



HELLENIC REPUBLIC

National and Kapodistrian University of Athens

EST. 1837

# Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σχημάτων πρώτης γραμμής ανοσοθεραπείας σε ασθενείς με προχωρημένο ΗΚΚ: δεδομένα τριετίας (2020-2023) από ένα κέντρο αναφοράς

Πάντζιος Σ., Συρίχα Α., Σταθοπούλου Ι., Πτώχης Ν., Ρέλλου Σ., Μεταξά Ι., Στρουμπιώτης Δ., Μπάρλα Γ., Ελευσινιώτης Ι.

Α' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική – Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα, Γ.Ο.Ν.Κ. «Οι Άγιοι Ανάργυροι», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ/ΣΚΟΠΟΣ:** Η μελέτη IMBRAVE150 ήταν η πρώτη που έδειξε όφελος επιβίωσης με το συνδυασμό Atezolizumab-Bevacizumab έναντι της μέχρι πρότινος θεραπείας πρώτης γραμμής (sorafenib) σε ασθενείς με προχωρημένο ΗΚΚ. Η χορήγηση της ανοσοθεραπείας έχει οδηγήσει στην εμφάνιση αντικειμενικών ανταποκρίσεων, που δεν παρατηρούνταν με προηγούμενες θεραπείες, σε μια μικρή μόνο ομάδα ασθενών. Ωστόσο, λόγω ένδειας θεραπευτικών σχημάτων και καλής ανοχής, συνέχιση της θεραπείας αυτής σε ασθενείς με απεικονιστική πρόοδο νόσου που εμφανίζουν κλινικό όφελος αποτελεί συχνή πρακτική. Σκοπός της μελέτης μας ήταν να αξιολογηθούν οι προγνωστικοί παράγοντες επιβίωσης σε ασθενείς που εμφάνισαν απεικονιστική πρόοδο νόσου υπό Atezolizumab-Bevacizumab και συνέχισαν τη θεραπεία.

**ΜΕΘΟΔΟΙ:** Μελετήθηκαν συνολικά 32 θανάτους ασθενείς με προχωρημένο ΗΚΚ που έλαβαν 1ης γραμμής ανοσοθεραπεία την τελευταία 3ετία στο κέντρο μας και συνέχισαν τη θεραπεία λόγω κλινικού οφέλους, παρά την εμφάνιση απεικονιστικής πρόοδος νόσου (23 άνδρες, μέση ηλικία 63.9 έτη, διάμεσο BMI=26.8, 16 ιογενή ΗΚΚ, 12 με διαβήτη, 9 με κίρρωση, 26 CPT-A, 15 ALBI-I, 17 ALBI-II, διάμεσο MELD-Na=8, 27 BCLC-C, 5 BCLC-B, 17 με μακροαγγειακή διήθηση, 14 με εξωηπατική νόσο, 15 με προηγούμενη θεραπεία). Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με την επιβίωσή τους μετά την εμφάνιση πρόοδος νόσου (Ομάδα Α: επιβίωση > 6 μήνες, N=9/32, 28.1% και ομάδα Β: επιβίωση < 6 μήνες, N=23/32, 71.8%). Για τις δύο ομάδες ασθενών αξιολογήθηκαν τα βασικά χαρακτηριστικά και έγινε μονοπαραγοντική ανάλυση και πολυπαραγοντική ανάλυση για την ανεύρεση πιθανών προγνωστικών παραγόντων επιβίωσης μετά την υποτροπή.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Στη μονοπαραγοντική ανάλυση οι δύο ομάδες διέφεραν στατιστικά σημαντικά μόνο στην ύπαρξη ή όχι κίρρωσης και στην αιτιολογία της ηπατικής νόσου. Ειδικότερα οι ασθενείς της ομάδας Α ήταν συγκρίσιμοι με αυτούς της ομάδας Β στο BMI (28,3 έναντι 26,7 αντίστοιχα, p=0.453), στην παρουσία κίρρωσης οισοφάγου (1/9 – 11.1% έναντι 8/23 – 34.8%, p=0.181), στην παρουσία μακροαγγειακής διήθησης κατά την έναρξη της ανοσοθεραπείας (3.9 – 33.3% έναντι 14/23 – 60.9%, p=0.16), στην συχνότητα εμφάνισης εξωηπατικής νόσου (4/9 – 44.4% έναντι 10/23 – 43.5%) και στην κατάταξη στο BCLC-C (6/9 – 66.6% έναντι 21/23 – 91.3%, p=0.084), το CPT-A (9/9 – 100% έναντι 17/23 – 73.9%, p=0.089) και το ALBI-I (5/9 – 55.6% έναντι 10/23 – 43.5%, p=0.538) καθώς και στα ποσοστά εφαρμογής προηγούμενης τοπικοπεριοχικής θεραπείας (6/9 – 66.6% έναντι 9/23 – 39.1%, p=0.16), ενώ ήταν σημαντικά σπανιότερα κίρρωτικοί (3/9 – 33.3% έναντι 17/23 – 73.9%, p=0.007) και εμφάνιζαν συχνότερα μη ιογενή αιτιολογία ηπατικής νόσου (7/9 – 77.7% έναντι 9/23 – 39.1%, p=0.049).

