

MIÉRCOLES
21 febrero



43 CONGRESO
anual 2018
Asociación Española para el Estudio del Hígado

PROGRAMA PRELIMINAR

V Curso de Enfermería en Hepatología AEEH

INVESTIGACIÓN

HEPATOCARCINOMA: APRENDIENDO A VIVIR CON EL CÁNCER

12.00 - 12.45

APRENDER A VIVIR CON EL CÁNCER.

Pilar Alonso (Oviedo)

**NUEVOS TRATAMIENTOS Y NUEVAS EXPECTATIVAS PARA LOS
PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA.**

María Varela (Oviedo)

Sección de Hepatología. Servicio de Digestivo
Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

mpilaras@hotmail.com

maria.varela.calvo@gmail.com



Conflictos de interés

Conferencias y labores de consultoría

+ BMS

+ SIRTEX

+ BTG

+ Bayer

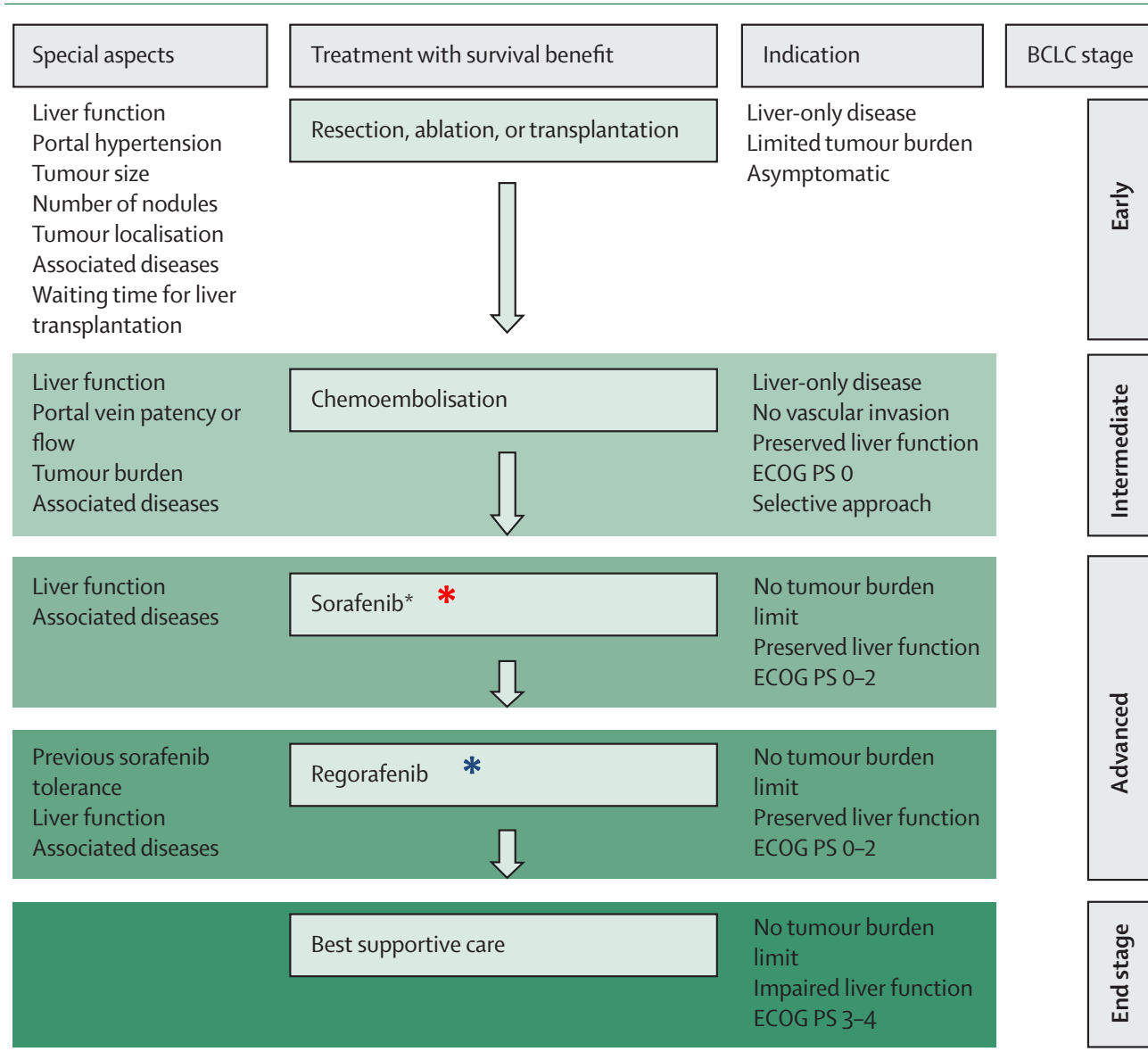


Nuevos tratamientos y nuevas expectativas para los pacientes con hepatocarcinoma.

Aumento de supervivencia
(tratamiento secuencial)



Tratamiento secuencial en carcinoma hepatocelular



INMUNOTERAPIA

TARE (RE-Y⁹⁰)

1ª línea:

LENVATINIB

2ª línea:

CABOZANTINIB



Tratamiento secuencial en carcinoma hepatocelular

Resección por laparoscopia: permite hacer cirugía de tumores con hipertensión portal sin que los pacientes se descompensen.

Goh EL et al. Int J Surg 2017; 50: 35-42. Ziogas IA et al. World J Gastrointest Surg 2017; 9 (12): 233-245.

Trasplante hepático: con el descenso de receptores por cirrosis VHC descompensada y con el aumento de donantes en asistolia en casi todos los grupos de trasplante se están expandiendo los criterios de trasplante para pacientes con CHC.

Sáez-González E et al. Liver Int 2017 (in press). Mehta N et al. JAMA Oncol 2017; 3 (4): 493-500.

Costentin CE et al. Liver Int 2017; 37 (5): 717-726. Mazzaferro V et al. Gastroenterology 2018; 154(1): 128-139. www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/donacionenasistolia

Técnicas loco-regionales combinadas:

+ Crioablación

+ Ablación con microondas

+ Ablación con radiofrecuencia con antenas multipolares

+ Quimioembolización y ablación percutánea combinadas

Narsinh KH et al. Abdom Radiol (NY) 2018; 43(1): 203-217; Nault JC et al. J Hepatol 2017; S0168-8278(17)32351-6.



Tratamiento secuencial en carcinoma hepatocelular

Quimioembolización transarterial hepática: ha mejorado la selección de pacientes, se ha refinado la técnica, se realiza supraselectiva, se pasa antes a terapia sistémica.

Aumento de supervivencia: mediana de 20 a 40 meses.

Burrel M, Reig M et al. J Hepatol 2012; 56(6):1330-5. Malagari K et al. Cardiovasc Intervent Radiol 2012; 35 (5): 1119-28. Ikeda M et al. J Gastroenterol 2017 (in press). Kim NH et al. J Gastroenterol Hepatol 2018 (in press).

Sorafenib: terapia oral con este inhibidor multiquinasa con efecto antiproliferativo e inmunomodulador. Disponible desde 2007.

Tener en cuenta: perfil cardiovascular / enfermedad hepática compensada / enfermedad asintomática o mínimamente sintomática.

Llovet JM et al. N Engl J Med 2008; 359 (4): 378-90. Marrero JA et al. J Hepatol 2016; 65(6):1140-1147. Rimola J et al. Hepatology 2017 (in press). Reig M et al. J Hepatol 2014; 61 (2): 318-24.



Población diana		Comparación FASE III
Adyuvancia	Prevenir recurrencia	Sorafenib vs placebo; Retinoides vs placebo
	E intermedio	Mejorar TACE RFA vs RFA-doxorrubicina; TACE +/- sorafenib TACE +/- brivanib; TACE +/- orantinib
E avanzado	Primera línea	Sorafenib vs placebo
		Sorafenib +/-erlotinib
		Sorafenib vs brivanib
		Sorafenib vs sunitinib
		Sorafenib vs linifanib
		Sorafenib +/- doxorrubincina
		Sorafenib vs lenvatinib
		Sorafenib vs Y ⁹⁰
		Sorafenib vs nivolumab
	Segunda línea	Brivanib vs placebo
		Everólimus vs placebo
		Ramucirumab vs placebo
		Regorafenib vs placebo
		Tivaninib vs placebo
		Cabozantinib vs placebo
Pembrolizumab vs placebo		



Población diana		Comparación FASE III
Adyuvancia	Prevenir recurrencia	Sorafenib vs placebo; Retinoides vs placebo
	Mejorar TACE	RFA vs RFA-doxorrubicina; TACE +/- sorafenib TACE +/- brivanib; TACE +/- orantinib
E avanzado	Primera línea	Sorafenib vs placebo: POSITIVO
		Sorafenib +/-erlotinib
		Sorafenib vs brivanib
		Sorafenib vs sunitinib
		Sorafenib vs linifanib
		Sorafenib +/- doxorrubicina
		Sorafenib vs lenvatinib: POSITIVO
		Sorafenib vs Y⁹⁰
		Sorafenib vs nivolumab: EN DESARROLLO
		Segunda línea
	Everólimus vs placebo	
	Ramucirumab vs placebo	
	Regorafenib vs placebo: POSITIVO	
	Tivaninib vs placebo	
		Cabozantinib vs placebo: POSITIVO
	Pembrolizumab vs placebo: EN DESARROLLO	



Tratamientos probados en ensayos clínicos fase III

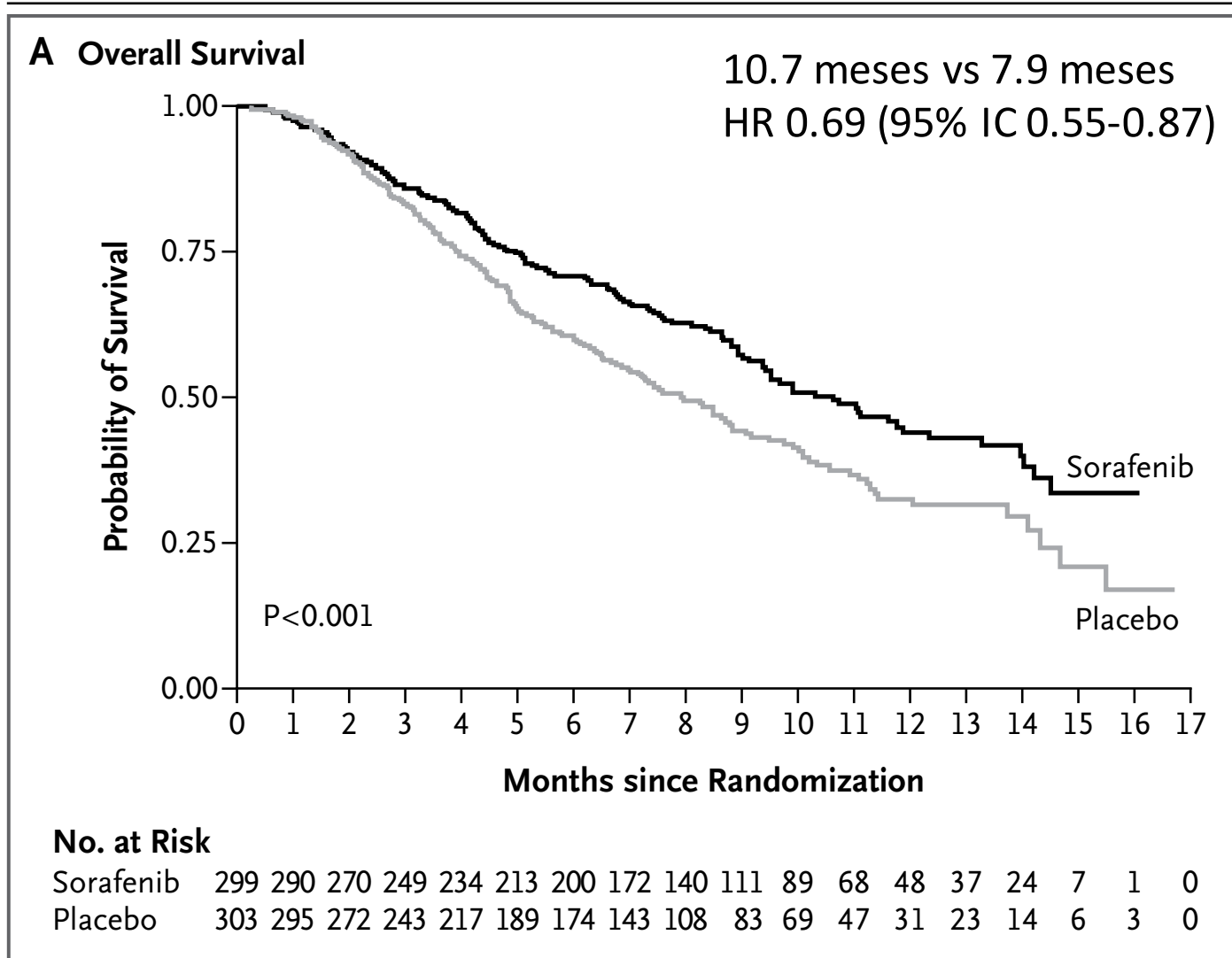
Población diana		Comparación FASE III
E avanzado	Primera línea	Sorafenib vs placebo: POSITIVO
		Sorafenib vs lenvatinib: POSITIVO
		Sorafenib vs Y⁹⁰
		Sorafenib vs nivolumab: EN DESARROLLO
	Segunda línea	Regorafenib vs placebo: POSITIVO
		Cabozantinib vs placebo: POSITIVO
		Pembrolizumab vs placebo: EN DESARROLLO

