

Simposio Hepatocarcinoma Hospital El Cruce-FUNDIEH

Hepatocarcinoma. Rol de las Terapias endovasculares

Fernando Cairo

fercairo@yahoo.com

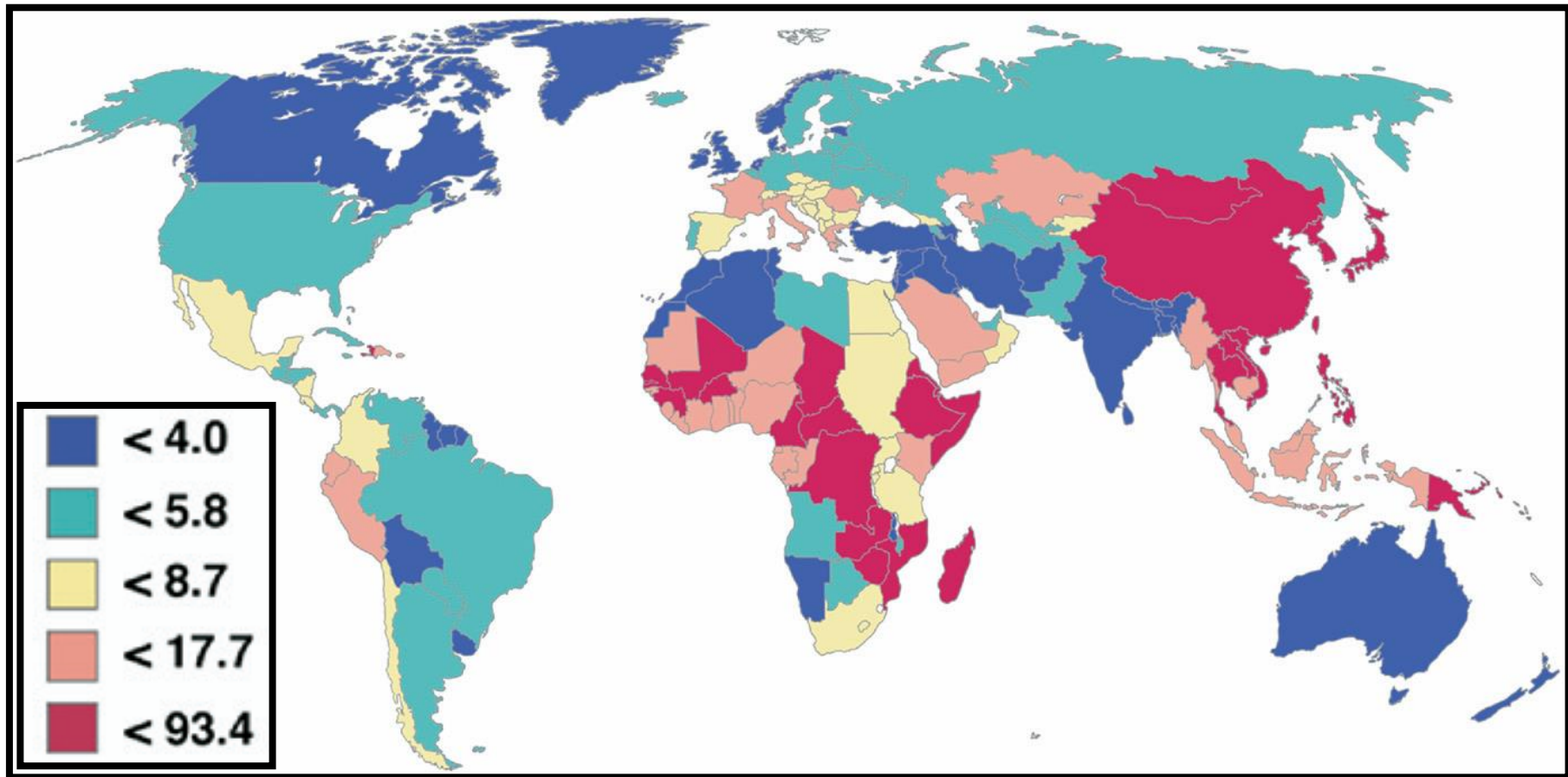


El HCC: 6° Cáncer en Frecuencia y la 3° Causa de Muerte por Cáncer

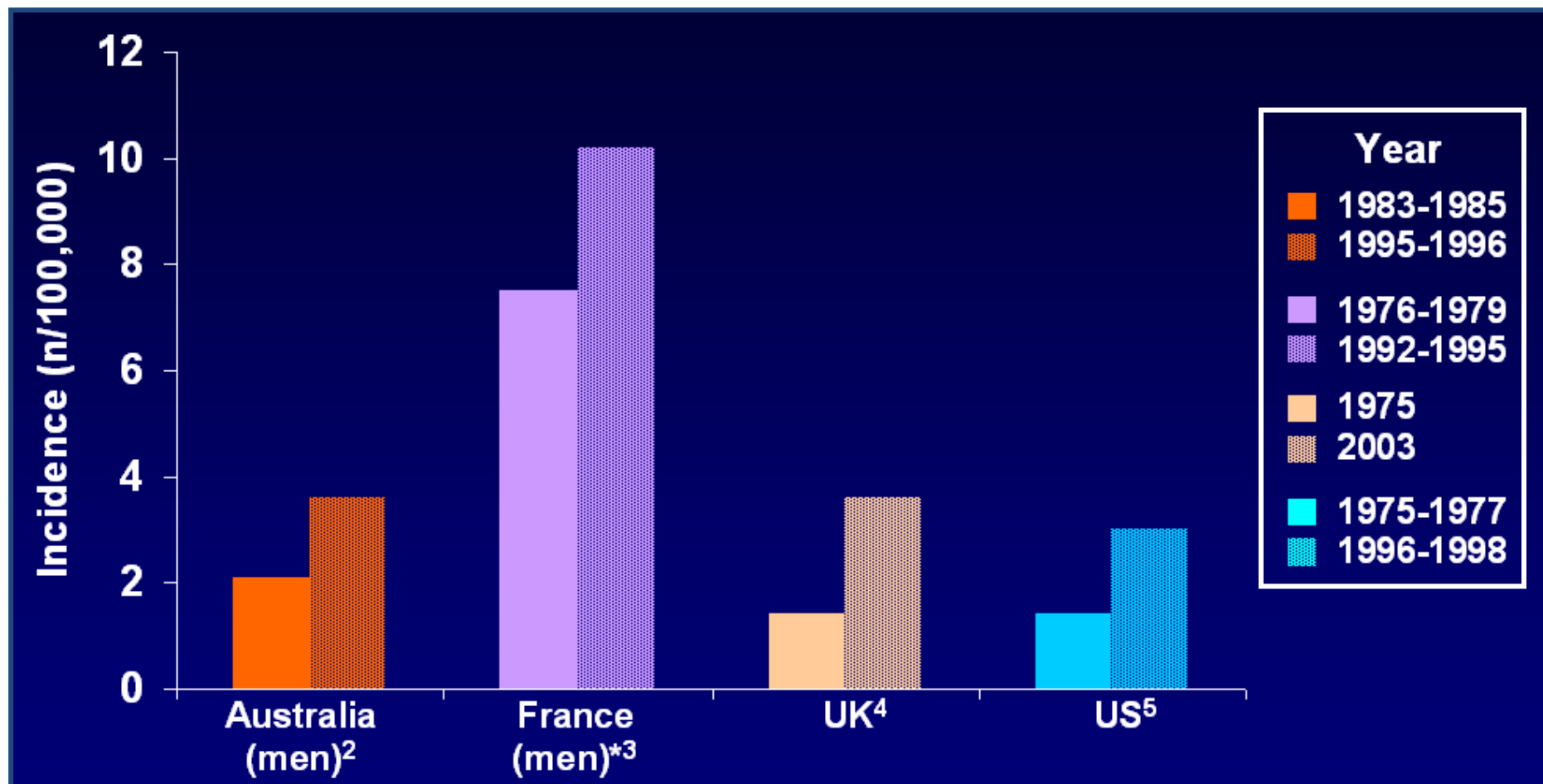


Cáncer hepático primario mas frecuente en adultos

Mortalidad por HCC (p/100.000 h) en las Diferentes Regiones del Mundo