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, μόνο η παρουσία κίρρωσης (p=0.006) και όχι η μη ιογενής αιτιολογία ηπατικής νόσου (p=0.051) ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας επιβίωσης μετά την εμφάνιση πρόοδος νόσου.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η αναδρομική αυτή μελέτη έδειξε ότι η απουσία κίρρωσης αποτελεί τον μοναδικό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης μετά την εμφάνιση πρόοδος νόσου σε ασθενείς που συνεχίζουν θεραπεία με Atezolizumab-Bevacizumab. Τα δεδομένα αυτά χρήζουν επαλήθευσης σε μεγαλύτερες κοορτές ασθενών.

## ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

Πάντζιος Σπυρίδων  
Α' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική –  
Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα  
ΓΟΝΚ «Οι Άγιοι Ανάργυροι», ΕΚΠΑ  
Email: sprantzios@nurs.uoa.gr  
Phone: 6950618218

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ/ΣΚΟΠΟΣ

- Μέχρι πρόσφατα δεν υπήρχαν αποτελεσματικές συστηματικές θεραπείες για ασθενείς με προχωρημένο ΗΚΚ.
- Το 2019, η μελέτη IMBRAVE150 ήταν η πρώτη που έδειξε όφελος επιβίωσης και καλύτερη ποιότητα ζωής με το συνδυασμό Atezolizumab-Bevacizumab (A/B) έναντι της μέχρι πρότινος θεραπείας πρώτης γραμμής (sorafenib) σε ασθενείς με προχωρημένο ΗΚΚ<sup>1</sup>.
- Ακολούθως, η μελέτη HIMALAYA έγινε η δεύτερη μελέτη που ανέδειξε όφελος επιβίωσης και βελτίωση ποιότητας ζωής με το σχήμα STRIDE (Tremelimumab-Durvalumab) σε σύγκριση με το sorafenib<sup>2</sup>.
- Σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογηθούν όλοι οι ασθενείς που έλαβαν ανοσοθεραπεία τα τελευταία 3 έτη στο κέντρο μας και να καταγραφεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των σχημάτων αυτών σε ελληνικούς πληθυσμούς.