Inhibidores multiquinasa que se administran por vía oral.
 Perfil antiangiogénico, antiproliferativo, inmunomoduladores.
 Sorafenib, Lenvatinib, Cabozantinib, Regorafenib

Otros: INMUNOTERAPIA; RADIOEMBOLIZACIÓN – Y⁹⁰



1ª línea: sorafenib vs placebo. Estudio SHARP.





Sorafenib: efectos dermatológicos adversos



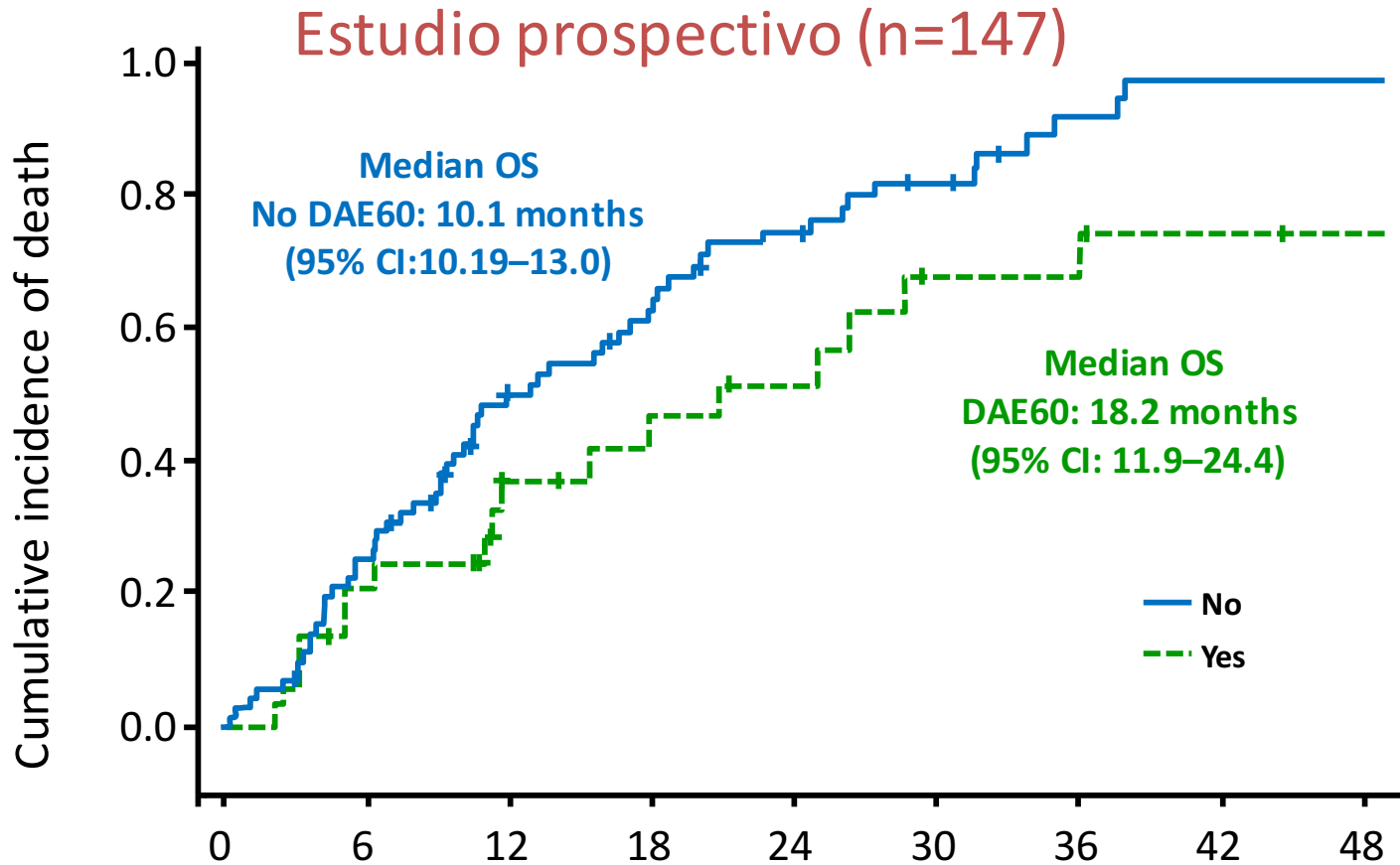
Síndrome mano – pie grado III

Suspensión temporal de sorafenib

BUEN PRONÓSTICO



Sorafenib: efectos dermatológicos adversos



Number of patients

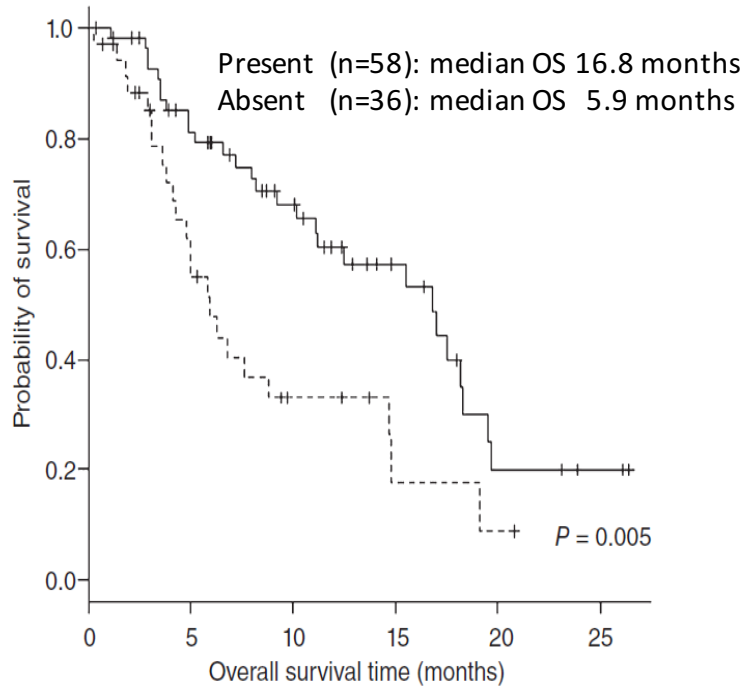
Number of patients		Time death (months)							
		0-6	6-12	12-18	18-24	24-30	30-36	36-42	42-48
No	29	22	14	11	9	5	4	3	2
Yes	72	54	32	23	15	9	3	1	1

Reig M et al.
J Hepatol 2014; 61 (2): 318-24.

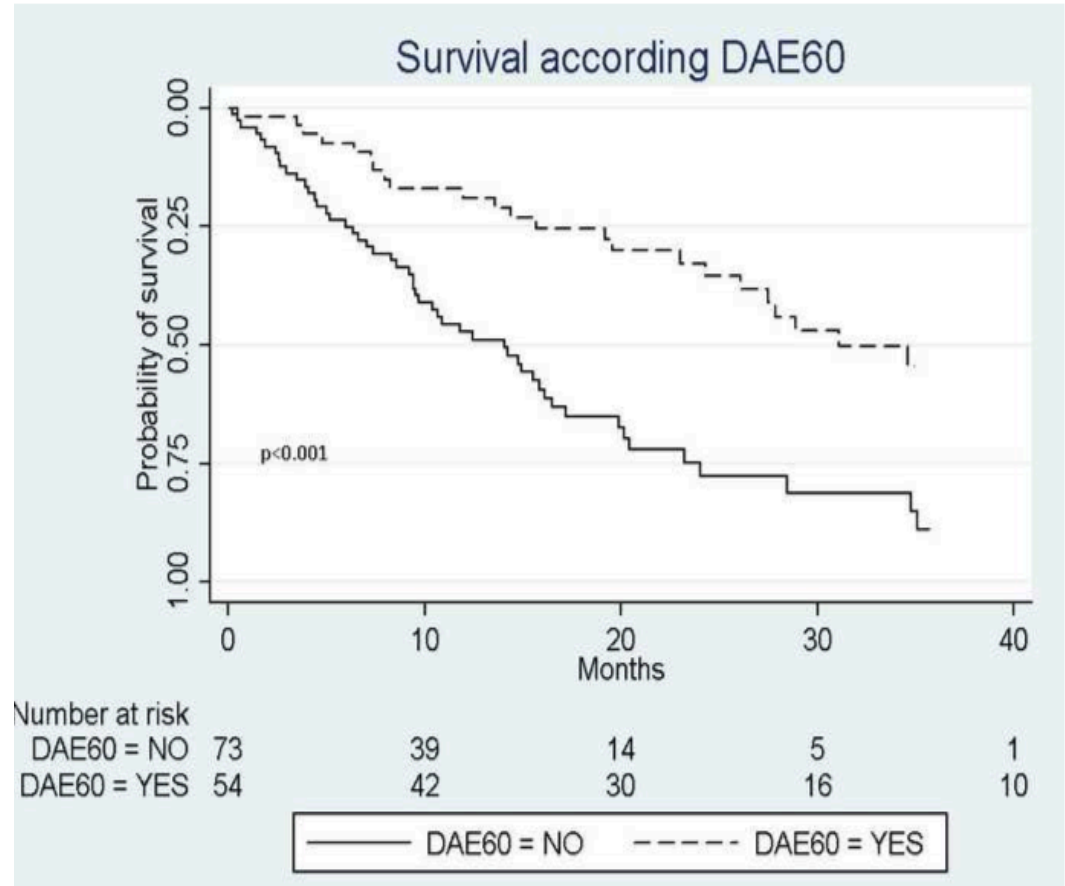
OS, overall survival; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events. **DAE60: CTCAE \geq Grade II dermatological adverse events within 60 days**



Sorafenib: efectos dermatológicos adversos



Otsuka T et al. Hepatology
Research 2012; 42: 879-886.