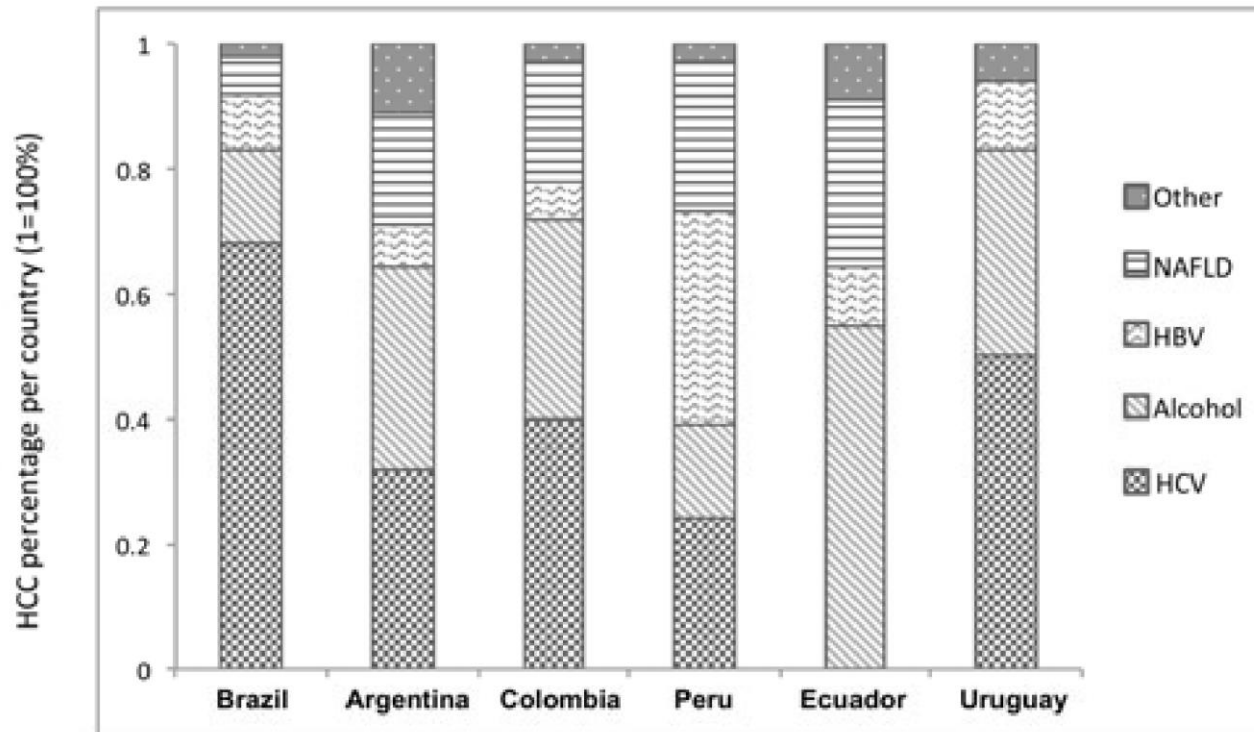


Incremento de la Incidencia de HCC



1. El-Serag HB et al. *Gastroenterology*. 2007;132:2557-2576; 2. Law MG, et al. *Med J Aus*. 2000;173:403-405;
3. Benhamiche A-M, et al. *J Hepatol*. 1998;29:802-806;
4. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/liver/incidence/?a=5441>. Accessed January 2008;
5. El-Serag HB, et al. *Ann Intern Med*. 2003;139:817-823.

