заболяване, и ХЦК. Освен това при трансплантацията вероятността от локален рецидив е значително по-ниска в сравнение с алтернативните терапевтични методи.

И все пак пациентите, очакващи чернодробна трансплантация, имат висок риск от прогресия на заболяването, поради което се прилагат различни аблативни методи.

Аблацията е най-често използваният локален метод, като той е най-високо ефективен при тумори до 3 см в диаметър. Разработени са различни разновидности на аблацията на ХЦК, като всички са със сходни резултати<sup>(19,20)</sup>. Радиофреквентната аблация и микровълновата аблация са най-често прилаганите аблативни методи. Някои проучвания показват превъзходство на локалния туморен контрол при микровълновата аблация, други не намират разлика между двата метода по отношение на усложненията, общата преживяемост

или свободната от прогресия преживяемост. Процедурното време на микровълновата аблация е по-кратко от радиофреквентната<sup>[21]</sup>.

Перкутанната етанолова аблация предизвиква клетъчна смърт на туморните клетки чрез вътреклетъчна дехидратация и активация на коагулационните каскади. Локалният туморен контрол не е толкова ефективен, както при другите аблативни техники; затова и методиката се прилага все по-рядко<sup>[22]</sup>. Криоаблацията е алтернативна аблационна техника, която осигурява ясно различима аблационна граница чрез образуването на ледена топка и предпазва от увреждане на перитуморна тъкан. Затова представлява отлична аблативна техника при тумори, намиращи се в съседство на жлъчни канали или главни съдове, включително с намален риск от перитуморна васкуларна тромбоза.

Трансартериалната хемоемболизация е най-често прилаганата терапевтична опция за ХЦК<sup>[23]</sup>. С процедурата се доставя цитотоксичен химиотерапевтик директно в тумора, като по този начин се блокира и туморното хранене с емболизиращи микросфери, причиняващи туморна исхемия. Методът е стандарт на поведение за умерено напреднал стадий на ХЦК<sup>[24,25]</sup>.

Трансартериалната радиоемболизация е друга форма на локо-регионална терапия при различни стадии на ХЦК<sup>[26]</sup>. Той доставя радиоактивни микросфери, натоварени с  $\beta$ -излъчващ итрий 90 в тумора, водещо до локална туморна деструкция. Нито едно фаза III рандомизирано контролирано проучване не е показало ефикасността в преживяемостта на трансартериалната радиоемболизация спрямо алтернативни тера-

певтични опции. Въпреки това много ретроспективни и проспективни проучвания, както и едно малко рандомизирано контролирано проучване и мета-анализ показват, че методът е ефективен и води до подобряване то на общата преживяемост.

Стереотактичната радиохирургия е друга ефективна терапевтична възможност за ХЦК. При този метод се доставя висока доза в туморното ядро в малък брой фракции. Множество проучвания показват, че радиохирургията е със сравнима ефективност, както локалната аблация за ранен стадий на ХЦК и със съизмерима на хемоемболизацията в умерено напреднал стадий<sup>[27-29]</sup>.

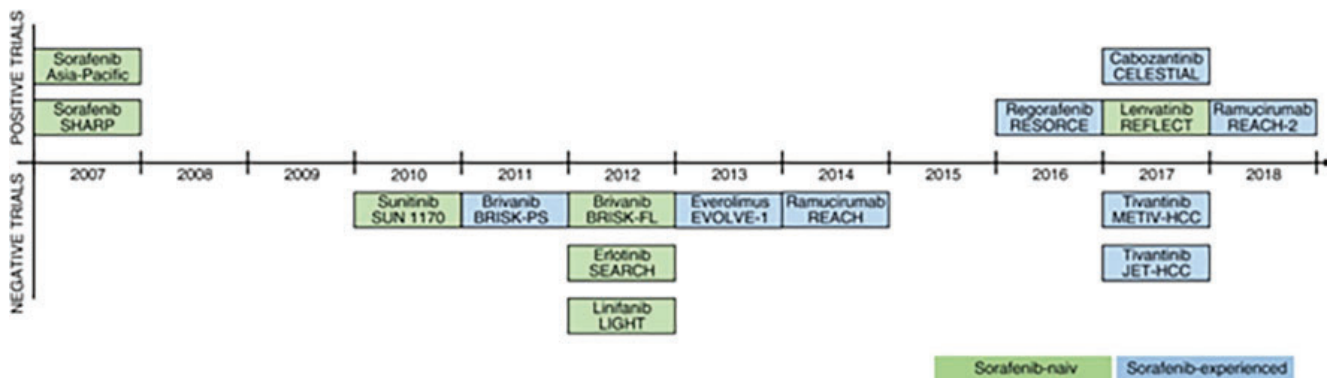
## Системна терапия при напреднал и метастазирал ХЦК

