

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

UAM
Universidad Autónoma
de Madrid

 Universidad
de Alcalá

Asignatura: Hepatocarcinoma

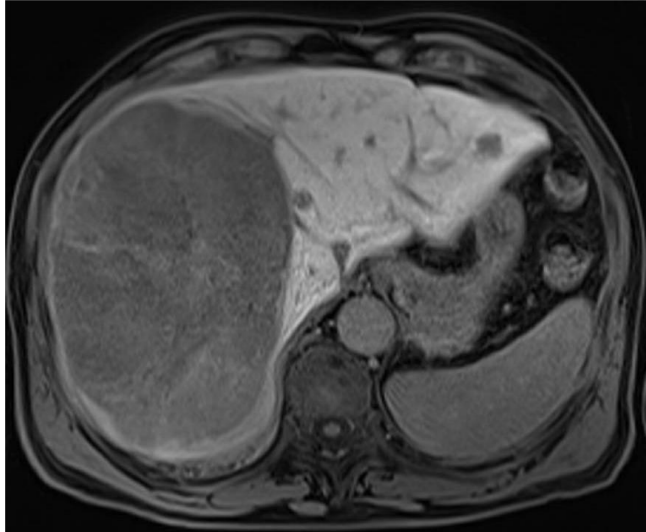
“Tratamiento del hepatocarcinoma en estadio intermedio, TARE y combinaciones”

