

Sistemsko zdravljenje raka jetrnih celic Systemic treatment of hepatocellular carcinoma

prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.^{1,2,3}

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

³Fakulteta za vede o zdravju, Univerza na Primorskem

Izveček

Rak jetrnih celic - hepatocelularni karcinom (HCC) je pogost rak z omejenimi učinkovitimi možnostmi zdravljenja. Napredujevali HCC se zdravi s sistemsko terapijo, ki je vrsto let bila omejena na eno samo učinkovino – tirizinkinazni inhibitor sorafenib. V zadnjih letih pa so potekale številne klinične raziskave, ki so prinesle več novih učinkovitih zdravljenj, tako da sodobno sistemsko zdravljenje vključuje peroralne zaviralce tirozin kinaze (TKI) in intravenske zaviralce imunskih nadzornih točk in zaviralce angiogeneze, seveda pod pogojem, da je delovanje jeter še zadovoljivo ohranjeno. V zadnjih 3 letih je bilo s strani EMA odobrenih več novih učinkovin za zdravljenje HCC: kombinacija atezolozumaba in bevacizumaba, kakor tudi lenvatinib in durvalumab v prvi liniji ter regorafenib, nivolumab, pembrolizumab in kabozantinib kot druga linija zdravljenja. Dokazano je, da vse te terapije podaljšujejo skupno preživetje bolnikov in zdi se, da imajo razumen varnostni profil. Več potekajočih kliničnih raziskav proučuje različne kombinacije imunoterapij ali pa imunoterapij v kombinaciji s tarčnimi zdravili. Rezultati teh raziskav bodo pomagali določiti optimalno izbiro, čas in pa tudi optimalno zaporedje učinkovin.

Ključne besede: hepatocelularni karcinom, sistemsko zdravljenje, imunoterapija, tarčna terapija

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common cancer with limited effective options treatment. Advanced HCC is treated with systemic therapy, which for many years was limited to a single one active ingredient - tyrosine kinase inhibitor sorafenib. In recent years, however, many clinical studies have been conducted which have brought several new effective treatments, so that modern systemic treatment includes oral tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and intravenous immune checkpoint inhibitors and angiogenesis inhibitors, provided, of course, that liver function is still satisfactorily preserved. It has been on the sidelines for the past 3 years EMA approved several new agents for the treatment of HCC: the combination of atezolozumab and bevacizumab, as well as first-line lenvatinib and durvalumab and regorafenib, nivolumab, pembrolizumab and cabozantinib as a second line of treatment. All of these therapies have been shown to prolong the overall survival of patients and have a reasonable safety profile. Several ongoing clinical trials are studying different combinations of immunotherapy or immunotherapy in combination with targeted drugs. The results of this research will help to determine the optimal choice, time and also the optimal sequence of active ingredients.

Key words: hepatocellular carcinoma, systemic treatment, immunotherapy, target therapy

1. Uvod

Primarni rak jeter je šesti najpogosteje diagnosticiran rak in četrti najpogostejši vzrok smrti zaradi raka po vsem svetu. Incidenca hepatocelularnega karcinoma (HCC), najpogostejše vrste primarnega raka jeter (75 % primerov), narašča. Ocenjeno je, da se je pojavnost bolezni v zadnjih 3 desetletjih skoraj potrojila, s premikom v smeri pojavljanja v mlajših letih. Najpogostejši dejavniki tveganja za razvoj HCC so kronična okužba z virusom hepatitisa B, kronična okužba z virusom hepatitisa C, prekomerno uživanje alkohola in metabolni sindrom z nealkoholno maščobno boleznijo jeter. Okužba z virusom hepatitisa B je najpogostejša etiologija v jugovzhodni Aziji in podsaharski Afriki, medtem ko sta nealkoholna maščobna bolezen jeter in okužba z virusom hepatitisa C bolj izraziti v Združenih državah, pri nas pa prekomerno uživanje alkohola. Pred odobritvijo sorafeniba nobeno zdravilo ni pokazalo izboljšanja splošnega preživetja (OS) pri tej populaciji bolnikov, ki jih je težko zdraviti.