### SORAFENIB

След много негативни клинични изпитвания за ефективност на цитостатичното лечение при ХЦК, през 2007 г. Sorafenib е първата одобрена молекула с доказана полза в терапията на това заболяване. Sorafenib е мултикиназен инхибитор на рецепторите на съдовия растежен фактор 1, 2 и 3, на тромбоцит-активиращия растежен фактор  $\beta$ , както и на киназите от семейство Raf. Медикаментът получава индикация за лечение след позитивните резултати на рандомизирано, плацебо-контролирано фаза III проучване SHARP, където се регистрира сигнификантно удължаване на средната обща преживяемост на Sorafenib срещу плацебо – 10.7 месеца срещу 7.9 месеца, hazard ratio (HR) 0.69<sup>[30]</sup>. Резултатите от това клинично изпитване

се потвърждават и в друго подобно, където включената кохорта болни са от азиатски произход<sup>[31]</sup>. Второто проучване отчита по-малка абсолютна полза по отношение на общата преживяемост в сравнение със SHARP, като това най-вероятно се дължи на включването на повече болни в по-лошо общо състояние, по-дисеминирано заболяване, включително и с по-голям брой екстрахепатални метастази. На базата на двете позитивни за обща преживяемост клинични изпитвания Sorafenib става стандарт в лечението на нерезектабилен и метастазирал ХЦК, BCLC C стадий, Child-Pugh A. Особеност и на двете клинични изпитвания е, че включените болни са със съхранена чернодробна функция, което е отразено чрез скалата на Child-Pugh. Впоследствие се правят изследвания за ефективността и безопасността на приложение на медикамента и при другите две групи – Child-Pugh B и C, но в първата кохорта болни изследването приключва рано поради липсата на достатъчно подходящи пациенти, докато във втората се доказва категорично липсата на каквато и да е полза от Sorafenib. Най-честите странични реакции при приема на медикамента са гуария и дерматологични прояви като синдром ръка-крак, обрив, пруритус.

След одобренето на Sorafenib в лечението на ХЦК, много проучвания с различни нови молекули, за съжаление, се провалят в различни рандомизирани фаза 3 клинични изпитвания както по отношение на първа линия, така и при втора линия терапия (Фиг.1)<sup>[32-34]</sup>. Най-често причина за това е липса на сигнификантна ефективност по отношение на общата преживяемост, както и значимият токсичен профил.



**Фигура 1:**  
Разпределение във времето на таргетни терапии, които са имали успех или провал в лечението на ХЦК

## Нови постижения в таргетното лечение на ХЦК

Едва десет години след одобрението на Sorafenib втори медикамент, отново от фамилията на мултикиназните инхибитори, доказва своята ефективност като втора линия лечение на ХЦК след прогресия на фона на Sorafenib<sup>[35]</sup>. Проучването RESORCE – фаза 3, рандомизирано, двойно-сляпо изпитване, плацебо-контролирано, показва, че при болни с ХЦК, Child-Pugh A, лекувани с първа линия Sorafenib, приложението на Regorafenib води до подобрена обща преживяемост – HR 0.63 (95% Confidence Interval 0.50-0.79). Най-честите докладвани странични реакции степен 3-4 са хипертония (15%), синдром ръка-крак (13%), умора (9%).