Delia D’Avola

Clinica Universidad de Navarra

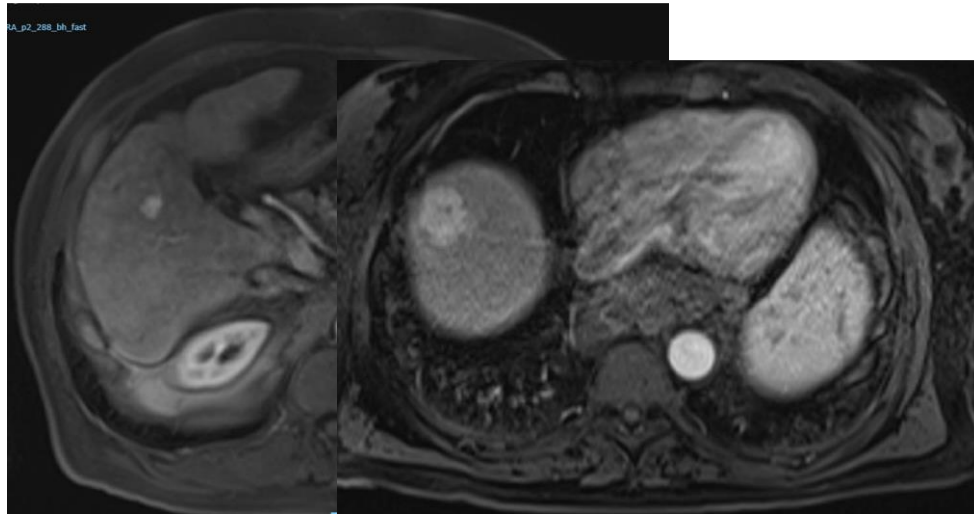
Hepatocarcinoma estadio intermedio

4 nódulos : 18 cm, 1,5 cm
2,2 cm, 1 cm



Inmunoterapia

2 nódulos 3,5 cm, 1,5 cm



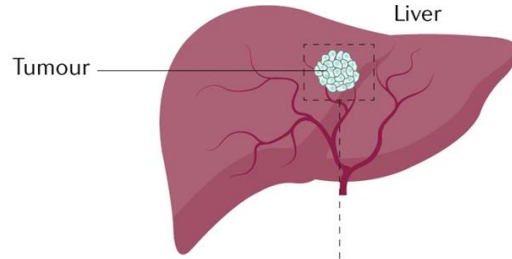
Trasplante

TACE

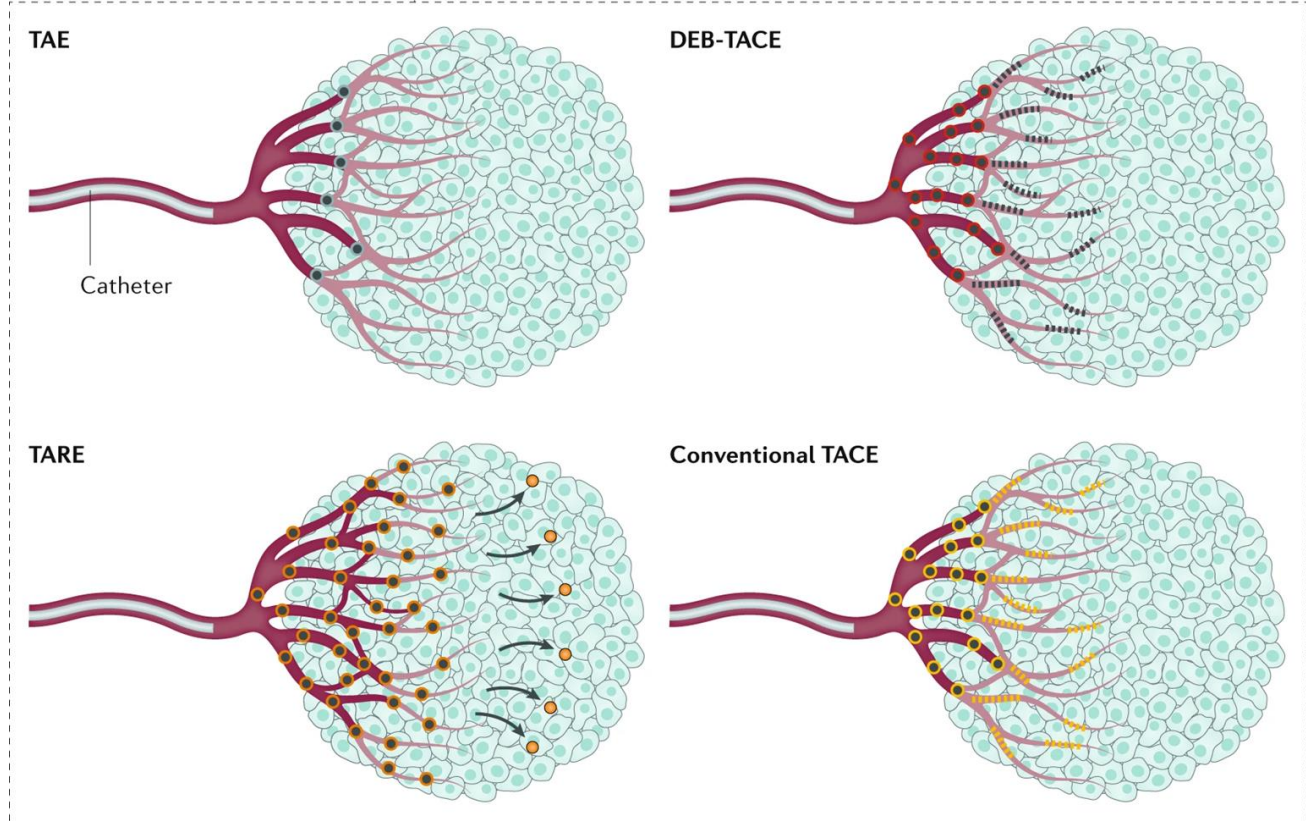
2 nódulos: 4,5 cm
y 2.2 cm



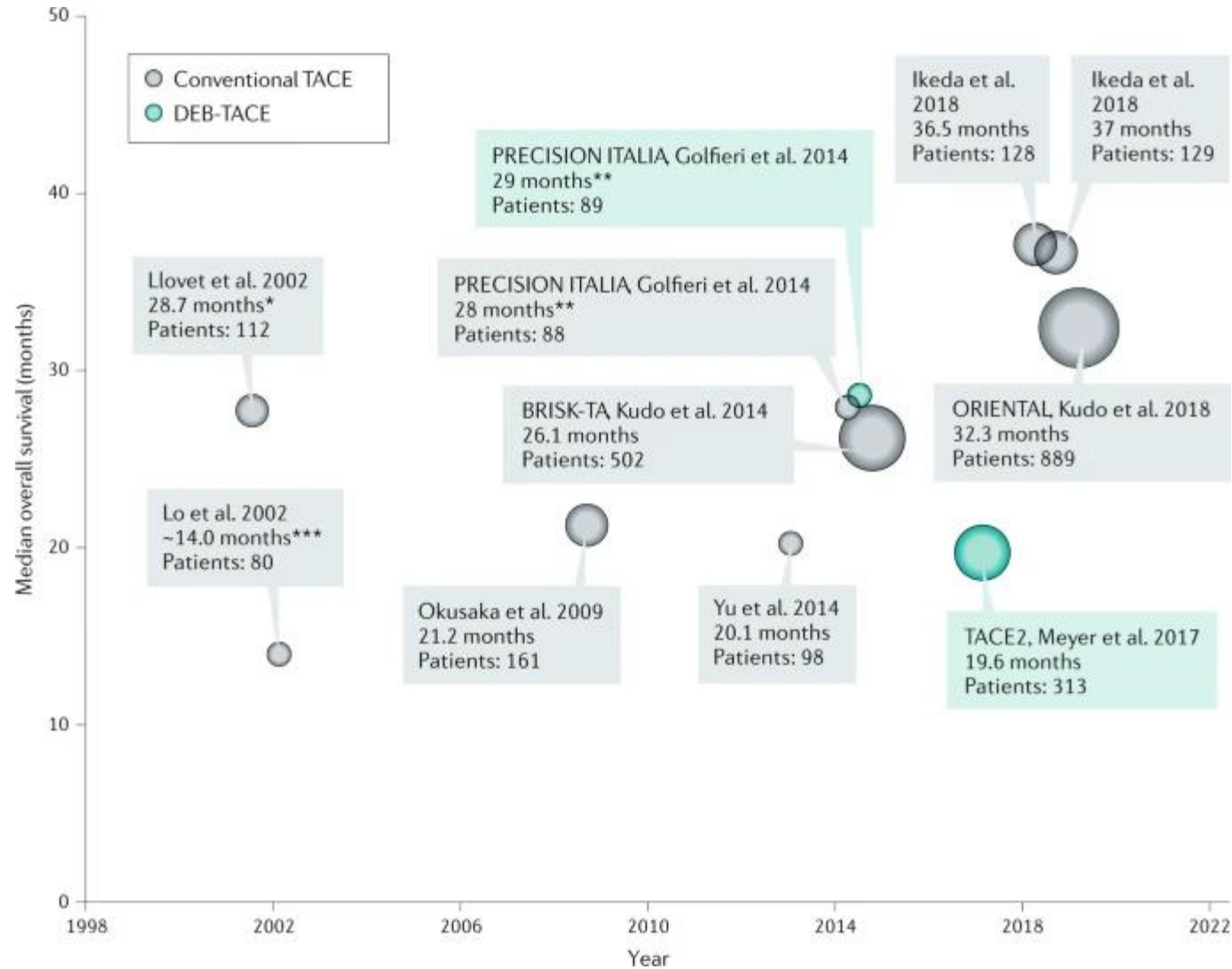
Tratamientos locoregionales



- Sustained drug release
- Bland embolization
- Drug-eluting bead chemoembolization
- β -radiation-emitting spheres
- β -radiation
- Lipiodol-based conventional chemoembolization
- Lipiodol



Clinical trials randomizados con TACE



TACE/TAE

Indicaciones

Tratamiento del HCC en estadio intermedio (enfermedad limitada al hígado, multinodular, asintomática (PS0), Child–Pugh A o B, sin descompensación y en ausencia de invasión vascular o extrahepática).

Contraindicaciones

Gran carga tumoral
(>50% parénquima hepático o nódulos >10cm)



Síndrome post-embolización, riesgo de descompensación, mortalidad precoz

Trombosis portal



Isquémica, riesgo de descompensación

Escasa función hepática



Riesgo de descompensación

Ensayos clínicos de combinación TACE+ Inhibidores de TK

	Post-TACE	Brisk-TA	SPACE	Oriental	TACE-2	TACTICS	STAH
Fase	II	III	II	III	III		III
Brazos	TACE+SOR (n=229) TACE+Placebo (n=227)	TACE+Brivanib (n=249) vs TACE+placebo (n=253)	DEB-TACE+SOR (n=154) vs DEB-TACE+placebo (n=153)	TACE+ornatinib (n=444) vs TACE+placebo (n=444)	TACE+SOR (n=157) vs TACE+Placebo (n=156)	TACE +SOR (n=80) vs TACE (n=86)	SOR(n=170) vs TACE + SOR (n=169)
Diseño	TACE responders->SOR 1-3 meses post	TACE-> brivanib 2-21 días post	SOR-> TACE (3-7 días post)	TACE-> SOR (1-4 semanas post)	SOR->TACE 2-5 semanas post)	SOR 2-3 semanas antes de TACE	TACE->SOR 3-28 días post
OS meses (p)	29,7 vs NR (ns)	26,4 vs 26,1 (ns)	NR (ns)	31,1 vs 32,3 (ns)	21,1 vs 19,7 (ns)	NR 77% vs 65% a 2 años	12,8 vs 10,8 (ns)
TTP (p)	5,4 vs 3,7 (ns)	8,4 vs 4,9 (<0,0001)	5,6 vs 5,5 (ns)	ND	7,9 vs 7,8 (PFS)	26,7 vs 16,4 (0,005)	5,3 vs 3,5 (0,03)

Combinación TACE con inmunoterapia....pendiente de resultados

Ensayo	Tipo	brazos	Pacientes	Criterios de inclusión	Estadio
EMERALD-1 (NCT03778957)	Fase 3, aleatorizado, controlado, doble ciego	A) TACE + Durva + Beva B) TACE + Durva + Placebo C) TACE + Placebo	710	Candidatos a primera TACE	En marcha
CHECKMATE 74W (NCT04340193)	Fase 3, aleatorizado, controlado, doble ciego	A) TACE + Nivo+ Ipi B) TACE + Nivo + Placebo C) TACE + Placebo	765	Candidatos a primera TACE	En marcha
LEAP 012 (NCT04246177)	Fase 3, aleatorizado, controlado, doble ciego	A) TACE + Pembro + Lenvatinib B) TACE + Placebo	950	Candidatos a primera TACE	En marcha
TACE-3 (NCT04268888)	Fase 2/3, aleatorizado, controlado	A) DEB-TACE + Nivo B) DEB-TACE	522	Candidatos a primera TACE	En marcha

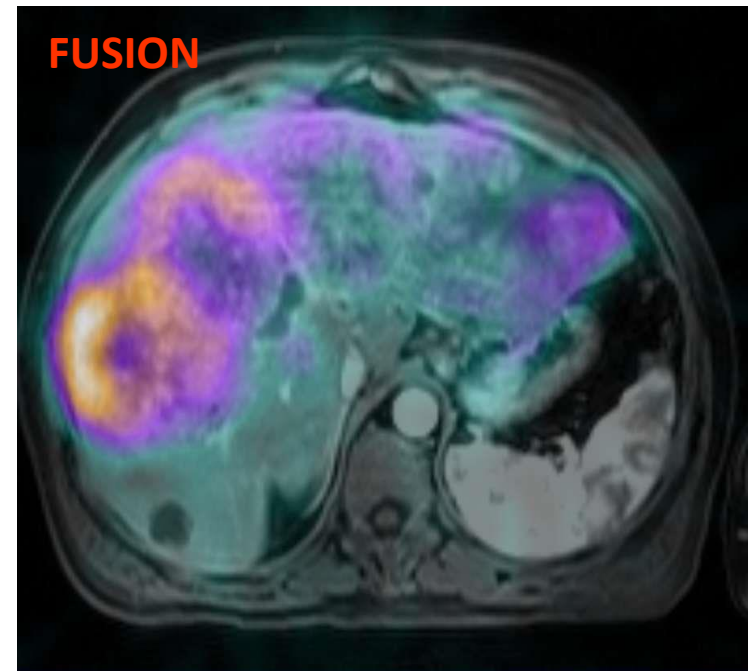
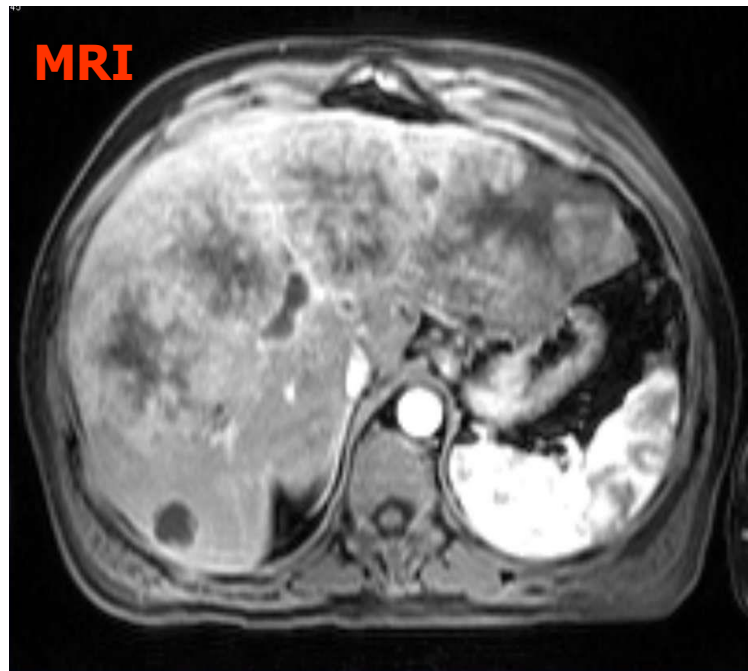
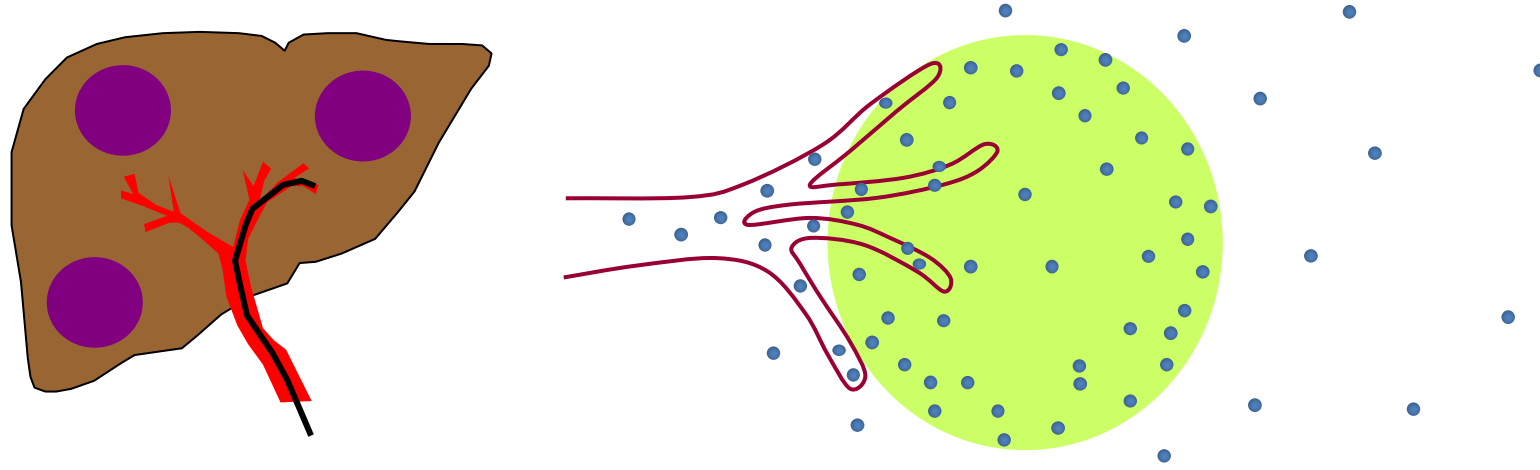
Combinación TACE+Inmunoterapia