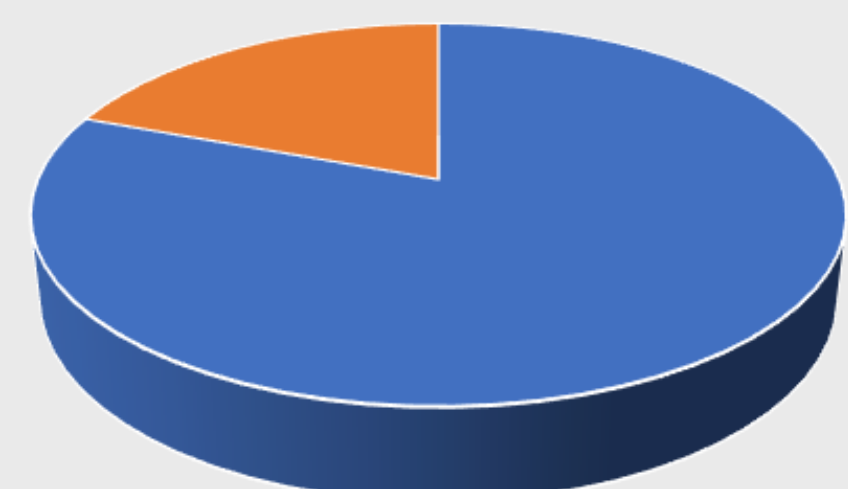
## ΜΕΘΟΔΟΙ

- Μελετήθηκαν συνολικά 62 ασθενείς με προχωρημένο ΗΚΚ που έλαβαν 1ης γραμμής ανοσοθεραπεία την τελευταία 3ετία στο κέντρο μας (57 A/B, 5 STRIDE, 50 άνδρες, μέση ηλικία 66.2 έτη, διάμεσο BMI=27.5, 26 ιογενή ΗΚΚ, 12 με HCV, 14 με HBV, 22 με διαβήτη, 20 με κίρρωση, 53 CPT-A, 36 ALBI-I, 24 ALBI-II, διάμεσο MELD-Na=8, 41 BCLC-C, 21 BCLC-B, 17 με μακροαγγειακή διήθηση, 18 με εξωηπατική νόσο) (Εικόνα 1).
- Αξιολογήθηκε η συνολική ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία με βάση τα κριτήρια mRECIST και οι ασθενείς με πλήρη ή μερική ανταπόκριση καταγοροιοποιήθηκαν ως ασθενείς με αντικειμενική ανταπόκριση (OR).
- Επίσης, καταγράφηκαν για όλους τους ασθενείς όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφάνισαν και θεωρήθηκαν σχετιζόμενες με την ανοσοθεραπεία.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

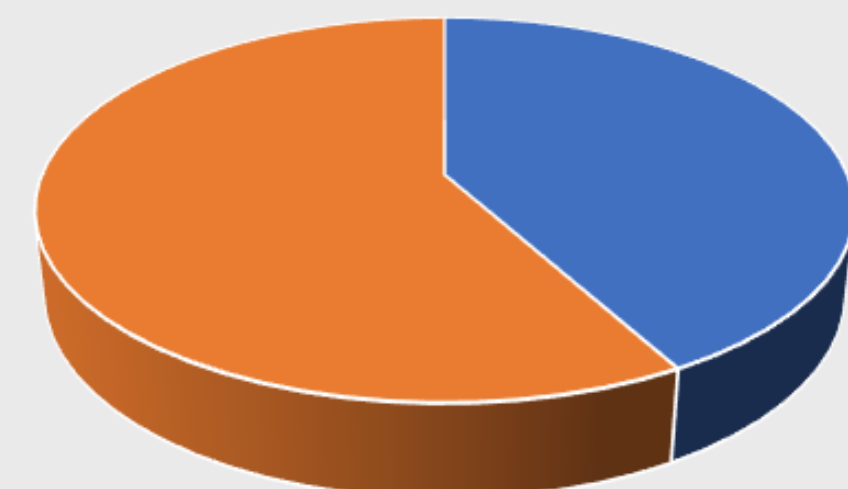
- Η συνολική διάμεση επιβίωση (OS) για το σύνολο των ασθενών που έλαβαν ανοσοθεραπεία ήταν 11 μήνες, ενώ η διάμεση επιβίωση ελεύθερη νόσου (PFS) για όλους τους ασθενείς ήταν 6 μήνες.
- Από τους 57 ασθενείς που έλαβαν Atezolizumab-Bevacizumab, οι 44 (77.2%) εμφάνισαν πρόοδο νόσου, οι 6 (10.5%) εμφάνισαν σταθερή νόσο και οι 7 (12.3%) εμφάνισαν OR, ενώ ο διάμεσος αριθμός κύκλων θεραπείας ήταν 8 (εικόνα 2).
- Όσον αφορά στην ασφάλεια, η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν ο υποθυρεοειδισμός (19/57, 33.3%), ακολουθούμενη από υπέρταση (18/57, 31.6%), αιμορραγία μη σχετιζόμενη με το γαστρεντερικό (12/57, 21%), λευκωματουρία (10/57, 17.5%), νεφρική ανεπάρκεια (9/57, 15.7%), αιμορραγία πεπτικού (7/57, 12.2%), διάρροια (6/57, 10.5%) και δερματολογικές εκδηλώσεις (5/57, 8.8%) (εικόνα 3). Τρεις ασθενείς εμφάνισαν κολίτιδα και απόστημα (1 ηπατικό, 2 περιεδρικά), ενώ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η θρομβοπενία (1/57), το αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο (1/57) και ο φλεγμονώδης ψευδοόγκος ήπατος (1/57).
- Συνολικά, σε 8/57 ασθενείς (14%) παρατηρήθηκε ρήξη αντιρρόπησης κατά τη χορήγηση ανοσοθεραπείας. Στο σύνολο των ασθενών, grade 3 ή 4 ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε 11/57 (19.3%) και οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας.
- Από τους 5 ασθενείς που έλαβαν STRIDE (διάμεσος αριθμός κύκλων 6), οι 4 εμφάνισαν σταθερή νόσο και 1 ασθενής εμφάνισε OR. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν ο κνησμός με flushing (4/5, 80%) και οι θυρεοειδικές διαταραχές (2/5, 40%) (εικόνα 4).

