

A cable car, likely a San Francisco cable car, is shown on a city street. The car is white with green accents and has several advertisements on its side. The most prominent ones are 'ANTIBODY DISCOVERY' and 'arsanis'. Other smaller ads include 'POWELL AND MARKET' and 'BAY TAYLOR FISHERMANS WHARF'. The car is numbered '3'. In the background, there are trees, a building, and another cable car further down the street. The text 'ASCO GI 2019' and 'Novinky v léčbě ZN jater a podjaterní krajiny' is overlaid in yellow on the image.

# ASCO GI 2019

## Novinky v léčbě ZN jater a podjaterní krajiny

Eugen Kubala

Onkologická klinika 1 LF UK a Thomayerovy nemocnice Praha 4  
Kolokvium PragueONCO 2018, 23.1.2019

# Hlavní otázky onemocnění jater a podjaterní krajiny

## GI ASCO 2019

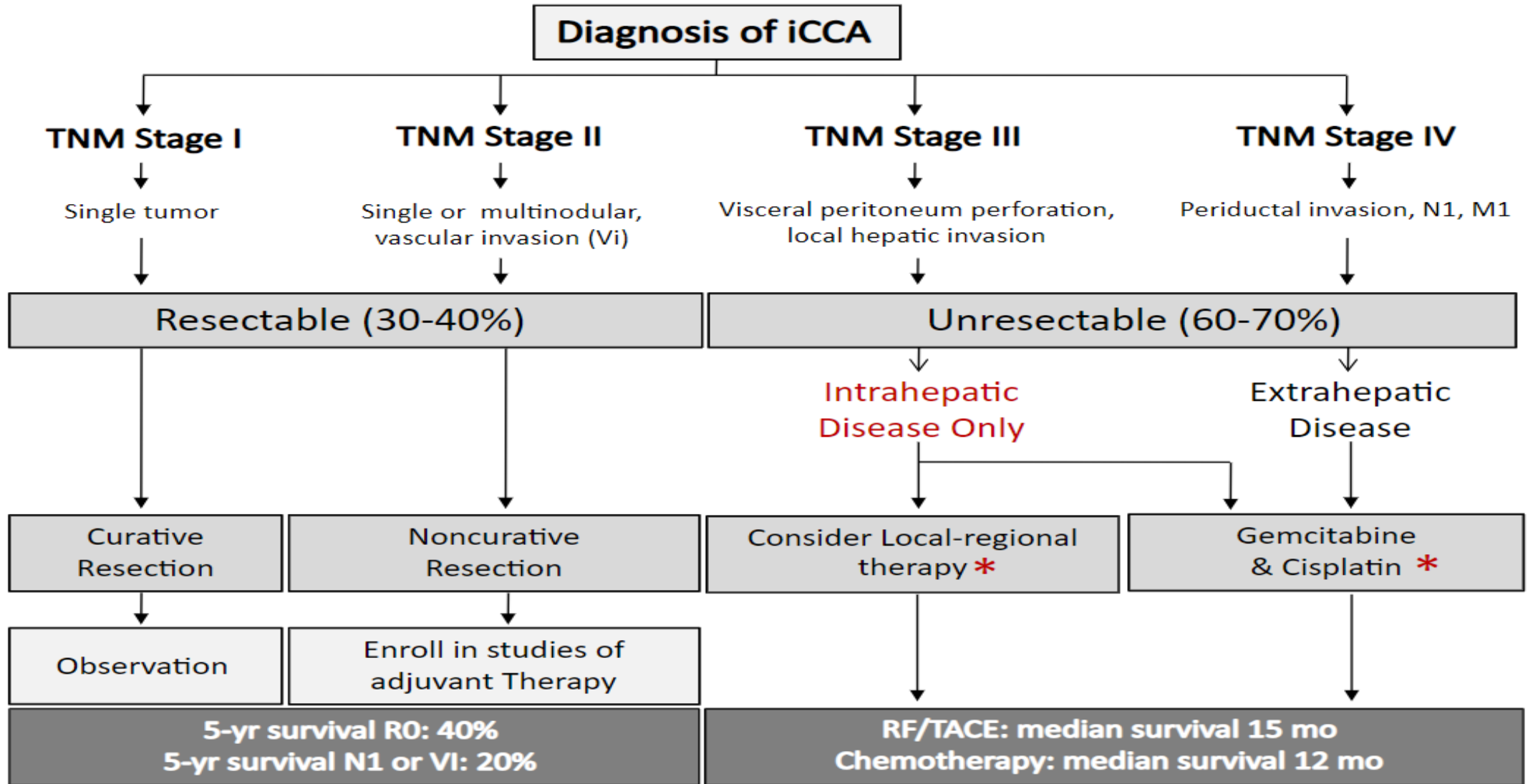
- **Hepatobiliární karcinomy:**
- Kam jsme pokročily v paliativní léčbě?
- **HCC:**
- Rozšířily se možnosti léčby proti roku 2018?
- 1. linie léčby: Sorafenib, Lenvatinib
- 2. linie léčby: regorafenib, cabozantinib, antiPD-1 protilátky (nivolumab, pembrolizumab).

# **Hepatobiliární karcinomy:** **Kam jsme pokročily v paliativní léčbě?**

# Nádory žlučových cest a žlučníku.

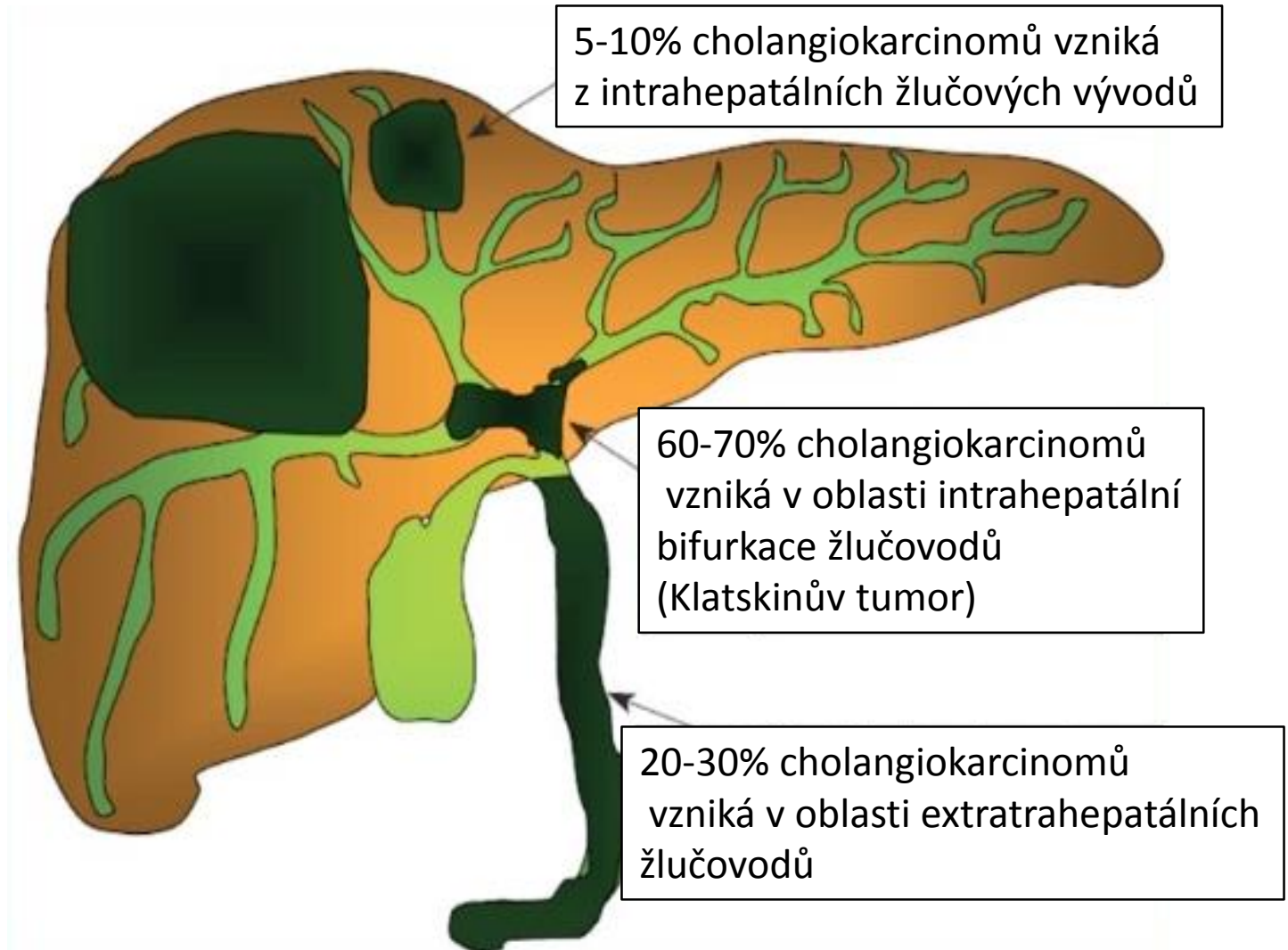
- Intrahepatální a extrahepatální karcinom žlučových cest a karcinom žlučníku jsou samostatné nosologické jednotky s různým potenciálem lokálního růstu, diseminace a biologického chování.
- 90% tvoří adenokarcinomy
- Existuje standardní paliativní léčba nádorů žlučových cest a žlučníku
- Chemoterapie:
  - V 1. linii se používá kombinace cisDDP + gemcitabin.
  - 2. linie paliativní léčby neprokázala prodloužení života snad jen potlačení symptomů nemoci.
- **Medián celkového přežití < 12 měsíců**
- Při její indikaci bychom měli zvažovat rizika daná u jednotlivého pacienta vycházejí z lokalizace nádoru, radikality chirurgické léčby.