Ensayo clínico IMMUTACE

- Fase 2, multicentrico alemán , TACE+Nivolumab
- TACE seguido de nivolumab (2-3 días después de TACE)
- **Endpoints:** Objective Response Rate >55% , secundarios (PFS, OS; QoL)
- Resultados:
 - 49 pacientes tratados con seguimiento de 14 meses.
 - ORR 71%. mPFS 6.14 meses; mOS 28.3 meses .
 - AE grado 3 o superior: 35%

Radioembolización (TARE, SIRT, RE...)

Técnica de irradiación intrarterial mediante inyección de microesferas cargadas con isótopos radioactivos (Yttrio, Holmio)



Indicaciones de la radioembolización

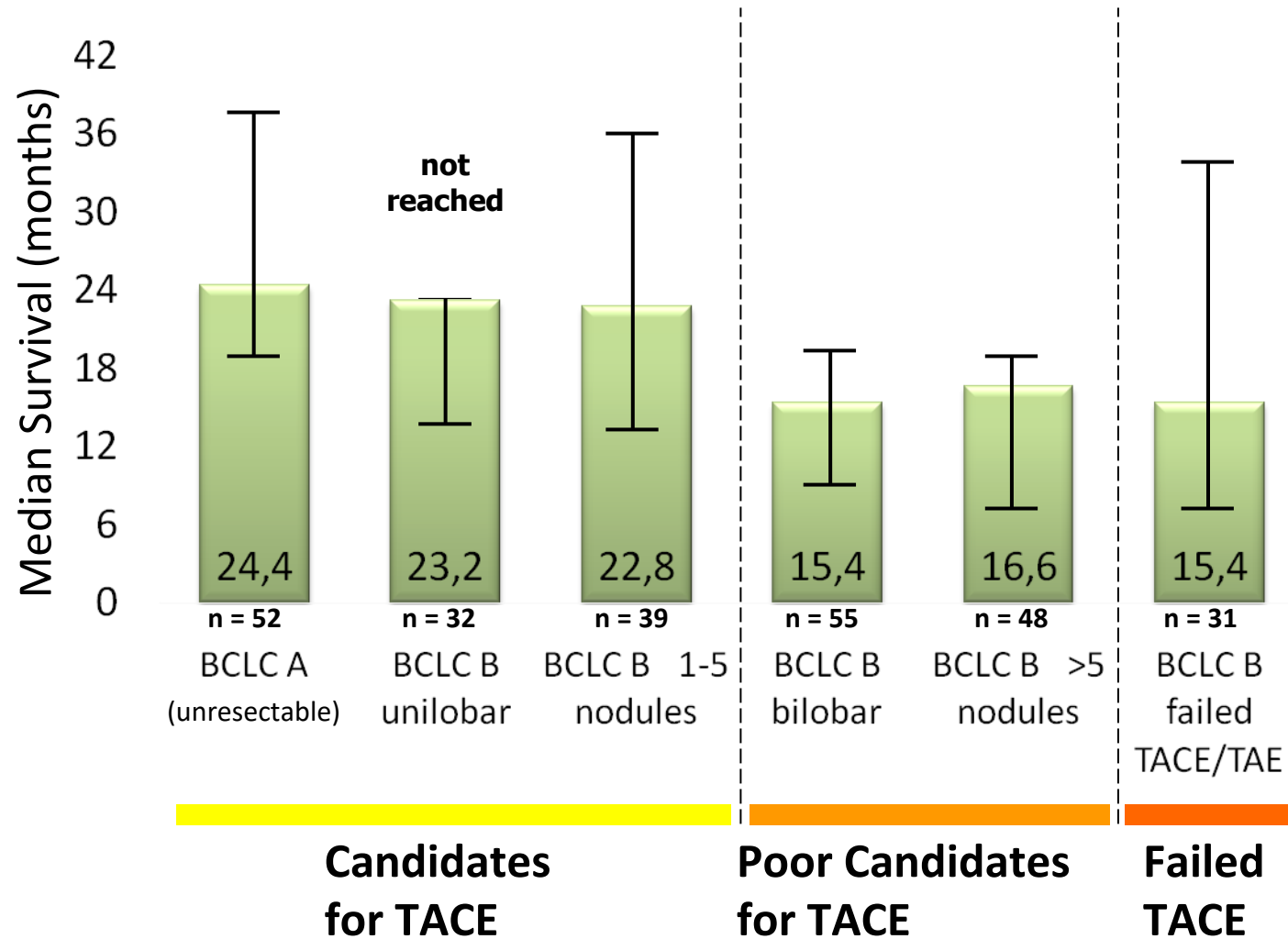
Técnicamente todos los tumores que pueden tratarse con TACE podrían tratarse con TARE...

.....con respecto a la TACE, los efectos terapéuticos de la TARE no se fundamentan en la inducción de una isquemia tumoral

¿Que ventajas/desventajas supone el tratamiento con TARE comparado a TACE o a Sorafenib?