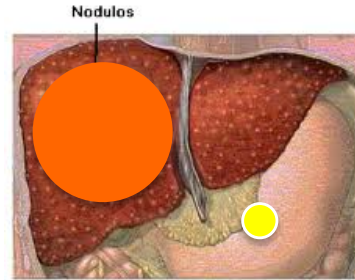


DAE60 Present (n=54): median OS 31 months
DAE60 Absent (n=73): median OS 14 months

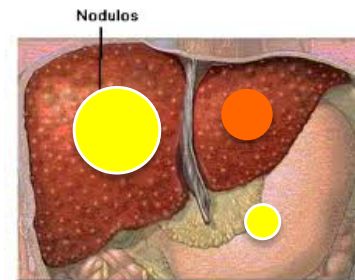
Branco F et al. Ann Hepatol. 2017;16(2):263-268



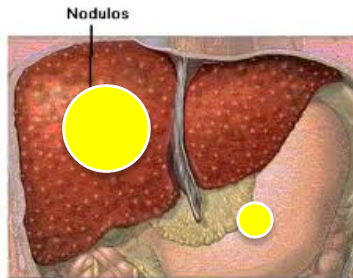
Tipos de progresión radiológica



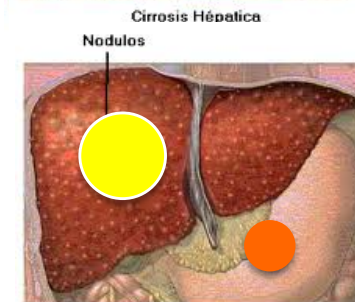
Crecimiento de lesión intrahepática



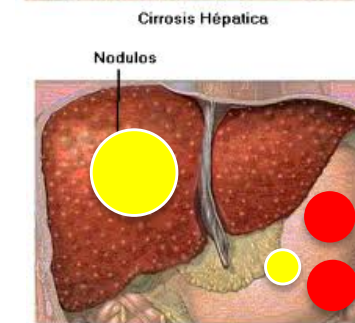
Nueva lesión intrahepática



Cirrosis Hepática



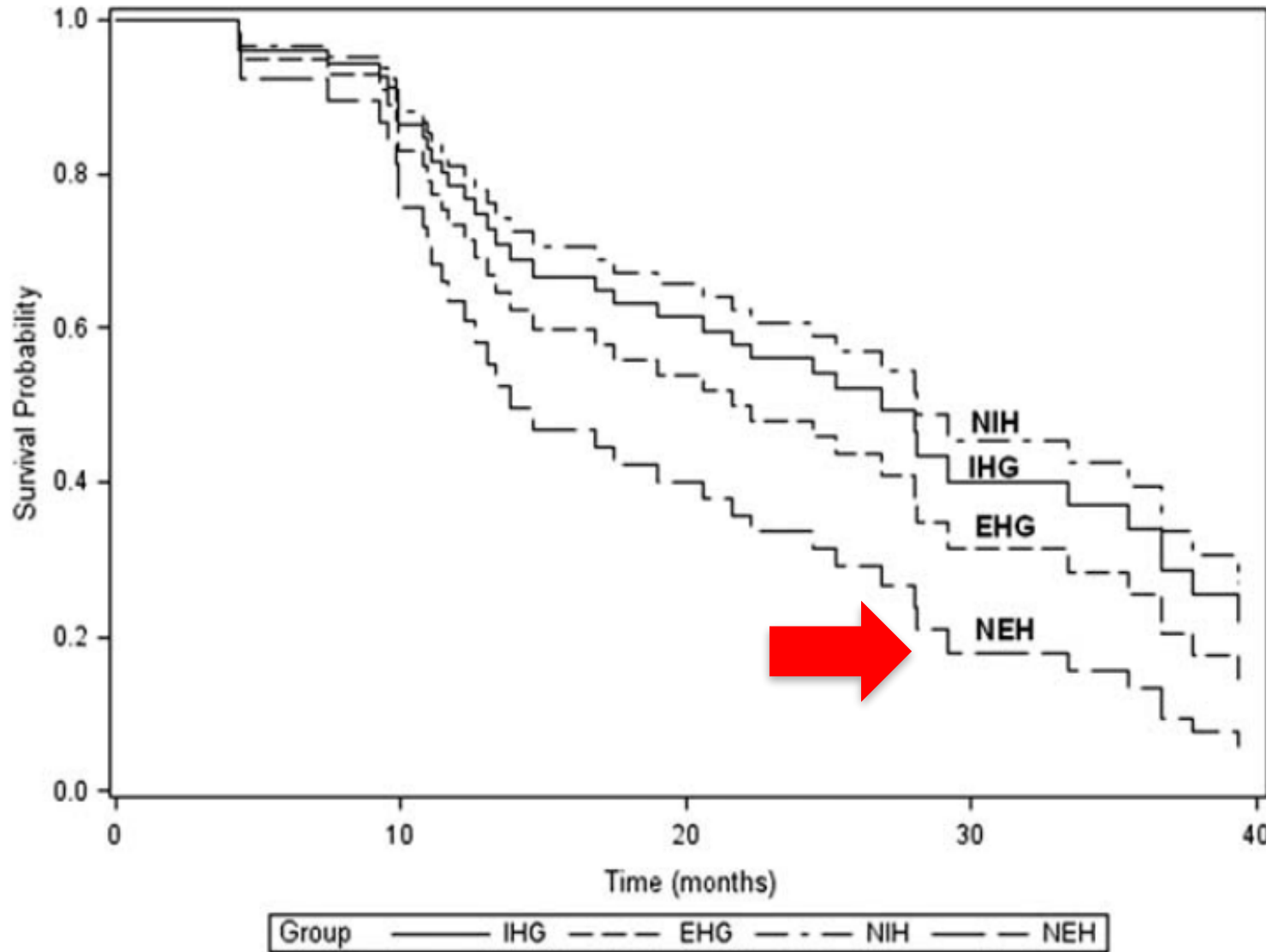
Crecimiento de lesión extrahepática



Nueva lesión extrahepática



Supervivencia post-progresión a Sorafenib



Reig M et al. Hepatology 2013; 58 (6): 2023-31.



Validación externa del valor pronóstico del tipo de progresión.

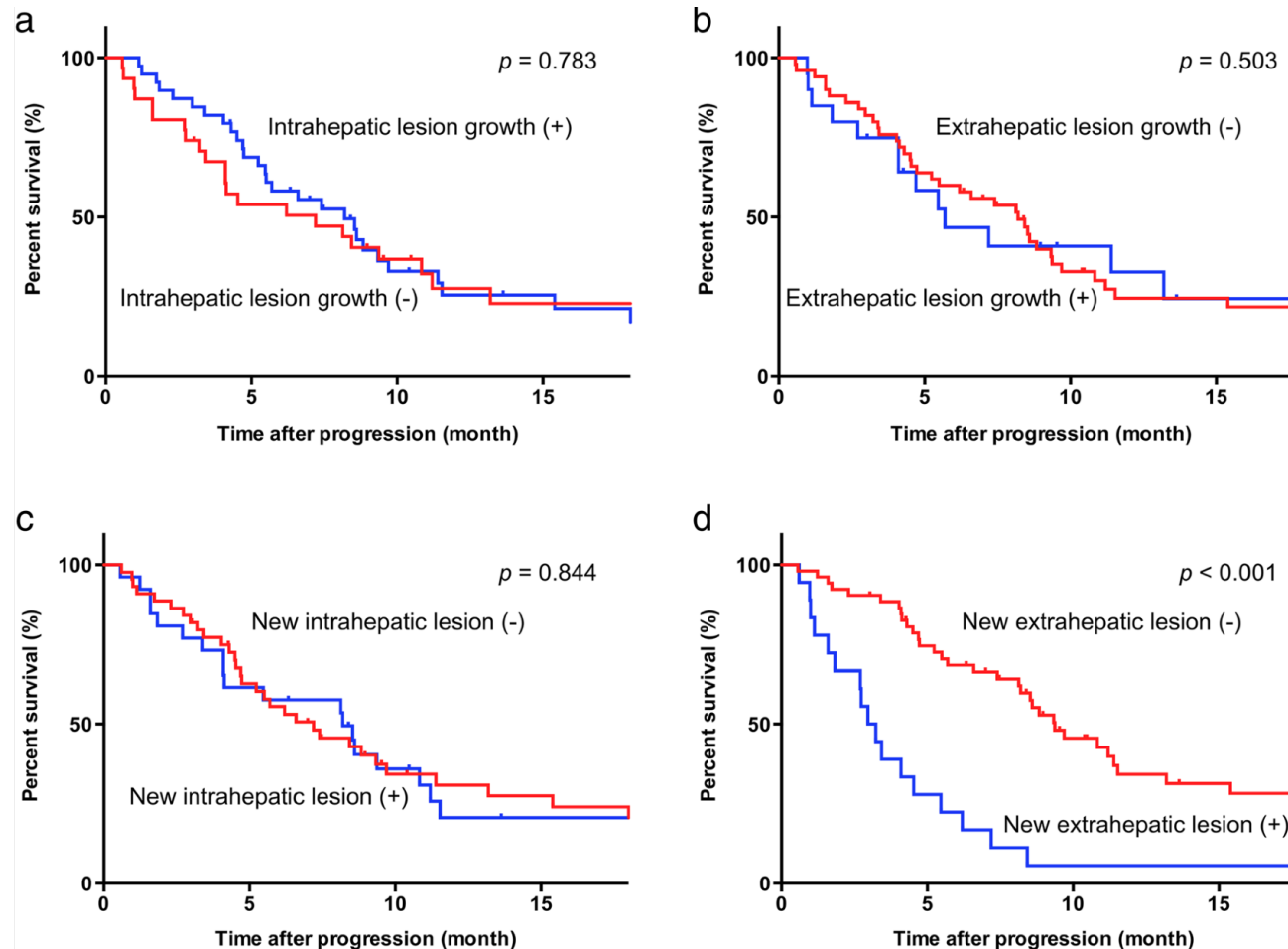


Fig. 1 Kaplan–Meier estimates of post-progression survival according to progression pattern **a** Intrahepatic growth [absent: 7.2 months (95 % CI: 1.9–12.5), present: 8.2 months (95 % CI: 5.6–10.8)]. **b** Extrahepatic growth [absent: 8.4 months (95 % CI: 6.4–10.5), present: 5.7 months

(95 % CI: 3.7–7.7)]. **c** New intrahepatic lesion [absent: 7.2 months (95 % CI: 3.9–10.5), present: 8.2 months (95 % CI: 3.5–12.9)]. **d** New extrahepatic lesion [absent: 9.4 months (95 % CI: 6.8–11.9), present: 3.0 months (95 % CI: 1.9–4.0)]

Fu SR et al. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15 (7): 3151-6. Okuyama H et al. *Oncology* 2015; 88:241–246. Lee IC et al. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94 (14):e688. Iavarone M et al. *Hepatology* 2015; 62:784–791. Ogasawara S et al. *Invest New Drugs* 2016; 34 (2):255-60. Wada Y et al. *PloS One* 2016; 11 (1):e0146456.