# Doporučený algoritmus léčby



# Cholangiokarcinomy

- **Klinicky nesourodá skupina onemocnění.**
- **Variabilní etiologie onemocnění.**
- **Různá symptomatologie závislá na složitosti původu a lokalizaci onemocnění.**
- **Různé typy mutací pro cílenou biologickou léčbu.**



# Nové cíle pro léčbu nádoru žlučníku a žlučových cest.

- Mutace Isocitrat dehydrogenasy 1 (IDH1)
- Fibroblast Growth Factor receptor 2 (FGFR2) fusion
- BRAF mutace
- Her2/Neu
- Blokáda reparace DNA PARP inhibitory
- Imunoterapie
- Cílená léčba multikinázovými inhibitory

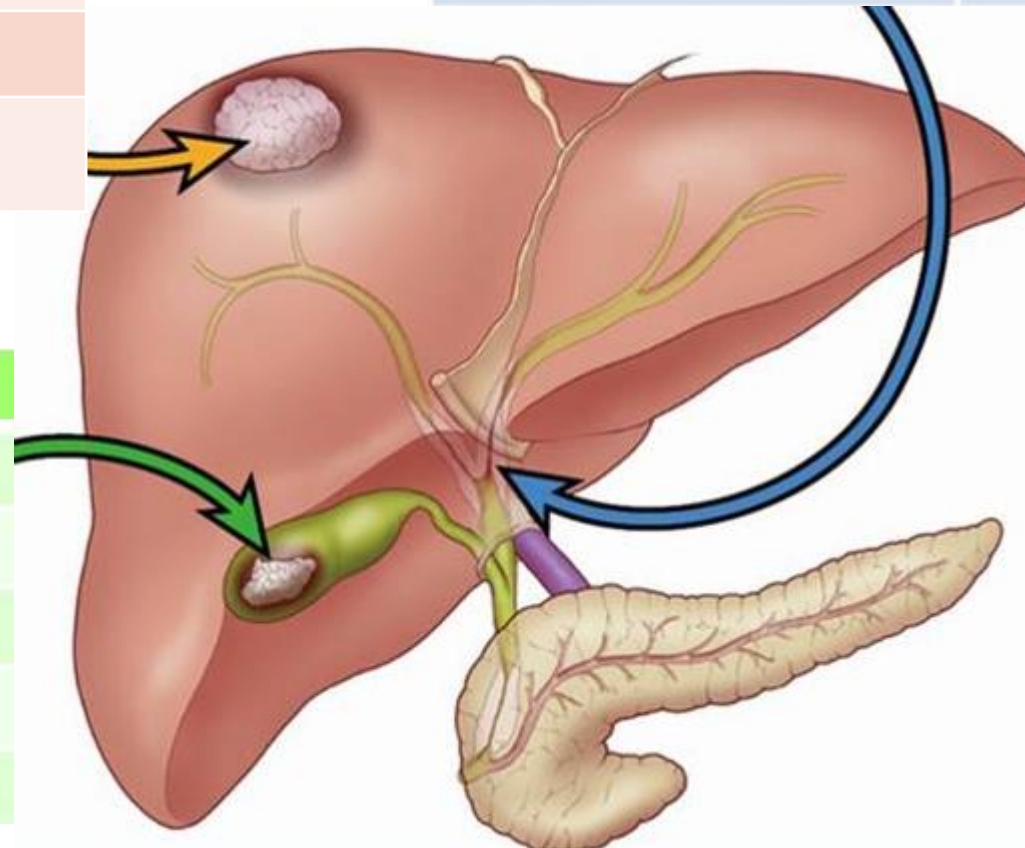
Tumor Genomic Aberrations	IHCC	EHCC	GBC
<i>ERBB2</i> Amplification (HER2)	4%	11%	16%
<i>BRAF</i> Substitutions	5%	3%	1%
<i>KRAS</i> Substitutions	22%	42%	11%
<i>PI3KCA</i> Substitution	5%	7%	14%
<i>FGFR1-3</i> Fusions and Amplifications	11%	0	3%
<i>CDKN2A/B</i> Loss	27%	17%	19%
<i>IDH1/2</i> Substitutions	20%	0	0
<i>ARID1A</i> Alterations	18%	12%	13%
<i>MET</i> Amplification	2%	0	1%

# Cíle pro biologickou léčbu

Targetable gene	Prevalence%
<i>FGFR2(fusion)</i>	10-20
<i>IDH1/2</i>	22-28
<i>BASP1</i>	15-25
<i>BRAF V600 (mutation)</i>	5-7

Targetable gene	Prevalence, %
<i>Her2/neu (mutation)</i>	11-20
<i>PRKACA</i> and <i>PRKACB</i>	9
<i>ARID1A</i>	5-12

Targetable gene	Prevalence, %
<i>EGFR</i>	4-13
<i>HER2/neu (amplification)</i>	9
<i>ERB3</i>	0-12
<i>PTEN</i>	0-4
<i>PIK3CA</i>	6-13





# Cílená léčba a imunoterapie u hepatobiliárních tumorů.

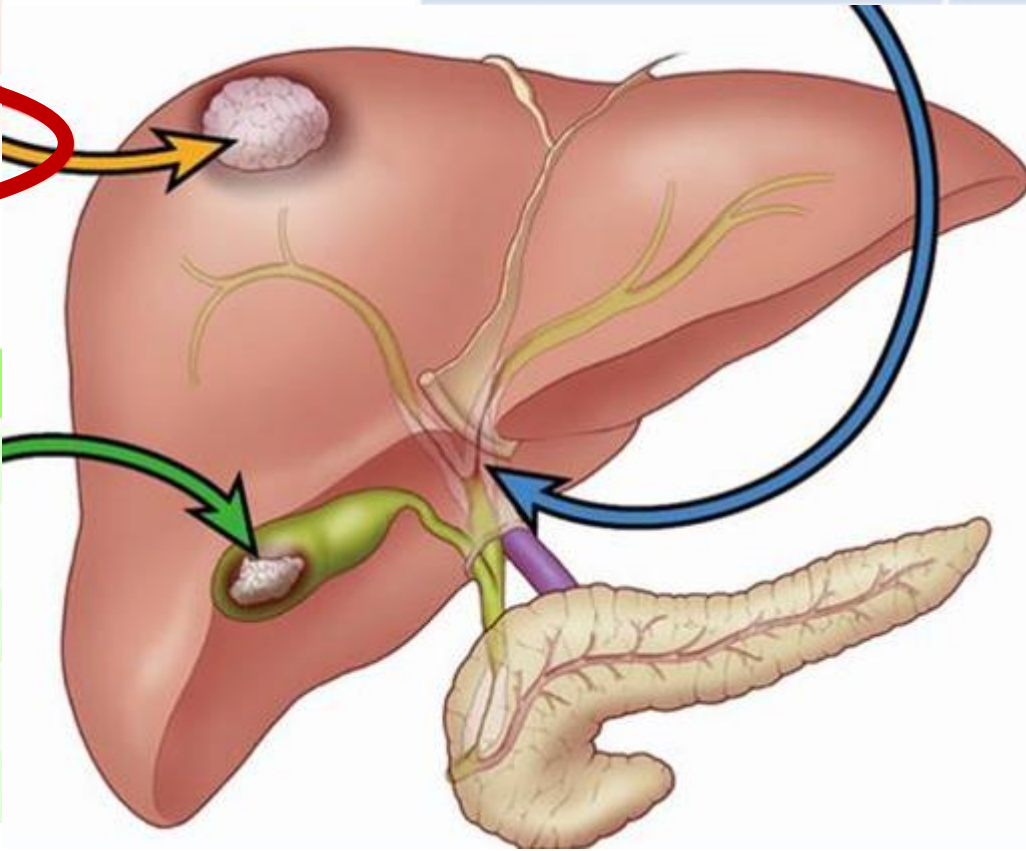
Target	Est. Incidence by Location	Targeted Agents	Mechanism
FGFR2 fusions	~20% IHCC	BGJ398, ARQ 087, others	FGFR inhibition
IDH1/2 mutations	~20% IHCC	AG-120, AG-221, AG-881, IDH305, others	Restore differentiation
HER2	~15% gall bladder	Trastuzumab, TDM-1, others	HER2 inhibition, cytotoxicity
c-MET expression	~50% HCC	tivantinib	TKI, cytotoxicity?
Immune activation	Unknown: PD-L1+: 20-40%? MSI-H: <10%?	Pembrolizumab, nivolumab, others	T-cell activation

# Cíle pro biologickou léčbu BRAF mutace

Targetable gene	Prevalence, %
FGFR2 (fusions)	10-20
IDH1/2	22-28
BAP1	15 to 25
<b>BRAF V600 (mutation)<sup>1,2</sup></b>	5-7

Targetable gene	Prevalence, %
Her2/neu (mutation)	11-20
PRKACA and PRKACB	9
ARID1A	5-12

Targetable gene	Prevalence, %
EGFR	4-13
HER2/neu (amplification)	9
ERB3	0-12
PTEN	0-4
PIK3CA	6-13



# Efficacy and Safety of Dabrafenib + Trametinib in Patients With *BRAF* V600E-Mutated Biliary Tract Cancer: A Cohort of the ROAR Basket Trial

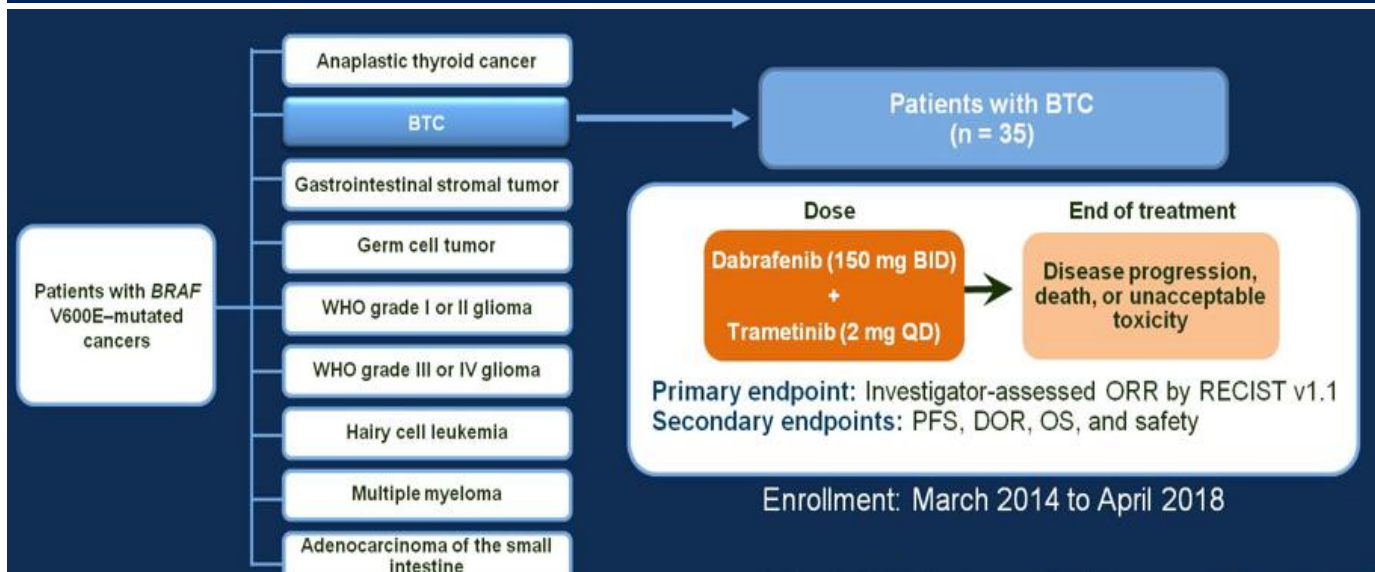
Zev A. Wainberg,<sup>1</sup> Ulrik Lassen,<sup>2</sup> Elena Élez,<sup>3</sup> Antoine Italiano,<sup>4</sup> Giuseppe Curigliano,<sup>5</sup> Filippo de Braud,<sup>6</sup> Gerald Prager,<sup>7</sup> Richard Greil,<sup>8</sup> Alexander Stein,<sup>9</sup> Angelica Fasolo,<sup>10</sup> Jan H. M. Schellens,<sup>11</sup> Patrick Y. Wen,<sup>12</sup> Aislyn D. Boran,<sup>13</sup> Eduard Gasal,<sup>14</sup> Paul Burgess,<sup>15</sup> Palanichamy Ilankumar,<sup>14</sup> Vivek Subbiah<sup>16</sup>