### ΦΥΛΟ



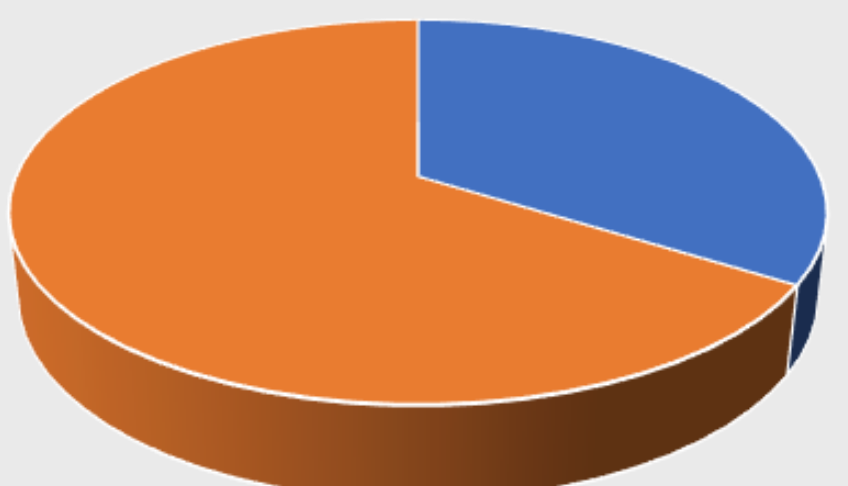
■ ANΔΡΕΣ (N=50) ■ ΓΥΝΑΙΚΕΣ (N=12)

### ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ



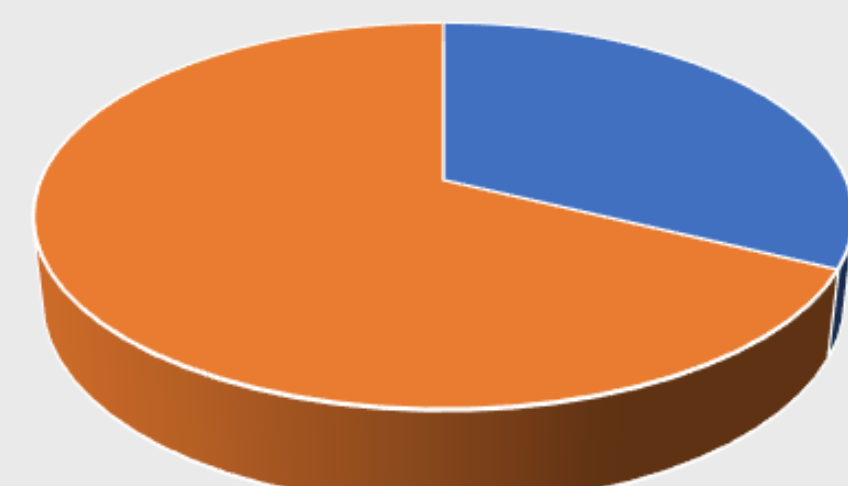
■ ΙΟΓΕΝΗΣ (N=26) ■ ΜΗ ΙΟΓΕΝΗΣ (N=36)

### Στάδιο BCLC



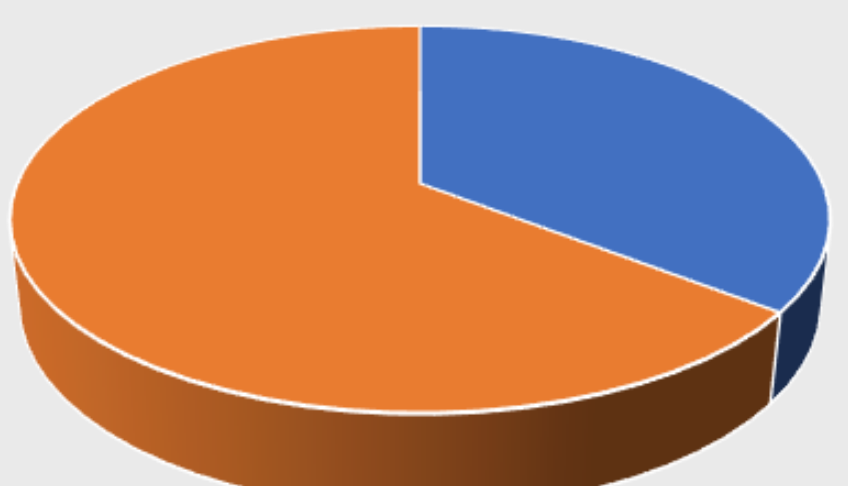
■ BCLC-B (n=21) ■ BCLC-C (n=41)