^{90}Y -RE en HCC

Supervivencia según la idoneidad para TACE en la serie ENRY



Radioembolización en HCC

Ensayos clínicos randomizados

TRIAL

Study Design

Endpoint

Country

PREMIERE

N=45



cTACE

RE

E

TTP

USA

SIRTAC

N=28



cTACE

RE

E

HRQoL

Europe

SIRveNIB

N=360



SOR

RE

OS

Asia-Pacific

SARAH

N=400



SOR

RE

OS

France

SORAMIC

N=375



SOR

SOR+RE

OS

Europe

Fase II: BCLC A/B/C

Fase III: BCLC B/C

NCT00956930

NCT00867750

NCT01135056

NCT001482442

NCT01126645

Comparación de TARE vs TACE

Ensayo clínico PREMIERE

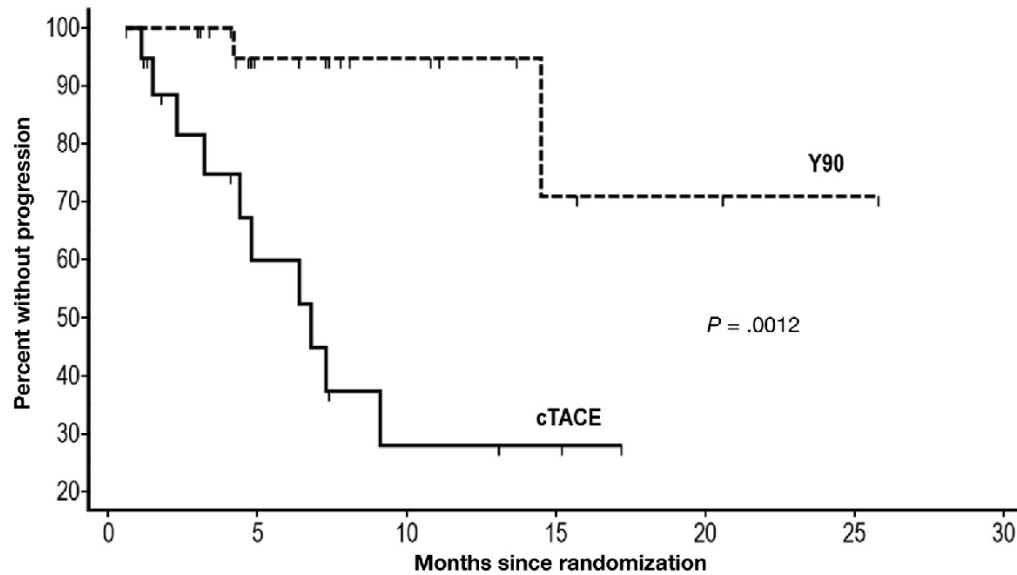
Fase 2, prospectivo, 45 pts , cirrosis >50%, BCLC A y B, multinodular 50%, bilobar 30%

Endpoint: TTP

Seguridad: no diferencias significativas

TTP

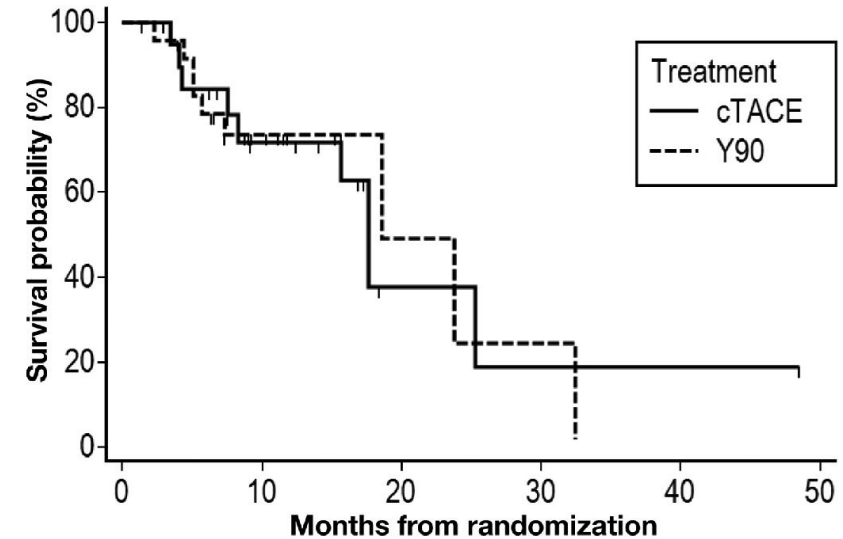
TACE 6.8 m Y90 not reached > 26 m
HR 0.122 (95% CI, 0.027–0.557) p = 0.007



Number at risk	0	5	10	15	20	25	30
Group: cTACE	21	8	3	2	0	0	0
Group: Y90	24	12	7	3	2	1	0

Supervivencia

TACE 17,7 m (95% CI 8,3-nc)
Y90 18,6 (95% CI 7,4-32,5)
p = 0.99



Number at risk	0	10	20	30	40	50
Group: cTACE	21	10	2	1	1	0
Group: Y90	24	9	2	1	0	0

Comparación de TARE vs TACE

Ensayo clínico SIRTACE

Fase 2 prospectivo: 28 pacientes

Endpoints: seguridad, calidad de vida

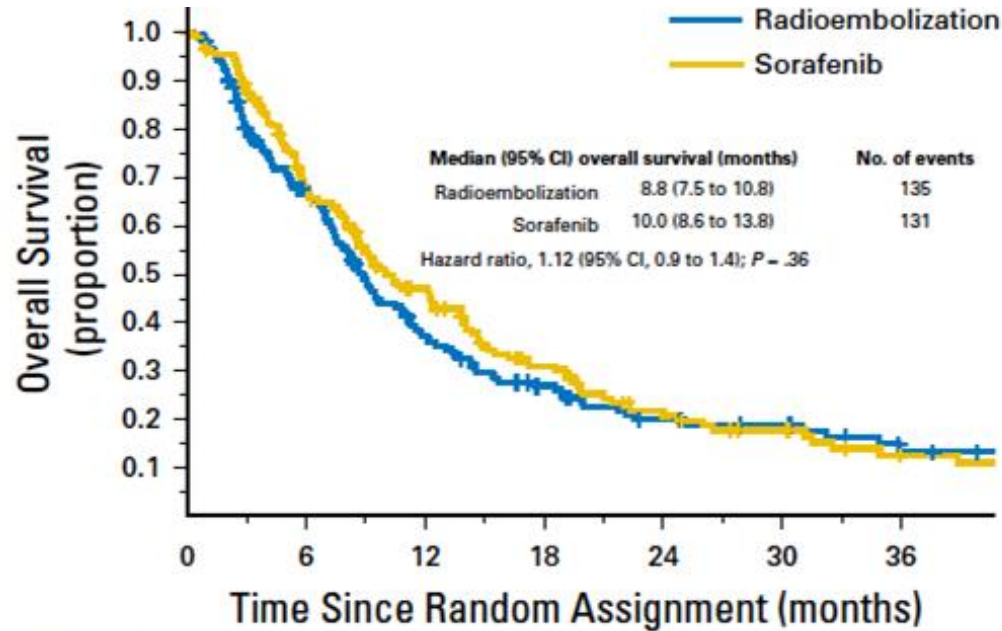
No se hallaron diferencias significativas

	cTACE N=13	Y90 N=15
Edad	66	65
Child A (%)	86	92
BCLC A/B/C (%)	27/53/20	38/38/23
Bilobar (%)	33	29
Multifocal (%)	48	46
ECOG PS = 1 (%)	20	23
AFP ng/dL	2624	636
Eficacia		
Control (CR+PR+SD)	73.3%	76.9%
Superv. Libre Progresion	3.7 m (95% CI: 1.6–11.0)	3.6 m (95% CI: 2.3–6.2)
Superv. al año	66%	46%

Comparación de TARE vs Sorafenib

Ensayo clínicos randomizados

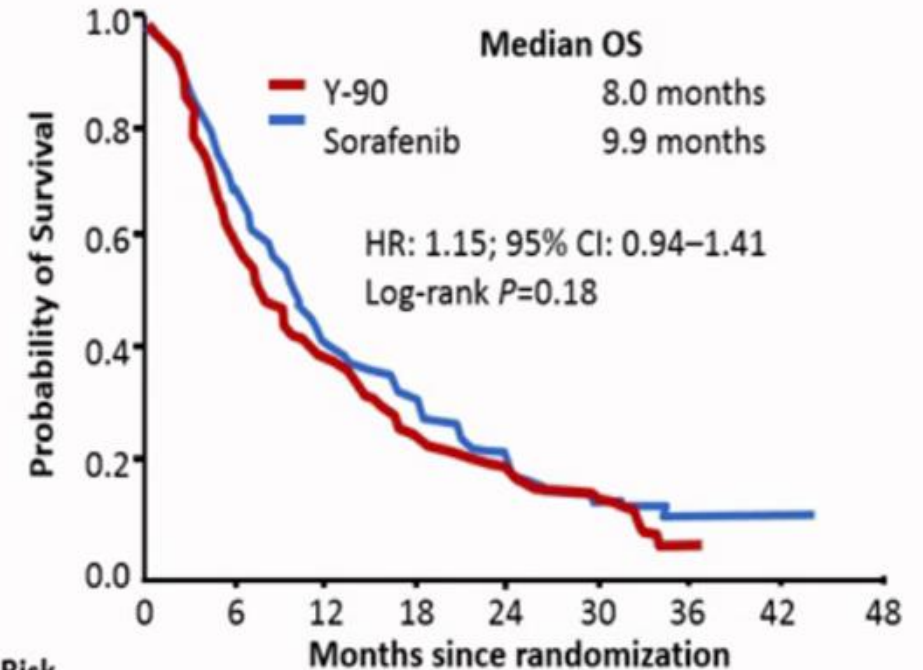
SIRVENIB



No. at risk:

	0	6	12	18	24	30	36
Radioembolization	182	110	55	33	21	17	8
Sorafenib	178	110	68	39	23	16	8