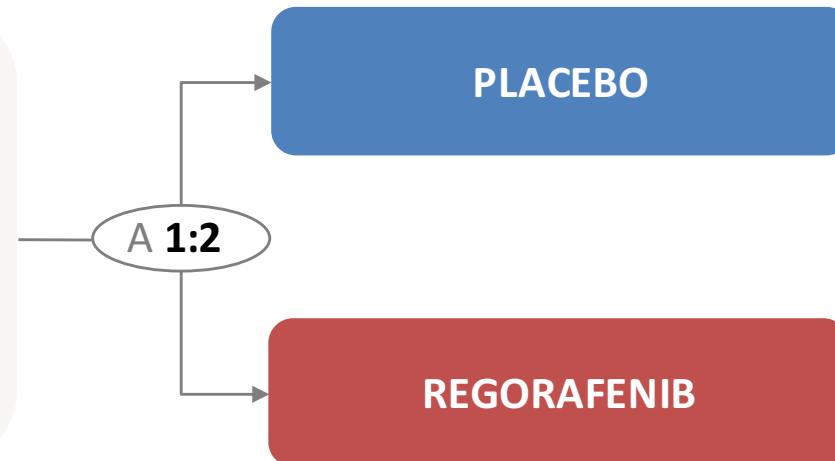
2ª línea: regorafenib vs placebo. Estudio RESORCE

Estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, de **regorafenib vs placebo** en pacientes con HCC avanzado con **buena tolerancia a sorafenib**

- HCC confirmado en progresión a sorafenib.
- BCLC-B o BCLC-C
- Child A
- ECOG PS 0 / 1

n=573

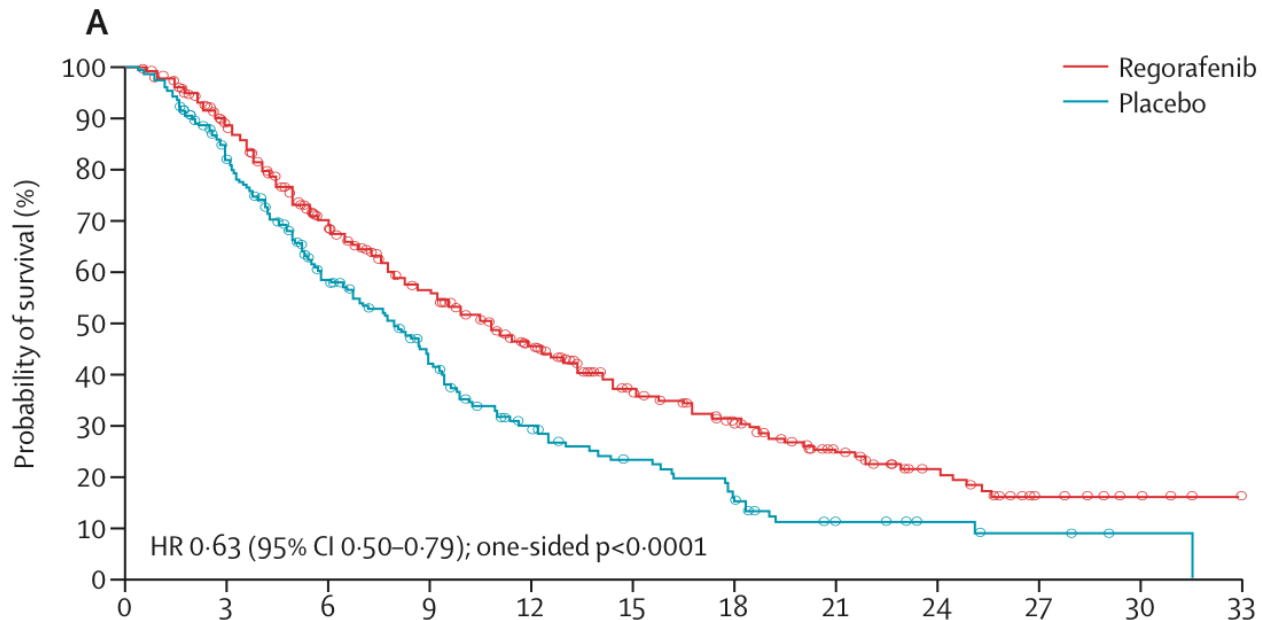
- **OBJETIVO primario: SUPERVIVENCIA**
- **OBJETIVOS secundarios:**
 - Tiempo hasta progresión radiológica
 - Supervivencia libre de progresión
 - Respuesta tumoral objetiva
 - Control de la enfermedad



**BUENA TOLERANCIA A SORAFENIB:
≥ 400 mg/d ≥ 20 días.**



Estudio RESORCE



Patrón de progresión radiológica similar en ambos brazos.

Supervivencia Global	Análisis inicial (feb'16)		Actualización (ene'17)	
	Regorafenib n=379	Placebo n=194	Regorafenib n=379	Placebo n=194
Pacientes con eventos, n (%)	233 (61)	140 (72)	290 (77)	169 (87)
Mediana (IC 95%), meses	10.6 (9.1, 12.1)	7.8 (6.3, 8.8)	10.7 (9.1, 12.2)	7.9 (6.4, 9.0)
HR (IC 95%); p-valor	0.63 (0.50, 0.79); < 0.0001		0.61 (0.50; 0.75); < 0.0001	

Bruix J et al. Lancet. 2017; 389 (10064): 56-66. Merle P et al. ILCA-2017 (oral-031)



Regorafenib: valor pronóstico de los efectos dermatológicos

Efectos adversos:

Hipertensión arterial

Síndrome mano-pie

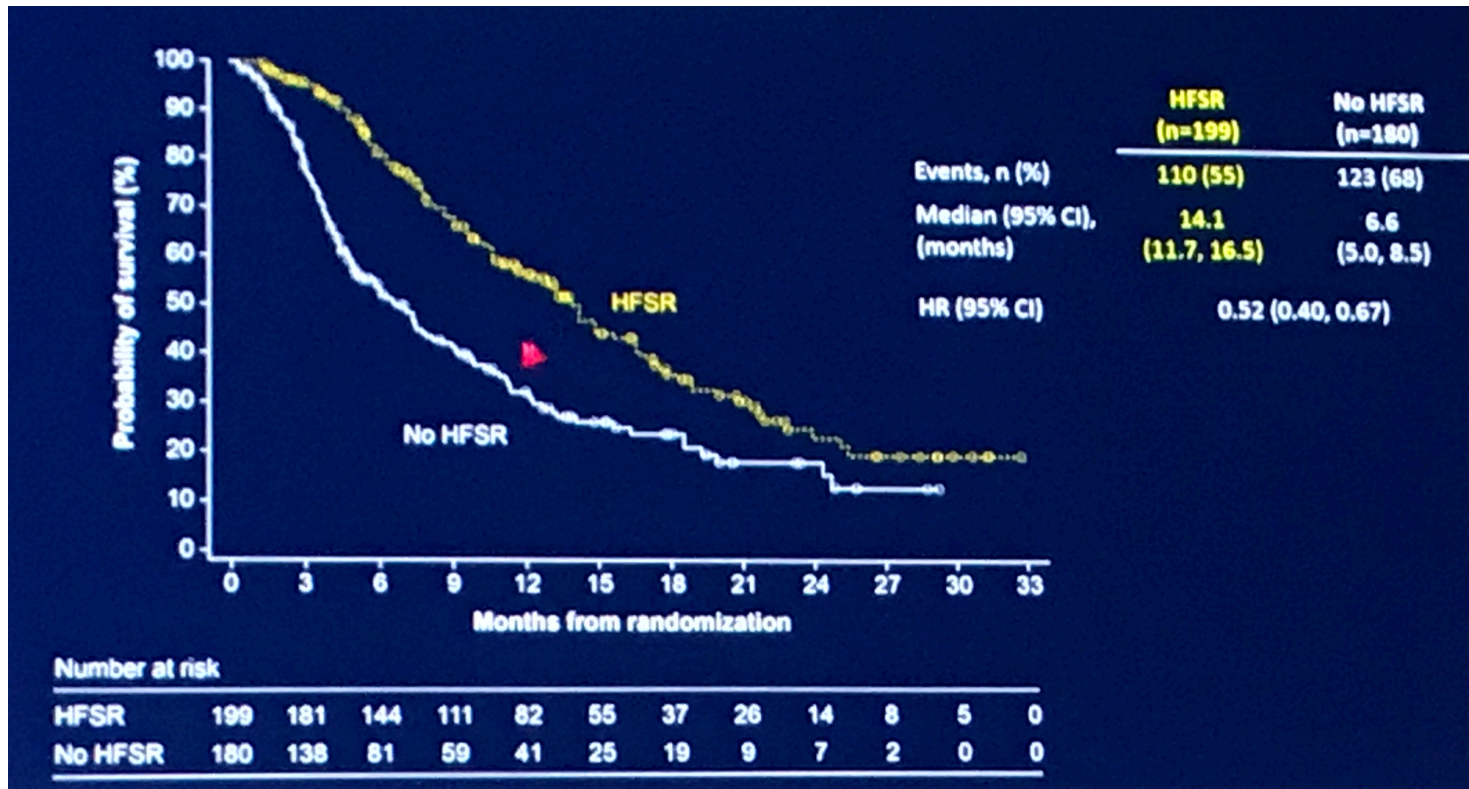
Fatiga

Diarrea

53% pacientes del brazo de REGORAFENIB

- Mediana 14 días (1ª manifestación)

- Mediana 17 días (peor grado)

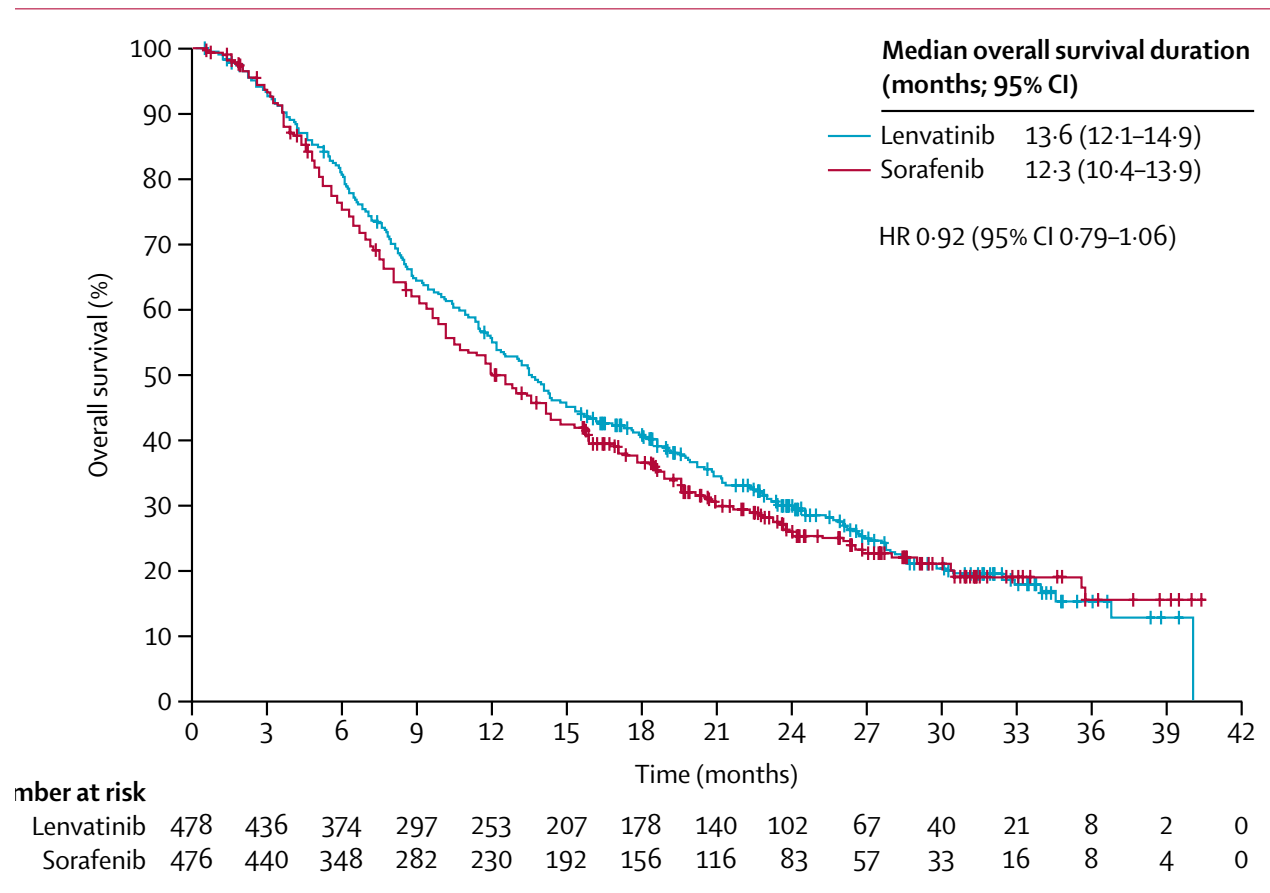




1ª Línea: Lenvatinib vs Sorafenib. Estudio REFLECT

Lenvatinib ha demostrado “no inferioridad” respecto a sorafenib en un ensayo fase III multicéntrico aleatorizado abierto.