Трябва да се отбележи, че в проучването RESORCE не са били включени болни, лекувани със Sorafenib, които в хода на лечението са проявили неприемлива токсичност към медикамента.

Малко по-късно друго позитивно клинично проучването CELESTIAL доказва, че Cabozantinib (мултикиназен инхибитор на MET, AXL, рецепторите на съдовия растежния фактор) също води до подобрена средна обща преживяемост спрямо плацебо при бол-

ни с ХЦК, след доказана прогресия на фона на Sorafenib (HR 0.76, 95% CI 0.63-0.92)<sup>[36]</sup>. Токсичният профил на медикамента е подобен на останалите тирозин-киназни инхибитори. Интересен момент в изпитването CELESTIAL е включването на пациенти, които в хода на лечението със Sorafenib са показали неприемлива токсичност и непоносимост към медикамента. Смята се, че именно инхибицията на MET сигналния път води до преодоляване резистентността към Sorafenib, което прави Cabozantinib подходяща и препоръчана втора линия терапия при болни с прогресия и/или неприемлива токсичност към Sorafenib<sup>[37,38]</sup>.

Фаза 3 рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване показва, че Ramucicirumab, като втора линия терапия, също води до подобрена обща преживяемост при пациенти с авансирал ХЦК и серумни нива на алфа фетопропротеин над 400 ng/ml (HR 0.71, 95% CI 0.53-0.95)<sup>[39]</sup>. Ramucicirumab е моноклонално антитяло срещу рецептор 2 на съдовия растежен фактор. Първоначалните данни за медикамента не показват полза по отношение на общата преживяемост, но след предварителна селекция на болните – а именно включването само на тези болни с изходно високи стойности на алфа-фетопропротеин (над 400 ng/ml), се доказва неговата

ефективност и така медикаментът става първият в лечението на ХЦК, базиран на биомаркерна селекция (стойност на туморния маркер). Най-честите му странични ефекти степен 3-4 се изразяват в чернодробна увреда (16%), артериална хипертония (13%), кръвене (6%).

През последните години имунотерапията, която се опитва да възстанови естествената противотуморна активност на имунната система, също доказва обещаваща ефективност в лечението на напредналият ХЦК<sup>[40]</sup>. Причина за това, от една страна, е биологията на самото заболяване (ХЦК е високоимуногенен тумор, с често придружаващо хронично чернодробно възпаление, което допълнително увеличава имunosупресията), от друга – липсата на метаболизиране на медикаментите в черния дроб. Nivolumab е моноклонално антитяло срещу Programmed Cell Death Protein – 1 (PD1), което първоначално, в проучване фаза I/II при болни с авансирал ХЦК, показва статистически значима стойност на обективен туморен отговор – 20% (95% CI 15-26%) при Sorafenib наивни и претретиранни болни<sup>[40]</sup>. Съчетано с приемливия токсичен профил на медикамента в САЩ Nivolumab бързо получава одобрение за лечение на авансирал ХЦК като втора линия терапия. Впоследствие обаче данни-

ме от проучване фаза 3<sup>[41]</sup>, където Nivolumab се сравнява със Sorafenib като първа линия терапия на авансирал ХЦК при общо 726 включени болни, показват, че средната обща преживяемост за имуноterapiaта е 16.4 месеца в сравнение с 14.7 месеца за киназния инхибитор, HR 0.85 CI 0.72-1.02, което е статистически незначително.

Pembrolizumab е друго анти-PD-1 моноклонално антитяло, изпитвано в лечението на ХЦК. В първоначални данни от нерандомизирани клинични изпитвания медикаментът достига стойност на обективен туморен отговор от 17% при претретиранни болни с ХЦК.

Впоследствие обаче Pembrolizumab не успява да докаже полза по отношение на общата преживяемост в голямо, фаза III, рандомизирано клинично изпитване при прогресирани на Sorafenib пациенти с напреднал ХЦК<sup>[41,42]</sup>.