SARAH



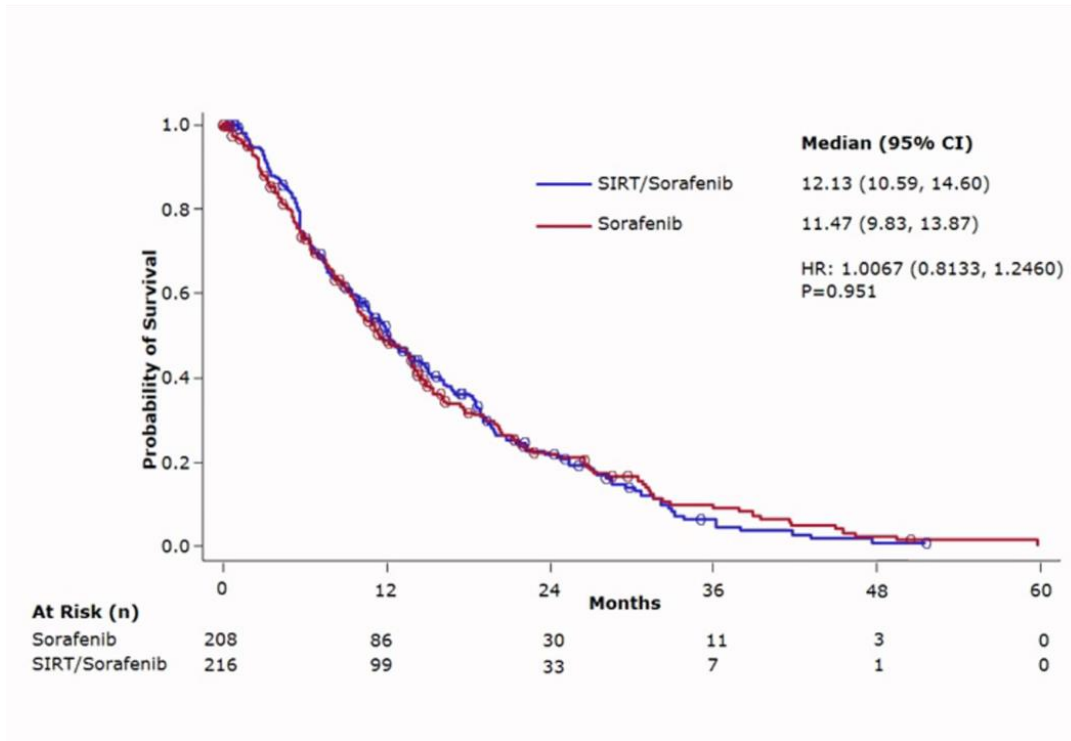
No. at Risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Y-90	237	143	90	49	30	11	2	0	0
Sorafenib	222	153	92	37	28	14	3	1	0

Combinación de TARE con sorafenib

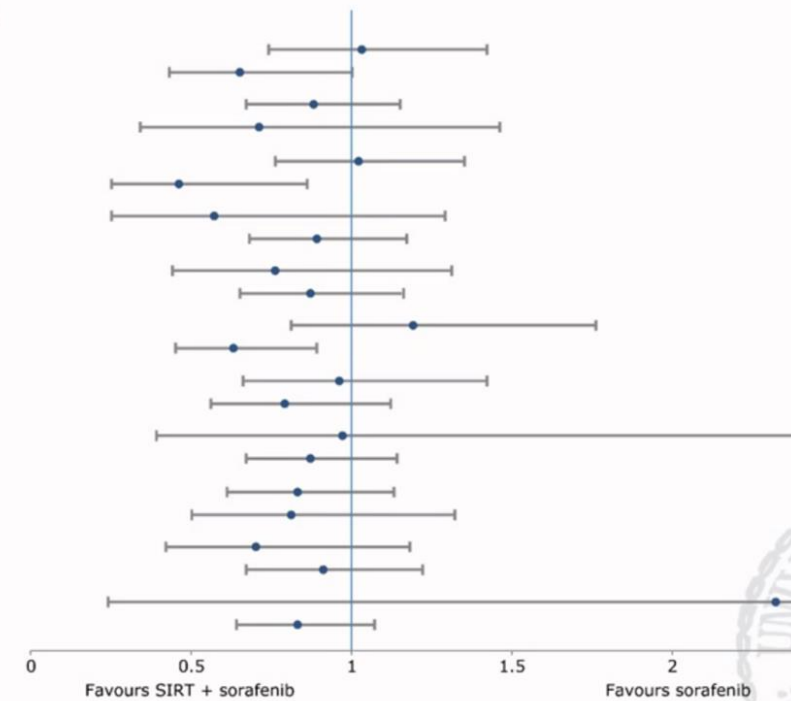
Ensayo clínico SORAMIC

Randomizado
TARE +SOR vs SOR



Intention to Treat
Population

Subgroup	HR (95% CI)	P-Value
Age ≥65	1.03 (0.74-1.42)	0.87
Age <65	0.65 (0.43-1.00)	0.05
Sex Male	0.88 (0.67-1.15)	0.34
Sex Female	0.71 (0.34-1.46)	0.35
Cirrhosis Yes	1.02 (0.76-1.35)	0.91
Cirrhosis No	0.46 (0.25-0.86)	0.02
Hepatitis B Yes	0.57 (0.25-1.29)	0.18
Hepatitis B No	0.89 (0.68-1.17)	0.41
Hepatitis C Yes	0.76 (0.44-1.31)	0.32
Hepatitis C No	0.87 (0.65-1.16)	0.35
Alcohol Aetiology Yes	1.19 (0.81-1.76)	0.37
Alcohol Aetiology No	0.63 (0.45-0.89)	0.012
PVI Yes	0.96 (0.66-1.42)	0.85
PVI No	0.79 (0.56-1.12)	0.19
Child-Pugh B	0.97 (0.39-2.46)	0.95
Child-Pugh A	0.87 (0.67-1.14)	0.32
BCLC C	0.83 (0.61-1.13)	0.23
BCLC A or B	0.81 (0.50-1.32)	0.4
Metastasis Yes	0.70 (0.42-1.18)	0.18
Metastasis No	0.91 (0.67-1.22)	0.52
Liver Dominant Yes	2.32 (0.24-22.78)	0.47
Liver Dominant No	0.83 (0.64-1.07)	0.15



Per Protocol Population

Combinación de TARE *con inmunoterapia*

Ensayo clínicos CA209-678 (Singapur)

Fase 2, no controlado, unicentrico

36 pts con HCC no resecable, Child-Pugh A

- tratados con distintos tipos de tratamientos previos
- BCLC C 67% (MVI 44%, afectación extrahepática 36%)

Respuesta

	RECIST 1.1	mRECIST	iRECIST
Objective response			
Complete response	1 (3%)	4 (11%)	1 (3%)
Partial response	10 (28%)	11 (31%)	12 (33%)
Stable disease	11 (31%)	6 (17%)	11 (31%)
Progressive disease	11 (31%)	11 (31%)	iUPD 3 (8%); iCPD 6 (17%)
Not evaluable	3 (8%)	4 (11%)	3 (8%)
Confirmed objective response (95% CI)	30.6% (16.4-48.1)	41.7% (25.5-59.2)	36.1% (20.8-53.8)
Disease control rate (95% CI)	61.1% (43.5-76.9)	58.3% (40.8-74.5)	66.7% (49.0-81.4)

Table 2: Objective response determined by RECIST 1.1, mRECIST, and iRECIST

Conclusiones

30% de respuestas objetivas

En pacientes sin enf. extrahepática más de 40% de respuestas objetivas

Probablemente Y90 no añade a la inmunoterapia sola en pacientes con enfermedad extrahepática