V nasprotju s citotoksično kemoterapijo lahko tarčna zdravila delujejo kot citostatiki, pri čemer morebitno povečanje vnetja vodi do odziva tumorja brez merljive spremembe velikosti. Merila za oceno odziva pri solidnih tumorjih (RECIST) ocenjujejo spremembe velikosti tumorja, ne upoštevajo pa nekroze tumorja, kar je pogost pojav po lokoregionalni in sistemski terapiji. Tako naj bi RECIST podcenjeval odziv na nekatere načine zdravljenja pri HCC. Spremenjeni RECIST (mRECIST) je bil razvit leta 2010, da bi preseegli to omejitev in se osredotočili na merjenje živih delov tumorja.

Nedavna uvedba imunsko ciljne terapije je oceni odziva HCC dodala še eno plast kompleksnosti. Medtem ko so nekateri bolniki pričakovali zmanjšanje ali stabilizacijo svoje bolezni, drugi doživljajo začetno povečanje tumorskega bremena, znano kot psevdonapredovanje, povezano z infiltracijo rakave strome z vnetnimi celicami. Merila z imunskim odzivom so bila predlagana kot alternativa RECIST za oceno odziva na imunoterapijo (iRECIST).

Sorafenib je multikinazni peroralni zaviralec z antiproliferativnimi in antiangiogenimi lastnostmi, ki deluje tako, da zavira receptorje vaskularnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGFR) -2 in -3 tirozin kinaze, receptor trombocitnega rastnega dejavnika (PDGFR) - β tirozin kinaze in hitro pospešene fibrosarkomske kinaze. Od leta 2007 je sorafenib prva linija zdravljenja neoperabilnega HCC (BCLC stopnja C z napredovanjem stopnje A po Child-Pughu ali BCLC stopnja B po lokoregionalnem zdravljenju) na podlagi koristi v celokupnem preživetju (OS) v fazi 3 arziškave SHARP (sorafenib v napredni Hepatocelularni karcinom). V primerjavi s placebom pri napredovalnem HCC je sorafenib podaljšal OS za 2,8 meseca (mediana OS, 10,7 meseca v primerjavi s 7,9 meseca; razmerje ogroženosti [HR], 0,69; 95 % IZ, 0,55-0,87; $P < 0,001$) in je bilo prvo sredstvo, ki je dokazalo korist pri preživetju. Sorafenib so dobro prenašali, pri čemer so poročali o driski, utrujenosti in kožni reakciji dlani in stopal kot o glavnih neželenih učinkih, povezanih z zdravljenjem.

Kombinacije sorafeniba z drugimi učinkovinami v prvi liniji do danes niso dale pozitivnih rezultatov. Sorafenib je ostal edina razpoložljiva sistemska terapija za napredovali HCC, dokler niso bile leta v zadnjih letih končane raziskave in odobrene nove terapije

2. Zaviralci multikinaze in antiangiogeni agensi

Lenvatinib je peroralni TKI receptorja za rastni dejavnik fibroblastov (FGFR), VEGFR, PDGFR- α , preurejenega med transfekcijo (RET) in KIT. V preskušanju neinferiornosti faze 322 je bilo ugotovljeno, da lenvatinib ni slabši, vendar ne statistično boljši od sorafeniba glede OS (mediana OS, 13,6 meseca proti 12,3 meseca; HR, 0,92; 95 % IZ, 0,79-1,06). Poleg tega je lenvatinib pokazal statistično značilno povečanje ORR v primerjavi s sorafenibom (ORR, 24,1 % proti 9,2 %; razmerje obetov, 3,13; 95 % IZ, 2,15-4,56; $P < 0,001$), največjo razliko pa je povzročila stopnja delnega odgovora (23 % v primerjavi z 9 %). Bolniki z več kot 50 % jeter, prizadetimi zaradi HCC, očitno invazijo žolčevoda in/ali invazijo glavne portalne vene, so bili izključeni iz študije. Neželeni učinki, vključno s hipertenzijo, drisko, nizkim apetitom in izgubo teže, so se pojavili pri tretjini bolnikov.