Така негативните резултати на тези две големи фаза III клинични изпитвания подчертават, че ключов момент в проучванията с имуноterapia е добре подбраният дизайн, и допълнително навеждат на мисълта, че комбинирано лечение би било по-подходяща опция при тези болни.

Това се потвърждава от резултатите на клинично изпитване IMbrave 150 – фаза III, рандомизирано, отворено, което директно сравнява комбинацията от Atezolizumab и Bevacizumab срещу Sorafenib при 501 нелекувани болни с авансирал ХЦК<sup>[43]</sup>. Идеята за комбинирането на двата медикаменти се поражда от тяхното синергично in vivo взаимодействие – инхибирането на VEGF сигналния път посредством Bevacizumab има имуномоделиращ

(матурация на гендритните клетки, активиране на Т-клетъчната функция) и имуноактивиращ ефект, с което засилва ролята и действието на имуноterapiaта<sup>[43,44]</sup>. В проучването IMbrave пациентите са рандомизирани в съотношение 2:1 в полза на комбинираното лечение. Средната обща преживяемост за Atezolizumab + Bevacizumab е 17 месеца срещу 13.2 месеца за Sorafenib (HR 0.58, 95%CI 0.42-0.79). Освен статистически значимата полза по отношение на общата преживяемост комбинацията показва добър токсичен профил с най-честа докладвана странична реакция степен 3-4 артериална хипертония (15%).

През 2018 г. се публикуват данните и от друго голямо, рандомизирано, фаза III клинично изпитване REFLECT, където нелекувани пациенти с нерезектабилен ХЦК, Child-Pugh A, се рандомизират в две рамена – Lenvatinib срещу Sorafenib<sup>[45]</sup>. Lenvatinib се доказва като нон-инferиорен по отношение на общата преживяемост спрямо контролното рамо – средната обща преживяемост при изпитвания медикамент е 13.6 месеца срещу 12.3 за Sorafenib (HR 0.92, 95% CI 0.79-1.06). Една от вторичните крайна точки в проучването – честота на обективен туморен отговор, показва впечатляващи резултати: 29.8% за Lenvatinib спрямо 12% за Sorafenib. Най-често докладваните странични реакции от степен 3-4 са хипертензия (23%) и редукация на телото – 88%.

Схематично съвременните препоръки за лечение на ХЦК са представени на *Фиг. 1*.

## Въпроси при лечението на

## авансирал ХЦК

Въпреки постиженията в лечението на авансиралия ХЦК в последните няколко години към момента все още има редица неясни въпроси в тази насока (*Табл. 1*). Един от най-важните и рогени от реалната клинична практика е опцията за лечение с новите медикаменти на болни с Child-Pugh B поради ограничения брой болни в този стадий, включени в клинични изпитвания. Към момента единствената терапевтична опция за тези болни е Sorafenib; нужни са допълнителни клинични изпитвания за оценка безопасността и чернодробната токсичност на имуноterapiaта, комбинираните режими и таргетната терапия с мултикиназни инхибитори.

Друг важен проблем при лечението на ХЦК е липсата на предиктивни за лечение биомаркери. Единственият установен такъв към момента е стойността на алфа-феропротейн при лечението с Ramucirumab, като трябва да се отбележи, че неговата предиктивност е относителна. Нужни са повече изследвания за възможностите на течната биопсия на циркулиращи туморни клетки, циркулираща туморна ДНК или екстрацелуларни везикули, които да служат за изработването на метод за прогнозиране отговора към терапията<sup>[46,47]</sup>.