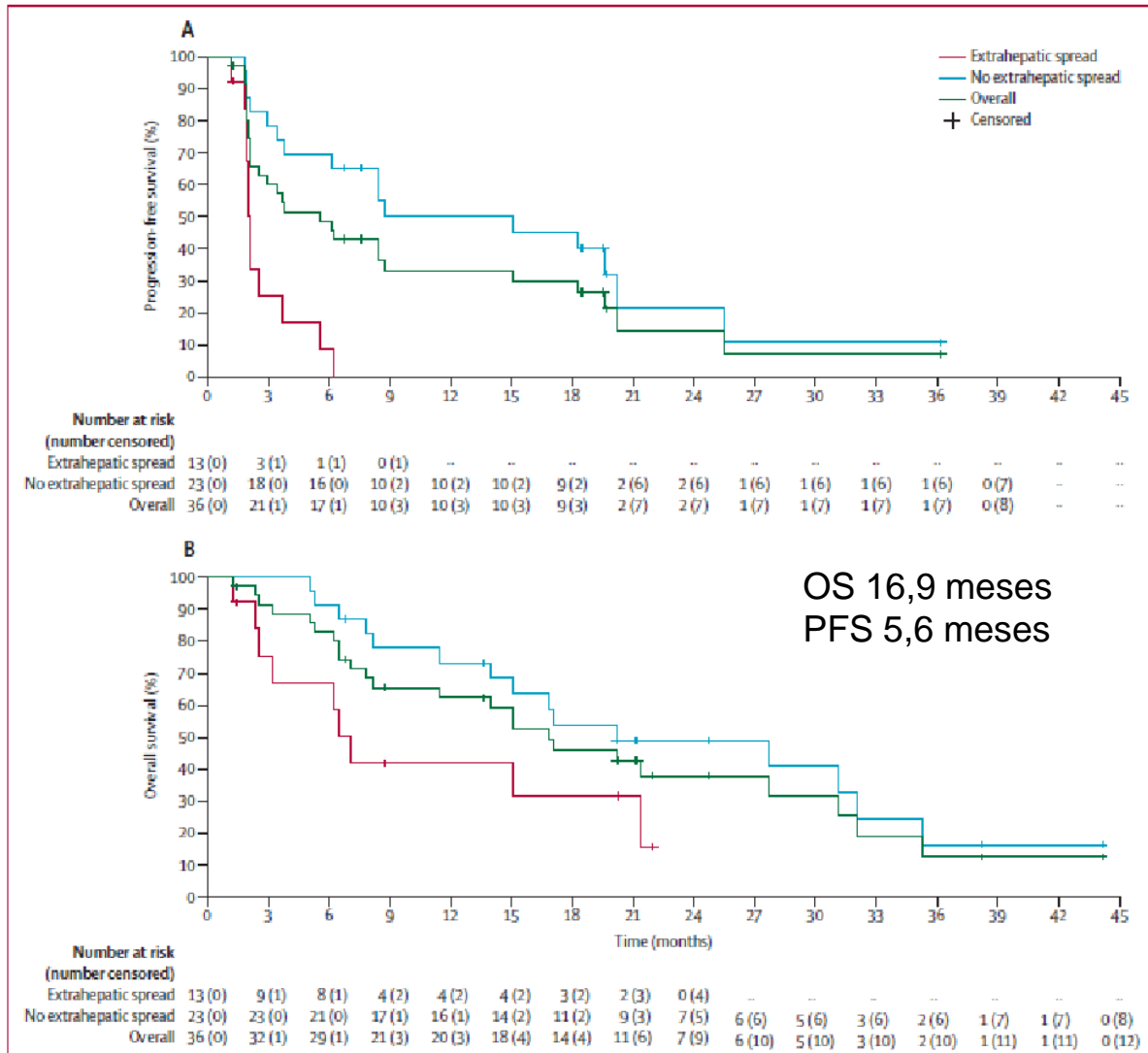
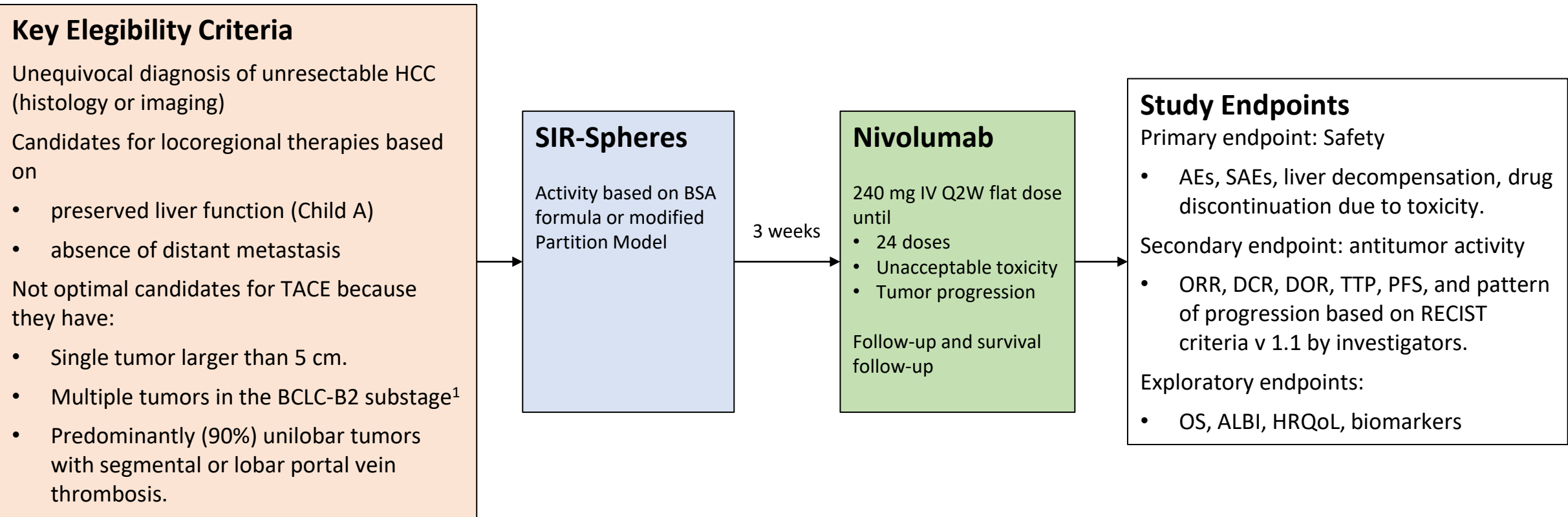


Figure 3: Survival analyses in the per-protocol set (A) Progression-free survival. (B) Overall survival.

Combinación de TARE *con inmunoterapia*

Ensayo clínicos NASIR-HCC (CA209-992)

Multicenter phase 2 clinical trial conducted in nine academic hospitals in Spain



(1) Bolondi et al. Sem Liver Dis 2012

Combinación de TARE *con inmunoterapia*

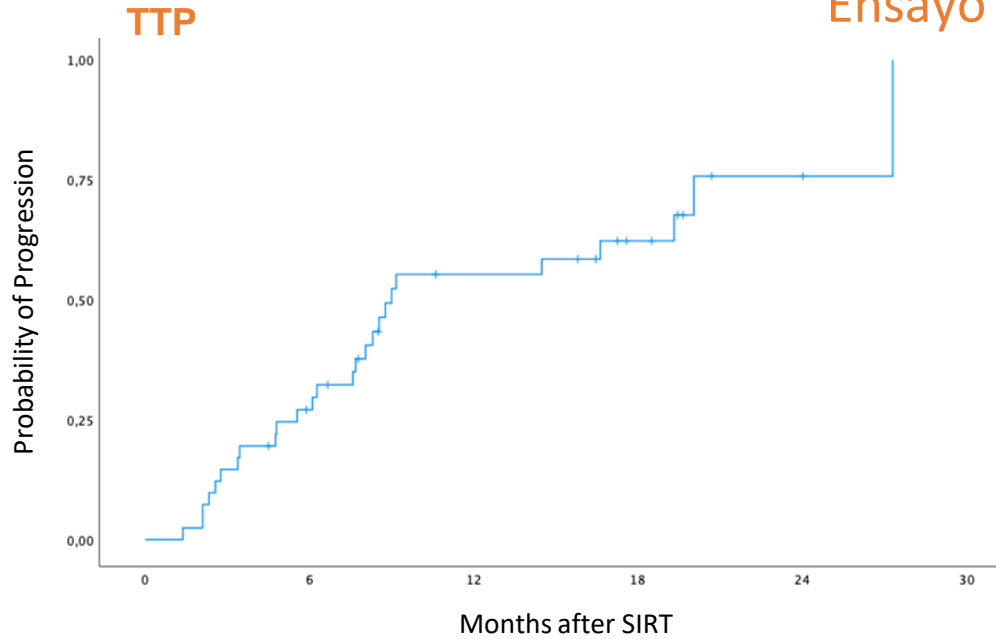
Ensayo clínicos NASIR-HCC (CA209-992)

