

Navigating second-line therapy after immunotherapy in advanced HCC

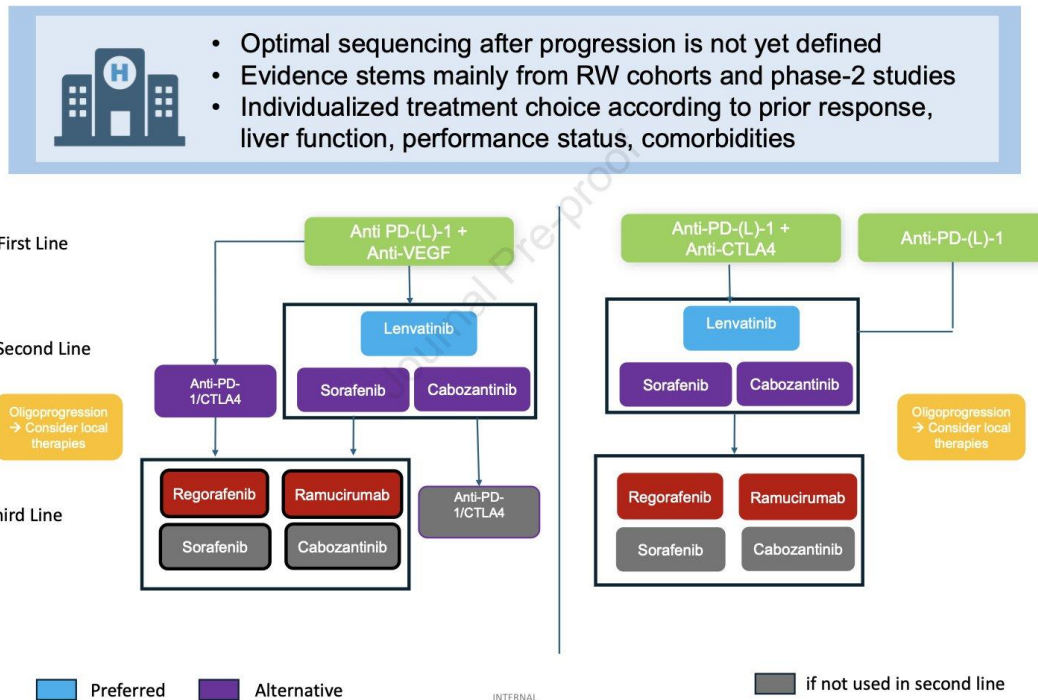
Vogel A, Saborowski A, Rimassa L, El-Khoueiry A, Navigating second-line therapy after immunotherapy in advanced HCC, JHEP Reports

<https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2025.101630>

Abstract

In recent years, systemic treatment options for hepatocellular carcinoma (HCC) have expanded significantly, with pivotal phase 3 trials reporting unprecedented survival and response outcomes. However, these advancements have largely focused on first-line strategies, thereby challenging existing treatment sequences and raising questions about the optimal approach following disease progression. Several therapeutic options are available in second and further line including immunotherapies, tyrosine kinase inhibitors, and local therapies — but so far comprehensive head-to-head comparisons to establish the ideal treatment sequence are lacking. Consequently, most evidence guiding second-line therapy has been derived from post-hoc analyses, real-world data, and select prospective studies, primarily based on phase 2 designs. In clinical practice, treatment decisions integrate this evolving evidence base with patient-specific factors such as prior treatment response, liver function, and performance status, often within the constraints of regulatory and accessibility considerations. Ongoing research is investigating novel approaches, including the continuation of immunotherapy post-progression, the application of CAR T-cells, and targeted treatments against specific markers like FGF19 and glypican-3. This review provides an overview of the current evidence for second-line and subsequent therapies, explores key considerations in treatment sequencing, and highlights emerging strategies that may further refine the therapeutic landscape for HCC.

