

ПЕРСПЕКТИВА ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА ХЕПАТОЦЕЛУЛАРЕН КАРЦИНОМ

ХЕПАТОЦЕЛУЛАРНИЯТ КАРЦИНОМ (НСС) е най-честият първичен тумор на черния дроб. НСС е трудно лечимо заболяване, тъй като повечето пациенти имат придружаваща цироза, която усложнява клиничната картина, а едновременният терапевтичен подход е значително предизвикателство. Поради късната поява на симптомите или липсата на скринингови програми за рискови пациенти, до 70% от пациентите са с нерезектабилен (напреднал или метастатичен) НСС при диагностицирането. Търсят се нови, по-ефективни възможности за лечение на тези пациенти. Терапевтичната ефикасност и профилът на безопасност на atezolizumab, в комбинация с bevacizumab при възрастни пациенти с авансирал или нерезектабилен НСС, са оценени в редица клинични проучвания. Актуализиран анализ на ефикасността в IMbrave 150 показва обещаващи клинични резултати за комбинацията. Медианата на OS е 19.2 месеца (95% CI: 17.0, 23.7) в рамото на atezolizumab плюс bevacizumab спрямо 13.4 месеца (95% CI: 11.4, 16.9) в рамото на sorafenib с HR 0.66 (95% CI: 0.52, 0.85). Медианата на PFS е 6.9 месеца (95% CI: 5.8, 8.6) в рамото на atezolizumab плюс bevacizumab спрямо 4.3 месеца (95% CI: 4.0, 5.6) в рамото на sorafenib с HR 0.65 (95% CI: 0.53, 0.81). ORR е 29.8% (95% CI: 24.8, 35.0) в рамото на atezolizumab плюс bevacizumab и 11.3% (95% CI: 6.9, 17.3) в рамото на sorafenib. Най-честите нежелани реакции, свързани с лечението с atezolizumab плюс bevacizumab, са протеинурия (29%), хипертония (28%), повишена аспартат аминотрансфераза (16%) и умора (16%). Комбинация atezolizumab с bevacizumab е доказано ефективно терапевтично решение за лечение на възрастни пациенти с авансирал или нерезектабилен хепатоцелуларен карцином.



д-р Велко Минчев

Началник отделение по Медицинска онкология, Университетска болница „Софиямед“, гр. София

Ключови думи:

PD-L1 инхибитор, напреднал хепатоцелуларен карцином, първа линия системно лечение, обща преживяемост, ползи за преживяемост, комбинирано лечение

Въведение

НСС представлява до 90% от всички случаи на карцином на черния дроб^[1]. Хронично чернодробно заболяване, причиняващо чернодробна цироза, се наблюдава при 95% от пациентите с НСС^[2]. След диагностициране на чернодробна цироза от 1 до 4% от засегнатите пациенти развиват НСС в рамките на година^[3]. При пациентите с чернодробна цироза пролиферацията на интактни хепатоцити е нарушена, в резултат на което се разраства фиброзна тъкан. Намаленият регенеративен капацитет на черния дроб води до разрушаване на

чернодробните клетки, образуват се канцерозни възли^[4]. Лечението на НСС при пациенти с цироза трябва да е съобразено с подлежащото чернодробно заболяване, тежкото им състояние и напредналата възраст.

Имунотерапевтични комбинации

Целта на комбинациите на имуноterapia за рак е да се създаде по-благоприятна среда, за да се увеличи максимално потенциалът на имунната система за елиминиране на рака. Таргетирането на PD-L1 с atezolizumab^[5-7] подобрява подготовката и активирането на Т-клетките, като

блокира взаимодействието на PD-L1 с B7.1 в лимфните възли, стимулира потиснатите Т-клетки чрез блокиране на взаимодействието на PD-L1 с PD-1 в туморната микросредата. Таргетирането на VEGF с bevacizumab влияе върху туморната микросреда^[8,9] подобрява съзряването на гендритните клетки и ефективно подготвяне на Т-клетките^[8,10], нормализира туморната васкулатура, като възстановява инфилтрирането на Т-клетките^[8,10], способства за репрограмане на микросредата на тумора от имunosупресивна към имуностимулираща^[8,10].

