

POUŽITIE KOMBINÁCIE ATEZOLIZUMAB + BEVACIZUMAB U PACIENTOV S HEPATOCELULÁRNYM KARCINÓMOM NA SLOVENSKU – SKÚSENOSTI CENTRA

Application of the combination of atezolizumab + bevacizumab in patients with hepatocellular carcinoma in Slovakia – single centre experience

Dominik ŠAČČÁK

Klinika rádioterapie a klinickej onkológie, Východoslovenský onkologický ústav, a. s., prednosta MUDr. D. Šaččák, PhD., MPH.

Abstrakt

Nádory pečene boli v roku 2020 celosvetovo šiestym najčastejšie diagnostikovaným nádorovým ochorením a treťou najčastejšou príčinou úmrtia na nádorové ochorenie. Spomedzi všetkých histologických podtypov tvorí hepatocelulárny karcinóm 75 – 85 % všetkých prípadov. Blokátory imunitných kontrolných bodov predstavujú novú liečebnú stratégiu uplatňujúcu sa v liečbe mnohých nádorov, vrátane hepatocelulárneho karcinómu. Prvou kombináciou, ktorá signifikantne predĺžila prežívanie bez progresie, celkové prežívanie a zvýšila mieru objektívnej liečebnej odpovede, bol atezolizumab s bevacizumabom. V našej retrospektívnej analýze bolo zaradených celkovo 44 pacientov, z ktorých bolo 11 liečených touto dvojkombináciou. Aplikácia atezolizumabu s bevacizumabom viedla k prežívaniu bez progresie 9,6 mesiaca a celkovému prežívaniu 10,6 mesiaca. Miera objektívnej liečebnej odpovede bola 72,7 %. Pseudoprogresia bola opísaná u 45,5 % pacientov a viedla k dlhšiemu prežívaniu bez progresie (12,5 mesiaca) aj celkovému prežívaniu (13 mesiacov) (tab. 2, obr. 2, lit. 14). Text v PDF www.lekarskyobzor.sk.

KLÚČOVÉ SLOVÁ: atezolizumab, bevacizumab, hepatocelulárny karcinóm, systémová liečba.

Lek Obz 2026, 75 (2): 63-67

Abstract

Liver cancer was the sixth most frequently diagnosed malignancy and the third most common cause of cancer-related mortality worldwide in 2020. Among all histological subtypes, hepatocellular carcinoma accounts for 75-85% of all diagnosed cases. Immune checkpoint inhibitors represent a novel treatment option that has become widely established in systemic treatment of various malignancies, including hepatocellular carcinoma. The first combination that significantly prolonged progression-free survival, overall survival, and increased objective response rate was atezolizumab and bevacizumab. In our retrospective single-centre cohort study, 44 patients were included, of whom 11 received this combination therapy. Administration of atezolizumab with bevacizumab resulted in a progression-free survival of 9,6 months and an overall survival of 10,6 months. The objective response rate was 72,7%. Immuno-unconfirmed progressive disease was observed in 45,5% of patients and was associated with longer progression-free survival (12,5 months) and overall survival (13 months) (Tab. 2, Fig. 2, Ref. 14). Text v PDF www.lekarskyobzor.sk.

KEY WORDS: atezolizumab, bevacizumab, hepatocellular carcinoma, systemic treatment.

Lek Obz 2026, 75 (2): 63-67

Hepatocelulárny karcinóm patrí je nádorové ochorenie gastrointestinálneho traktu so vzrastajúcou incidenciou. Podľa posledných údajov GLOBOCAN 2020 sú primárne nádory pečene šiestym najčastejšie diagnostikovaným nádorovým ochorením a treťou najčastejšou príčinou úmrtia na nádorové ochorenie. 75 – 85 % z nich predstavuje hepatocelulárny karcinóm. Celosvetovo bolo zaznamenaných vyše 906 000 novo-diagnostikovaných prípadov a zaznamenaných vyše 830 000 úmrtí. Vyskytuje sa 2 – 3-krát častejšie v mužskej populácii. Hepatocelulárny karcinóm je obvykle asociovaný s cirhózou pečene. Najčastejšie príčiny ve-