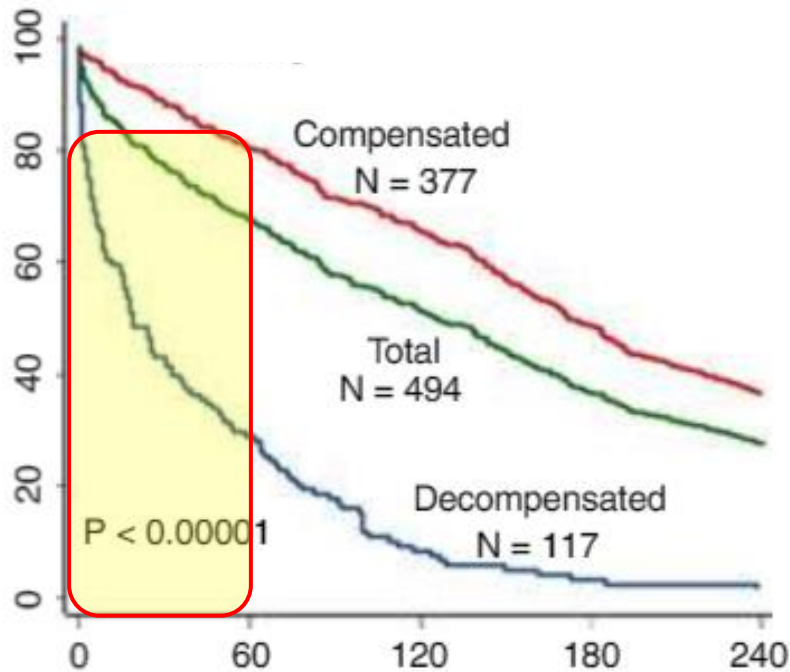
Etiología de la Cirrosis en Pacientes con HCC en Latinoamérica



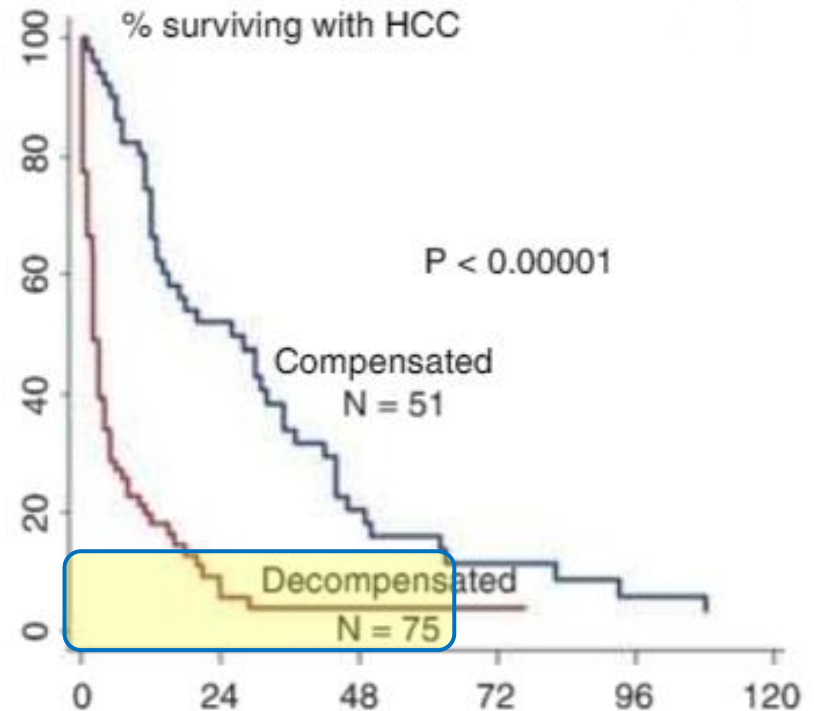
Impacto en la Sobrevida del Desarrollo de HCC

Sobrevida en Cirrosis

Cirrosis Sin-HCC

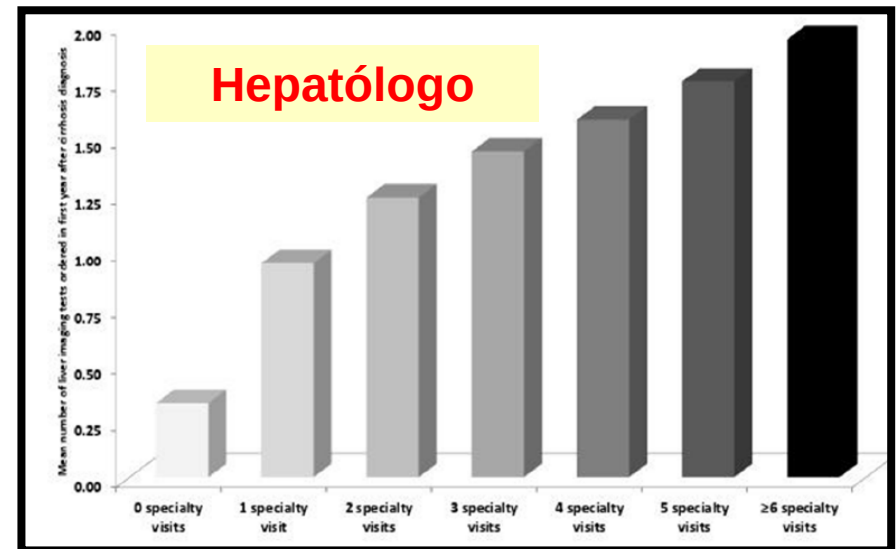
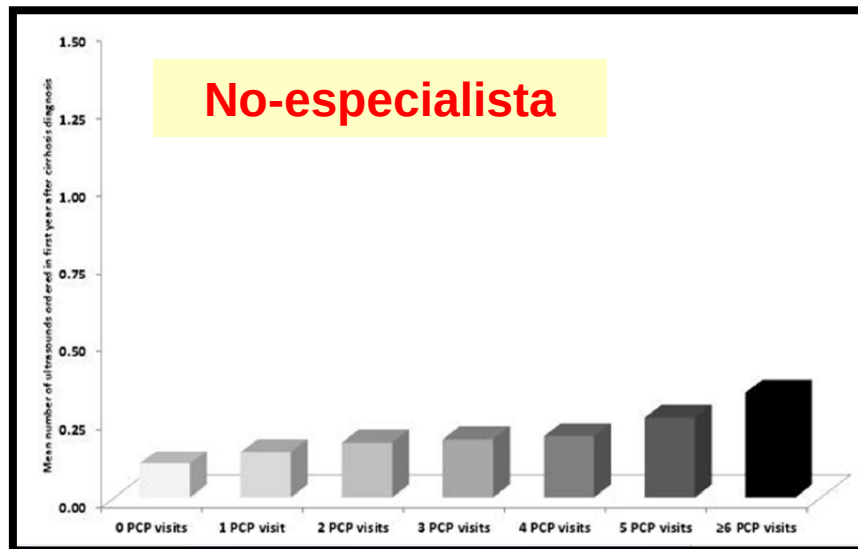


Cirrosis Con-HCC



¿De Qué Depende el Cumplimiento?