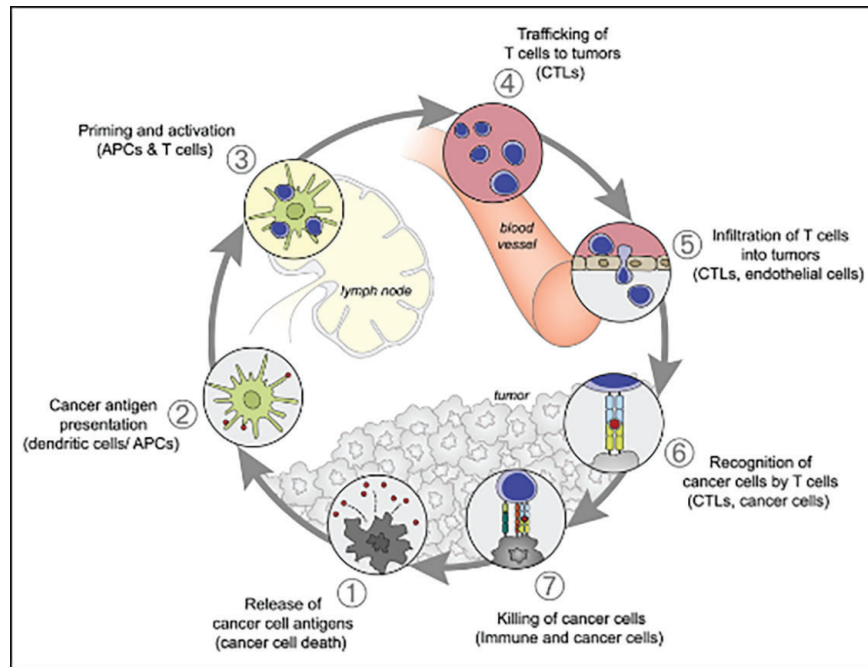
Клинично проучване IMbrave150 (NCT03434379), фаза III, рандомизирано, отворено проучване^[11]

Терапевтичната ефикасност и профилът на безопасност на atezolizumab в комбинация с bevacizumab при възрастни пациенти с авансирал или нерезектабилен НСС, са оценени в пет клинични проучвания – IMbrave150 (NCT03434379), GO30140 (NCT02715531), PCD4989g (NCT01633970), YO29233 (NCT02825940), WO41535 (IMbrave050; NCT04102098).

Критериите за включване в IMbrave150 са: мъже и жени ≥ 18 години, поне една измерима (по RECIST v1.1) неизлекувана лезия, функционален статус (PS) по ECOG 0 или 1, адекватна хематологична функция и органна функция, желание на пациента да продължи лечението през цялото проучване. От 501 пациенти в ИТТ популацията, рандомизирани в съотношение 2:1 (336 в рамото с atezolizumab плюс bevacizumab и 165 в рамото със sorafenib), 329 получават лечение с atezolizumab 1200 mg IV Q3W плюс bevacizumab 15 mg/kg IV Q3W и 156 получават sorafenib 400 mg BID PO.

Демографските характеристики и характеристиките на заболяването като цяло са добре балансирани между рамената и са представителни за общата популация с нерезектабилен НСС.

Целите на проучването са: да се оцени ефикасността на atezolizumab плюс bevacizumab в сравнение със sorafenib (първични крайни точки – OS и PFS); да се оцени ефикасността на atezolizumab плюс bevacizumab в сравнение със sorafenib (вторични крайни точки: ORR, DOR, PFS, TTP); да се оцени връзката на определени биомаркери с ефикасността на