### ΚΙΡΣΟΙ



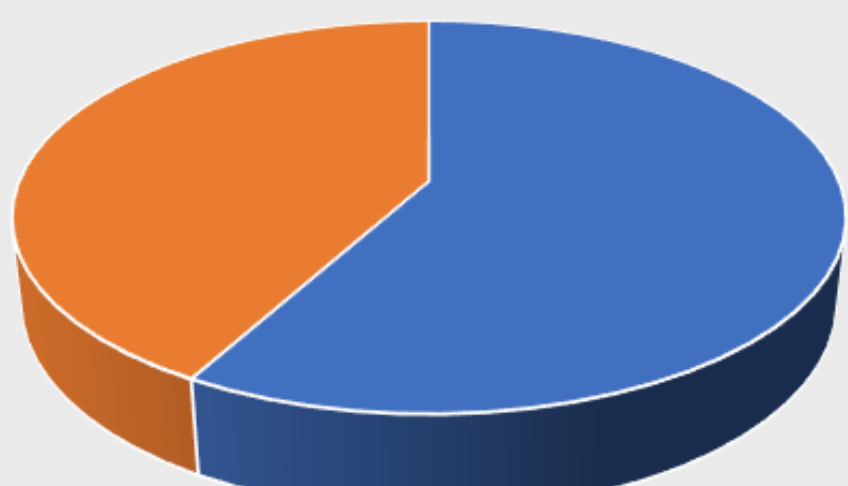
■ NAI (N=20) ■ OXI (N=42)

### ΔΙΑΒΗΤΗΣ



■ NAI (N=22) ■ OXI (N=40)

### ALBI grade



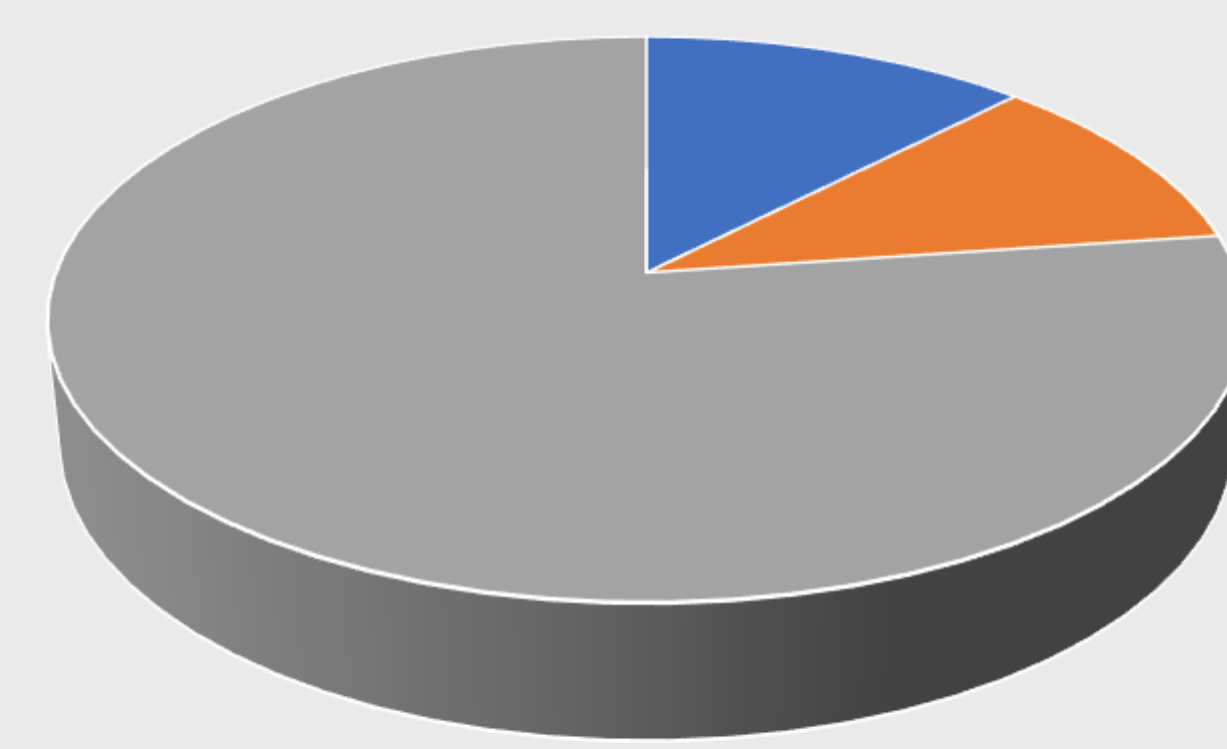
■ ALBI-I (N=36) ■ ALBI-II (N=26)