## ROAR: A Phase 2, Open-Label, Multicenter Study (NCT02034110)

### Demografické parametry

Age, median (range), years	57.0 (26-77)
Male, n (%)	15 (43)
ECOG PS, n (%)	
0	14 (40)
1	20 (57)
2	1 (3)
Histology, n (%)	
Adenocarcinoma	26 (74)
Hepatocarcinoma	6 (17)
Cholangiocarcinoma	3 (9)
Measurable disease present at screening, n (%)	35 (100)
Stage at enrollment <sup>a</sup>	
Stage II	1 (3)
Stage IV	26 (74)
Stage IVA	1 (3)
Stage IVB	6 (17)
Time since diagnosis, median (range), years	1.1 (0.1-8.8)

### Design studie



### Předchozí léčba

Chemotherapy	35 (100)
Gemcitabine	35 (100)
Cisplatin	22 (63)
Oxaliplatin	14 (40)
Capecitabine	10 (29)
Fluorouracil	7 (20)
Irinotecan	5 (14)
Carboplatin	4 (11)
Surgery	20 (57)
Biologic therapy	4 (11)
Radiotherapy	4 (11)
Immunotherapy	1 (3)
Small-molecule targeted therapy	1 (3)

# Studie ROAR: Celkový počet odpovědí ORR.

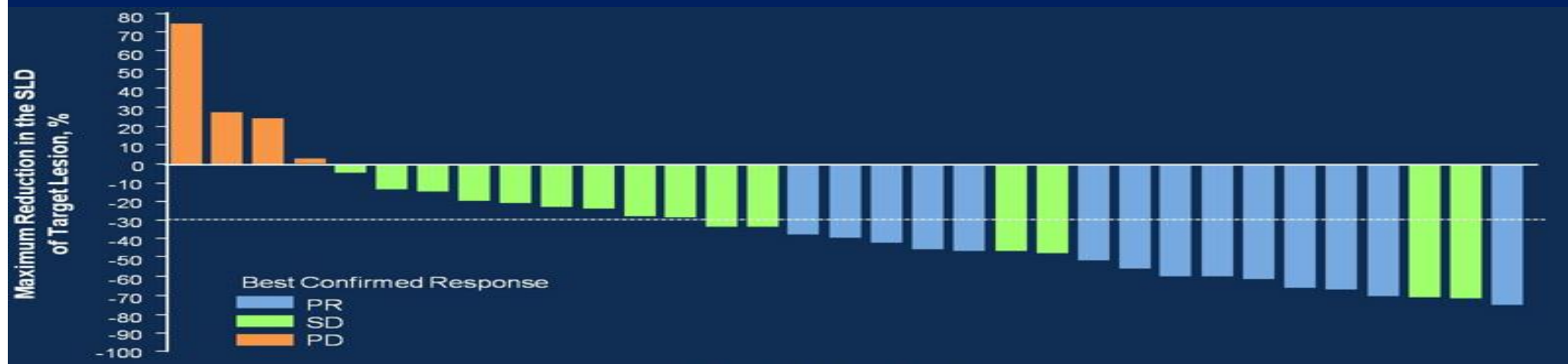
Response	Investigator-Assessed Response	Response by Independent Review
	ITT/Evaluable Population (n = 33)	ITT/Evaluable Population (n = 33)
<b>Best overall response, n (%)</b>		
CR	0	0
PR	14 (42)	12 (36)
SD	15 (45)	13 (39)
PD	4 (12)	4 (12)
Not evaluable <sup>a</sup>	0	2 (6)
Missing	0	2 (6)
<b>ORR (CR + PR), n (%)</b>	<b>14 (42)</b>	<b>12 (36)</b>
<b>95% CI</b>	<b>25.5-60.8</b>	<b>20.4-54.9</b>

**Průměrná doba sledování byla 8 měsíců 2-34 měsíců.**

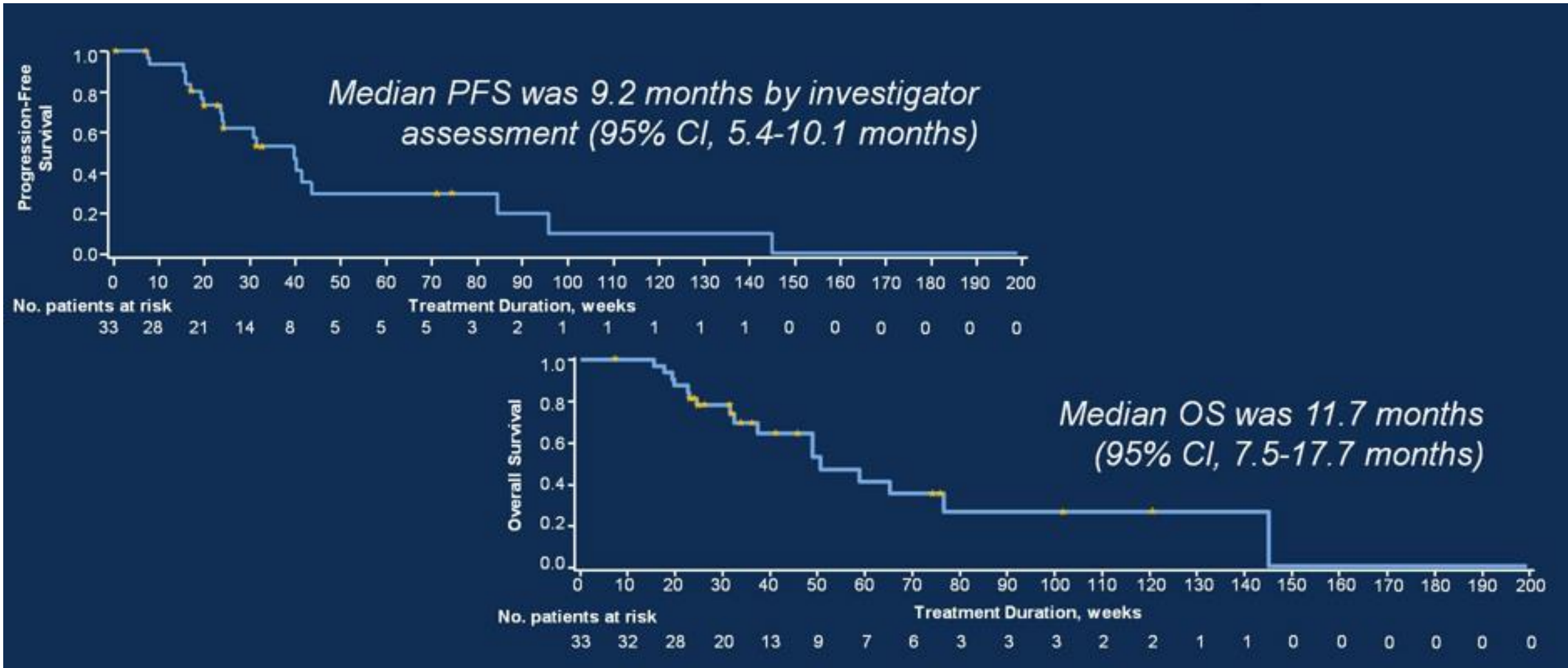
# Výsledky studie ROAR

Patients, n (%)	BTC Cohort (n = 35)	
	Dabrafenib	Trametinib
Continuing treatment	12 (34)	12 (34)
Discontinued treatment	23 (67)	23 (67)
Disease progression	21 (60)	21 (60)
Adverse event	1 (3)	1 (3)
Patient request	1 (3)	1 (3)
≥ 1 Dose interruption	22 (63)	21 (60)

U 86 % pacientů byla Dabrafenib + Trametinib podáván > 3 měsíce.  
 Medián podávání Dabrafenibu + Trametinibu dosáhl 8 měsíců (2-32 měsíců).



# Výsledky studie ROAR: Doba bez progrese PFS a celkové přežití OS.



# Studie ROAR : Přehled toxicity léčby

<b>AEs, n (%)</b>	<b>BTC Cohort (n = 35)</b>
<b>Any grade AE<sup>a</sup></b>	<b>35 (100)</b>
<b>Grade 3/4</b>	<b>20 (57)</b>
<b>Treatment-related AEs</b>	<b>32 (91)</b>
<b>Pyrexia</b>	<b>14 (40)</b>
<b>Rash</b>	<b>10 (29)</b>
<b>Nausea</b>	<b>8 (23)</b>
<b>Diarrhea</b>	<b>8 (23)</b>
<b>Fatigue</b>	<b>8 (23)</b>
<b>Chills</b>	<b>7 (20)</b>
<b>Any grade serious AE</b>	<b>14 (40)</b>
<b>AEs leading to dose reduction</b>	<b>13 (37)</b>
<b>AEs leading to dose interruption</b>	<b>19 (54)</b>
<b>AEs leading to permanent discontinuation</b>	<b>1 (3)</b>

## Závěry studie:

- Tato studie přinesla první výsledky léčby BRAF V600 mutovaného cholangiokarcinomu BRAF a MEK inhibítorem.
- Většina pacientů již byla předléčena chemoterapií a dalšími léčebnými způsoby.
- Celkový počet odpovědí ORR byl 41% (13/32; 95% CI, 24% -59%), přičemž 6 z 13 odpovědí pokračovalo po uzavření dat. 7 z 13 pacientů (54%) dosáhlo DOR  $\geq$  6 měsíců.
- Medián doby bez progresu PFS dosáhl 7,2 m (95% CI, 4,6-10,1 m) a medián celkového přežití OS dosáhl 11,3 m (95% CI, 7,3-17,6 m).
- Toxicita léčby odpovídala zkušenostem z léčby melanomu. Podílela se pouze na 3% přerušení léčby.