Se han excluido pacientes con trombosis portal principal.



Cheng A, et al. ASCO 2017. J Clin Oncol. 2017;35 (suppl; abstr 4001).

Kudo M et al. Lancet 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/>

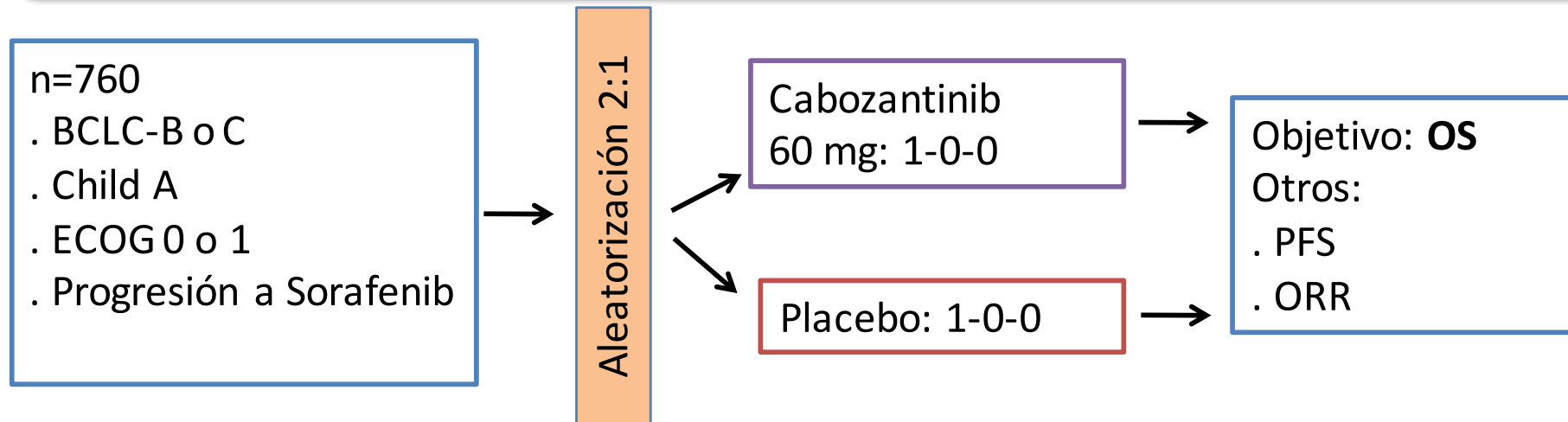


1ª Línea: Lenvatinib vs Sorafenib. Estudio REFLECT

Efectos adversos,	Lenvatinib (n= 476)		Sorafenib (n=475)	
	n (%) cualquier grado	Grado 3-4 (%)	n (%) cualquier grado	Grado 3-4 (%)
Hipertensión	201 (42)	23	144 (30)	14
Diarrea	184 (39)	4	220 (46)	4
Fatiga	141 (30)		119 (25)	
Síndrome mano-pie	128 (27)	3	249 (52)	11
Dolor abdominal	81 (17)		87 (18)	
Aumento de AST	65 (14)	5	80 (17)	8
Rash	46 (10)		76 (16)	
Alopecia	14 (3)		119 (25)	

2ª línea: Cabozantinib vs Placebo. Estudio CELESTIAL

Global phase III RCT doble ciego, cabozantinib vs placebo



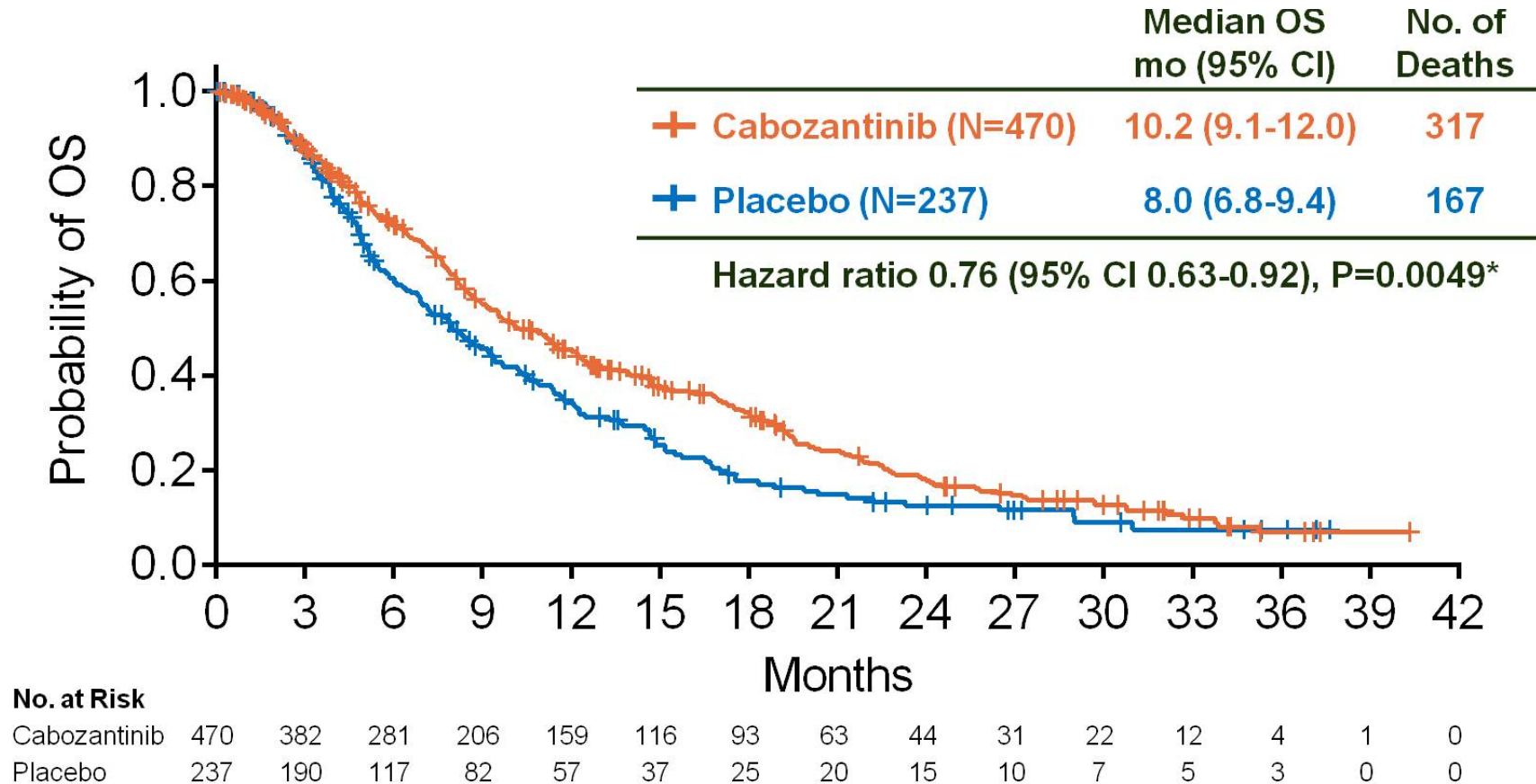
Estudio parado en el 2º análisis interino a la vista de la diferencia en supervivencia

Resultados fase III presentados por Abou-Alfa GK en en ASCO-GI (18-20 Enero 2018): Abstract 207

NCT01908426



2ª línea: Cabozantinib vs Placebo. Estudio CELESTIAL



*Critical p-value ≤ 0.021 for second interim analysis

Resultados fase III presentados por Abou-Alfa GK en en ASCO-GI (18-20 Enero 2018): Abstract 207

NCT01908426

What we needed to do was to release the brakes of the immune system to fight cancer

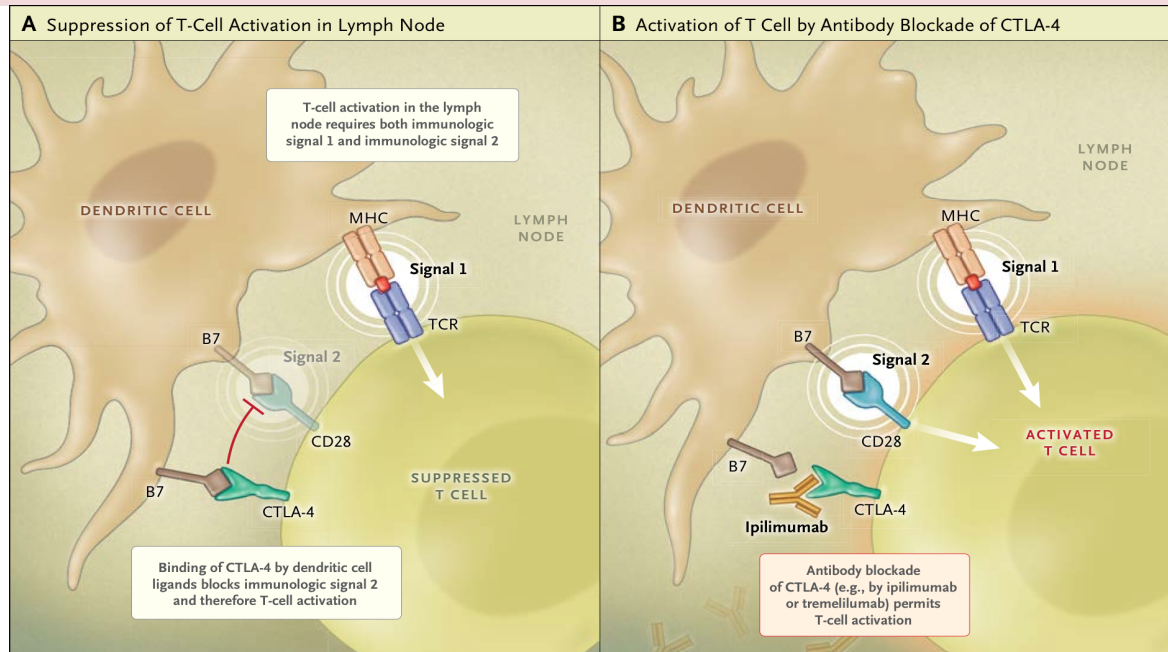


Figure 1. T-cell Activation in the Lymph Node.

Anti PD-1 y HCC:

- Pembrolizumab
- Nivolumab

AntiPD-L1 y HCC:

- Durvalumab
- Atezolizumab
- Avelumab

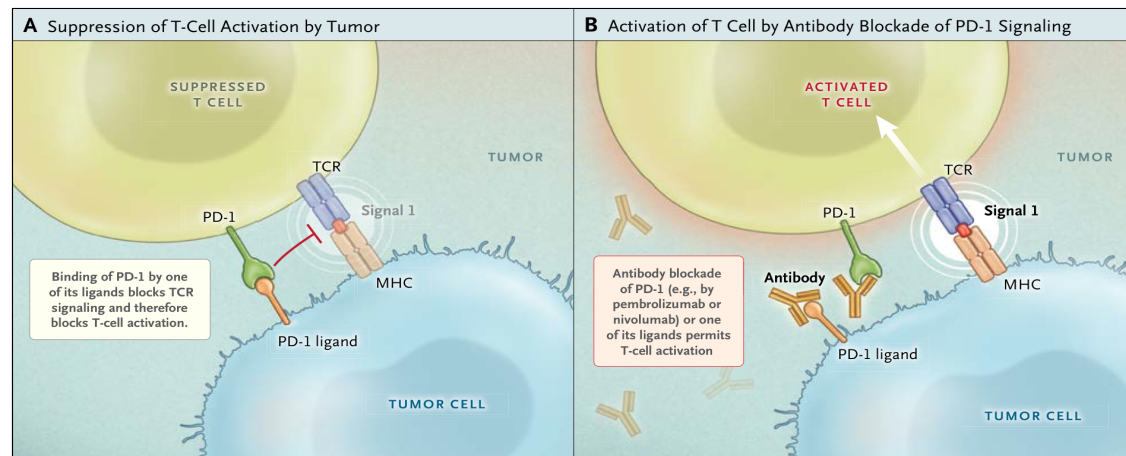


Figure 2. T-cell Activation in Tumor Milieu.