Relación entre el nº de consultas y de ultrasonidos



Intervalo orden + realización del ultrasonido
Distancia domicilio + centro de atención

¿Cuánto Se Cumplen los Programas de Screening en la Vida Real?

Diagnóstico de Cirrosis VA (2008-2010)

n=26.577

Seguimiento medio ~ 5 años



Estricto Screening Semestral (Eco)

18%

Aplicabilidad de Terapias Curativas

CHC muy temprano y temprano

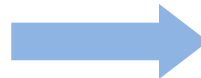
ESTADIO 0 Unico /< 2 cm	ESTADIO A Tres < 3 cm/ Unica < 5cm
-----------------------------------	--

1980 - 1990



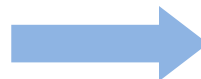
CHC precoz/ 5% tasa de curación

1990 - 2010



CHC precoz/ 30-40% tasa de curación

2010 - 2020

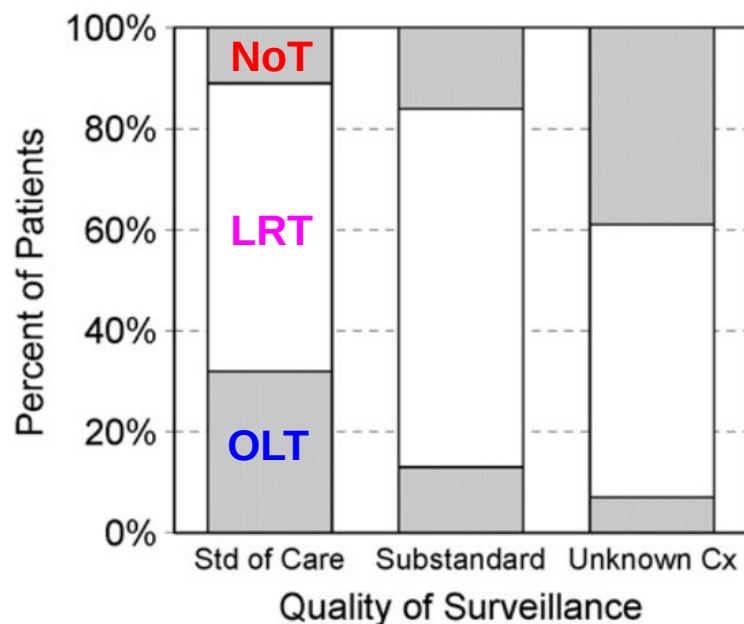


CHC precoz/ 40-60% tasa de curación

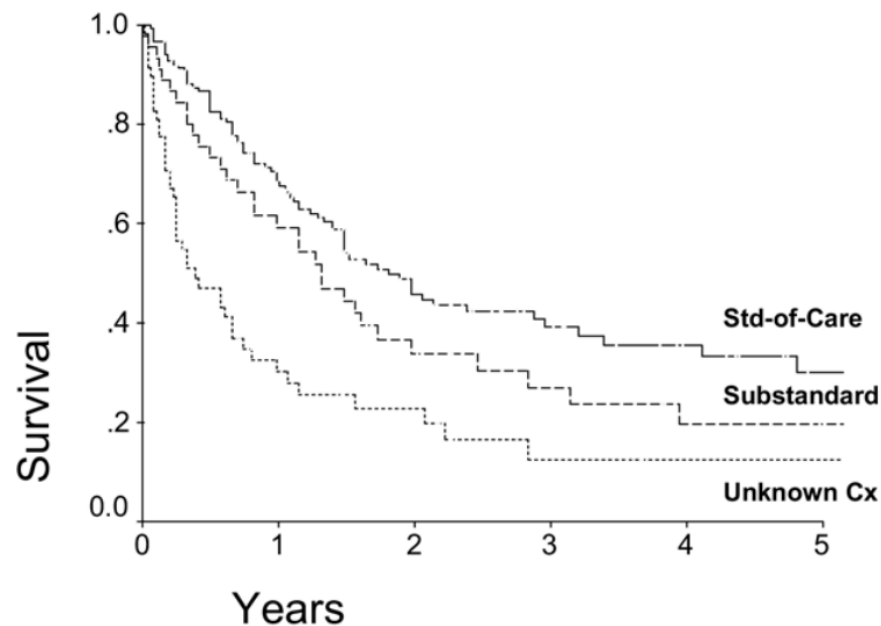
Calidad del Programa de Vigilancia: Efectos