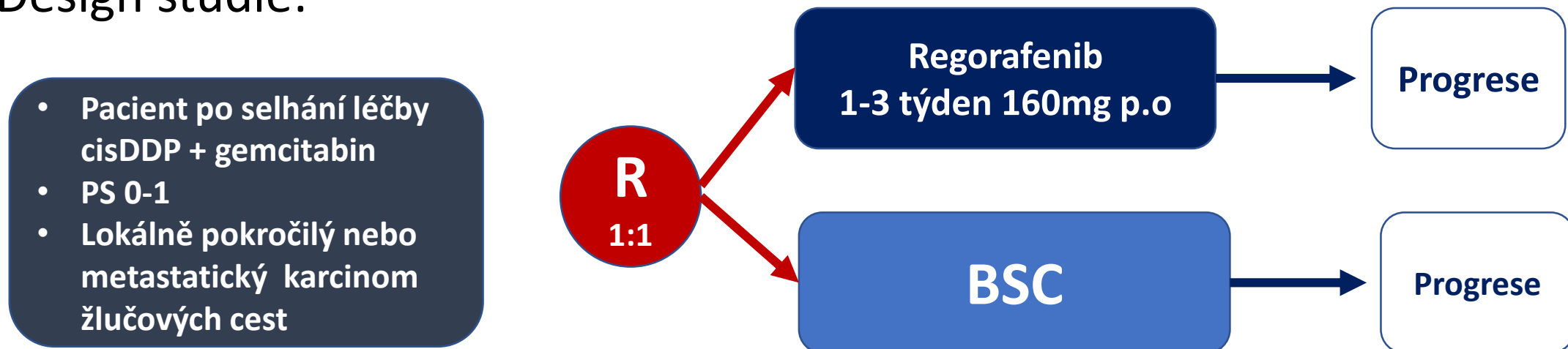


# Regorafenib after failure of gemcitabine and platinum-based chemotherapy for locally advanced (nonresectable) and metastatic biliary tumors: A randomized double-blinded placebo-controlled phase II trial.

Anne Demols, Ivan Borbath, Marc Van Den Eynde, Ghislain Houbiers, Marc Peeters, Raphael Maréchal, Thierry Delaunoit, Jean Charles. Goeminne, Stéphanie Laurent, Stephane Holbrechts, Marianne Paesmans, Jean L. Van Laethem;

## REACHIN (NCT02162914)

Design studie:



- Pacient po selhání léčby cisDDP + gemcitabin
- PS 0-1
- Lokálně pokročilý nebo metastatický karcinom žlučových cest

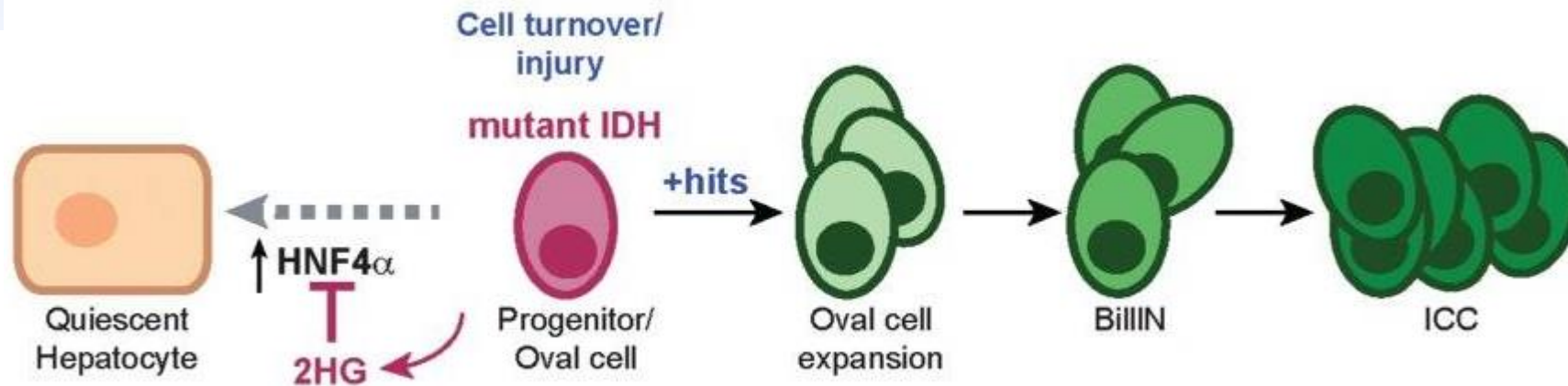
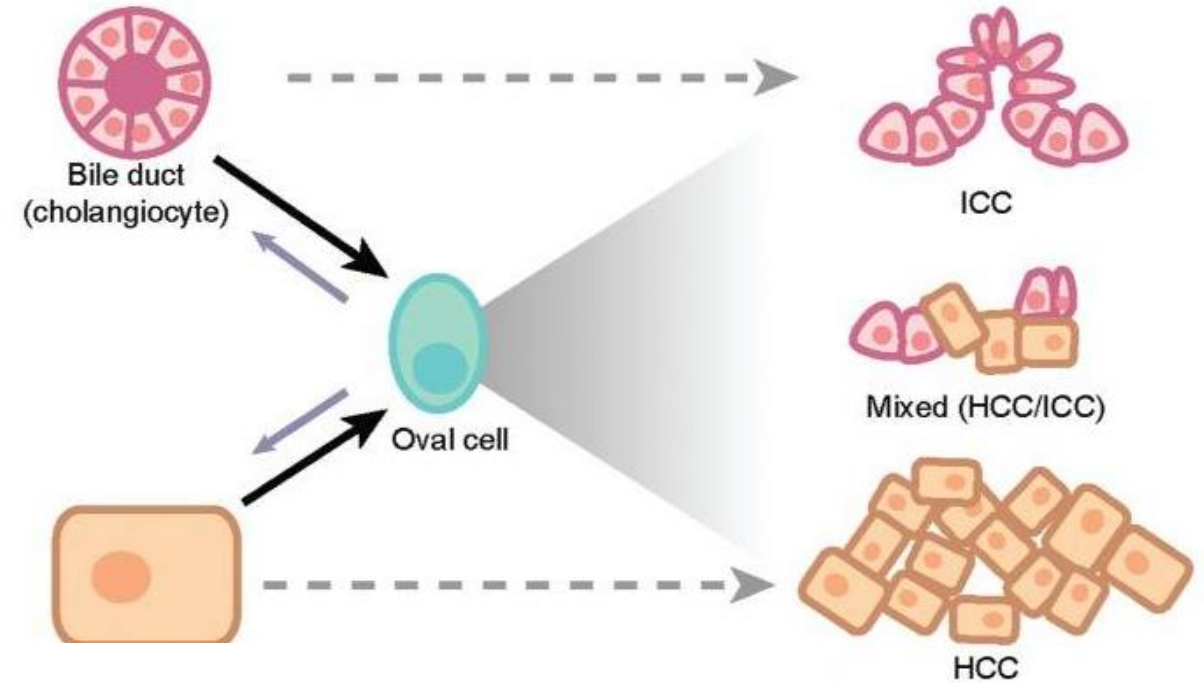
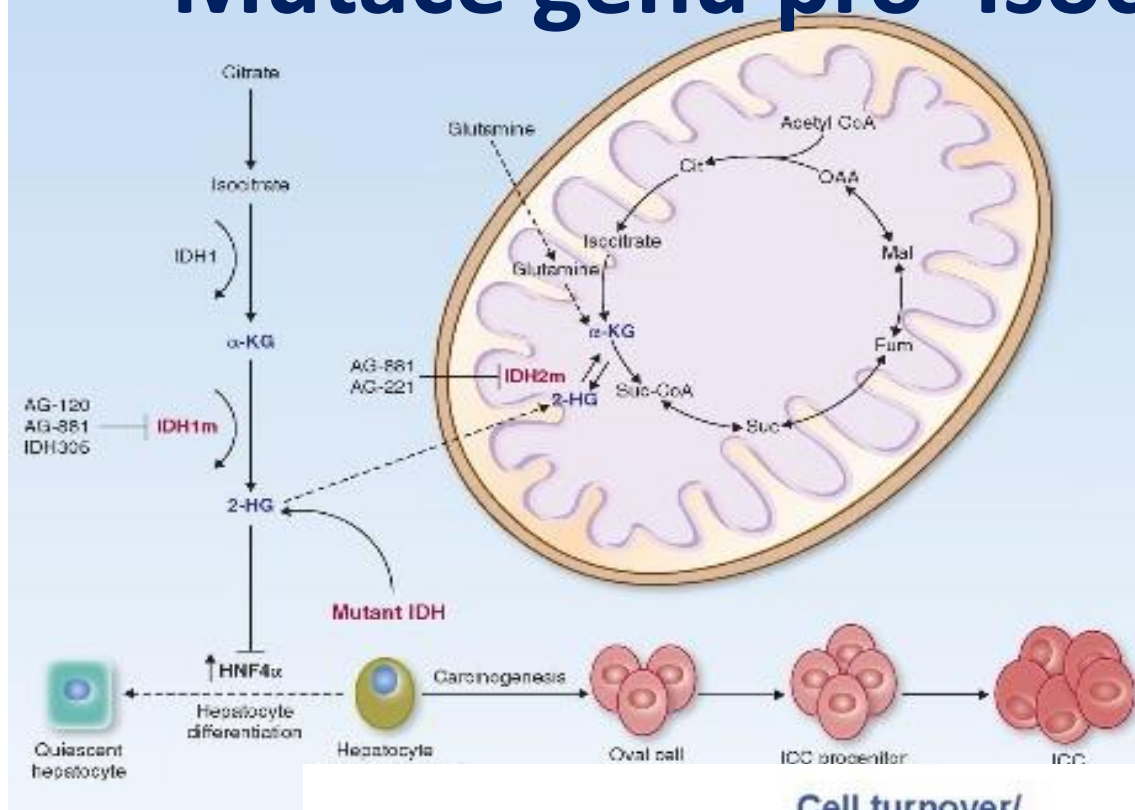
- Bylo zařazeno 66 pacient předlečených chemoterapii ciDDP + gemcitabine.
- 26 žen/ 40 mužů.
- Intrahepatický nebo hilový adenokarcinom u 48 pacientů, karcinom zevních žlučových cest u 10 pacientů, a karcinom žlučníku u 8 pacientů.

# Výsledky studie REACHIN

- Medián PFS u REG dosáhl 3,0 měsíce (95% CI: 2,3-4,9) a u placeba 1,5 měsíce (95% CI: 1,2-2,0) HR 0,48 (95% CI: 0,29-0,80),  $p = 0,004$ .
- Celkový počet odpovědí PR + SD dosáhlo 23/33 pacientů (70%) u regorafenibu proti 11/33 (33%) u léčby s placebem P ( $p = 0,002$ ).
- Medián trvání léčby dosáhl 10,9 týdnů u REG v porovnání s 6,3 týdny u placeba P ( $p = 0,004$ ).
- Snížení dávky bylo aplikováno u 14/33 pacientů v REG a u 5/33 pacientů s P.
- Toxicita odpovídá známé toxicitě u regorafenibu. Nebyl zaznamenán žádný signál nové neočekávané toxicity
- Medián celkového přežití OS je 5,3 měsíce u REG a 5,1 měsíce u placeba P ( $p = 0,21$ ).