Navigating second-line therapy after immunotherapy in advanced HCCs



Σχόλιο: Τα τελευταία χρόνια, η εισαγωγή συνδυασμών όπως το atezolizumab + bevacizumab έχει αλλάξει ριζικά το θεραπευτικό τοπίο του HCC, αλλά η βέλτιστη επιλογή δεύτερης γραμμής παραμένει ασαφής. Σύμφωνα με τα δεδομένα, περίπου 50–60% των ασθενών μπορούν να λάβουν επόμενη θεραπεία, ποσοστό που είναι ελαφρώς χαμηλότερο στις πραγματικές συνθήκες.

Κεντρικό ρόλο στη δεύτερη γραμμή κατέχουν οι αναστολείς τυροσινικής κινάσης (TKIs), όπως sorafenib, lenvatinib, regorafenib και cabozantinib, οι οποίοι έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικοί ακόμη και μετά από αποτυχία ανοσοθεραπείας. Το lenvatinib και το sorafenib, αν και αρχικά εγκεκριμένες θεραπείες για την πρώτη γραμμή, έχουν δείξει όφελος στη δεύτερη, με μέση συνολική επιβίωση περίπου 11–12 μήνες και έλεγχο νόσου σε πάνω από 60% των ασθενών.

Τα cabozantinib και regorafenib επίσης παρουσιάζουν σημαντική αποτελεσματικότητα, ενώ το ramucirumab ενδείκνυται σε ασθενείς με AFP ≥ 400 ng/mL.

Για περιπτώσεις ολιγοπροόδου, προτείνεται συνδυασμός τοπικών θεραπειών (όπως SBRT, TACE, SIRT) με συνεχιζόμενη συστηματική αγωγή, στρατηγική που φαίνεται να παρατείνει την επιβίωση σε επιλεγμένους ασθενείς.

Παράλληλα, διερευνώνται ανοσοθεραπευτικές προσεγγίσεις δεύτερης γραμμής, όπως η συνέχιση της PD-1/PD-L1 αναστολής με προσθήκη άλλου ανοσορρυθμιστικού παράγοντα ή η στόχευση του CTLA-4 με συνδυασμούς όπως nivolumab + ipilimumab ή durvalumab + tremelimumab. Αν και τα πρώιμα δεδομένα δείχνουν μέτρια αποτελεσματικότητα (ORR ~15–20%), τα σχήματα αυτά φαίνεται να προσφέρουν κλινικό όφελος σε υποομάδες ασθενών, με ανεκτό προφίλ ασφάλειας.

Η έρευνα επεκτείνεται και σε νέα θεραπευτικά μόρια, όπως:

- Αναστολείς του άξονα FGF19–FGFR4 (π.χ. irpagratinib),
- Στοχευμένα φάρμακα έναντι της GPC3 (αντισώματα, εμβόλια, CAR-T/NK θεραπείες),
- Αναστολείς της οδού Wnt/β-catenin (π.χ. E7386, ALN-BCAT),
- Νέα χημειοθεραπευτικά προφάρμακα όπως το fostrox, που ενεργοποιείται στο ήπαρ και συνδυάζεται με lenvatinib.

Συνολικά, η εργασία τονίζει ότι η θεραπευτική διαχείριση στη δεύτερη γραμμή μετά από ανοσοθεραπεία είναι πολύπλοκη και εξατομικευμένη, εξαρτώμενη από τη λειτουργία του ήπατος, την κατάσταση του ασθενούς και την ανταπόκριση στην πρώτη γραμμή. Παρότι οι TKIs και οι ανοσοθεραπευτικοί συνδυασμοί αποτελούν τις βασικές επιλογές, η έλλειψη προβλεπτικών βιοδεικτών περιορίζει την ορθολογική επιλογή θεραπείας. Η μελλοντική πρόοδος θα εξαρτηθεί από καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών αντοχής, στοχευμένη ανάπτυξη φαρμάκων και προοπτικές μελέτες που θα καθορίσουν σαφώς την ιδανική ακολουθία θεραπειών.

Ορέστης Σιδηρόπουλος, PhD(C)
Γαστρεντερολόγος – Ηπατολόγος
Επιστημονικός Συνεργάτης
Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής
ΓΟΝΚ ‘Οι Άγιοι Ανάργυροι’