Terapia del HCC

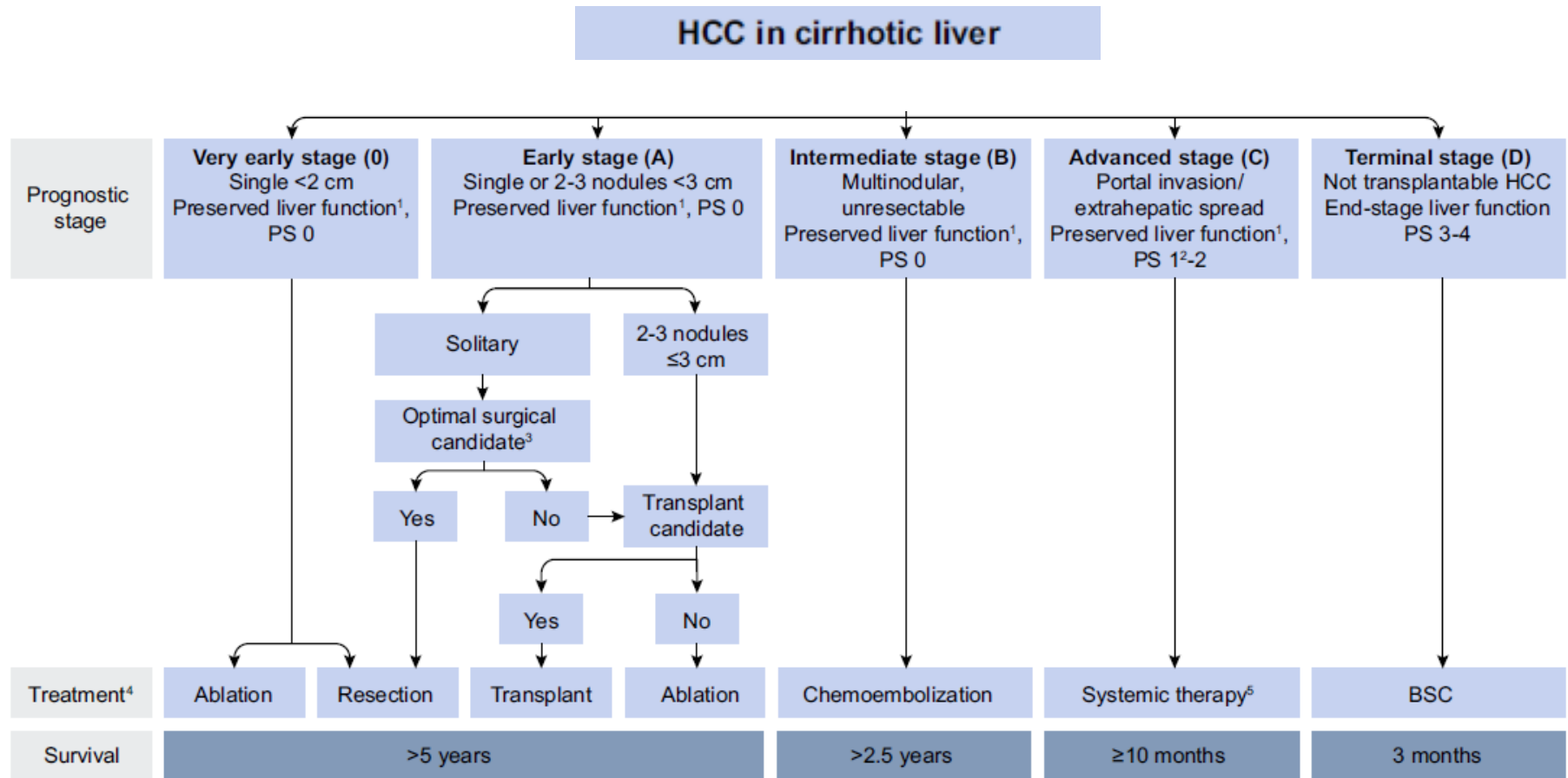
(No - Locoregional y Trasplante)