Фигура 1:
Противотуморен имунологичен цикъл

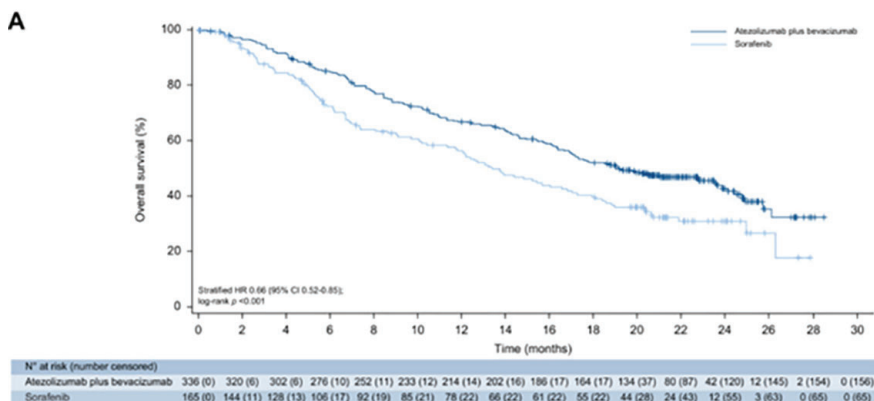
atezolizumab плюс bevacizumab в сравнение със sorafenib; да се оценят PRO (Patient Reported Outcomes) за симптомите на заболяването (Global Health Status/Quality of Life – GHS/QoL) и функционирането при пациенти на atezolizumab плюс bevacizumab спрямо sorafenib.

Проведен е актуализиран описателен анализ на ефикасността с медиана на времето на проследяване 15.6 месеца. Медианата на OS е 19.2 месеца (95% CI: 17.0, 23.7) в рамото на atezolizumab плюс bevacizumab спрямо 13.4 месеца (95% CI: 11.4, 16.9) в рамото на sorafenib с HR 0.66 (95% CI: 0.52, 0.85). Медианата на PFS, оценена от IRF по RECIST версия 1.1, е 6.9 месеца (95% CI: 5.8, 8.6) в рамото на atezolizumab плюс bevacizumab спрямо 4.3 месеца (95% CI: 4.0, 5.6) в рамото на sorafenib с HR 0.65 (95% CI: 0.53, 0.81). ORR, оценена от IRF по RECIST версия 1.1, е 29.8% (95% CI: 24.8, 35.0) в рамото на atezolizumab плюс bevacizumab и 11.3% (95% CI: 6.9, 17.3) в рамото на sorafenib. Медианата

на продължителността на отговор (DOR), оценена от IRF по RECIST версия 1.1 при потвърдени респондери, е 18.1 месеца (95% CI: 14.6, NE) в рамото на atezolizumab плюс bevacizumab в сравнение с 14.9 месеца (95% CI: 4.9, 17.0) в рамото на sorafenib.

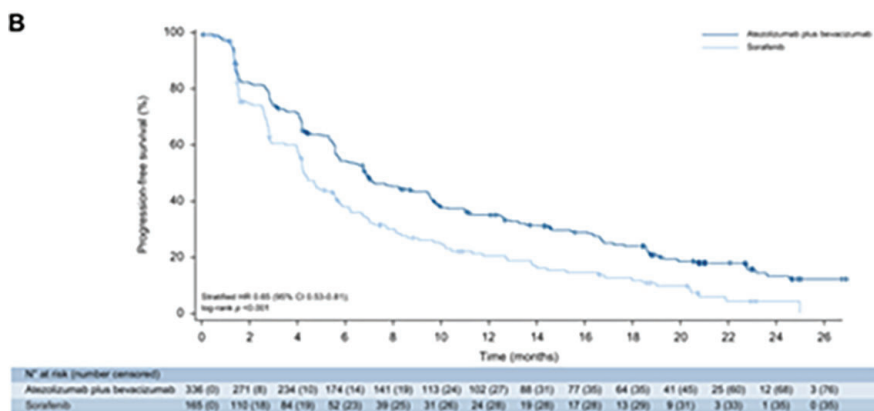
Средната продължителност на лечението при тази граница на данните е 8.4 (3.5-18.3) месеца с atezolizumab, 7.0 (3.4-15.9) месеца с bevacizumab и 2.8 (1.4-6.9) месеца със sorafenib. В популацията, подлежаща на оценка на безопасността, нежелани събития по всякаква причина от всякаква степен са настъпили при 322 (98%) от 329 пациенти в групата на atezolizumab плюс bevacizumab и 154 (99%) от 156 пациенти в групата на sorafenib. Събития от степен 3 или 4 по всички причини са настъпили при 207 (63%) и 89 (57%) пациенти в съответните рамена и събития от степен 5 по всички причини при 23 (7%) и 9 (6%) пациенти. Сериозни нежелани събития са настъпили съответно при 160 (49%) и 51 (33%) пациенти.