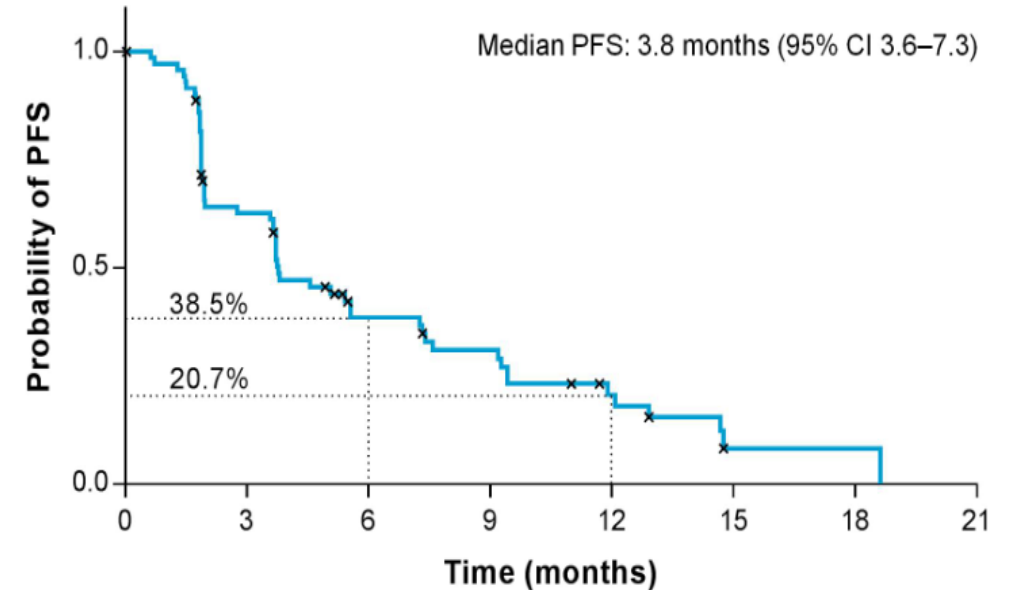
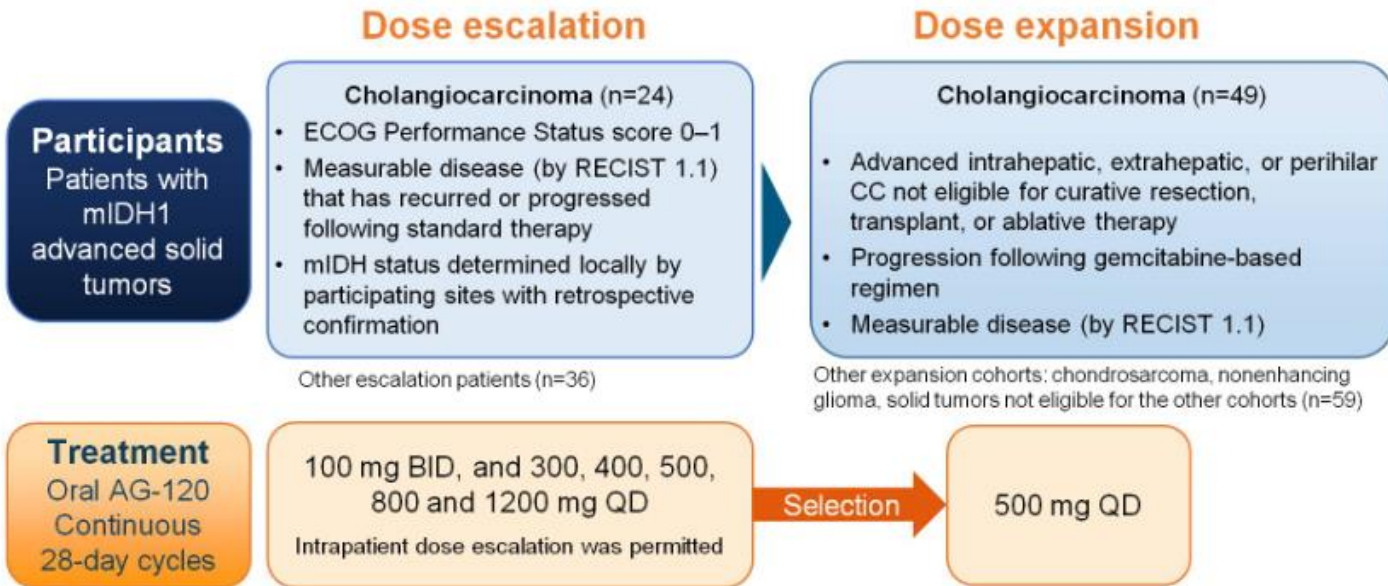
**Regorafenib by mohl být vhodným lékem ve 2.linii léčby po selhání 1 linie**

# Mutace genu pro Isocitrat dehydrogenasy 1 (IDH1)



# Mutace genu pro Isocitrat dehydrogenasy 1 (IDH1)

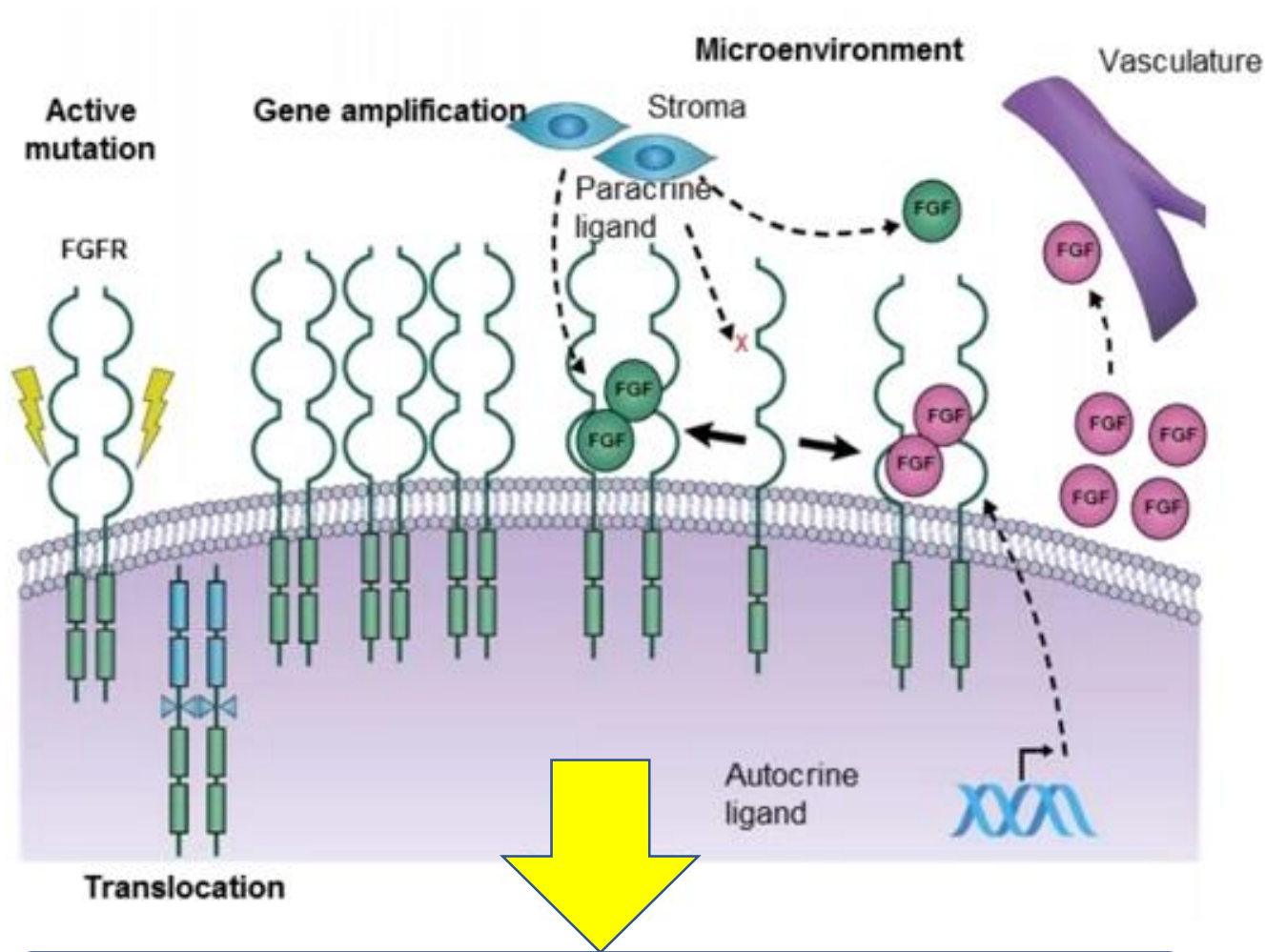
- Mutace IDH1 se vyskytuje u 20-25% intrahepatálních cholangiokarcinomů.
- AG 120 je orální inhibitor mIDH1.



