

SIMPOSIO HEPATOCARCINOMA

Opciones de tratamiento farmacológico para el Hepatocarcinoma avanzado

Paola Coissón

Hepatología y Trasplante Hepático



Patogenia molecular del HCC

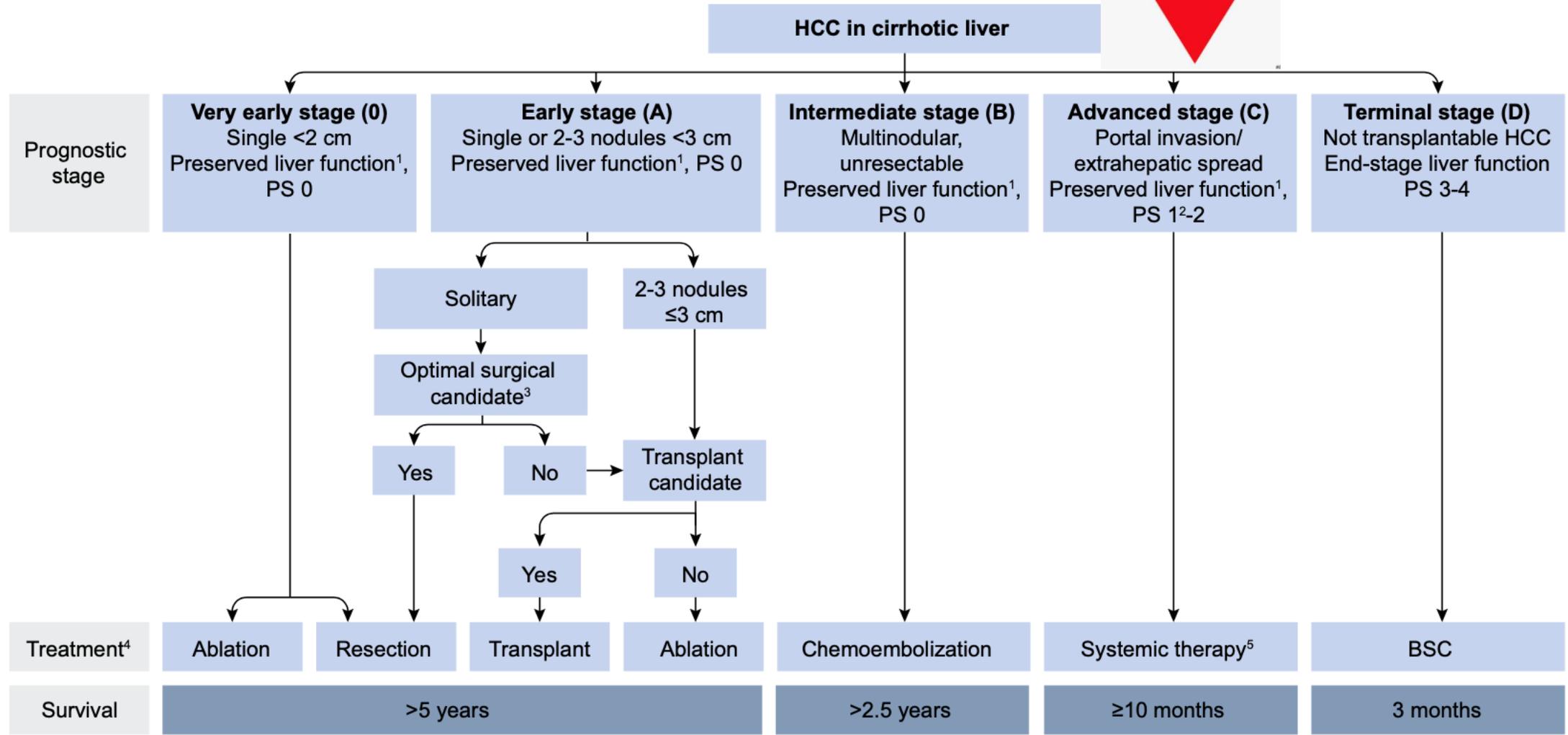
Hay múltiples mecanismos involucrados en la hepatocarcinogénesis