фигура 2:
Криви на
Kaplan-Meier за OS



Предварително определени анализи на PRO данни показват клинично значими ползи по отношение на до-кладването от пациентите качество на живот, функциониране и симптоми на заболяването с atezolizumab плюс bevacizumab в сравнение със sorafenib, засилвайки положителния профил полза/риск на комбинираната терапия спрямо този на sorafenib при пациенти с неоперабилен хепатоцелуларен карцином.

фигура 3:
Криви на
Kaplan-Meier за
PFS



**Клиничен случай на отделиението
по Медицинска онкология,
УМБАЛ „Софиямед“**

Касае се за жена на 53 год., в задоволително общо състояние, ECOG PS 1. Постъпила в Клиниката по вътрешни болести и хепатогастроентерология на 30.06.2021 г. по повод упорито безапетитие, отвращение към месо, гадене и епизодично повръщане. Минали и придружаващи заболявания: 2016 г. – хроничен вирусен хепатит С с постигнат траен вирусологичен отговор; холелитиаза; 2017 г. – хистеректомия по повод миома на матката. Онкологично не-обременена фамилна анамнеза. Осъществен КТ на торакс и абдомен – данни за хиподенсна, хипоатенюираща лезия в черния дроб с централни белези на разпад, на границата IV и VIII чернодробен сегмент и размери 3.49/2.81 cm. Мас-ефект върху прилежащите интрахепатални жлъчни пътища. Наличие на горномезентериална и диафрагмална лимфаденомегалия. Без далечна дисеминация. Контраст-усилена ехография: в VIII сегмент има наличие на хиперехогенна зона с хипоехогенен център. Артериална фаза – слабо, предимно в периферията центрипетално контрастиране. Портална фаза – не-

фигура 4:
КТ на 23.05.2022 г.



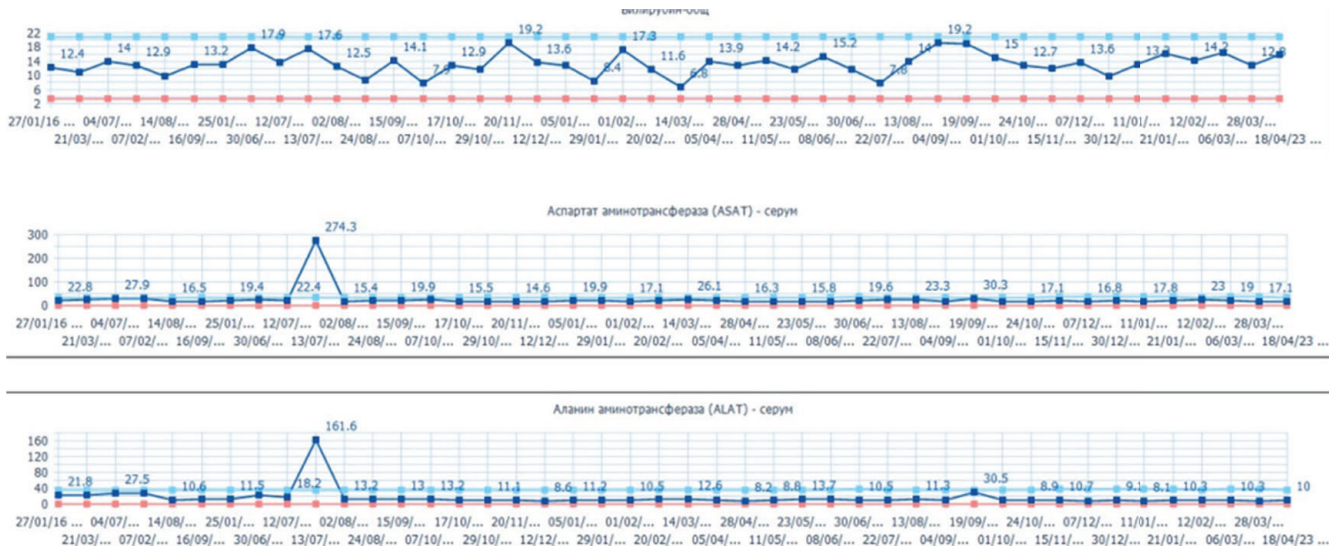
фигура 7:
КТ на 05.05.2023 г.