Anti CTLA-4 y HCC:

- Tremelimumab
- Ipilimumab

Inmunoterapia: otros efectos adversos

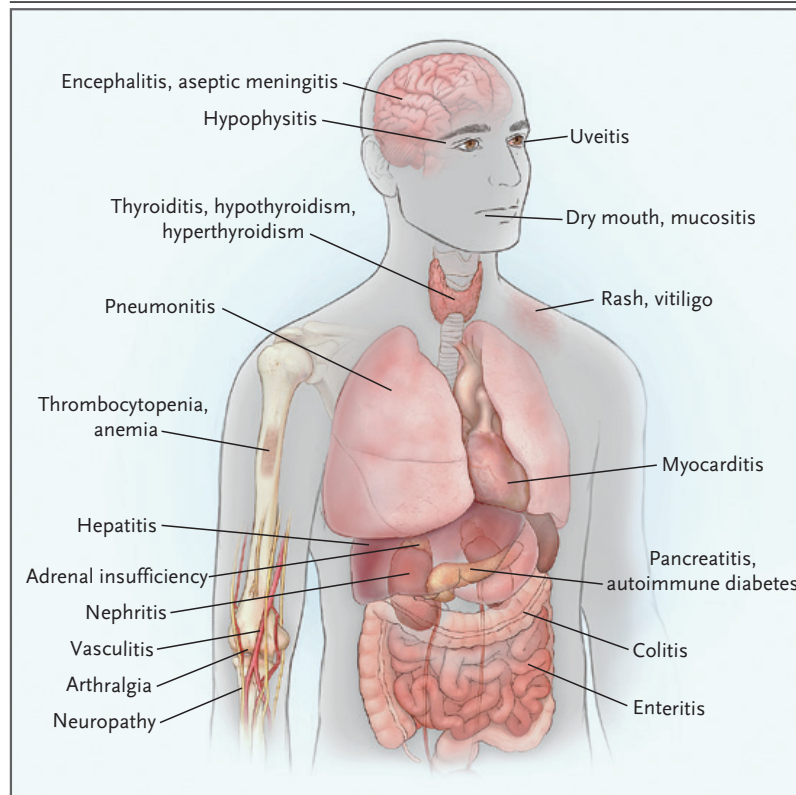
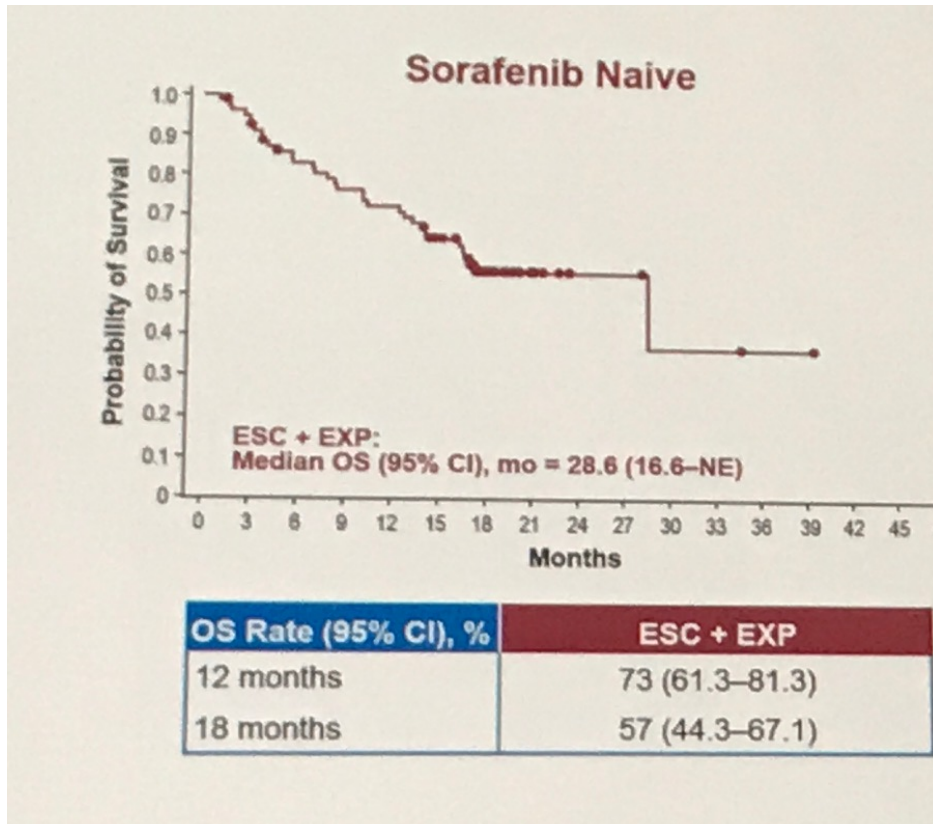


Figure 1. Organs Affected by Immune Checkpoint Blockade.

Immune checkpoint blockade can result in inflammation of any organ. Shown are the most common immune-related adverse events that clinicians encounter in patients treated with immune checkpoint blockade.

1ª línea: sorafenib vs nivolumab CheckMate 459



Resultados del fase I/II:
Pacientes naive: mediana **28.6 meses**

NCT02576509

726 participantes

En fase de reclutamiento

Resultados oct/18 - jun/19



2ª línea: nivolumab vs placebo. CheckMate 040



NCT01658878

Nivolumab aprobado en 2ª línea por la FDA.

Pacientes tratados con Sorafenib:
Supervivencia mediana **15.0 meses**

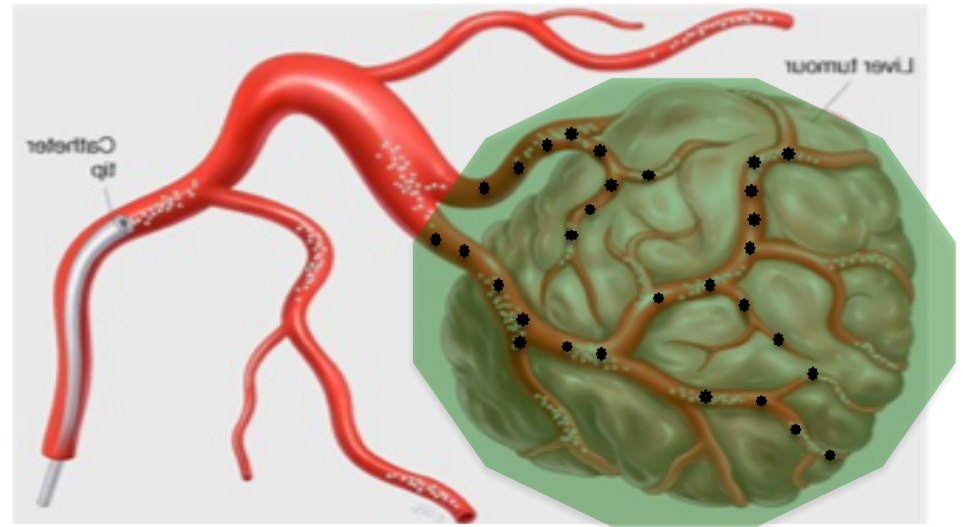
TARE. Radioembolización Y^{90}

Radioembolización: Se inyectan microesferas cargadas con isótopos radiactivos que penetran en el tumor.

Partículas: 25 – 60 μm .

Isótopos utilizados:

I^{131} , Re^{188} , P^{32} , Ho^{166} , Y^{90}



Salem R. J Vasc Interv Radiol 2006; 17:1251–1278

Salem R and Lewandoski MD. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11(6): 604 – e44.



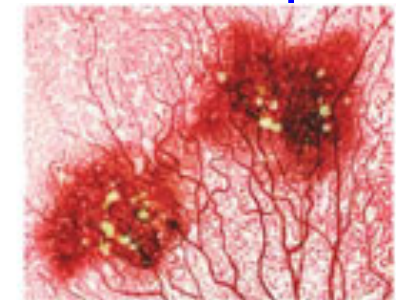
TARE. Radioembolización Y⁹⁰

Emisor β puro: energía muy elevada (0.97 MeV)

Escaso poder de penetración en el tejido
(media 2.5 mm; max 11 mm)

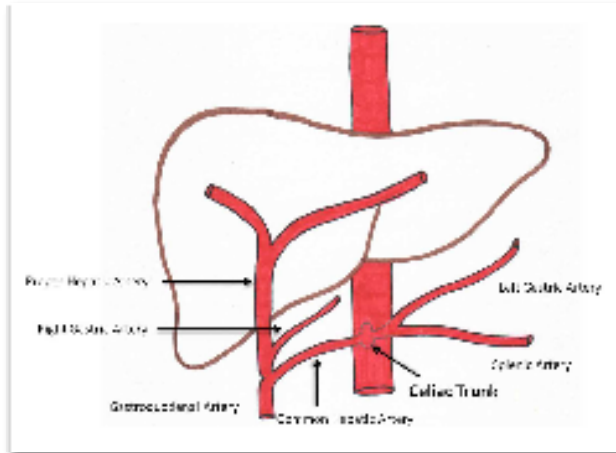
Vida media corta (64,1 horas = 2.67 días)

	TheraSphere®	SIR-Spheres®
Material	Vidrio	Resina
Tamaño	25 μm (20-30)	32,5 μm (20-60)
Radiación	Beta	
Profundidad	2,5 mm	
Semivida	64,1 horas	
Nº partículas por tto:	1.2- 8 millones	Hasta 30 millones



TARE. Radioembolización Y⁹⁰. Consideraciones técnicas

ANGIOGRAFIA MESÉNTERICA PRE-TARE



Buscar las ramas hepáticas accesorias:

AHDacc: segmentos VI-VII y la AHD segmentos V-VIII

Embolizar las colaterales para evitar el paso de Y⁹⁰ a otros territorios: A Gástrica D / I; A Cística; A Supraduodenal; A Frénica; A Renal; A falciforme...

Evaluar el Shunt Pulmonar con MAA-Tc⁹⁹:

Captación fisiológica en tiroides, glándulas salivares, riñones, mucosa gástrica,...

DOSIS MAX TOLERADA 30 Gy sesión / 50 Gy total

* EPOC (50%)





TARE. Radioembolización Y⁹⁰

Series de cohortes.

Salem R et al. Gastroenterology 2010; 138: 52-64.