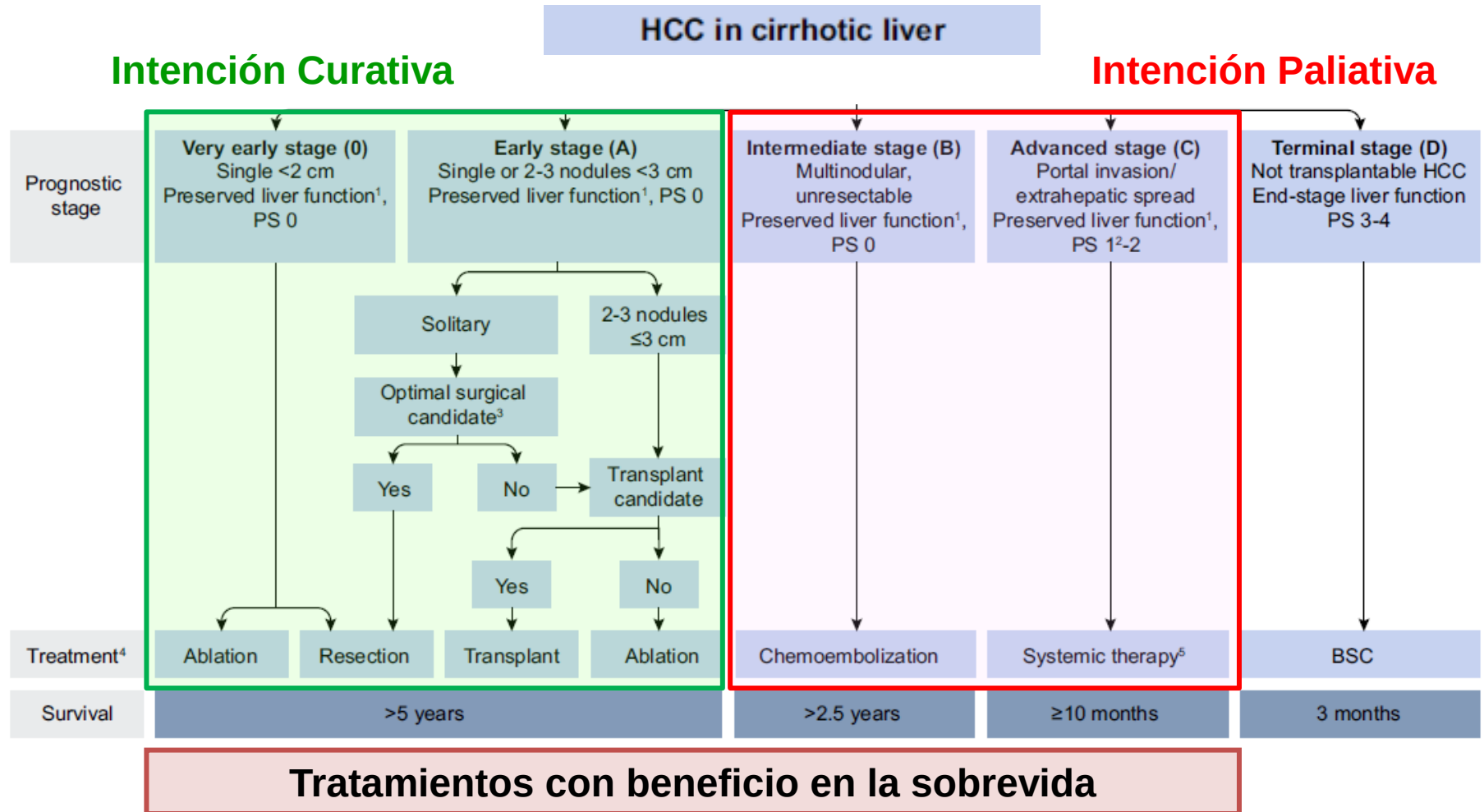
Sobrevida del HCC



Estadios de BCLC y Elección del Tratamiento



Estadios de BCLC y Elección del Tratamiento



Tratamientos Aceptados

Todos Mejoran la Sobrevida!

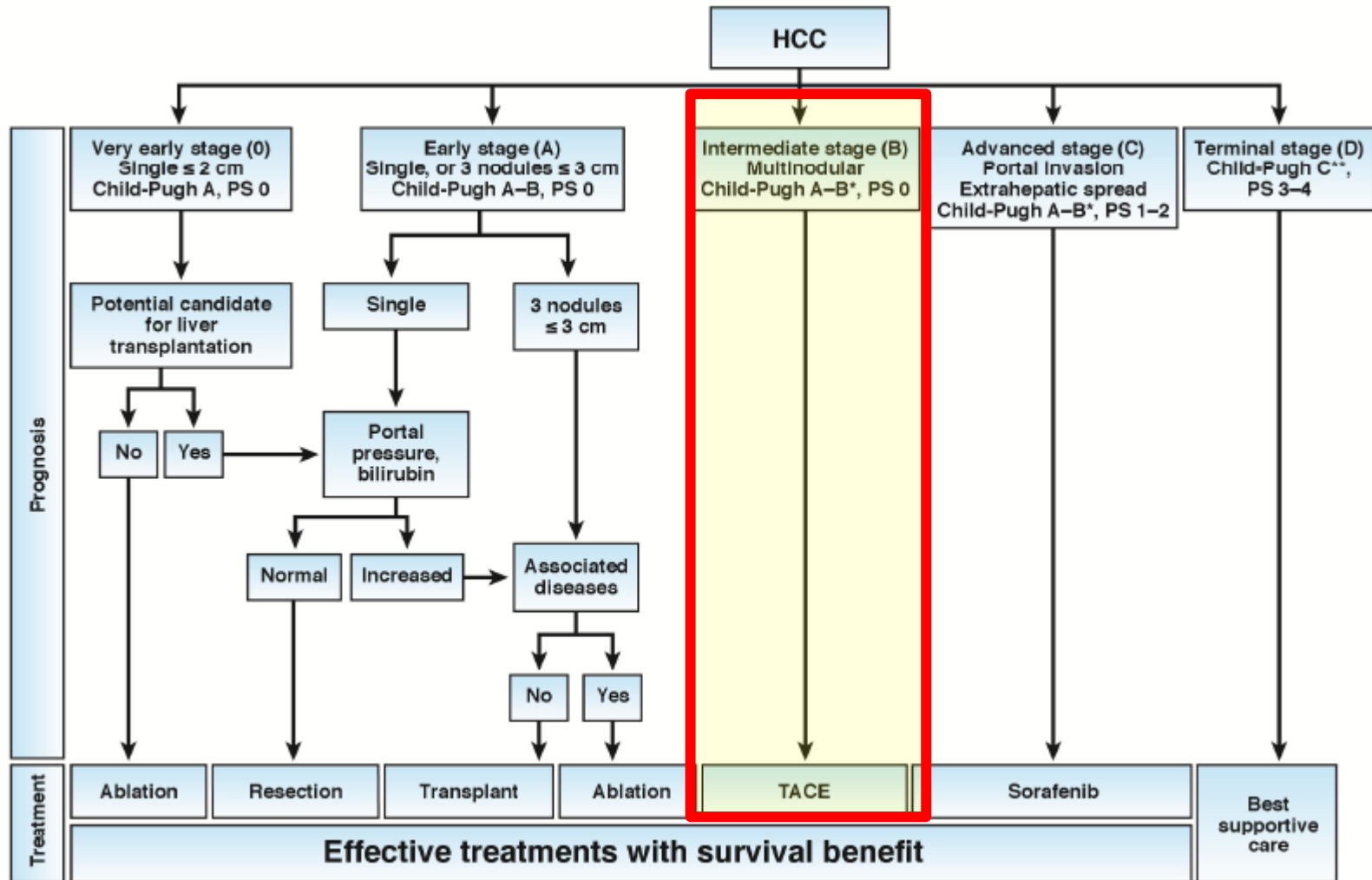
● Tratamientos con intención curativa

- Resección quirúrgica
- Trasplante hepático
- Ablación
 - Radiofrecuencia (*RF*)
 - Alcoholización (*PEI*)

● Tratamientos con intención paliativa

- Quimioembolización arterial (*TACE*) /*RE*
- Terapia sistémica (*Sorafenib/ Lenvatinib*)