Algunas vías de señalización celular se desregulan en el HCC

- VEGF/VEGFR2 → neoangiogénesis tumoral
- RTK/Ras/Raf/MEK/ERK → proliferación de células tumorales
- RTK/PI3K/Akt/mTOR → supervivencia de células tumorales
- Wnt/ β -catenina → desdiferenciación de células tumorales del HCC

Desarrollo de tratamientos sistémicos efectivos

Clasificación *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) de carcinoma hepatocelular



Recomendaciones para el tratamiento en HCC avanzado

Child A o algunos subgrupos de Child B (B7)

Estadio BCLC C:

- Invasión portal
- Extensión extrahepático
- Buena función hepática y EPOG PS 1-2

Estadio BCLC B que han progresado:

- Que no responden al tratamiento indicado o que no pueden recibirlo.
- Migración del estadio

1^{ra} línea

Opciones terapéuticas

SORAFENIB
Sobrevida HR 0.69 (vs placebo)
Child A. ECOG PS 0-2 beneficio: HCV+, ausencia de EH

LENVATINIB
Sobrevida HR 0.92 (vs sorafenib)
Child A. ECOG PS 0-1 Ausencia de invasión tronco portal

ATEZOLIZUMAB BEVACIZUMAB
Sobrevida 84.8% (vs sorafenib)
Child A. ECOG PS 0-1

2^{da} línea

REGORAFENIB RESORCE
HR 0.63 (vs placebo)
Child A. ECOG PS 0-1 Tolerantes a sorafenib

CABOZANTINIB CELESTIAL
HR 0.76 (vs placebo)
Child A. ECOG PS 0-1 Post sorafenib, 1-2 sistémicos previos

RAMUCIRUMAB REACH-II
HR 0.71 (vs placebo)
Child A. ECOG PS 0-1 AFP \geq 400 ng/ml

NIVOLUMAB CHECKMATE 0-40
ORR 18% (mRECIST)
Child A. ECOG PS 0-1 PD-L1 biomarcador no predictor de rta.

Opciones terapéuticas

SORAFENIB
SHARP - ASIA PACIFICO

1^{ra} linea

LENVATINIB
REFLECT

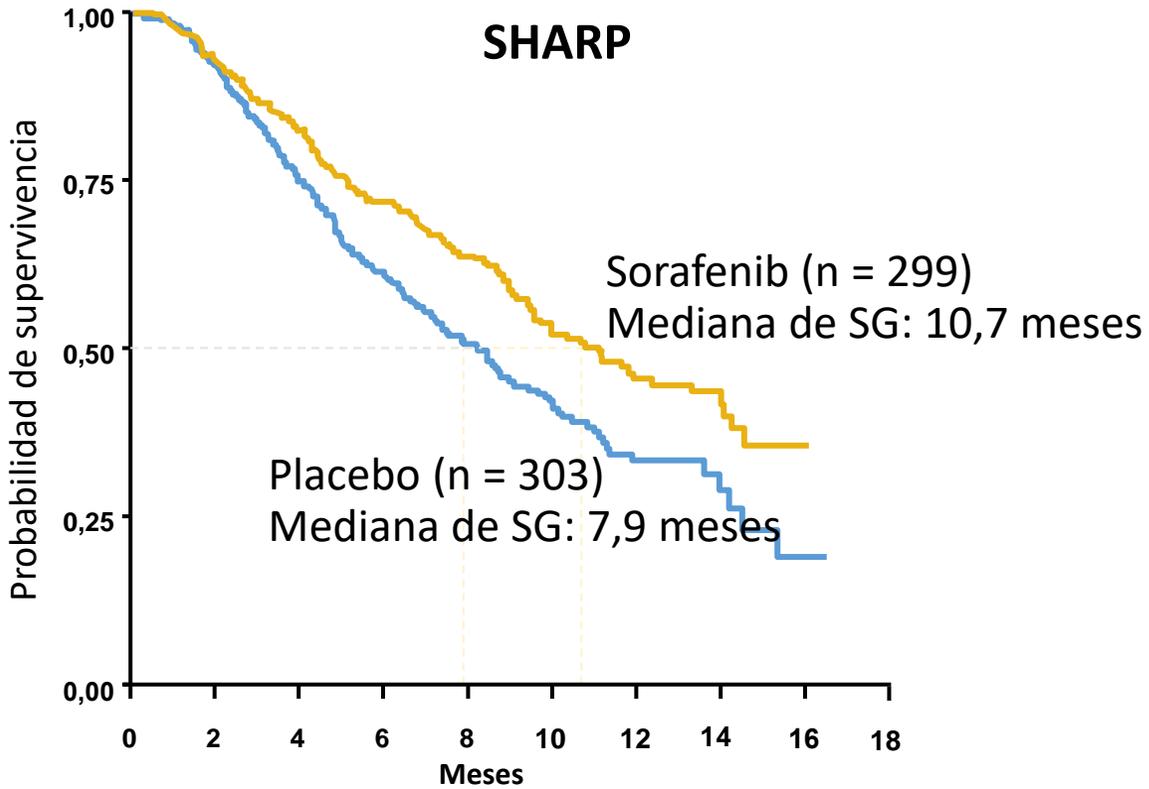
ATEZOLIZUMAB BEVACIZUMAB
IMBRAVE 150 trial