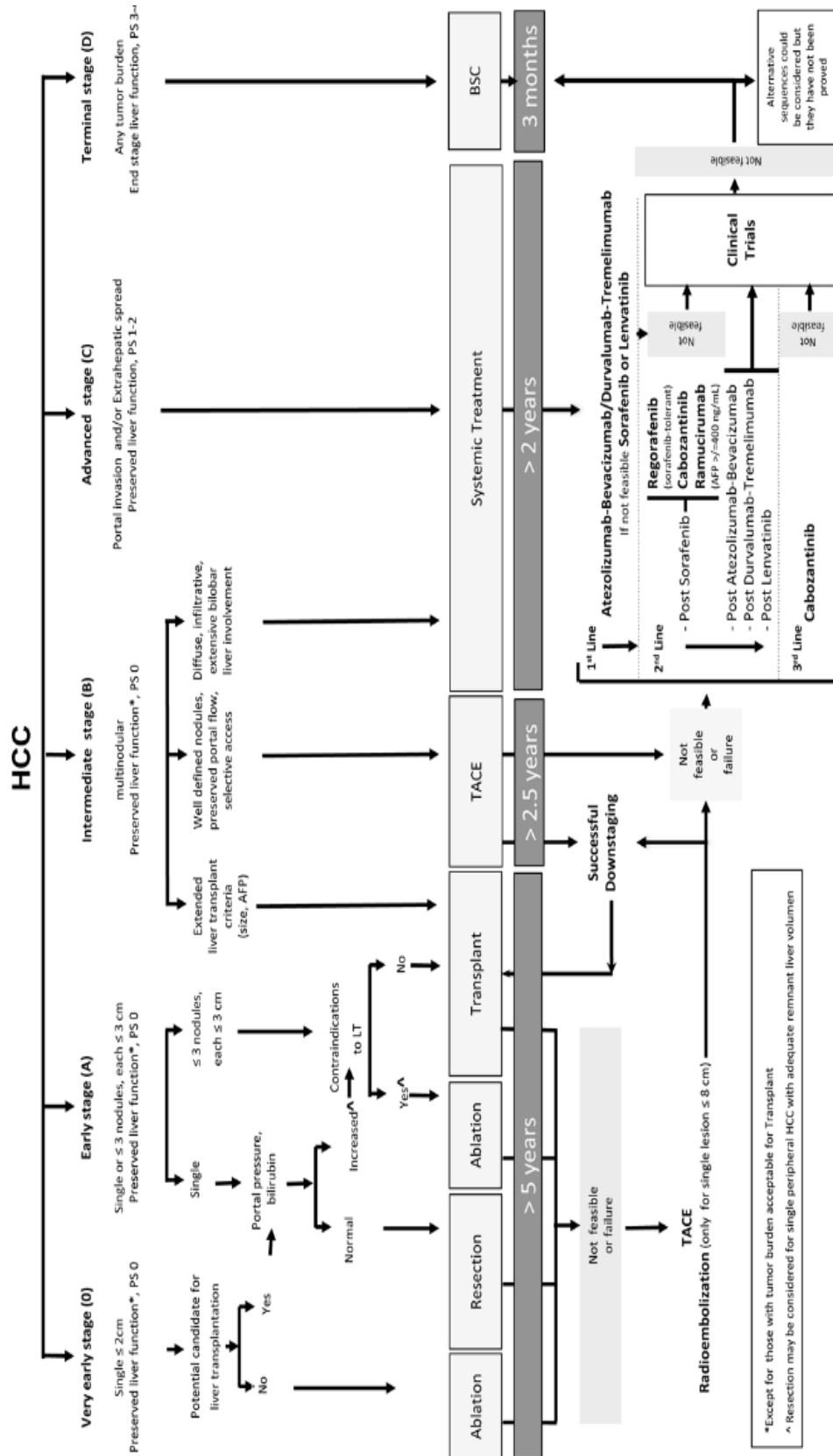
dúce k jeho vzniku sú vírusové hepatitídy (hepatitída B aj C), abúzus alkoholu a MASLD (Metabolic Dysfunction-Associated Liver Disease) (1).