Baseline Characteristics

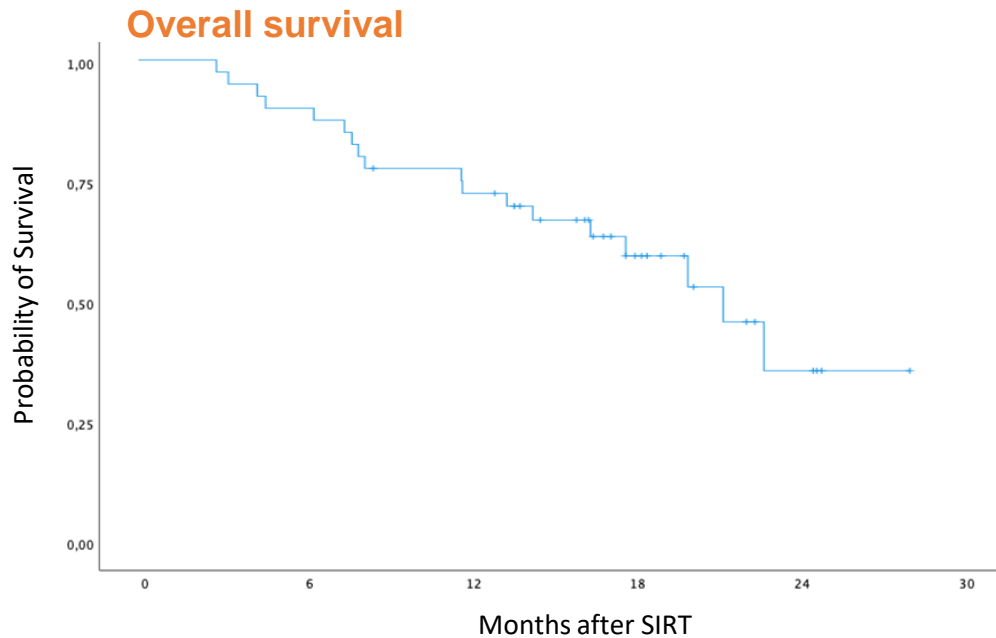
		All patients	BCLC-B2 & Large	Unilobar PVI
Number of patients		42	31	11
Age in years, median (range)		65 (49-79)	65 (49-79)	65 (55-75)
Males, n (%)		36 (85.7)	27 (87.1)	9 (81.8)
Etiology, n (%)	Uninfected	32 (76.2)	25 (80.6)	7 (63.6)
	HCV	9 (21.4)	5 (16.1)	4 (36.4)
	HBV	1 (2.4)	1 (3.2)	0
Prior therapies, n (%)	Resection	7 (16.7)	5 (16.1)	2 (18.2)
	Ablation	6 (14.3)	5 (16.1)	1 (9.1)
	TACE	9 (21.4)	9 (29.0)	0
	Sorafenib	5 (11.9)	4 (12.9)	1 (9.1)
Child-Pugh score, n (%)	5	36 (85.7)	27 (87.1)	9 (81.8)
	6	6 (14.3)	4 (12.9)	2 (18.2)
ALBI grade, n (%)	1	22 (52.4)	18 (58.1)	4 (36.4)
	2	20 (47.6)	13 (41.9)	7 (63.6)
NLR, median (range)		2.69 (0.92 – 7.22)	2.61 (0.92 – 7.22)	3.38 (1.19 – 6.16)

Combinación de TARE *con inmunoterapia*

Ensayo clínicos NASIR-HCC (CA209-992)



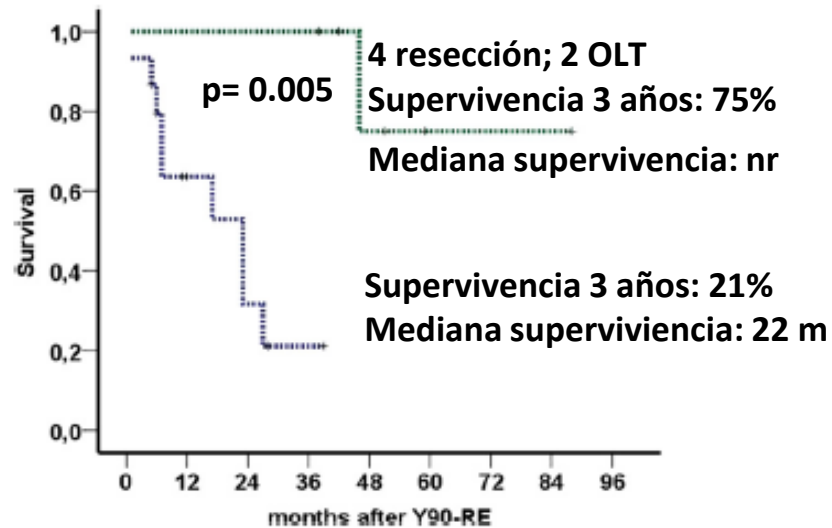
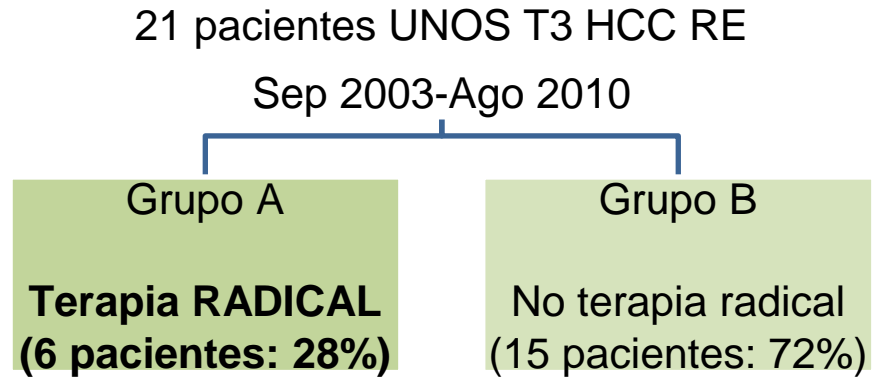
Time to Progression	All patients	BCLC-B2 & Large	Unilobar PVI
Median, mo	9.0	14.48	4.79
95% CI	7.84-10.15	3.6-25.37	0.79-8.80



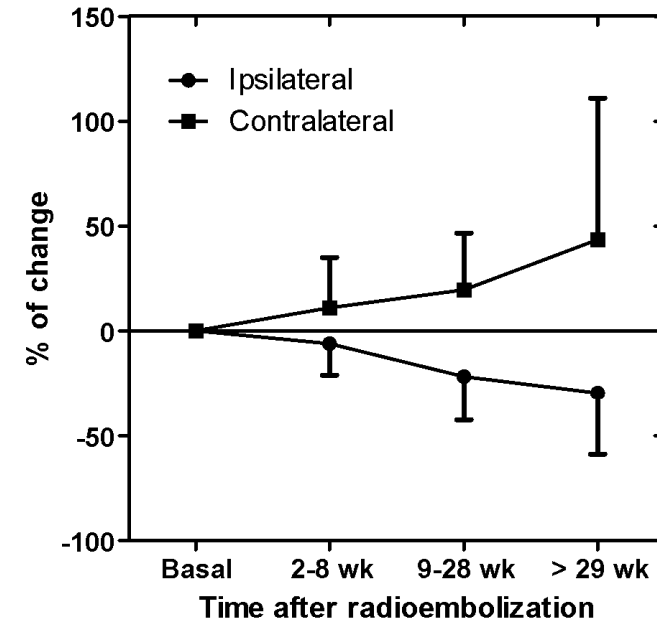
Overall Survival	All patients	BCLC-B2 & Large	Unilobar PVI
Median, mo	20.69	20.68	NE
95% CI	17.38-24.01	17.52-23.86	NE
12-month	73.7%	80.6%	54.5%
18-month	61.3%	64.1%	54.5%

TARE como tratamiento del HCC en situaciones específicas

Bridging y Down-staging



Cambios de volúmenes en 82 pacientes (50% cirróticos) tratados con 90Y-RE lobar o sublobar



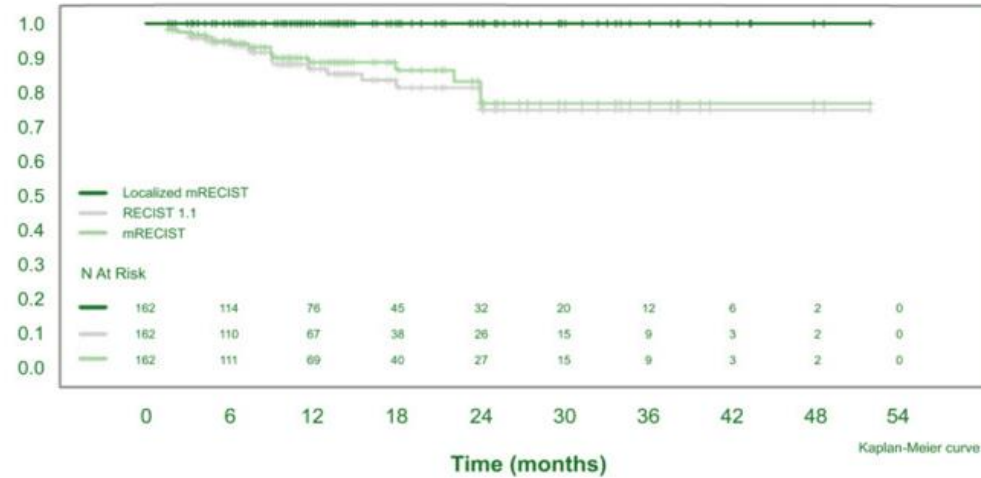
TARE como tratamiento del HCC en situaciones específicas

Tumores solitarios- Estudio LEGACY

Estudio retrospectivo, multicéntrico, no controlado.

162 pacientes con HCC solitario hasta 8 cm, sin invasión vascular, Child-Pugh A, ECOG 0-1, naïve.