Εικόνα 1. Βασικά χαρακτηριστικά συνόλου ασθενών

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η χρήση της ανοσοθεραπείας σε ασθενείς με προχωρημένο ΗΚΚ έχει οδηγήσει στην παράταση της συνολικής επιβίωσης και στην βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.
- Αυτή η μελέτη αποτέλεσε την πρώτη προσπάθεια καταγραφής μεγάλου αριθμού ασθενών με ΗΚΚ υπό σχήματα ανοσοθεραπείας στη χώρα μας.
- Τα αποτελέσματα της μελέτης μας έρχονται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα των εγκριτικών μελετών IMBRAVE150 και HIMALAYA, τόσο για την αποτελεσματικότητα, όσο και για την ασφάλεια των εν λόγω θεραπειών.

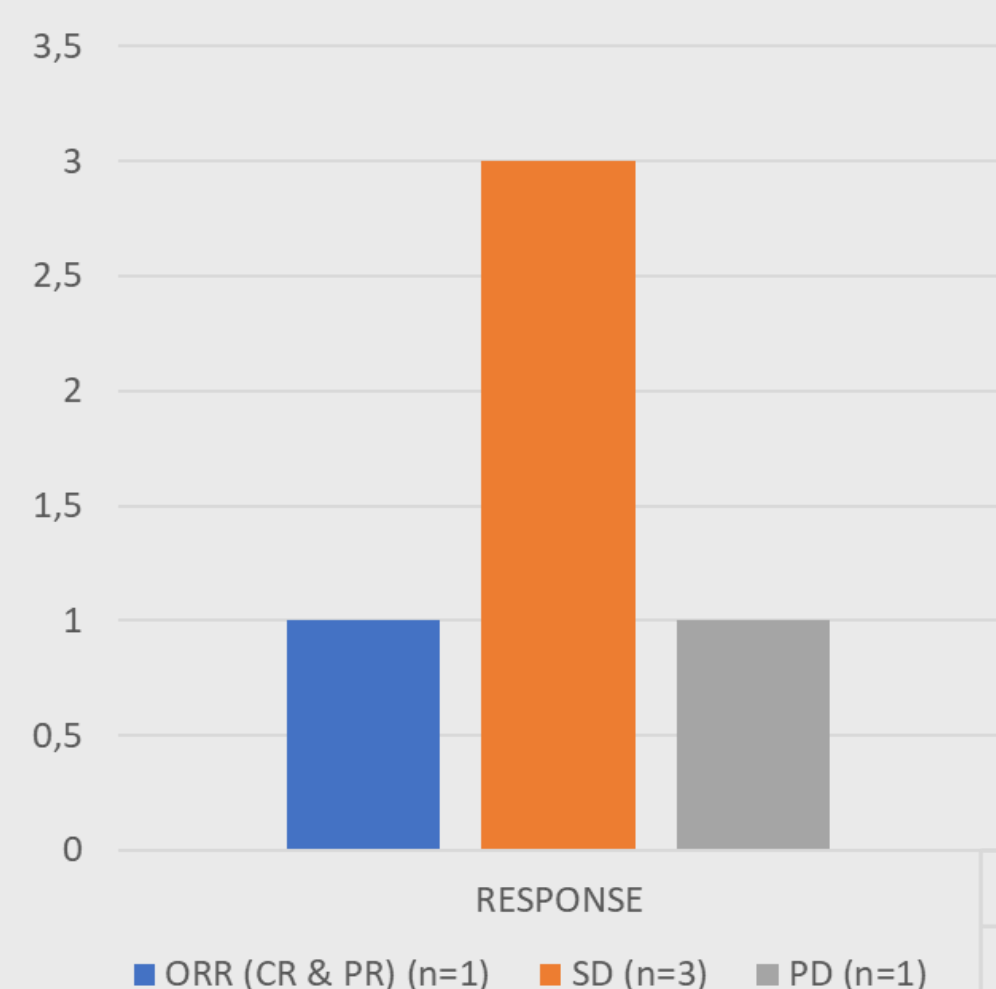
### DISEASE RESPONSE TO Atezo-Bev



■ ORR (CR & PR) (n=7) ■ SD (n=6) ■ PD (n=44)