V klinickej praxi je štádium ochorenia definované podľa BCLC klasifikácie (Barcelona Clinic Liver Cancer), ktorá zohľadňuje okrem rozsahu nádorového ochorenia aj metabolickú funkciu pečene Child-Pugh skóre) a výkonnostný stav pacienta (hodnotenie ECOG). Na základe uvedených parametrov je hepatocelulárny karcinóm klasifikovaný od veľmi včasného štádia (BCLC 0), včasného štádia (BCLC A), lokálne pokročilého ochorenia limitovaného na parenchým pečene bez trombózy vény

portae (BCLC B), disseminovaného ochorenia alebo pokročilého ochorenia s trombózou vény portae (BCLC C) a terminálneho štádia (BCLC D). Včasné štádia ochorenia (BCLC 0, A) sú indikované na kuratívnu liečbu (resekcia, ablačné metódy, transplantácia pečene), lokálne pokročilé a disseminované ochorenie je indikované na

paliatívnu aktívnu liečbu (TACE, systémová terapia, prípadne ich kombinácia). V štádiu BCLC D je vzhľadom na výrazne zhoršenú metabolickú funkciu pečene alebo výkonnostný stav pacienta indikovaná symptomatická terapia s očakávanou dĺžkou života < 3 mesiace (obr. 1) (2).

Obrázok 1. Hodnotenie štádia ochorenia podľa Barcelona Clinic Liver Cancer s možnosťami terapie.



Systémová terapia v liečbe hepatocelulárneho karcinómu

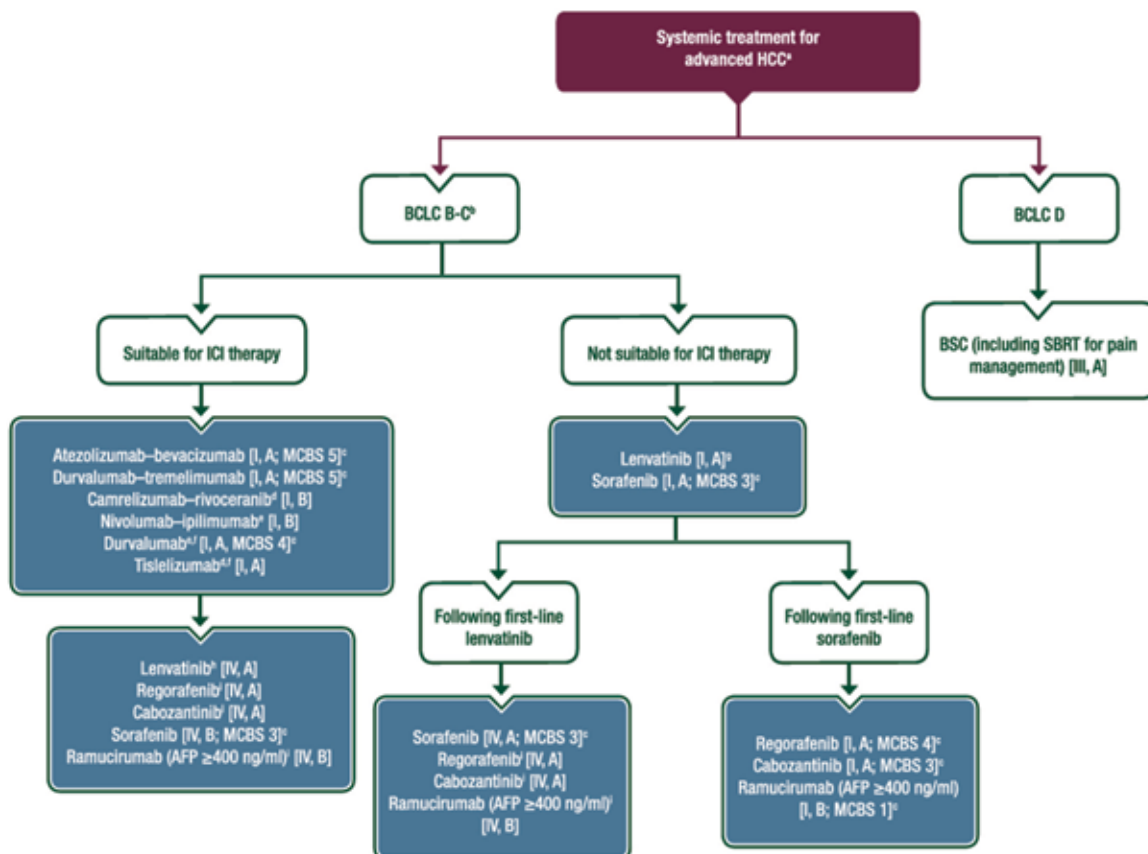
Systémová terapia je podľa aktuálnej BCLC klasifikácie, odporúčaní ESMO (European Society for Medical Oncology) a EASL (European Association for the Study of the Liver) indikovaná v štádiu BCLC B alebo C. V prípade lokálne pokročilého ochorenia predstavuje naďalej základ transarteriálna chemoembolizácia (TACE). Podľa výsledkov nových klinických skúšaní predstavuje novú možnosť aj pridanie systémovej terapie k TACE. V štúdiu EMERALD-1 viedlo pridanie durvalumabu (anti-PD-L1) a bevacizumabu (anti-VEGF) k predĺženiu prežívania bez progresie. Rovnaký výsledok bol dosiahnutý v štúdiu LEAP-012 pri kombinácii TACE s pembrolizumabom (anti-PD-1) a lenvatinibom (tyrozínkinázový inhibítor interagujúci s dráhou pre VEGF) (3, 4).