Response	<500 mg QD (n=6)	500 mg QD (n=62)	>500 mg QD (n=5)	Overall (n=73)
Best response, n (%)				
PR	1 (17)	3 (5)	-	4 (5)
SD	3 (50)	36 (58)	2 (40)	41 (56)
PD	1 (17)	21 (34)	2 (40)	24 (33)
Not assessed <sup>a</sup>	1 (17)	2 (3)	1 (20)	4 (5)

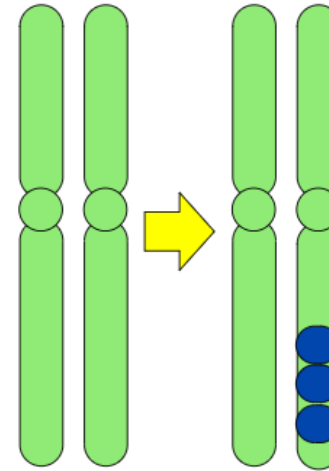
- AG 120 je dobře tolerovaná látka s mírnou toxicitou
- PFS 6 měsíců dosáhlo 36% pacientů
- PFS 12 měsíců dosáhlo 21% pacientů.
- Nyní probíhá studie fáze III ClarIDHy a její první výsledky budou v roce 2019

# FGFR: funkce a jeho poškození

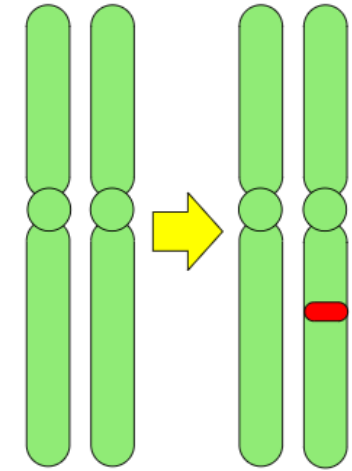


Proliferace tumoru, angiogeneze, změny mikroprostředí tumotu

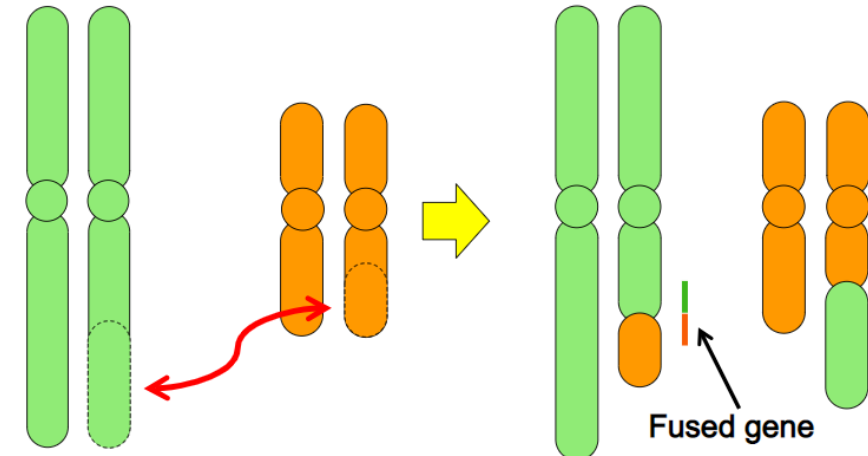
Amplification



Mutation



**Translokace chromozomů vede k jejich fúzi.**  
U cholangiokarcinomů častá fúze FGFR2-PPHLN1 genů.



# Výsledky inhibitorů fúzovaného FGFR

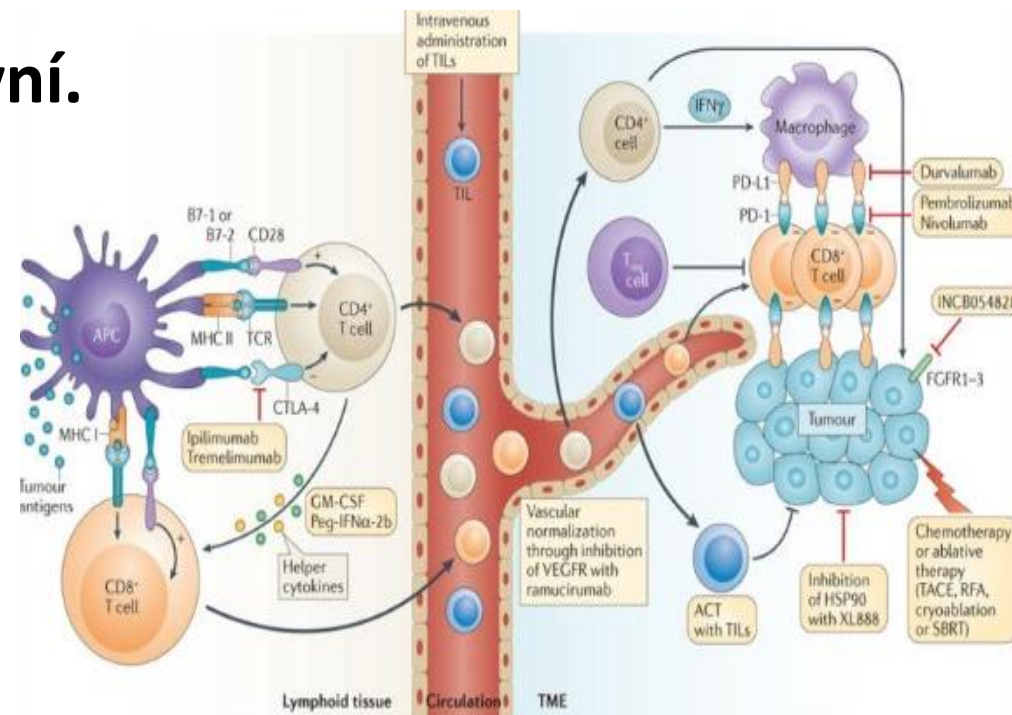
DRUG	TARGET	RR	DCR	PFS
INCB054828 (Pemigatinib)	Selective SMKI FGFR1-3	33% (3/9)	-	-
BGJ398 (Infigratinib)	Selective SMKI panFGFR	25.4% (18/71)	83.6%	6.8 months
ARQ087 (Derazantinib)	Selective SMKI panFGFR	20.7% (6/29)	82.8%	5.7 months
JNJ-42756493 (Erdafitinib)	Selective SMKI panFGFR	27.3% (3/11)	55%	5.1 months
TAS-120	Selective irreversible SMKI panFGFR	25% (7/28) - FGFR2 fusion 18% (3/17) - other FGF/FGFR GA 31% (4/13) - pretreated with FGFRi	79% (overall)	-

Saleh et al ENA 2017; Javle et al, ESMO 2018; Mazzaferro et al, BJC 2018; Soria et al ASCO 2017; Tran et al ESMO GI 2018

# Imunoterapie u cholagiogenních karcinomů

- Mismatch Repair MMR deficience se vyskytuje u 3-10% cholangiogeních nádorů.
- Pouze u této skupiny je imunoterapie efektivní.
- Výsledky léčby s pembrolizumabem:

Studie	Pacienti	ORR	CR	OS 2 roky
KEYNOTE 016	86/4CCA	53%	21%	69% 95% CI (53-78%)
KEYNOTE 158	94/9CCA	37%		



# Co bychom si měli odnést z této přednášky?

- **Nádory žlučníku a žlučových cest jsou vysoce heterogenní skupinou nádorových onemocnění, které jsou charakterizovány různými genetickými změnami.**
- **V současné době známe několik významných cílů pro léčbu cholangiogenních karcinomů jako jsou aberace FGFR2, IDH1 / 2, BRAF, HER2, NTRK, ROS1, ALK1, MMR deficientní tumory MSI-H.**
- **Doporučuje se tyto pacienty zařazovat do studii s specifickými protilátkami proti produktům těchto aberací.**
- **Jako základ léčby 1. linie zůstává nadále chemoterapii cisDDP a gemcitabin.**
- **Ve 2. linii dosud nemáme efektivní léčbu.**
- **Regorafenib se zdá být možností jak tuto mezeru zaplnit.**

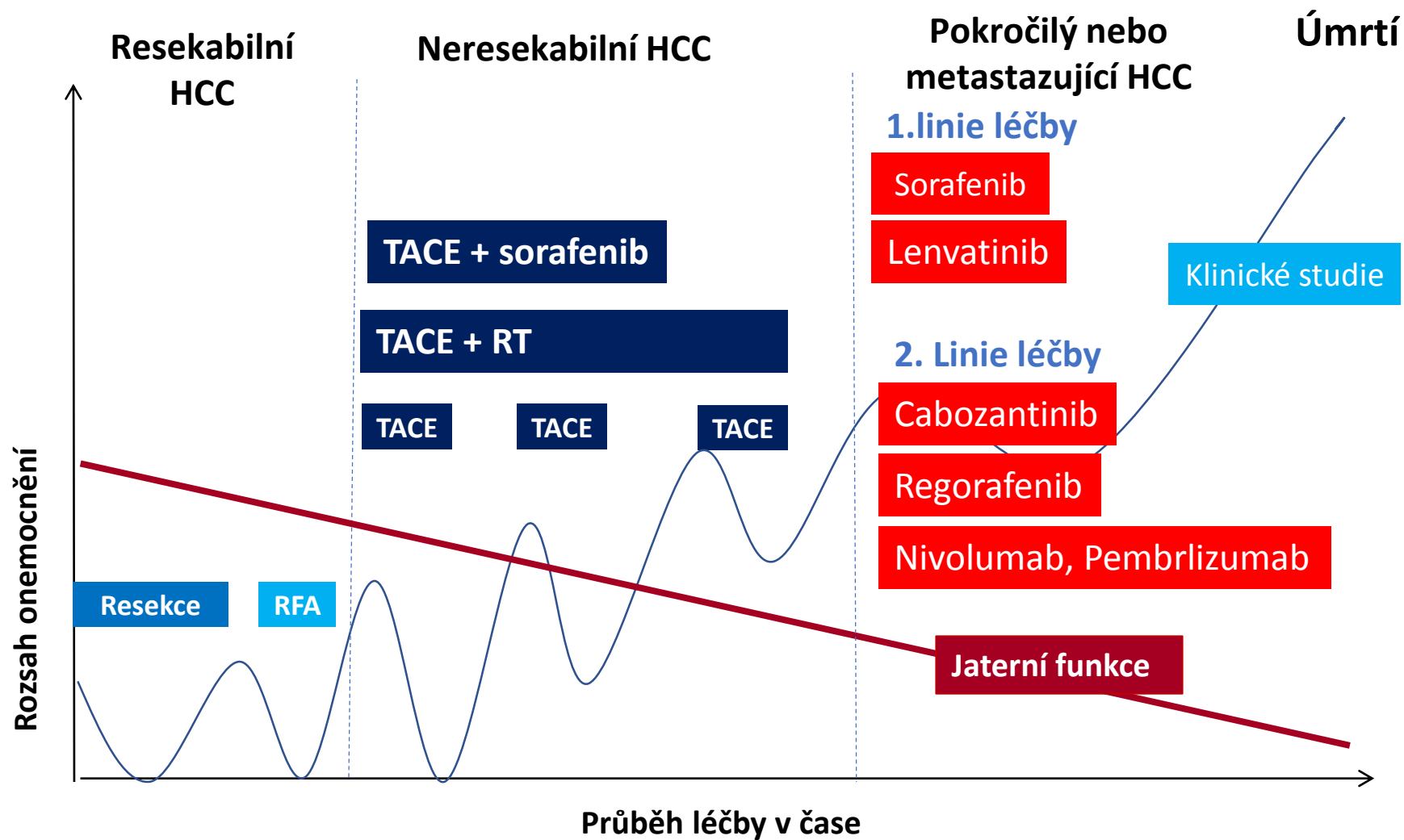


# Systemová léčba HCC

**Od roku 2018 :**

- **4 TKI**
  - **1.linie: sorafenib, lenvatinib**
- **2 linie:**
  - **regorafenib lenvatinib, cabozantinib,**
  - **anti PD 1 protilátky - nivolumab, pembrolizumab,**
- **Pokročili jsme v imunoterapii u léčby HCC?**
- **Máme zkušenosti s neoadjuvantní a adjuvantní léčbou ?**