El rol de las terapias endovasculares



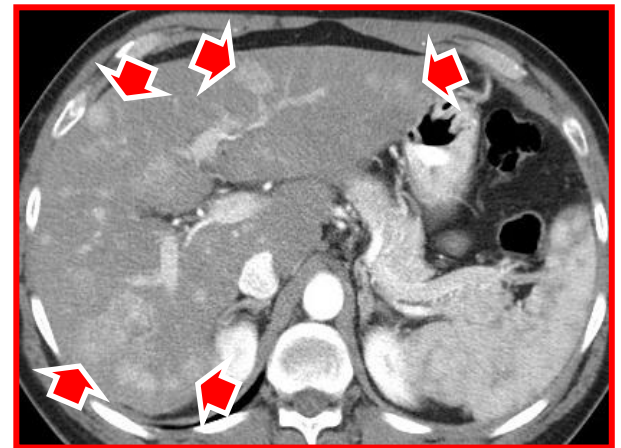
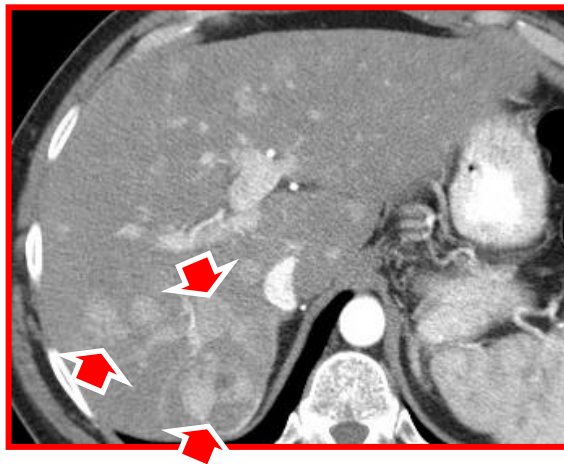
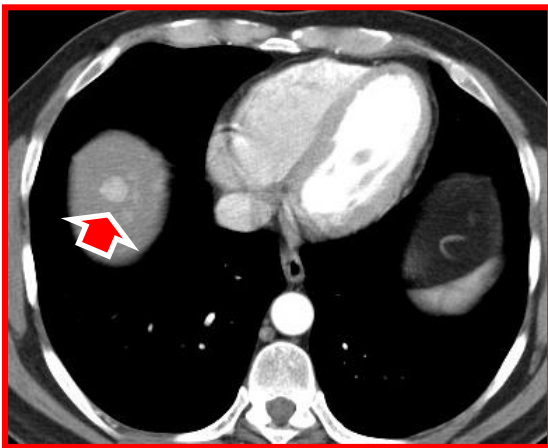
Candidato Ideal: TACE

Estadío BCLC-B (*Intermedio*) “*multinodular*”

Child-Pugh A o B (≤ 7 y sin ascitis)

ECOG-PS= 0 (asintomático)

Ausencia de invasión macrovascular o a distancia



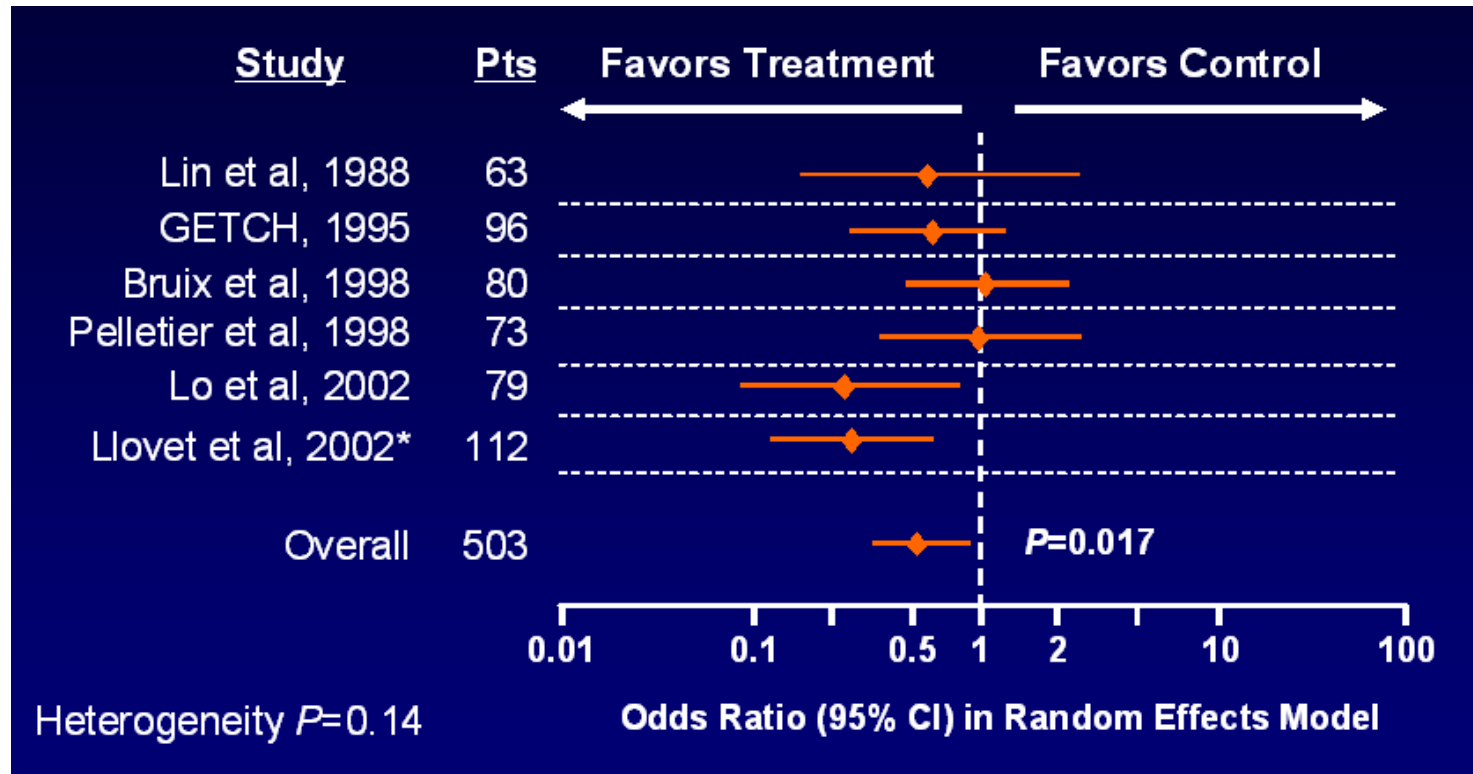
- Tratamiento, conducta paliativa BCLC-B
- Reducción de tamaño para pasar de T3 a T2 (downstaging)