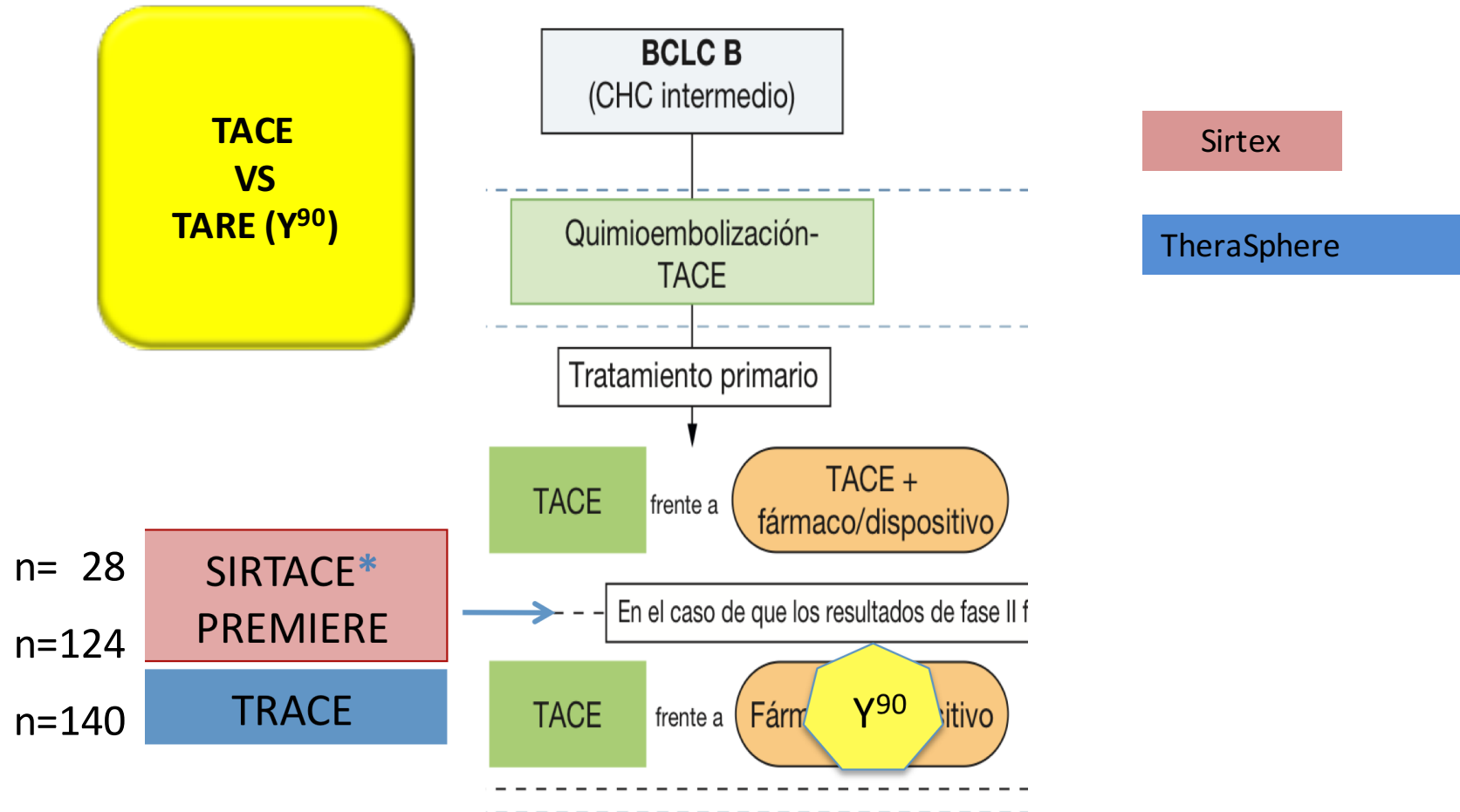
TheraSphere. N=291. Unicéntrico, Prospectivo, Longitudinal. Chicago

Sangro B et al. Hepatology 2011; 54: 868-878.

Sirtex. N=320. Multicéntrico, Retrospectivo, Europeo



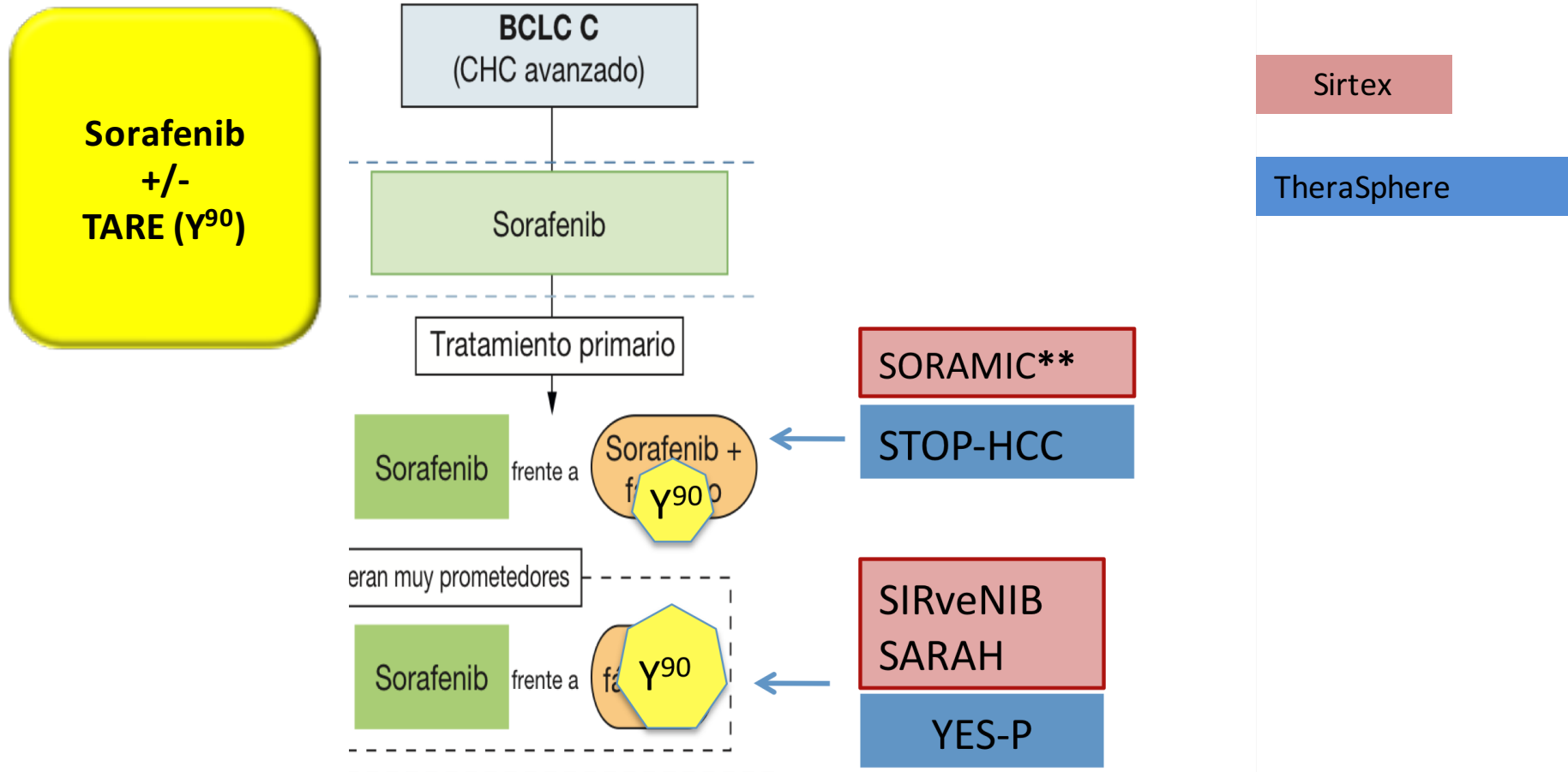
TARE. Radioembolización Y⁹⁰. Estudios en estadio intermedio



Adaptado de Llovet JM et al. J Natl Cancer Inst. 2008; 100(10):698-711.

*Kolligs FT et al. Liver Int 2015; 35 (6): 1715-21. Kulik L. Hepatology 2010;52 (5): 1528-30.

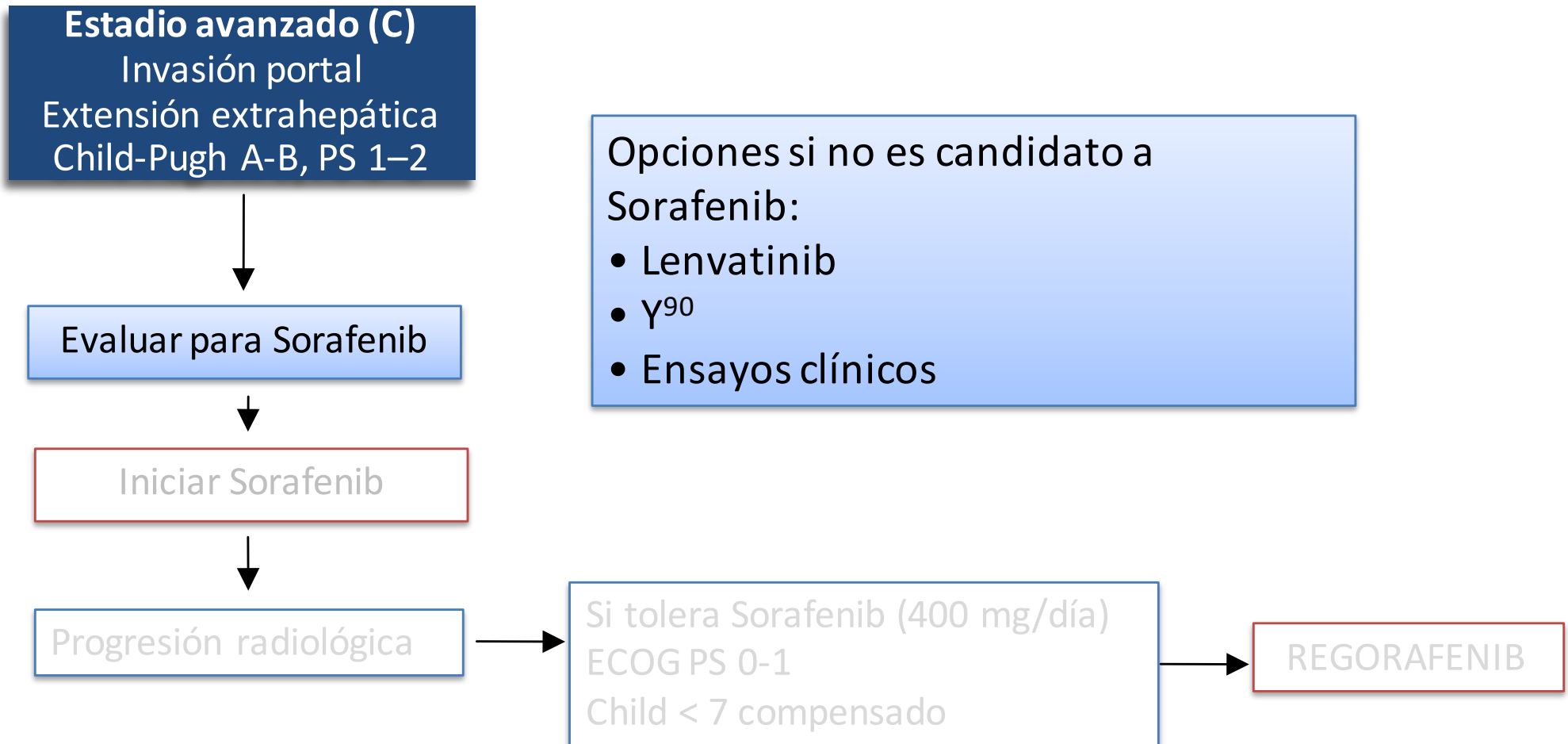
TARE. Radioembolización Y⁹⁰. Estudios en 1ª línea



Adaptado de Llovet JM et al. J Natl Cancer Inst. 2008; 100(10):698-711. ** Ricke J et al. Liver Int 2015; 35 (2): 620-6. www.clinicaltrials.gov