# Současné možnosti léčby HCC



# Přehled léčby HCC v 1. linii léčby.

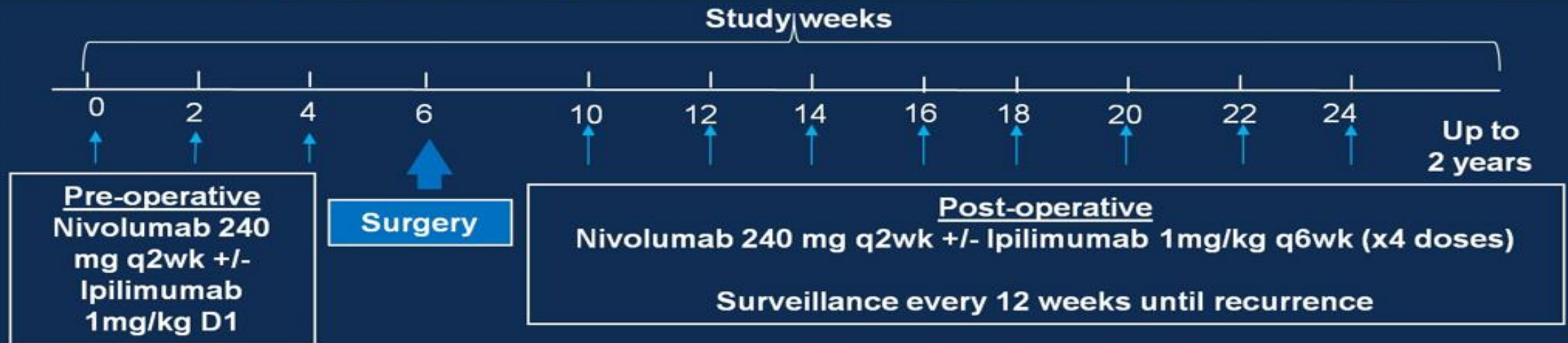
	Sorafenib	Lenvatinib
Mechanism	Multi-target TKI (Raf ?)	Multi-target TKI (FGFR1-4?)
Evidence	Phase III (vs placebo)	Phase III (vs sorafenib)
Efficacy (OS)	(Lenvatinib non-inferior to Sorafenib)	
Toxicity	HFS	Hypertension

# Randomized, Open-Label, Perioperative Phase II Study Evaluating Nivolumab Alone versus Nivolumab plus Ipilimumab in Patients with Resectable HCC

**Ahmed Omar Kaseb**<sup>1</sup>, Roberto Carmagnani Pestana<sup>2</sup>, Luis Vence<sup>3</sup>, Jorge Blando<sup>3</sup>, Shalini S. Yadav<sup>3</sup>, Naruhiko Ikoma<sup>4</sup>, Jean Nicolas Vauthey<sup>4</sup>, James P. Allison<sup>3</sup>, Padmanee Sharma<sup>3</sup>

Departments of <sup>1</sup>Gastrointestinal Medical Oncology, <sup>2</sup>Cancer Medicine, <sup>3</sup>Immunology, and <sup>4</sup>Surgical oncology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX

## Randomized (1:1) Ph 2 Single-institution study of Resectable HCC (n=30)

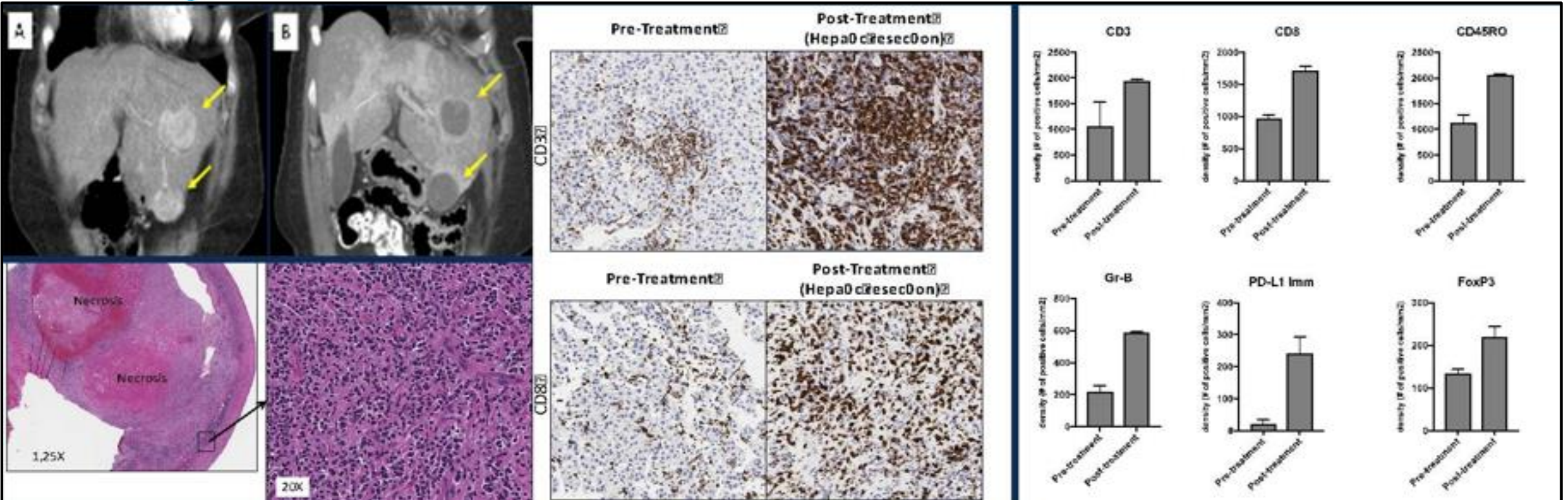
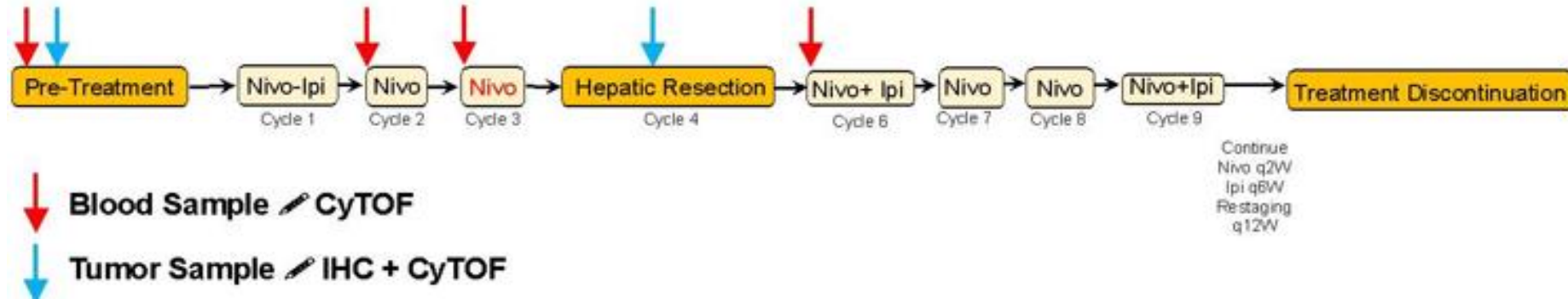


- **Primary endpoint:** *Safety and tolerability*
  - Predefined as at least 13/15 pts per arm undergoing resection as planned without G3 or higher toxicity
- **Secondary endpoints:** ORR, TTR
- **Exploratory endpoints:** *Immunological/biomarker changes* in tumor tissues and peripheral blood

# První výsledky neoadjuvantní imunoterapie HCC.

Pt	Age/Sex	Risk Factor	Treatment	≥ G3 tox pre-op	≥ G3 tox post-op	pCR?
1	66, F	HCV	N+I	G3 ALT/ AST increase	No	Yes
2	68, M	HCV	N+I	No	G3 colitis	No
3	55, M	HBV	N	No	G3 amylase/ lipase increase	Yes
4	61, M	HCV	N	No		Not evaluable*
5	70, F	None	N+I	No		No
6	68, M	HCV	N	No		Yes
7	69, M	HBV	N	No		No
8	64, M	HCV	N	No		No

# Výsledky vyšetření v průběhu léčby - vliv na mikroprostředí nádoru kombinované imunoterapie anti PD-1 anti CTLA-4.



# Co přinesly předběžné výsledky studie?

- V předběžné analýze byly zaznamenány 3 kompletní remise ze 7 vyhodnocených pacientů.
- Léčba byla dobře tolerována a nebyla zaznamenána významná toxicita kombinace antiPD1+ antiCTLA-4 a nevedla k oddálení chirurgické léčby.
- V nálezech sz vyšetření mikroprostředí nádoru byl zaznamenán výrazný vzestup CD8+ lymfocytů a významně se změnil poměr Treg/Teff ve prospěch efektorový T lymfocyt.
- Studie nedále probíhá a její předběžné výsledky naznačují, že kombinovaná imunoterapie v perioperační léčbě operabilního HCC je přínosem a příslibem pro možné zlepšení účinnosti léčby.

# Combined immune checkpoint inhibition (ICI) with tremelimumab and durvalumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) or biliary tract carcinomas (BTC)

Charalampos S. Floudas<sup>1</sup>, Changqing Xie<sup>1</sup>, Gagandeep Brar<sup>1</sup>, Maria Pia Morelli<sup>1</sup>, Suzanne E. Fioravanti<sup>3</sup>, Melissa A. Walker<sup>3</sup>, Donna Mabry-Hrones<sup>3</sup>, Brad J. Wood<sup>2</sup>, Elliot B. Levy<sup>2</sup>, Venkatesh P. Krishnasamy<sup>2</sup>, Tim F. Greten<sup>1,3\*</sup>

<sup>1</sup>Medical Oncology Branch, National Cancer Institute, Bethesda, MD; <sup>2</sup>National Cancer Institute, Bethesda, MD;

<sup>3</sup>Gastrointestinal Malignancy Section, Thoracic and Gastrointestinal Oncology Branch, National Cancer Institute, Bethesda, MD

\*Corresponding e-mail address: tim.greten@nih.gov

## ELIGIBILITY

### INCLUSION – key criteria

- Histopathologically confirmed HCC or BTC (intra/extrahepatic, gallbladder, ampullary)
- Not amenable to curative resection, transplantation, ablation
- Progressed (or refused) at least one prior therapy (sorafenib for HCC; chemotherapy for BTC)
- ECOG performance status 0-2
- For HCC, if cirrhosis present, then Child-Pugh A/B7

### EXCLUSION – key criteria

- Prior Immunotherapy
- Systemic chemotherapy, large field radiotherapy, major surgery <2 weeks, or <28 days for investigational agent before treatment
- Prior liver transplantation
- Autoimmune disease history
- Current immunosuppression