Použitie samotnej systémovej terapie je indikované u pacientov v štádiu BCLC C a BCLC B pri multifokálnom postihnutí a veľkých tumoroch pečene. Striktná hranica na základe výsledkov klinických skúšaní nie je dnes definovaná, ale podľa konsenzu panelu expertov v Barcelone 2022 je všeobecne akceptovaná hranica pre začatie samotnej systémovej terapie veľkosť niektorého z ložísk HCC ≥ 7 cm alebo prítomnosť > 7 ložísk (5). Základom 1. línie systémovej terapie bol dlhodobo na základe výsledkov štúdií SHARP a Asia Pacific tyrozínkinázový inhibítor sorafenib (6, 7). V štúdiu REFLECT bol použitý lenvatinib, pričom v porovnaní so sorafenibom viedla jeho aplikácia k predĺženiu prežívania bez progresie (PFS), nie však celkového prežívania (OS),

zlepšila mieru objektívnej liečebnej odpovede (ORR), ale nie mieru kontroly ochorenia (DCR) (8). Z hľadiska kombinovanej terapie bola prvá použitá kombinácia atezolizumabu (anti-PD-L1) s bevacizumabom (anti-VEGF). V štúdiu IMbrave 150 viedla táto dvojkombinácia v porovnaní so sorafenibom k signifikantnému predĺženiu parametrov prežívania (PFS aj OS) aj k zlepšeniu liečebnej odpovedi (ORR aj DCR) (9).

V súčasnosti predstavuje podľa aktuálnych ESMO odporúčaní štandard 1. línie liečby imunoterapia (monoterapia, duálna blokáda check-point inhibítormi alebo monoterapia v kombinácii s biologickou liečbou). Preferované sú kombinácie atezolizumabu s bevacizumabom alebo durvalumabu (anti-PD-L1) a tremelimumabu (anti-CTLA-4) (10). Za akceptovanú alternatívu možno považovať kombináciu nivolumabu (anti-PD-1) s ipilimumabom (anti-CTLA-4) (11) alebo camrelizumabu (anti-PD-1) s rivoceranibom (tyrozínkinázový inhibítor interagujúci s dráhou pre VEGF) (12). V prípade monoterapie sú indikované durvalumab (10) alebo tislelizumab (anti-PD-1) (13), ktoré síce neprinášajú signifikantné predĺženie celkového prežívania v porovnaní so sorafenibom, ale ich aplikácia je sprevádzaná nižším výskytom nežiaducich účinkov. V prípade pacienta nevhodného na imunoterapiu je indikovaná liečba lenvatinibom alebo sorafenibom (obr. 2). Zo všetkých uvedených možností je v súčasnosti na Slovensku registrovaná a kategorizovaná len kombinácia atezolizumabu a bevacizumabu, prípadne prvolíniové tyrozínkinázové inhibítory.