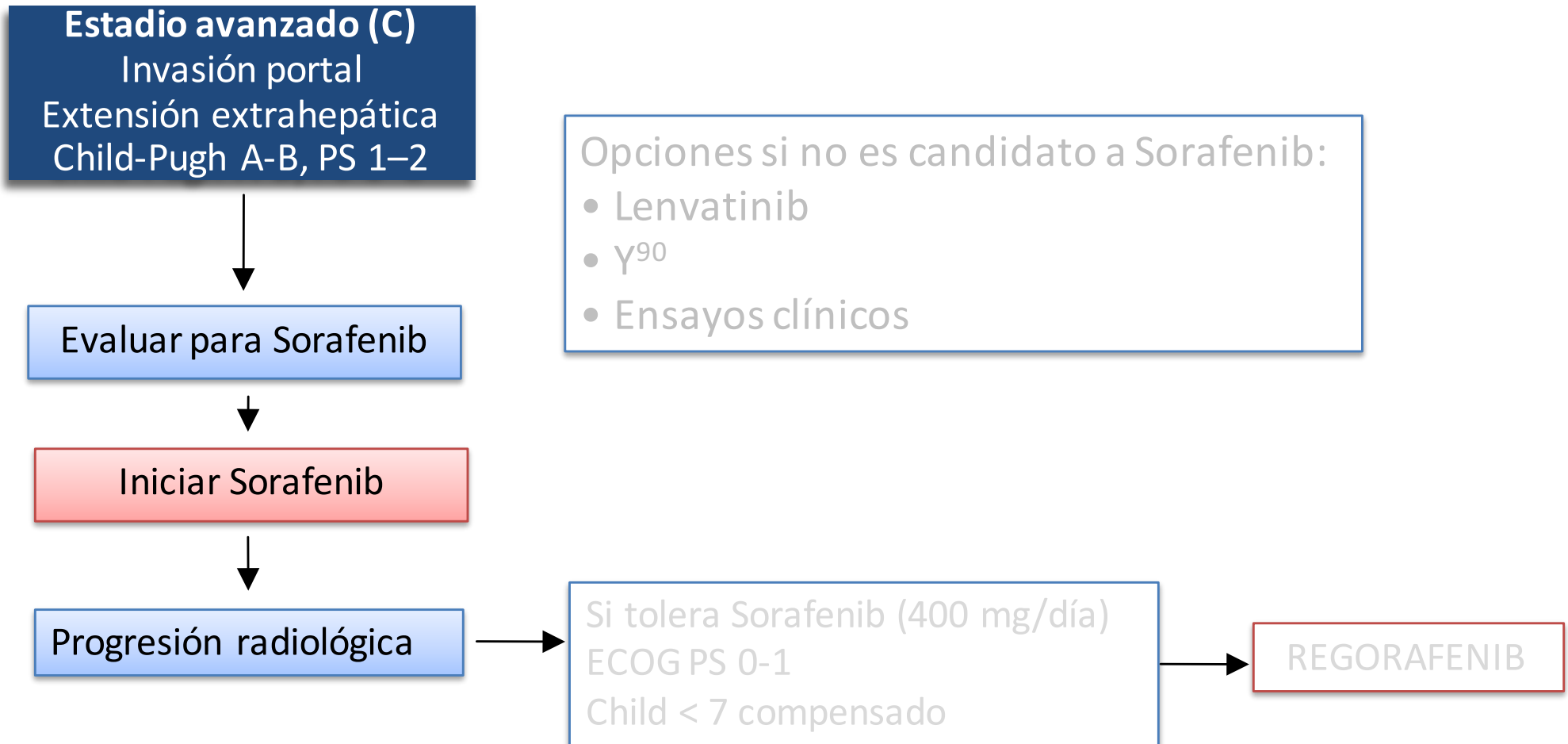


Tratamiento secuencial en carcinoma hepatocelular





Tratamiento secuencial en carcinoma hepatocelular



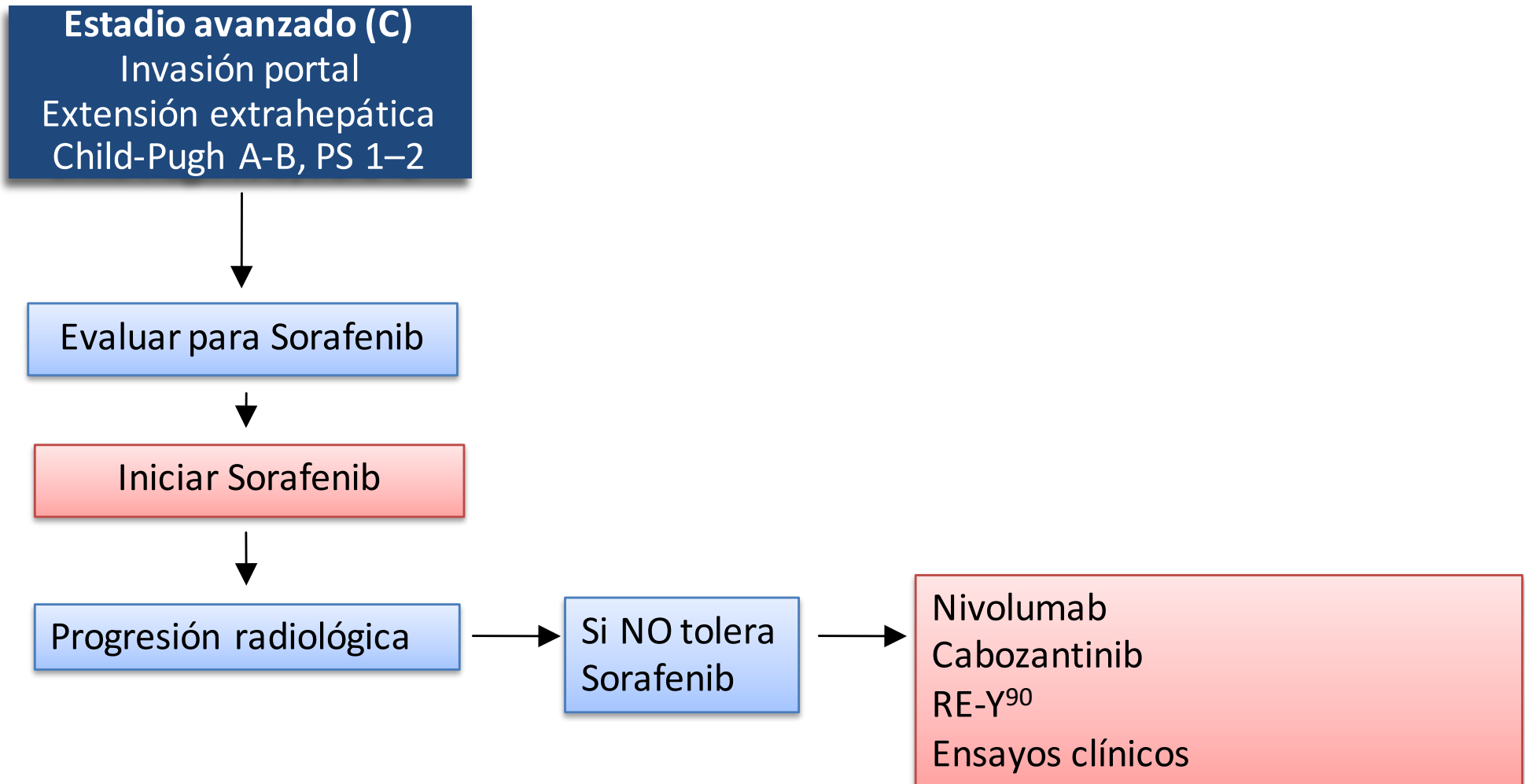


Tratamiento secuencial en carcinoma hepatocelular





Tratamiento secuencial en carcinoma hepatocelular



Opinión Personal M Varela



CONCLUSIONES

El tratamiento secuencial del carcinoma hepatocelular está cambiando la supervivencia de los pacientes.

Resultados positivos en

Sorafenib 1ª línea

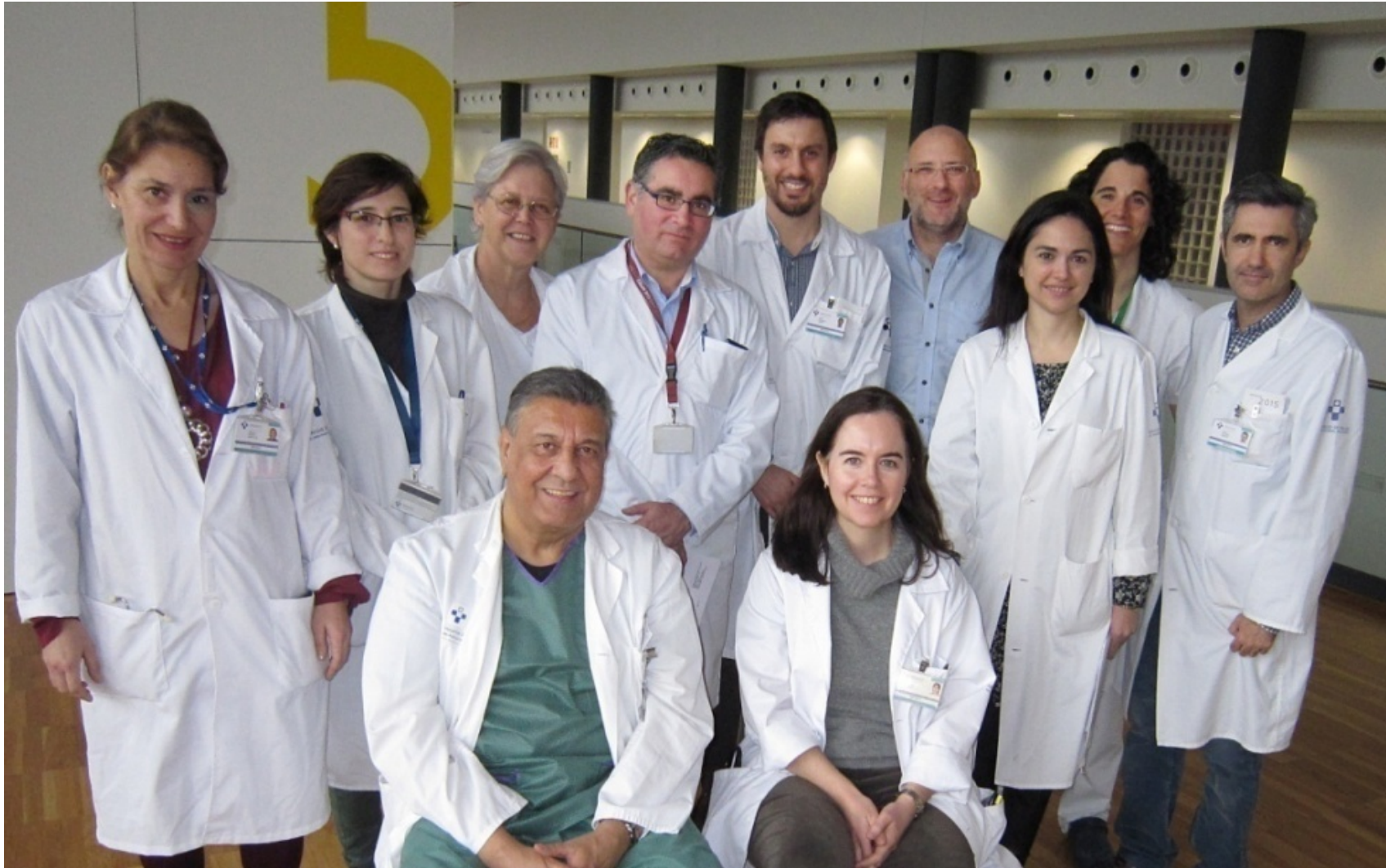
Lenvatinib 1ª línea

Regorafenib 2ª línea

Cabozantinib 2ª línea

Es necesario ver el papel que jugará la radioembolización con Y^{90} y la **inmunoterapia**, especialmente en los pacientes con contraindicaciones o intolerantes a sorafenib.

CHC = manejo multidisciplinar



Grupo de Trabajo de CHC del HUCA. Oviedo