Eligible patients

Tremelimumab (T) 75 mg x4 + Durvalumab (D) 1500 mg  
BTC (n=12) HCC (n=10)

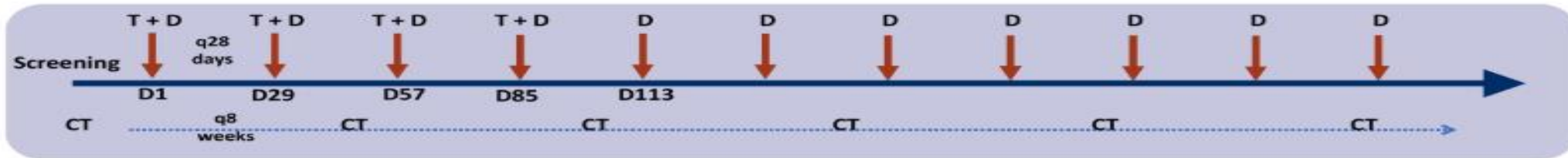


Table 1. Baseline characteristics

Characteristic	HCC (N = 10)	BTC (N=12)
F/M	4 / 6	5 / 7
ECOG PS 0 / 1 / 2	2 / 8 / 0	4 / 7 / 1
M0 / M1	7 / 3	9 / 3
HCV / HBV / None	7 / 1 / 2	-
Child-Pugh 5 / 6 / 7 / 8	5 / 2 / 2 / 1	-
iBTC / eBTC / GB/ Amp	-	7 / 3 / 1 / 1

Table 2. Antitumor activity

Response	HCC (N=10); n (%)	95% CI <sup>a</sup>	BTC (N=12); n (%)	95% CI <sup>a</sup>
PD	2 (20.0)		5 (41.7)	
SD	5 (50.0)		5 (41.7)	
PR	2 (20.0)		1 (8.3)	
NA	1 (10.0)		1 (8.3)	
DCR (PR+CR+SD)	7 (70.0)	39.6-89.2	6 (50.0)	25.3-74.6

<sup>a</sup>Wilson binomial confidence intervals

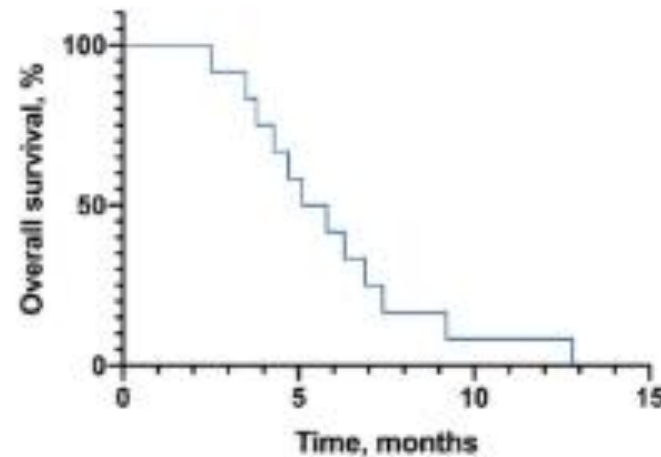
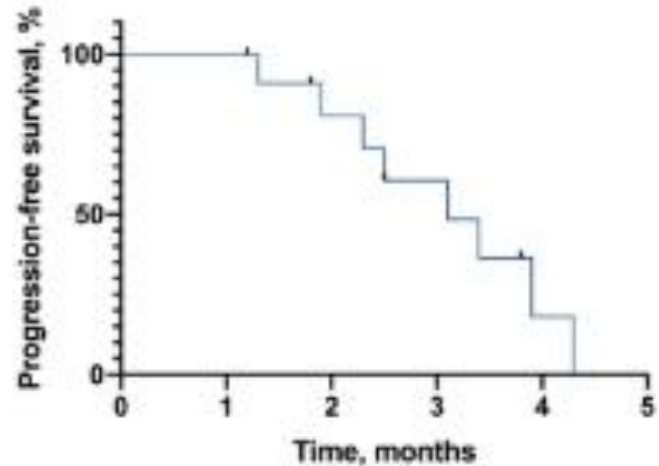


# Výsledky studie Tremelimumab + durvalumab

**Figure 2. Progression-free and Overall Survival**

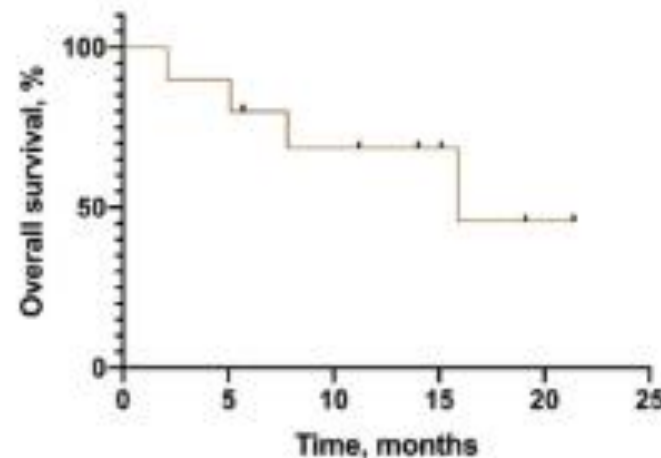
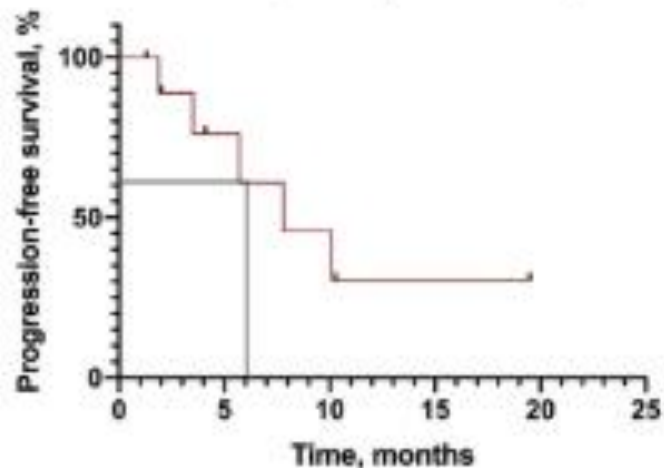
BTC: median (95% CI) mo = 3.1 (0.8 - 4.6)

BTC: median (95% CI) mo = 5.45 (4.6 - 8.3)



HCC: median (95% CI) mo = 7.8 (2.6 - 10.6)

HCC: median (95% CI) mo = 15.9 (7.1 - 16.3)



**Table 3. Treatment Related Adverse Events**

Adverse events	N = 22; n				
Any event ≥ Grade 3	3 (13.6%)				
Hyponatremia	2	Infection	1	Anaphylaxis	1
Lymphopenia	2	Oral mucositis	1	Respiratory failure.	1
Bullous dermatitis	1	Pain	1	Pleural effusion	1
Hypophosphatemia	1	Maculopapular rash	1	Dyspnea	1

## Závěry:

- Kombinace anti CTLA4+ anti PD1 se nevyznačovala vysokou toxicitou.
- Výsledky u HCC odpovídají již známým výsledkům ze studií s jinými blokátory kontrolních bodů.
- Výsledky u cholangiogenních nádorů jsou povzbudivé i bez znalosti MMR genů.

# Přehled léčby HCC ve 2 linii léčby.

	Regorafenib	Cabozantinib	Nivolumab
Mechanism	Multi-target TKI	Multi-Target TKI (c-MET? AXL?)	Anti-PD1
Evidence	Phase III (vs placebo)	Phase III (vs placebo)	Phase I/II
Patient Characteristics	Sorafenib-tolerant (+ radiologic progression)	Sorafenib-experienced	Sorafenib-experienced
Efficacy OS	7.8 → 10.6 M	8.0 → 10.2 M	15.6 M
RR	4 → 11% (m-RECIST / RECIST 1.1)	0.4 → 4% (RECIST 1.1)	20% (RECIST 1.1)
Toxicity	Hypertension, diarrhea	HFS, diarrhea	irAE

# Přehled studií TACE a TACE + sorafenib

Trial	Ph3 Post-TACE <sup>1</sup>	Ph2 SPACE <sup>2</sup>	Ph3 TACE-2 <sup>3</sup>	Ph2 TACTICS
Author	Kudo M, et al Eur J Cancer 2011	Lencioni R, et al J Hepatol 2016	Tim Meyer, et al Lancet GH 2017	Kudo M, et al ASCO-GI 2018
Child-Pugh	A	A(No ascites)	A	A5-B7
ECOG-PS	0-1	0	0-1	0-1
Tumor burden	≤7 cm ≤10 tumors	Unresectable multinodular	Not a candidate for resection or transplantation	≤10 cm ≤10 tumors
TACE procedure	cTACE, on demand	DEB-TACE, scheduled	DEB-TACE, on demand	cTACE, on demand
Endpoint	TTP (5.4M)	TTP (6.0M)	PFS (8.5M)	PFS (25.2M)
Criteria of progression	RECICL 2004	mRECIST	RECIST 1.1	Criteria for UnTACEable progression/TACE Failure New lesion: not PD
Sorafenib duration(w)	17.0	21.0	17.1	38.7
Median f/u period (w)	NA	38.6	88.6	123.6

cTACE: conventional Lipiodol TACE, RECICL: Response evaluation criteria in the Cancer of Liver (JSH), UP: UnTACEable Progression, DOT: Duration of Treatment

<sup>1</sup>Kudo M, et al. Eur J Cancer 2011;47:2117-2127; <sup>2</sup>Lencioni R, et al. J Hepatol 2016;64:1090-1098; <sup>3</sup>Meyer T, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017;2:565-575

# Co bychom se měli odnést z přednášky?

## HCC

- **Sorafenib** je standardním lékem v 1. linii pokročilého metastazujícího hepatocelulárního karcinomu stadia C. Můžeme přidat **Lenvantinib** jako novou volbu 1 linie.
- **Regorafenib, Cabozantinib, Nivolumab** jsou vhodné léky ve 2. linii léčby pokročilého metastazujícího hepatocelulárního karcinomu stadia C.
- **TACE** v kombinaci se **sorafenibem** v léčbě HCC se středním rizikem st.B vedla ke zlepšení PFS, TTP a OS.
- **TACE + RT** v léčbě HCC se středním rizikem může být alternativou vůči sorafenibu a prokázala lepší výsledky než léčba sorafenibem samotným.
- Novým přínosem je zařazení kombinované imunoterapie antiPD1+ anti CTLA4 (**tremelimumab + durvalumab**) do druhé linie paliativní léčby
- Zaznamenali jsme první poznatky z použití kombinované imunoterapie (**nivolumab + ipilimumab**) při perioperační léčbě operabilního HCC.



**Děkuji za pozornost**