Последователността в лечението на авансиралия ХЦК също представлява дискусабилен въпрос, като към днешна дата, на базата на резултатите от клиничните изпитвания по отношение на общата преживяемост и качество на живот на болните, комбинацията Atezolizumab + Bevacizumab се очертава като най-подходяща като първа линия те-

таблица 1

	Механизъм на действие	Дизайн на проучването	Първична цел	Вторична цел	Нежелани събития, G3/G4	Качество на живот
<b>Първа линия на лечение</b>						
Sorafenib	Инхибитор на VEGFR1-3, PDGFR $\beta$ , Raf	Фаза III, рандомизирано, плацебо контролирано	OS 10.7 v 7.9 м, HR 0.69	TTP 5.5 v 2.8 м	Диария, синдром ръка–крак, хипофосфатемия	Няма данни
		Фаза III рандомизирано, плацебо контролирано	OS 6.5 v 4.2 м, HR 0.68	TTP 2.8 v 1.4 м	Синдром ръка–крак, диария	Няма данни
Lenvatinib	Инхибитор на VEGFR1-3, FGFR1-4, PDGFR $\alpha$ , RET, KIT	Non inferiority, фаза III рандомизирано, Sorafenib контролирано	OS 13.6 v 12.3 м HR 0.92	PFS 8.9 v 3.7 м, TTP 7.4 v 3.7 м, ORR 24% v 9%	Хипертония, загуба на тегло, протеинурия, увеличен билирубин	Съпоставими данни за качество на живот
Atezolizumab + Bevacizumab	Инхибитор на VEGFA, PD-L1	Фаза III рандомизирано, Sorafenib контролирано	OS >17 v 13.2 м HR 0.58 PFS 6.8 v 4.3 м HR 0.59	ORR 33% v 13%	Хипертония	Няма данни
<b>Втора линия на лечение</b>						
Regorafenib	Инхибитор на VEGFR1-3, FGFR1-2, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , TIE2	Фаза III рандомизирано, плацебо контролирано	OS 10.6 v 7.8 м HR 0.63	PFS 3.1 v 1.5 м, TTP 3.2 v 1.5 м	Хипертония, синдром ръка–крак, астения, увеличен AST, увеличен билирубин, хипофосфатемия	Без клинично значима разлика
Cabozantinib	Инхибитор на MET, AXL и VEGF	Фаза III рандомизирано, плацебо контролирано	OS 10.2 v 8.0 м HR 0.63	PFS 5.2 v 1.9 м, ORR 4% v 1%	Синдром ръка–крак, хипертония, увеличен AST, астения, диария	Няма данни
Ramucirumab	Човешки IgG1 моноклонално антитяло, инхибитор на VEGFR2	Фаза III рандомизирано, плацебо контролирано	OS 8.5 v 7.3 м HR 0.71	PFS: 2.8 v 1.6 м, ORR 5% v 1%	Хипертония, хепатотоксичност, кръвоизлив	Няма данни
Nivolumab	Човешки IgG4 моноклонално анти-PD-1 антитяло	Фаза I/II	ORR 15–20%	Контрол на болестта 64%	Няма докладвани в тази фаза	Няма данни
Pembrolizumab	анти-PD-1 антитяло	Нерандомизирано, Фаза II	ORR 17%	Контрол на болестта 62%	Увеличен AST	Няма данни

**Легенда:**

OR – Overall Survival

PFS – Progression free Survival

TTP – Time to Treatment Progression

ORR – Objective response rate

HR – Hazard Ratio

рапия. При прогресия обаче на този режим, възможностите на втора линия терапия са неясни, а клинични проучвания фаза III в тази насока към момента липсват.

Не на последно място изборът на подходящо контролно рамо в бъдещи клинични изпитвания се явява все по-голямо предизвикателство. Доскоро при проучвания първа линия контролното рамо беше представено от Sorafenib, а при втора линия – от плацебо, но с навлизането на нови одобрени молекули дизайнът на следващите проучвания би следвало да се промени с оглед максимално оптимизиране терапията на ХЦК като първа и последващи линии терапия.