SORAFENIB

- Primera línea
- Inhibidor multiquinasa que tiene efectos antiproliferativos, antiangiogénicos y proapoptóticos.
- Dos ensayos clínicos randomizados doble ciego demostraron **mejorar la sobrevida**
- La dosis recomendada es 400 mg dos veces por día. Vía oral

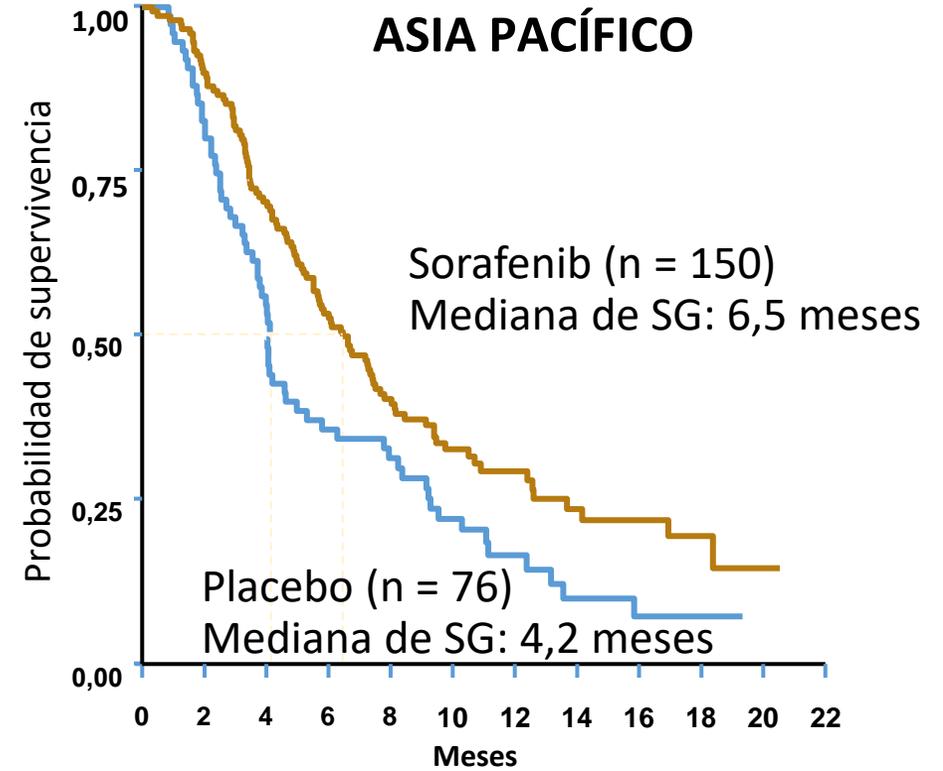
SORAFENIB

SHARP



HR = 0,69 IC 0.55: 0.87

ASIA PACÍFICO



HR = 0,68 p = 0.014

SORAFENIB

Estudio GIDEON

- Los pacientes con CHILD A, en comparación con CHILD B o C tuvieron:
Mayor sobrevida
Mayor tolerabilidad
Menor discontinuación por efectos adversos.
- Cuando se estratifica los pacientes CHILD B, se observa que los que tienen Child 7 tienen una sobrevida superior.