Εικόνα 2. Ανταπόκριση ασθενών σε θεραπεία με Atezo-Bev

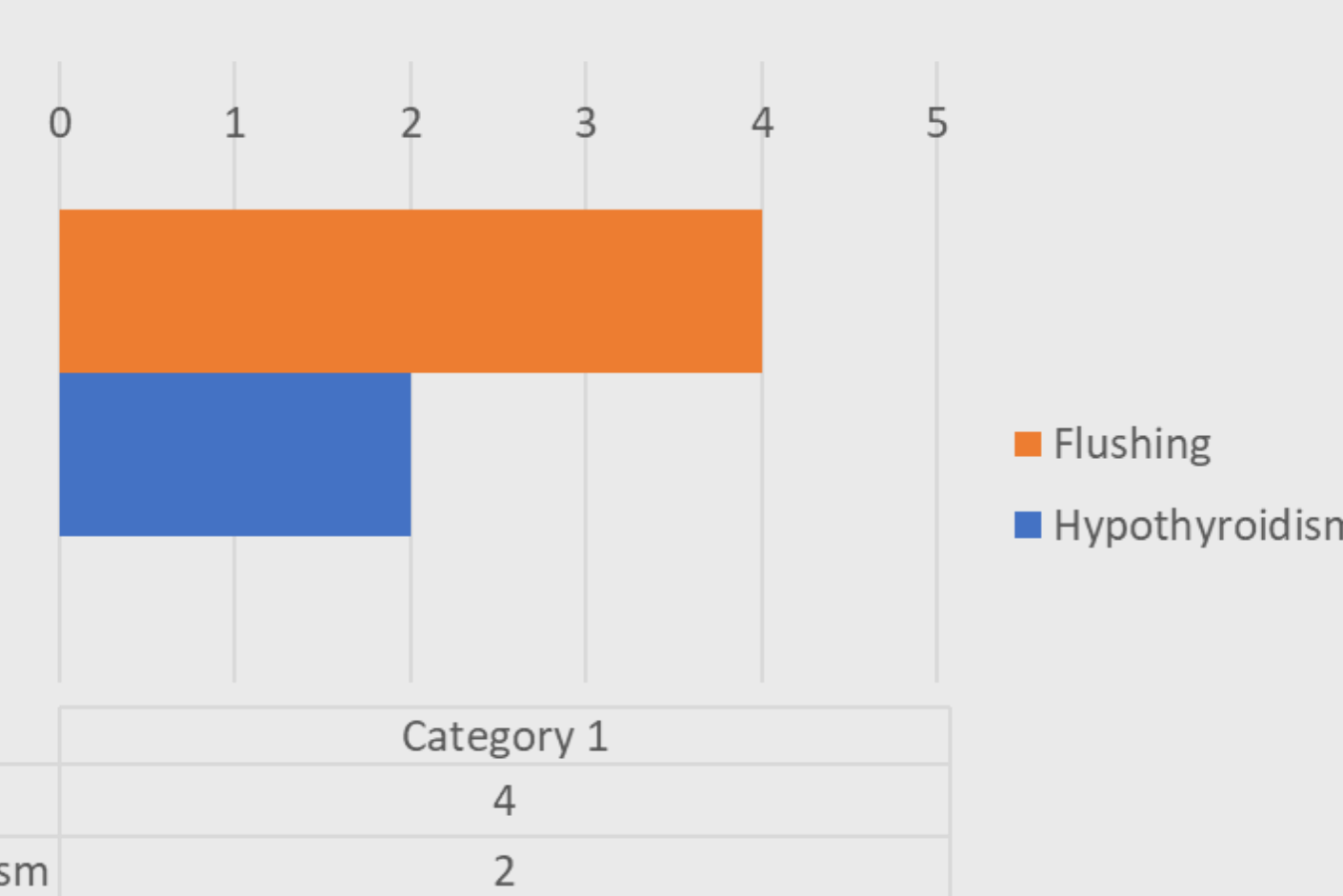
### DISEASE RESPONSE TO STRIDE



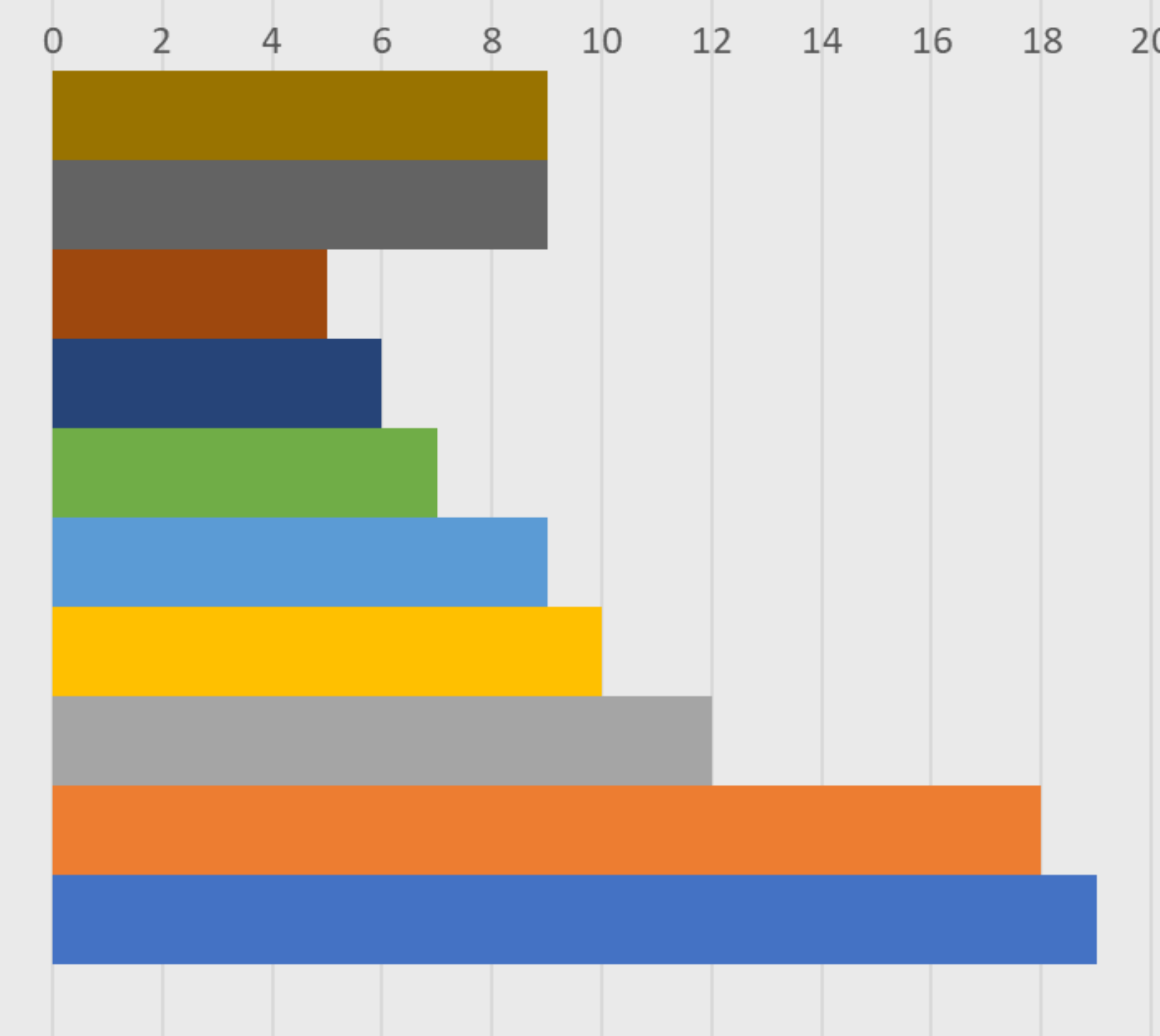
■ ORR (CR & PR) (n=1) ■ SD (n=3) ■ PD (n=1)

Εικόνα 4. STRIDE: ανταπόκριση ασθενών και ανεπιθύμητες ενέργειες

### Adverse Events to STRIDE



■ Flushing ■ Hypothyroidism



Adverse Event	Number
Other	9
Decompensation	9
Dermatologic manifestations	5
Diarrhea	6
GI bleeding	7
AKI	9
Proteinuria	10
Non-GI bleeding	12
Hypertension	18
Hypothyroidism	19

Εικόνα 3. Ανεπιθύμητες ενέργειες ασθενών που έλαβαν Atezo-Bev

## REFERENCES

- Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2020;382(20):1894-1905.
- Abou-Alfa GK, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NEJM Evid. 2022 Aug;1(8):EVIDo2100070.