## Нови перспективи в лечението на ХЦК

След успешните резултати на проучването IMbrave 150, започнаха няколко клинични изпитвания в по-ранна фаза, с комбинация на няколко вида имунотерапия или комбинация между immune checkpoint inhibitor и мултикиназни инхибитори. Едно от тези проучвания е комбинацията между Nivolumab и Ipilimumab, изследвани при 49 болни, прогресирали на Sorafenib<sup>[48]</sup>. Честотата на обективен туморен отговор е 33% с доказани четири болни с пълна ремисия и 12 с частичен отговор. Друга комбинация – Pembrolizumab и Lenvatinib, също показва добри резултати по отношение на обективен туморен отговор (46%) и 20 месеца средна обща преживяемост<sup>[49]</sup>. Проучване фаза III сравнява Cabozantinib + Atezolizumab срещу Sorafenib като първа линия терапия на авансирал ХЦК<sup>[50]</sup>. И не на последно място няколко клинични изпитвания в момента

оценяват ролята на системната терапия при ХЦК в по-ранен стадий.

## Заклучение

Лечението на авансирала ХЦК значително се промени в последните няколко години. Комбинацията Atezolizumab + Vencicizumab към момента се приема като стандарт за първа линия лечение на болни с авансирал ХЦК и Child-Pugh 1. Опция за лечение при противопоказания за този режим са Lenvatinib и Sorafenib. Regorafenib и Cabozantinib (в България медикаментът не се реимбурсира към момента) са предпочитана опция за лечение рефрактерен ХЦК, Ramucicimab е допълнителна (но по-непредпочитана опция за терапия при предходно приложение на Vencicizumab) възможност при тези болни с рефрактерен ХЦК, които имат стойност на алфа фетопротеин над 400 ng/mL. Бъдещи проучвания ще търсят нови потенциални комбинации, възможности за последователност в прилаганите режими, както и оптимална лекарствена стратегия при болни с ХЦК, които са прогресирали на фона на имунотерапия и инхибитори на съдържания растежен фактор. ■

### Книгопис:

- Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16:589-604.
- Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, et al. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 2017;3:524-48.
- Yang JD, Harnsden WS, Slettedahl SW, et al. Factors that affect risk for hepatocellular carcinoma and effects of surveillance. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:617-23.e1.
- Yang JD, Kim WR, Park KW, et al. Model to estimate survival in ambulatory patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2012;56:614-21.
- Singal AG, Pillai A, Tiro J. Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *PLoS Med* 2014;11:e1001624.
- Tazawa K, Ota J, Rich NE, et al. Surveillance imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2018;154:1706-1718.e1.
- Ahn JC, Teng PC, Chen PJ, et al. Detection of circulating tumor cells and their implications as a novel biomarker for diagnosis, prognostication, and therapeutic monitoring in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2020.
- Yang JD, Liu MC, Kissel JB. Circulating tumor DNA and hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2019;39:452-62.
- Altorkuse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol* 2009;27:1485-91.
- El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011;365:1118-27.
- Tian G, Yang S, Yuan J, et al. Comparative efficacy of treatment strategies for hepatocellular carcinoma: systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2018;8:e021269.