LENVATINIB

- Inhibidor multiquinasa
- **ESTUDIO REFLECT** fase 3 no ciego, abierto.
No incluyo pacientes con invasión tumoral del tronco portal o biliar y aquellos con compromiso tumoral > 50% del volumen hepático
- Demostró no inferioridad en el beneficio de la sobrevida. Sobrevida 13.6 meses para lenvatinib vs 12.3 sorafenib. HR 0.92 : 95% IC 0.79 - 1.06
- Mejor sobrevida libre de progresión y tiempo a la progresión radiológica, junto con mayor tasa de respuesta objetiva radiológica (criterio mRECIST)

LENVATINIB

- Indicado como primera línea en pacientes HCC avanzado BCLC B o C con función hepática preservada sin invasión vascular portal
- Vía oral
 - >60 kg 12 mg día
 - < 60 Kg 8 mg/día
- Lenvatinib no cuenta con una 2^{da} línea aprobada

ATEZOLIZUMAB BEVACIZUMAB

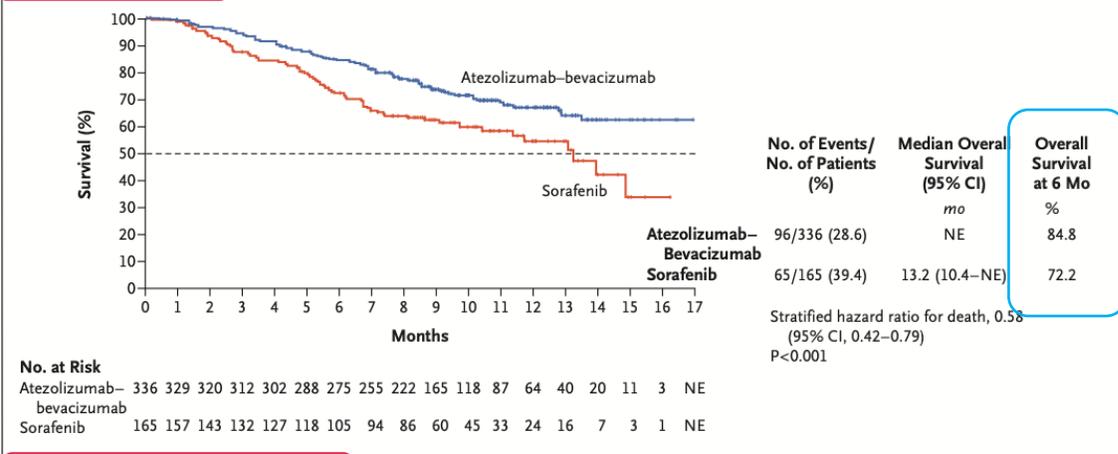
- **Atezolizumab**, un inhibidor del ligando 1 de muerte programada (PD-L1), y **bevacizumab**, es un anticuerpo monoclonal dirigido al factor de crecimiento endotelial vascular.
- **IMBRAVE 150 trial** Fase III abierto multicéntrico.
- *Incluye* : pacientes con hepatocarcinoma avanzado, sin tratamiento sistémico previo ECOG PS 0-1 CHILD A.
- *Excluye*: HAI, Hepatitis C y B
Varices esofágicas o gástricas no tratadas con riesgo de sangrado