Regorafenib je peroralni zaviralec receptorja angiopoetina-1 (Tie2), VEGFR, PDGFR in FGFR, ki so ga preučevali pri bolnikih, pri katerih je bolezen ob sorafenibu napredovala in je pokazal izboljšanje mediane OS za 3 mesece v primerjavi s placebom. Hipertenzija je bila najpogostejši neželeni učinek, ki se je pojavil pri 15 % bolnikov na regorafenibu, sledila pa ji je kožna reakcija dlani in stopal.

Kabozantinib je TKI z majhno molekulo in deluje proti c-Met, VEGFR-2, AXL in RET.²⁴ Abou-Alfa in sodelavci so preučevali uporabo kabozantiniba v primerjavi s placebom pri bolnikih z napredovalim HCC, ki so napredovali na sorafenibu. Opazili so izboljšanje mediane OS (10,2 meseca v primerjavi z 8,0 meseci; HR, 0,76; 95 % IZ, 0,63-0,92; $P = 0,005$). Sindrom roka-noga in hipertenzija sta bila najpogostejša neželena učinka pri zdravljeni populaciji. To preskušanje je vodilo do odobritve kabozantiniba pri napredovalnem HCC po napredovanju na sorafenibu. Omeniti velja, da je 27 % bolnikov pred preskušanjem kabozantiniba prejelo 2 predhodni sistemski učinkovini, vključno s sorafenibom. Zaradi tega je kabozantinib zlasti zdravilo izbire poleg zdravljenja druge izbire pri napredovalnem HCC.

Ramucirumab, intravensko človeško monoklonsko protitelo, usmerjeno proti VEGFR-2, so ovrednotili pri populaciji bolnikov z napredovalim HCC, pri katerih je bolezen napredovala po zdravljenju s sorafenibom ali ga niso prenašali. Post-hoc analiza podskupin preskušanja REACH je pokazala izboljšano preživetje pri bolnikih z izhodiščno koncentracijo α -fetoproteina v serumu nad 400 ng/mL v primerjavi z manj kot 400 ng/mL (mediana OS, 7,8 meseca proti 4,2 meseca; HR, 0,67; 95-odstotni IZ, 0,51–0,9; P=,006). Rezultati potrditvenega randomiziranega kontroliranega preskušanja REACH-2 so bili podobni prejšnjim opažanjem z ramucirumabom, kar je podaljšalo OS pri tej podskupini bolnikov (mediana OS, 8,5 meseca proti 7,3 meseca; HR 0,71; 95 % IZ, 0,53–0,95; P=.0199). Hipertenzija in hiponatremija sta bila edina neželena učinka stopnje 3, ki sta se pojavila pri več kot 5 % bolnikov. Na podlagi izsledkov preskušanja REACH-2 ostaja ramucirumab edino sistemsko zdravilo, ki dokazuje klinično korist pri populaciji, izbrani z biomarkerji, pri HCC.

3. Imunoterapija

HCC je imunogeni rak, kar se deloma dokazuje s prisotnostjo limfocitov, ki infiltrirajo tumor, v mikrookolju tumorja. Nasprotno pa so študije pokazale tudi prisotnost imunosupresivnega intratumoralnega okolja, ki ga poganja stalna izpostavljenost jeter antigenom preko portala sistema in imunske disfunkcije, povezane s cirozo. Te spremembe so odgovorne za pojav imunskega pobega in naredijo HCC privlačno tarčo za imunoterapijo, zlasti za zaviralce imunskih nadzornih točk. Monoklonska protitelesa, ki ciljajo na citotoksični protein T-limfocitov 4, programirano celično smrt-1 (PD-1) in programiran smrtni ligand 1 (PD-L1), so pokazala aktivnost pri številnih malignih obolenjih, vključno z raki prebavil.