Obrázok 2. Aktuálne odporúčania systémovej terapie podľa ESMO.



Naše skúsenosti s kombináciou atezolizumab + bevacizumab

Od roku 2023 bolo na Klinike rádioterapie a klinickej onkológie VOÚ, a. s., a Lekárskej Fakulty UPJŠ v Košiciach referovaných na liečbu cestou multidisciplinárneho seminára alebo zo spádových onkologických ambulancií 44 pacientov. Väčšinu z nich tvorili muži (70,5 %). Priemerný vek bol 66 rokov. Z hľadiska BCLC klasifikácie dominovalo štádium BCLC C (52,3 %) nasledované štádium BCLC D (25 %) a BCLC B s multifokálnym postihnutím alebo veľkým tumorom nevhodným na TACE (22,7 %). Všetci pacienti v štádiu BCLC D (n = 11) boli indikovaní na BSC-symptomatickú terapiu. Z hľadiska použitia systémovej terapie bol najčastejšie používaným liekom lenvatinib (29,5 %), nasledovaný kombináciou atezolizumabu s bevacizumabom (25 %). Sorafenib bol použitý v najmenšej miere (20,5 %) a aplikovaný najmä u pacientov so vstupným CHild-Pugh skóre B (7 bodov) (tab. 1).

Tabuľka 1. Súbor pacientov s HCC referovaných na liečbu do nášho centra.

Pacienti referovaní na pracovisko (n = 44)	
Muži	31 (70,5 %)
Ženy	13 (29,5 %)
Vek	66 rokov
Štádium ochorenia	
BCLC B	10 (22,7 %)
BCLC C	23 (52,3 %)
BCLC D	11 (25 %)
Použitá liečba v 1. línii	
Atezolizumab + bevacizumab	11 (25 %)
Lenvatinib	13 (29,5 %)
Sorafenib	9 (20,5 %)
BSC-symptomatická liečba	11 (25 %)

Pacienti liečení kombináciou atezolizumabu s bevacizumabom v 1. línii systémovej terapie boli väčšinou prípadov muži (81,8 %). Priemerný vek pacientov bol 62 rokov. Z hľadiska štádia ochorenia dominovalo BCLC C (72,7 %). Najčastejšou etiológiou vedúcou k vzniku hepatocelulárneho karcinómu bola alkoholová choroba pečene (54,5 %) nasledovaná zhodne hepatitídou C a hereditárnou hemochromatózou (18,2 %).

Priemerný počet podaní kombinovanej terapie bol 11 s vysokou variabilitou (6 – 21 podaní). Aplikácia terapie viedla k priemernému prežívaniu bez progresie 9,6 mesiaca a celkovému prežívaniu 10,6 mesiaca. Tieto hodnoty sú ovplyvnené aj faktom, že v čase vyhodnocovania súboru boli 4 pacienti naďalej v 1. línii aktívnej terapie bez progresie a celkovo 6 subjektov bolo v aktívnej liečbe. Objektívna liečebná odpoveď bola dosiahnutá u 72,7 % pacientov (1 subjekt s kompletnou odpoveďou, 6 pacientov s parciálnou odpoveďou). Miera kontroly ochorenia predstavovala 90,9 % (tab. 2).

Pseudoprogresia sa vyskytla u 45,5 % pacientov pri prvom kontrolnom zobrazovacom vyšetrení. V každom

zo sledovaných prípadov bol pozorovaný aj signifikantný vzostup hladiny AFP (≥ 20 %) v porovnaní s hodnotou pri začatí terapie. Pri hodnotení tejto podskupiny pacientov bolo následne v priemere podaných väčší počet cyklov terapie (16), dosiahnuté dlhšie prežívanie bez progresie (12,5 mesiaca) a celkové prežívanie (13 mesiacov). Z tejto podskupiny sú 3 pacienti naďalej liečení touto dvojkombináciou v 1. línii liečby a 1 subjekt podstupuje 2. línii systémovej terapie (sorafenib).