Sangrado es una reacción adversa conocida del Bevacizumab

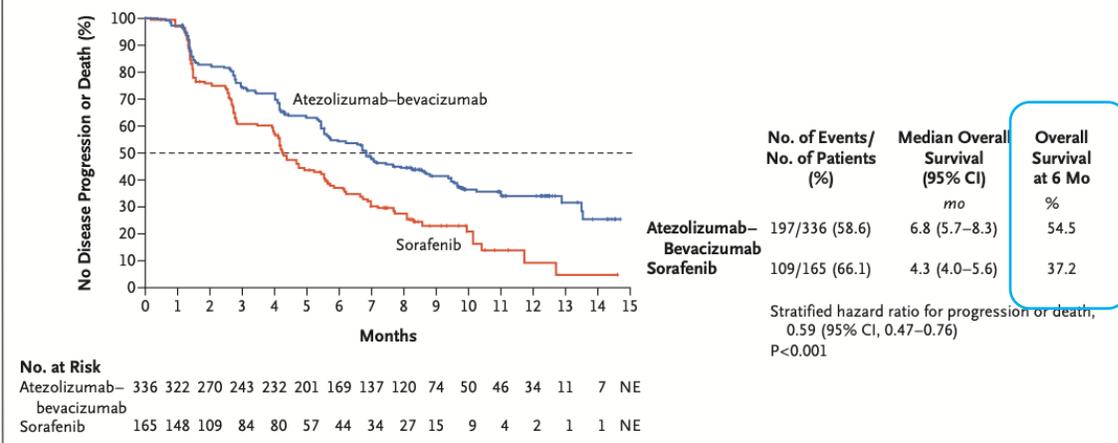
ATEZOLIZUMAB BEVACIZUMAB

6 meses: 84.8% (95% CI 80.9- 88.7) vs 72.2%
 12 meses: 67.2% (95% CI 61.3- 73.1) vs 54.6%

A Overall Survival



B Survival without Disease Progression



Atezolizumab bevacizumab vs sorafenib:

- Tasa de respuesta objetiva 27.3% vs 11.9%
- 5.5% tuvieron respuesta completa
- Tasa de control de enfermedad es de 73.6% vs 55.3%
- Porcentaje de pacientes con duración de la respuesta luego de 6 meses es de 87.6% vs 59.1% .

Durante el tratamiento



CONTROL CLÍNICO

CONTROL DE LABORATORIO

PROGRESIÓN RADIOLÓGICA

Tomografía o resonancia dinámica (fase arterial, portal y de equilibrio)
cada 8-12 semanas

¿Cuándo suspender la primera línea y secuenciar a segunda línea?



INTOLERANCIA

Efectos adversos severos
Intolerancia la dosis recomendada

PROGRESIÓN SINTOMÁTICA

ECOG PS > 2
Descompensación hepática

PROGRESIÓN RADIOLÓGICA

Lesiones: RECIST 1.1 y mRECIST
Patrón de Progresión

Evaluación de la respuesta del tratamiento: progresión radiológica

Lesión diana o Target	RECIST 1.1 RECIST: Response Criteria in Solid Tumours	mRECIST
RC: respuesta completa / remisión	Desaparición de todas las lesiones blanco (target).	Desaparición de cualquier realce arterial intratumoral en todas las lesiones blanco (target)
RP: respuesta parcial	disminución del $\leq 30\%$ en la suma de los diámetros de las lesiones blanco	disminución $\leq 30\%$ en la suma de los diámetros de las lesiones diana viables (realce en la fase arterial)
EE: enfermedad estable	Cualquier caso que no califique para RP o EP	Cualquier caso que no califique para RP o EP
EP: enfermedad progresiva	aumento $\geq 20\%$ en la suma de los diám. de las lesiones blanco (ganglios linfáticos de 1,5 cm de diámetro Desarrollo de ascitis nueva.	aumento $\geq 20\%$ en la suma de los diámetros de las lesiones blanco viables (con refuerzo) (ganglios de 2 cm de diám Desarrollo de ascitis nueva con citología positiva.

Patrones de Progresión Tumoral

Crecimiento de
Lesión
Intrahepática

IHG

Aparición de Nueva
Lesion
Intrahepática

NIH

Crecimiento de
Lesión
Extrahepática

EHG

Aparición de Nueva
Lesión
Extrahepática

NHE

Continuar Tratamiento de primera linea

2^{da} línea

Aguardar la 2^{da} progresión intrahepática
Si hay adecuada tolerancia y ECOG 0-1