Nivolumab, zaviralec PD-1, (CheckMate-040), so testirali pri bolnikih z napredovalim HCC s predhodno izpostavljenostjo sorafenibu ali brez nje. Ta študija je pokazala ORR 15 %. (95 % IZ, 6 %–28 %) oziroma 20 % (95 % IZ, 15 %–26 %) v fazi stopnjevanja oziroma ekspanzije. V vsaki od dveh faz so bili opaženi trije popolni in številni delni odgovori. Odziv tumorja je bil podaljšan z mediano OS 15,6 meseca (95 % IZ, 13,2–18,9 meseca) v kohorti razširitve zdravljenja. Osnovna ekspresija tumorja PD-L1 ni napovedala odziva na terapijo. Najpogostejši neželeni učinki, povezani z zdravljenjem, so bili izpuščaji, pruritus in utrujenost. Za potrditev klinične koristi nivolumaba pri HCC so potrebna nadaljnja preskušanja.

Pembrolizumab je zaviralec PD-1, ki je bil preizkušan po napredovanju ali intoleranci za sorafenib. ORR je bil podoben nivolumabu (17 %; 95 % IZ, 11 %–26 %)., z 1 popolnim in 17 delnimi odgovori. Izboljšanja v medianem splošnem preživetju (13,9 v primerjavi z 10,6 meseca, HR 0,78, 95 % IZ 0,61–0,998) in preživetju brez napredovanja bolezni (3 v primerjavi z 2,8 meseca) niso bila pomembna, ker vnaprej določene meje učinkovitosti niso bile dosežene. Vendar je bila stopnja objektivnega odziva višja pri pembrolizumabu (18,3 v primerjavi s 4,4 odstotka), pri pembrolizumabu je bilo več popolnih odzivnikov (šest v primerjavi z nobenim), odzivi pa so bili trajni (povprečno trajanje odziva 13,8 meseca, razpon od 1,5 do 23,6+ mesecev).

Z dodatkom več TKI in zaviralcev imunskih kontrolnih točk v oborožitev učinkovin, usmerjenih proti napredovalemu HCC, naslednji logični korak v razvoju zdravil vključuje kombinirane terapije in iskanje pravega načina za zaporedje zdravil, da bi povečali korist preživetja. Kombinacije, ki se trenutno proučujejo, vključujejo 2 zaviralca imunske kontrolne točke, ogrodje zaviralca imunske kontrolne točke s TKI, imunoterapijo z lokoregionalno terapijo, kot tudi povezavo TKI s transarterijsko kemoembolizacijo.

Podatki iz kliničnih raziskav kjer so kombinirano zdravljenje atezolizumab (zaviralec PD-L1) z bevacizumabom (protitelo proti VEGF), primerjali z sorafenibom v prvi liniji, so pokazali izboljšan ORR za 34 % in povečano celokupno preživetje za, kar je vodilo v spremembo priporočil zdravljenja za napredovali HCC. Kombinacija atezolizumaba in bevacizumaba je novi standard zdravljenja v prvi liniji, saj je najbolj učinkovita. V zadnji analizi je bilo pri medianem spremljanju 15,6 meseca mediano celotno preživetje s kombinirano terapijo bistveno boljše (19,2 v primerjavi s 13,4 meseca, ocenjeno HR za smrt 0,66, 95 % IZ 0,52–0,85). Stopnje objektivnega odziva so bile skoraj trikrat višje pri kombiniranem zdravljenju (30 proti 11 odstotkom). Neželeni učinki stopnje 3 ali 4, povezani z zdravljenjem, so se pojavili pri podobnem odstotku bolnikov v vsaki skupini (43 proti 46 odstotkom), vendar so bili hipertenzija,

zvišanje transaminaz in proteinurija pogostejši pri kombiniranem zdravljenju; driska je bila pogostejša pri sorafenibu.