TTP

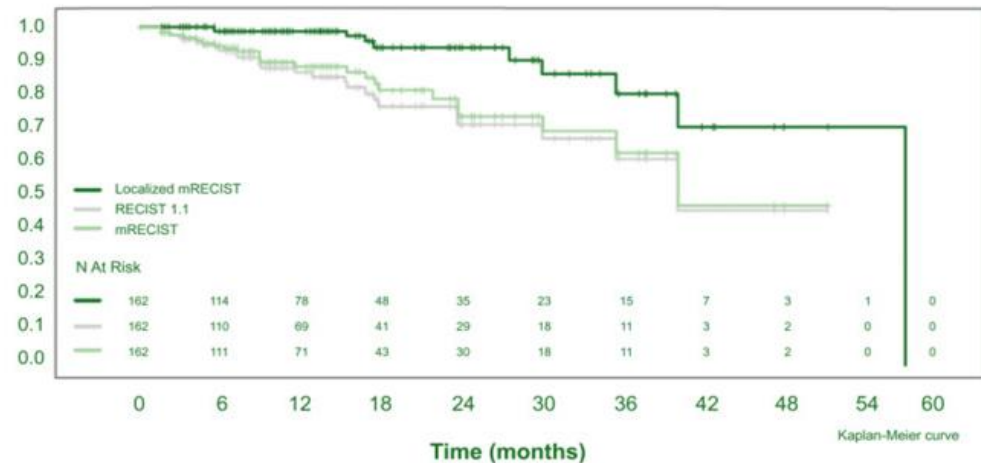


>80% de los pacientes no presentaron progresión 2 años después del tratamiento con una tasa de respuesta local del 100%

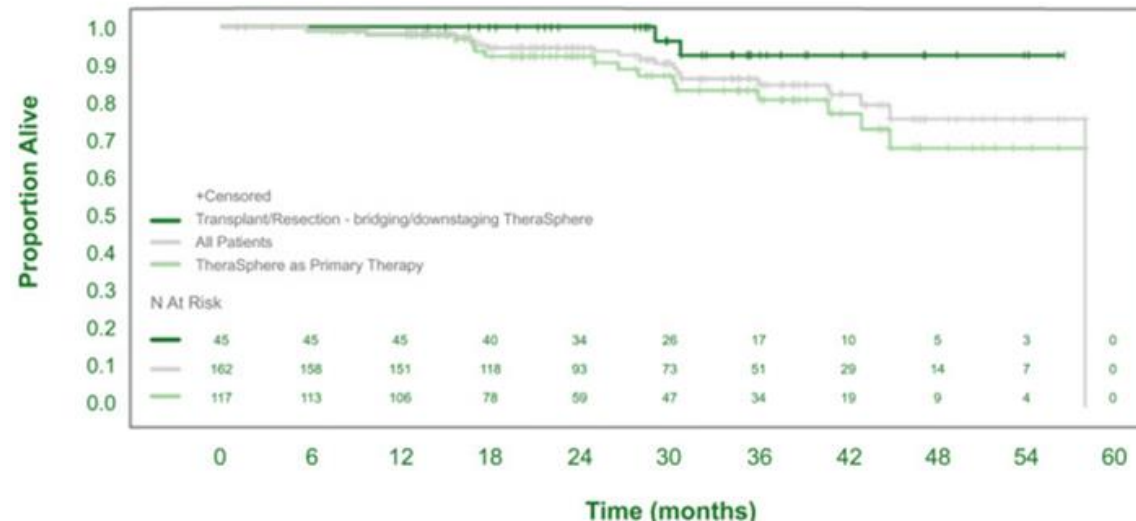
Mediana de tiempo libre de progresión (PFS): 40 meses (mRECIST and RECIST)

Los 45 pacientes que recibieron resección o trasplante tuvieron una supervivencia a 2 y 3 años del 100% y 92% respectivamente

PFS



OS



TARE como tratamiento del HCC en situaciones específicas

HCC localmente avanzado con o sin invasión vascular- Estudio Dosis-Sphere 01

Ensayo clínico randomizado multicentrico, francés, dosimetría personalizada vs dosimetría estándar.

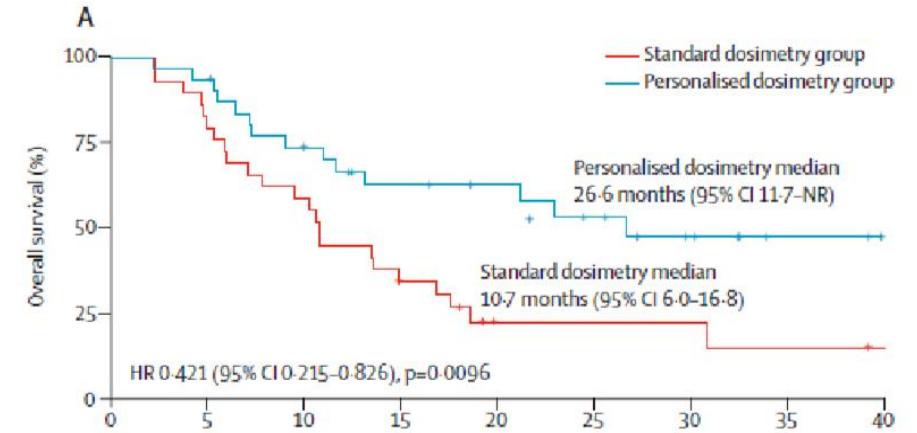
60 pts, Child Pugh A, con HCC > / = 7 cm, 50% multinodular,

70% con invasión vascular, sin enfermedad extrahepática, ECOG 0-1, con captación óptima de MAA

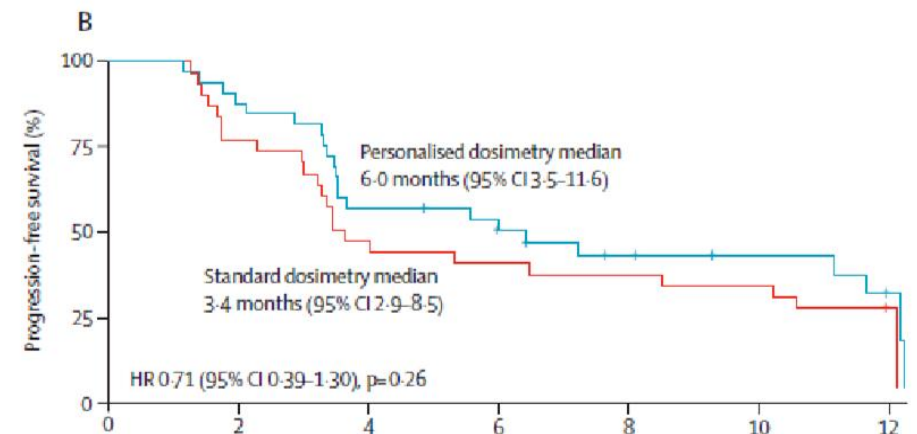
En pacientes con invasión vascular mOS 22 meses vs 9 meses

El 36% de los pacientes tratados con dosimetría personalizada vs el 4% de dosimetría estándar llegó a cirugía radical

El 44% de los pacientes con invasión portal tratados con dosimetría personalizada llegó a operarse vs 0% del grupo de dosimetría estándar



Number at risk (number censored)	0	5	10	15	20	25	30	35	40
Standard dosimetry group	29 (0)	23 (0)	17 (0)	9 (1)	3 (4)	3 (4)	3 (4)	2 (4)	1 (5)
Personalised dosimetry group	31 (0)	29 (0)	21 (2)	16 (4)	14 (6)	10 (8)	6 (11)	2 (15)	0 (17)



Number at risk (number censored)	0	2	4	6	8	10	12
Standard dosimetry group	29 (0)	22 (0)	13 (0)	11 (0)	10 (0)	9 (0)	1 (6)
Personalised dosimetry group	31 (0)	27 (0)	17 (0)	15 (1)	9 (4)	7 (6)	2 (9)

Take home messages



- La TACE es un tratamiento capaz de mejorar la supervivencia en pacientes con HCC de estadio precoz e intermedio.
- Los TKI no añaden beneficios significativos a la TACE sola .
- La combinación de TACE con inmunoterapia parece segura, pendientes más resultados de eficacia.
- La TARE logra un buen control local de la enfermedad en tumores únicos y puede ofrecer una oportunidad como tratamiento de downstaging o bridging para acceder a cirugía o a trasplante
- La TARE también puede aplicarse como alternativa a la TACE en pacientes que no son buenos candidatos a TACE o con tumores avanzados que presenten contraindicación a la inmunoterapia (guías ESMO)
- La combinación TARE+TKI no añade beneficio a los TKI solos
- La combinación de TARE con inmunoterapia es segura y debe estudiarse su beneficio en estudio randomizados.

Gracias por vuestra atención!



MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

UAM
Universidad Autónoma
de Madrid

 Universidad
de Alcalá