Opciones terapéuticas

2^{da} línea

REGORAFENIB
RESORCE

CABOZANTINIB
CELESTIAL

RAMUCIRUMAB
REACH-II

NIVOLUMAB
CHECKMATE 0-40

PEMBROLIZUMAB
KEYNOTE 224

REGORAFENIB

- Inhibidor multiquinasa
- **ESTUDIO RESORCE** fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en HCC no resecable. Incluyo pacientes con progresión del HCC que toleraron sorafenib, con invasión macrovascular, crecimiento extrahepático y ECOG PS 0- 1.
- Vía oral 160 mg / día, ciclos de 3 semanas y 1 semana no.
- **Mediana de sobrevida global 10.6 meses** vs 7.8 con placebo. HR 0.62 (95% CI: 0.50-0.79) con una reducción del riesgo relativo en muerte de 37.6% vs. placebo
- Beneficios en el tiempo de progresión radiológica, en la tasa de respuesta objetiva (ORR) del 11% y en la tasa de control de la enfermedad del 65%
- No hubo diferencias clínicamente significativas en HRQoL con Regorafenib vs Placebo

RESORCE: La **secuencia sorafenib–regorafenib** resulta en un beneficio de extension de sobrevida de 26 meses

- El aumento de la sobrevida fue de 26 vs 19 meses comparado con placebo.
- El beneficio fue similar en pacientes de todas las áreas geográficas

RESORCE	Regorafenib (n=374)	Placebo (n=193)
Tiempo desde inicio del sorafenib -regorafenib a la muerte		
Mediana, meses (95% CI)	26.0 (22.6, 28.1)	19.2 (16.3, 22.8)
Tiempo desde inicio a progression. RESORCE		
Mediana, meses (95% CI)	14.7 (13.5, 16.2)	11.4 (10.2, 12.7)

CABOZANTINIB

- Inhibidor multiquinasa
- **ESTUDIO CELESTIAL** fase III doble ciego, incluyo pacientes BCLC B o C, CHILD A ECOG PS 0- 1, con tratamiento sistémico previo. Tolerantes o intolerancia a sorafenib
- Vía oral 60 mg / día.
- **Mediana de sobrevida global fue de 10.2 meses** con cabozantinib vs 8 meses con placebo HR 0.76 (95% CI: 0.63- 0.93) con una reducción del riesgo relativo en muerte del 24%
- Presento menor beneficio en el tiempo de progresión radiológica, con una tasa de respuesta objetiva (ORR) del 4 % . La tasa de control de la enfermedad del 64% en el grupo cabozantinib comparado con 33% el grupo placebo.