фигура 5:
КТ на 11.01.2023 г.



Както се наблюдава и при първичния анализ, най-честите нежелани реакции, свързани с лечението с atezolizumab плюс bevacizumab, са протеинурия при 95 (29%), хипертония при 93 (28%), повишена аспартат аминотрансфераза при 54 (16%) и умора при 54 (16%) пациенти.

фигура 6:
Лабораторни показатели



пълно контрастиране, неизпълваща централна зона. Късна фаза: след 2^{ра} минута – наличие на washout. Заключение: НСС. ДД: хиповаскуларна метастатична лезия. Ниво на aFP = 3.36 ng/ml. На 13.07.2021 г. е осъществена оперативна интервенция в обем лапароскопия и биопсия на туморната формация в черния гроб, разположена на границата IV и VIII сегмент, холецистектомия. Хистологичен и ИХХ резултат – чернодробен паренхим с огнищна нодуларна инфилтрация от светлоклетъчен тумор с морфология и имунофенотип, сходни със светлоклетъчен хепатоцелуларен карцином с обширни некрози. Жлъчен мехур – хроничен калкулозен холецистит. Наблюдава се съхранена синтетична чернодробна функция, без наличие на цитотични огнища. Протромбиново време (INR) – 1.27; фибриноген F-I – 2.75; общ белтък – серум – 67.2; албумин – серум – 38.8; билирубин общ – 17.9; аспартат аминотрансфераза (ASAT) серум – 25.2; аланин аминотрансфераза (ALAT) серум – 21.5; гама глутамил трансфераза (GGT) серум – 93.0. TNM – T1bN1M0, IVA stage.

След обсъждане на Онкологична комисиия пациентката е насочена към ОМО за провеждане на първа линия комбинирана таргетна терапия + имунотерапия с atezolizumab 1200 mg и bevacizumab 15 mg/kg през 21 дни. Проведен първи курс на 02.08.2021 г. На 19.10.2021 г. е осъществен рестадиращ КТ след проведени 4 курса ТТ+ИТ – без динамика в размерите на таргетната чернодробна лезия. Не се установява описаният мас ефект върху интрахепаталните жлъчни пътища. Без сигнификантна лимфаденомегалия, aFP = 1.82 ng/ml. Продължава лечение по установената схема. На 21.01.2022 г. рестадиране – данни за стабилно заболяване, aFP = 1.69 ng/ml. Проведена КТ на 23.05.2022 и 11.01.2023 г. Лечението продължава до настоящия момент с отлична поносимост, без наличие на НЛР и запазена чернодробна функция. Проведена КТ на 5.05.2023 г. Таргетната лезия в черния гроб не се демаркира на текущото изследване. Не се визуализират новопоявили се лезии с характеристика на дисеминационни в двата лоба на черния гроб, aFP = 1.96 ng/ml.

Заключение

ХЦК е сложно и хетерогенно заболяване^[12] и насоките за лечение препоръчват менажиране на пациенти чрез сътрудничество на мултидисциплинарен екип, включващ хепатолози, патолози, рентгенолози, хирурзи и медицински онколози^[13-15]. Сътрудничеството с МДЕ подпомага бързия трансфер на клинична информация между членовете на екипа^[16]. Резултатите от лечението при пациенти с ХЦК се подобряват по няколко начина^[17]: правилно насочване на пациентите, диагностика в ранен стадий на ХЦК, увеличаване на пациентите, получаващи лечение с цел оздравяване, подобрена обща преживяемост. Тяното взаимодействие, по-специално между хепатолога и онколога, може да осигури ефективен мониторинг на основното чернодробно заболяване и да доведе до по-оптимални клинични резултати^[12,18]. ■

Книгопис:

Книгописът е на разположение в редакцията.