Tabuľka 2. Súbor pacientov s HCC liečených kombináciou atezolizumab + bevacizumab v 1. línii.

Charakteristika pacientov (n = 11)	
Muži	9 (81,8 %)
Ženy	2 (18,2 %)
Priemerný vek	62 rokov
Štádium ochorenia	
BCLC B	3 (27,3 %)
BCLC C	8 (72,7 %)
Etiológia	
Alkoholová choroba pečene	6 (54,5 %)
Hepatitída C	2 (18,2 %)
Hereditárna hemochromatóza	2 (18,2 %)
MASLD	1 (9,1 %)
Výsledky terapie	
Priemerný počet podaní	11 (6 – 21)
Prežívanie bez progresie	9,6 mesiaca
Celkové prežívanie	10,6 mesiaca
Miera objektívnej liečebnej odpovede	72,7 % (n = 7)
Miera kontroly ochorenia	90,9 % (n = 10)
Pseudoprogresia	5 (45,5 %)

Z hľadiska nežiaducich účinkov boli najčastejšie zaznamenané zhoršenie artériovej hypertenzie (u 6 subjektov, z toho 1 ako 3. stupeň CTCAE), svrbenie kože (4 pacienti) a IRAE hepatitída (3 pacienti, z toho 1 subjekt IV. stupeň CTCAE). Z hľadiska život ohrožujúceho krvácania sa u 1 pacienta vyskytla hemateméza IV. stupňa CTCAE.

Diskusia

Zavedenie imunoterapie do systémovej liečby hepatocelulárneho karcinómu viedlo k výraznému zlepšeniu liečebných výsledkov. Jej limitáciou v dennej onkologickej praxi je v súčasnosti jej dostupnosť na Slovensku. Spomedzi všetkých možností sa postupne uplatňuje v praxi kombinácia atezolizumabu s bevacizumabom. Ako preukázal aj náš súbor, nie všetci pacienti sú napriek benefitu vhodní na túto terapiu. Dôvodom býva horšie Child-Pugh skóre v čase určenia diagnózy (u nás Child-Pugh skóre 7 liečených sorafenibom, v prípade 8 alebo 9 bodov indikovaná BSC) aj autoimunitné ochorenia s nevyhnutnosťou aplikácie imunopresívnej liečby (často reumatoidná artritída, IBD) alebo početnosť pokročilých komorbidít limitujúcich použitie bevacizumabu.

Výsledky liečby nášho súboru korelujú s registračnou štúdiou IMbrave 150. Medián prežívania bez progresie bol o niečo dlhší (v štúdií 6,8 mesiaca), rovnako ako miera objektívnej liečebnej odpovede (v štúdií ORR = 33,2 % a DCR = 72,3 %), čo pripisujeme nízkemu počtu zaradených subjektov v našom súbore. Celkové prežívanie dosahuje aktuálne nižšie hodnoty ako v registračnej štúdií (13,4 mesiaca vo finálnej analýze). Tento parameter je však ovplyvnený pri takom malom počte pacientov aj faktom, že 4 pacienti sú naďalej v 1. línii liečby a 6 pacientov podstupuje aktuálne naďalej aktívnu onkologickú terapiu.

Pseudoprogresia bola v našom súbore pri prvom kontrolnom zobrazovacom vyšetrení prítomná takmer u polovice pacientov. Pri hodnotení tejto podskupiny boli zaznamenané ešte lepšie výsledky v parametroch prežívania a vyšší počet aplikácií v porovnaní s celkovou populáciou. Obdobný výsledok publikovali Won a kol. (2020) pri liečbe nemalobunkového karcinómu pľúc, v ktorej pseudoprogresia viedla k zlepšeniu celkového prežívania pacientov (14).

Závažne nežiaduce účinky 3. a vyššieho stupňa boli v našom súbore zriedkavé. V prípade život ohrozujúcej hematémie došlo u pacienta k ukončeniu terapie. V prípade IRAE hepatitídy IV. stupňa pokračoval pacient po dlhodobej kortikoterapii v uvedenej dvojkombinácii a dosiahol prežívanie bez progresie 12,3 mesiaca.