Kombinirano zdravljenje je bilo povezano tudi z zmanjšanim tveganjem za poslabšanje več z boleznijo povezanih simptomov (npr. anoreksije, driske, utrujenosti, bolečine) v primerjavi s samim sorafenibom.

Raziskava, ki je proučevala kombinacijo durvalumaba (zaviralec PD-L1) in tremelimumaba (citotoksičnega zaviralca proteina 4, povezanega s T-limfociti) 3. faze HIMALAYA, kot zdravljenje prve izbire pri bolnikih z napredujočim hepatocelularnim karcinomom, je pokazala izboljšanje do napredovanje v primerjavi s sorafenibom. V rezultatih, predstavljenih na ASCO Gastrointestinal (GI) Cancer Symposium 2022, je kombinirano zdravljenje z durvalumabom in enim začetnim odmerkom tremelimumaba zagotovilo znatno daljše mediano skupno preživetje v primerjavi s sorafenibom (16,4 v primerjavi s 13,3 meseca, HR za smrt 0,78, 95 % IZ). 0,65-0,92). Kombinirano zdravljenje je bilo povezano tudi z višjo objektivno stopnjo odziva (20 v primerjavi s 5 odstotki) in triletnim celokupnim preživetjem (31 v primerjavi z 20 odstotki), čeprav je bila mediana preživetja brez napredovanja bolezni podobna (3,8 v primerjavi s 4,1 meseca). Pri monoterapiji z durvalumabom v primerjavi s samo sorafenibom je bil opažen tudi trend k boljšemu medianemu celotnemu preživetju.

4. Zaključek

Področje zdravljenja HCC se hitro spreminja. Za zdravljenje napredujočega HCC je zdaj na voljo več peroralnih zaviralcev kinaze in več zdravil iz skupien imunoterapije. V raziskavi 3. faze preučujejo različne kombinacije zdravil v različnih linijah terapije z upanjem, da bodo OS bolnikov razširili nad trenutne standarde. Na področju obvladovanja HCC se pričakujejo nadaljnje odobritve zdravil in zgodnejša uporaba sistemskega zdravljenja. Kljub vsem tem farmakološkim napredkom pa ostaja preprečevanje HCC bistvenega pomena. Cepljenje proti virusu hepatitisa B, presejanje in zdravljenje virusa hepatitisa C, abstinenca od alkohola, izguba teže pri debelih bolnikih in aktivno spremljanje bolnikov s cirozo za razvoj sumljivih jetrnih lezij so pomembni ukrepi, ki dokazano pomagajo zmanjšati breme napredujočega HCC. HCC je morda v porastu, vendar lahko boljše razumevanje njegovega nastanka, zgodnjega odkrivanja in obvladovanja prispeva k zaježitvi epidemije.

Literatura

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
- 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.
- European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182–236.
- Kim MN, Kim BK, Han K-H, Kim SU. Evolution from WHO to EASL and mRECIST for hepatocellular carcinoma: considerations for tumor response assessment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(3):335–348.
- Wolchok JD, Hoos A, O'Day S et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res.* 2009;15(23):7412–7420.
- 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.
- 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.
- Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;379(1):54–63.

- Zhu AX, Park JO, Ryoo B-Y et al. REACH Trial Investigators. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(7):859–870.
- Zhu AX, Kang Y-K, Yen C-J et al. REACH-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated baseline alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib [published online June 1, 2018] *J Clin Oncol.* doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4003.
- Jindal V. Immune checkpoint inhibitors in gastrointestinal malignancies. *J Gastrointest Oncol.* 2018;9(2):390–403.
- 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(10088):2492–2502.
- Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. 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.
- Cheng AL, Qin S, Ikeda M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2022; 76:862.
- Abou-Alfa GK, Chan SL, Kudo M, et al. Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab (T) and durvalumab (D) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): HIMALAYA (abstract 379). *J Clin Oncol* 2022.40.4_suppl.379, Abstrat available online at <https://meetinglibrary.asco.org/record/204878/abstract> (Accessed on March 21, 2022).