RAMUCIRUMAB

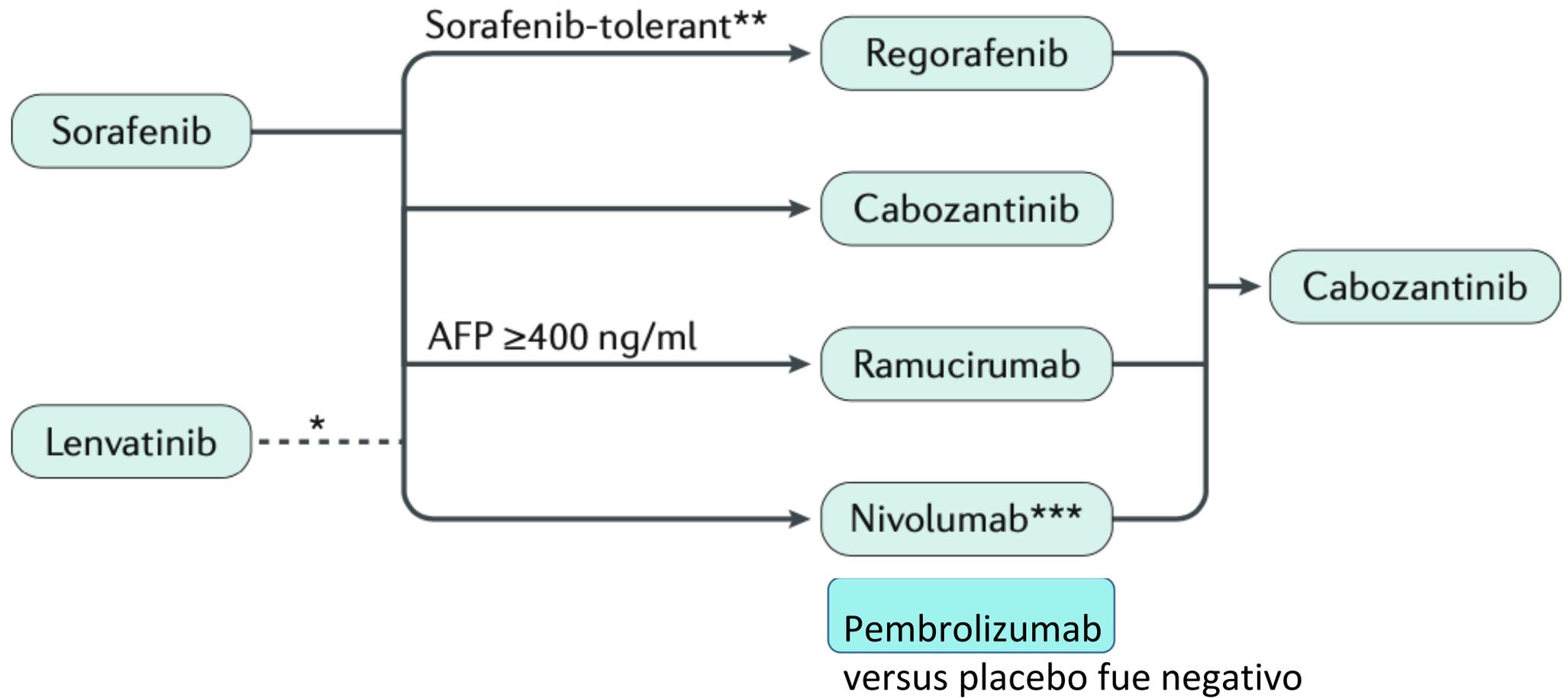
- Es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano recombinante que se une específicamente al receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular
- **ESTUDIO ESTUDIO REACH III** incluyó pacientes con HCC avanzado, BCLC B o C, CHILD A ECOG 0- 1, con **alfafetoproteína > 400 ng/dl**. Con tratamiento previo con sorafenib (tolerantes o intolerancia)
- Vía intravenosa 8 mg/kg cada 2 semanas.
- **Mediana de supervivencia global fue de 8.5 meses vs 7.3 meses con placebo.** HR 0.71 [95% CI 0.531-0.949]; p=0.0199)
- La proporción de pacientes con tasa de respuesta objetiva (ORR) fue del 5 % no difiere significativamente con el grupo placebo.

NIVOLUMAB

- **Inmunoterapia** ---> anticuerpo monoclonal que bloquea al receptor de muerte programada 1 (PD 1)
- **ESTUDIO CHECK MATE** Fase II Incluyo pacientes Child A o B
- Tasa de supervivencia a 9 meses de 74%
- Tasa de respuesta objetiva de 20%
- Tasa de control de enfermedad de 64%
- Mediana de duración de la respuesta de 17 meses
- Deberían considerarse estudios de costo efectividad
- Aprobación por FDA

PEMBROLIZUMAB

- **ESTUDIO KEYNOTE 224** Fase III Incluyo pacientes con progresión tumoral, con intolerancia a tratamiento previo a sorafenib ECOG 0- 1 Alfafetoproteína > 200 ng/dl
- No no hubo diferencias significativas (diseño del estudio) en la sobrevida global o en la sobrevida libre de enfermedad. Tasa de sobrevida 13.9 meses en comparación con 10.6 meses placebo. HR 0.78 (CI, 0.61- **0.99**)
- Tasa de respuesta objetiva de 18.8% vs 4.4% placebo. Tasa de control de enfermedad de 62% vs 53%
- El Pembrolizumab como opción en 2^{da} línea a pesar de ser un estudio clínico fase III negativo.



2^{da} linea

Tolerantes a sorafenib

Regorafenib
Cabozantinib
Ramucirumab
Pembrolizumab

Intolerantes a sorafenib

Cabozantinib
Ramucirumab
Pembrolizumab
Nivolumab

Conclusión

- El tratamiento sistémico para el HCC ha experimentado grandes avances en los últimos 10 años, los ensayos positivos y negativos han proporcionado una gran cantidad de información sobre las distintas opciones terapéuticas
- Teniendo en cuenta la mejora en la supervivencia global de las distintas opciones terapéuticas, los esfuerzos deben dirigirse al acceso precoz al diagnóstico y al tratamiento