Záver

Použitie kombinovanej terapie predstavuje výrazný posun v systémovej terapii pacientov s hepatocelulárnym karcinómom. Jej aplikácia je sprevádzaná s množstvom špecifických situácií ako pseudoprogresia a manažment nežiaducich účinkov spôsobených imunitnou terapiou. Pri ich správnom zhodnotení môže viesť k dlhodobej odpovedi a významným spôsobom predĺžiť život pacienta.*

***Vyhlasenie o ľudských právach:** Autori vyhlasujú, že všetky použité postupy boli v súlade s etickými normami príslušnej etickej komisie pre klinickú prácu s ľuďmi a práca bola realizovaná v súlade s Helsinskou deklaráciou.

Informovaný súhlas: Autori publikácie vyhlasujú, že od všetkých účastníkov štúdie bol získaný informovaný súhlas.

Konflikt záujmov: Autor vyhlasuje, že nemá žiaden konflikt záujmov.

Literatúra

1. SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, LAVERSANNE M, SOERJOMATARAM I, JEMAL A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2021, 71 (3): 209 – 249.
2. REIG M, FORNER A, RIMOLA J, FERRER-FRÉBREGA J, BURREL M, GARCIA-CRIADO Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *Journal of Hepatology* 2022, 76 (3): 681 – 693.
3. VOGEL A, CHAN SL, DAWSON LA, KELLEY RK, LLOVET JM, MEYER T, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline

for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2025, 36 (5): 491 – 506.

4. SANGRO B, ARGEMI J, RONOT M, PARADIS V, MEYER T, MAZZAFERRO V, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2025, 82 (2): 315 – 374.
5. DUCREUX M, ABOU-ALFA GK, BEKAI-SAAB T, BERLIN J, CERVANTES A, de BAERE T, et al. The management of hepatocellular carcinoma. Current expert opinion and recommendations derived from the 24th ESMO/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2022. *ESMO Open* 2023, 8 (3): 101567.
6. LLOVET JM, RICCI S, MAZZAFERRO V, HILGARD P, GANE E, BLANC JF, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2008, 359 (4): 378 – 390.
7. CHENG AL, KANG YK, CHEN Z, TSAO CJ, QIN S, KIM JS, 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. *The Lancet Oncology* 2009, 10 (1): 25 – 34.
8. KUDO M, FINN RS, QIN S, HAN KH, IKEDA K, PISCAGLIA F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet* 2018, 391 (10126): 1163 – 1173.
9. FINN RS, QIN S, IKEDA M, GALLE PR, DUCREUX M, KIM TY, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2020, 382 (20): 1894 – 1905.
10. SANGRO B, CHAN SL, KELLEY RK, LAU G, KUDO M, SUKEEPAISARNJAROEN W, et al. Four-year overall survival update from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *Annals of Oncology* 2024, 35 (5): 448 – 457.
11. GALLE PR, DECAENS T, KUDO M, QIN S, FONSECA L, SANGRO B, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs lenvatinib (LEN) or sorafenib (SOR) as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): First results from CheckMate 9DW. *Journal of Clinical Oncology* 2024, 10 (42, 17 Suppl): LBA4008-LBA4008.
12. QIN S, CHAN SL, GU S, BAI Y, REN Z, LIN X, et al. Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES-310): a randomised, open-label, international phase 3 study. *The Lancet* 2023, 402 (10408): 1133 – 1146.
13. QIN S, KUDO M, MEYER T, BAI Y, GUO Y, MENG Z, et al. Tislelizumab vs Sorafenib as First-Line Treatment for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology* 2023, 9 (12): 1651.
14. WON SE, PARK HJ, BYUN S, PYO J, KIM JH, CHOI CM, et al. Impact of pseudoprogression and treatment beyond progression on outcome in patients with non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Onco Immunology* 2020, 9 (1).

Do redakcie došlo 28. 10. 2025.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Dominik Šafčák, PhD., MPH

Klinika rádioterapie a klinickej onkológie
Východoslovenský onkologický ústav, a. s.
Rastislavova 43
041 91 Košice
E-mail: safkov@gmail.com