- Weis S, Franke A, Mössner J, Jakobsen JC, Schoppmeyer K. Radiofrequency (thermal) ablation versus no intervention or other interventions for hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(12):CD003046.
- Ng KK, Chok KSH, Chan ACY, et al. Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2017;104:1775-84.
- Huang J, Yan L, Cheng Z, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010;252:903-12.
- Feng K, Yan J, Li X, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;57:794-802.
- Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006;243:321-8.
- Cheung TT, Dai WC, Tsang SH, et al. Pure laparoscopic hepatectomy versus open hepatectomy for hepatocellular carcinoma in 110 patients with liver cirrhosis: a propensity analysis at a single center. *Ann Surg* 2016;264:612-20.
- Yoon YI, Kim KH, Kang SH, et al. Pure laparoscopic versus open right hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a propensity score matched analysis. *Ann Surg* 2017;265:856-63.
- Shiina S, Sato K, Tateishi R, et al. Percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma: comparison of various ablation techniques and surgery. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018;2018:4756147.
- Kang TW, Lim HK, Cha DI. Percutaneous ablation for perivascular hepatocellular carcinoma: refining the current status based on emerging evidence and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2018;24:5331-7.
- Chong CCN, Lee KF, Cheung SYS, et al. Prospective double-blinded randomized controlled trial of Microwave versus Radiofrequency Ablation for hepatocellular carcinoma (McRFA trial). *HPB (Oxford)* 2020;22:1121-7.
- Livraghi T, Giorgio A, Marin G, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995;197:101-8.
- Park JW, Chen M, Colombo M, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver Int* 2015;35:2155-66.
- Llovet JM, Real MI, Montaña X, et al. Barcelona Liver Cancer Group. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-9.
- Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164-71.
- Salem R, Gabr A, Riaz A, et al. Institutional decision to adopt Y90 as primary treatment for hepatocellular carcinoma informed by a 1,000-patient 15-year experience. *Hepatology* 2018;68:1429-40.
- Hara K, Takeda A, Tsurugi Y, et al. Radiotherapy for hepatocellular carcinoma results in comparable survival to radiofrequency ablation: a propensity score analysis. *Hepatology* 2019;69:2533-45.
- Bettinger D, Gkika E, Schullheiss M, et al. Comparison of local tumor control in patients with HCC treated with SBRT or TACE: a propensity score analysis. *BMC Cancer* 2018;18:807.
- Moore A, Cohen-Naftaly M, Tobar A, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for definitive treatment and as a bridge to liver transplantation in early stage inoperable Hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol* 2017;12:163.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-90.
- 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;10:25-34.
- Cheng AL, Kang YK, Lin DY, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2013;31:4067-75.
- Johnson PJ, Qin S, Park JW, et al. Bivandib versus 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;31:3517-24.
- Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TR, et al. SEARHC: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2015;33:559-66.
- Bruix J, Qin S, Merle P, et al. RESORCE Investigators. Regorafenil for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:56-66.
- Abou-Alla GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:54-63.
- Chen J, Jin R, Zhao J, et al. Potential molecular, cellular and microenvironmental mechanism of sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2015;367:1-11.
- Bouattour M, Raymond E, Qin S, et al. Recent developments of c-Met as a therapeutic target in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018;67:1132-49.
- hu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. REACH-2 study Investigators. Ramucicimab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased  $\alpha$ -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:282-96.
- 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;389:2492-502.
- Yau T, Park JW, Finn RS, et al. CheckMate 459: A randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *Ann Oncol* 2019;30(suppl\_5):v851-v934.
- 42.Finn RS, Ryan D, Merle P, et al. KEYNOTE-240 Investigators. Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: a randomized, double-blind, phase III trial. *J Clin Oncol* 2020;38:193-202.
- Ramjawan RR, Griffin AW, Duda DG. Anti-angiogenesis for cancer revisited: Is there a role for combinations with immunotherapy? *Angiogenesis* 2017;20:185-204.
- 44.Hegde FS, Wallin JI, Mancao C. Predictive markers of anti-VEGF and emerging role of angiogenesis inhibitors as immunotherapeutics. *Semin Cancer Biol* 2018;52:117-24.
- 45.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;391:1163-73.
- 46.Li J, Shi L, Zhang Y, et al. pERK/pAkt phenotyping in circulating tumor cells as a biomarker for sorafenib efficacy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2016;7:2646-59.
- 47.Winograd P, Hou S, Court CM, et al. Evaluation of hepatocellular carcinoma circulating tumor cells expressing programmed death-ligand 1. *HPB (Oxford)* 2018;20:52-3.
- 48.Yau T, Kang YK, Kim TY, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IP) combination therapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Results from CheckMate 040. *J Clin Oncol* 2019;37:4012.
- 49.Llovet JM, Finn RS, Ikeda M, et al. A phase 1B trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) in unresectable hepatocellular carcinoma (UHC): updated results. *Ann Oncol* 2019;30(suppl\_5):v253-v234.
- 50.Kelley RK, Cheng AL, Bralath FS, et al. Phase 3 (COSMIC-312) study of cabozantinib (C) in combination with atezolizumab (A) versus sorafenib (S) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) who have not received previous systemic anticancer therapy. *J Clin Oncol* 2019;37:TPS4157.