Beneficio en la Sobrevida con TACE

Meta-Análisis (6 Estudios – n=503)

HCC → BCLC-B no pasible de resección o trasplante

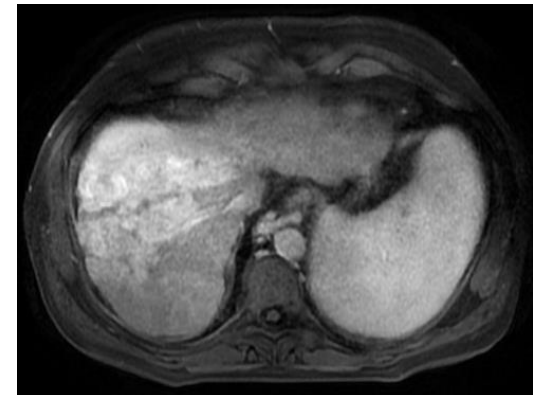
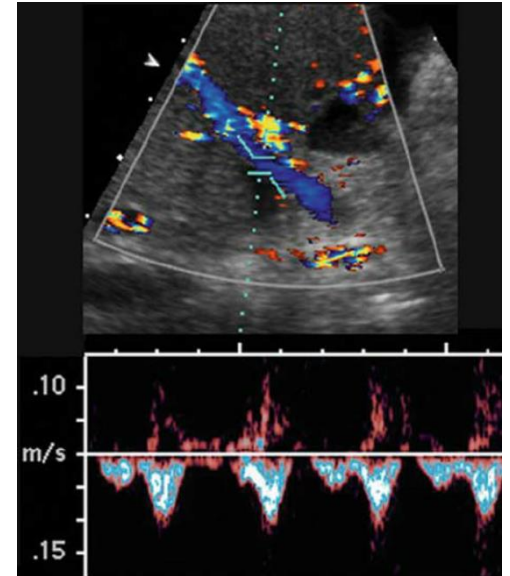
Sobrevida a 2 años TACE Vs. Control



TACE: Contraindicaciones

Pre-TACE:

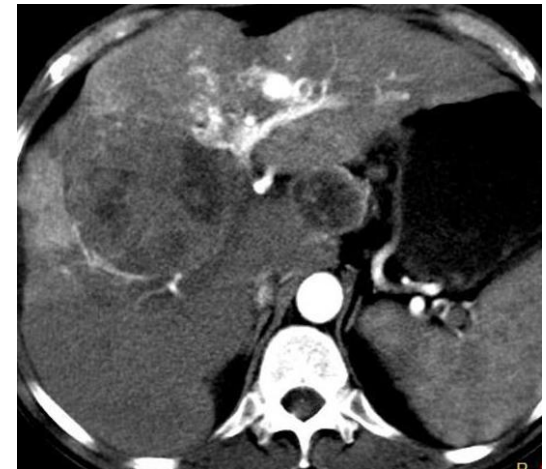
- Compromiso tumoral extenso $\geq 50\%$ del volumen hepático
- Trombosis portal benigna o flujo portal hepatófugo
- Anastomosis biliodigestiva o la existencia de un stent biliar
- Bilirrubina total >2 mg/dL o Child-Pugh >7 puntos o ECOG-PS ≥ 2
- Dosis acumulada doxorubicina >450 mg/m² o cardiotoxicidad por antraciclina



TACE: Falla del Procedimiento

Intra-TACE:

- Shunt arterio-venoso (riesgo de embolismo pulmonar)
- Imposibilidad de acceder a la arteria hepática: placa de ateroma en TC o en AMS



¿Cómo Evaluar la Respuesta al Tratamiento?

<u>Tipos de Respuesta</u>	mRECIST	RECIST 1.1
	Cambios en la captación de contraste en fase arterial (CT-MR)	Cambios en el tamaño tumoral global
Completa	Ausencia de captación	Desaparición completa de todas las lesiones
Parcial	Reducción $\geq 30\%$ de la captación	Reducción $\geq 30\%$ del tamaño tumoral
Estable	No cumple criterios de RP ni EP	
Enfermedad progresiva	Incremento $\geq 20\%$ en la captación	Incremento $\geq 20\%$ y ≥ 5 mm TL o Aparición nuevas lesiones

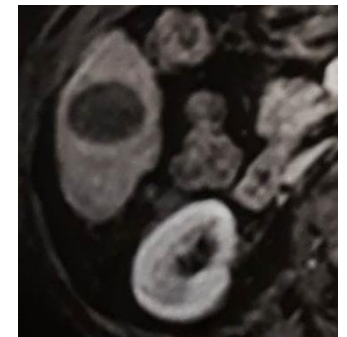
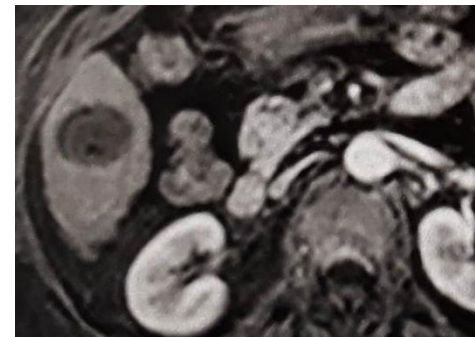
TACE: Falta de Respuesta y Progresión

Post-TACE:

- Ausencia de respuesta luego de dos (2) procedimientos
- Ausencia de respuesta luego de un (1) procedimiento tratando una progresión

Progresión Intratable

- Mayor: Metástasis a distancia o invasión portal o extenso compromiso hepático ($\geq 50\%$)
- Menor: Progresión intrahepática asociada a deterioro de la función o del ECOG-PS



Terapia Locoregional Pre-Trasplante

TACE ± RFA/PEI ± Resección ➔ Trasplante

Downstaging

- ▶ No existe una terapia específicamente recomendada
- ▶ Buenos resultados
- ▶ Evaluar respuesta
 - mRESIST
 - AFP
- ▶ Observar 3 meses antes del TH

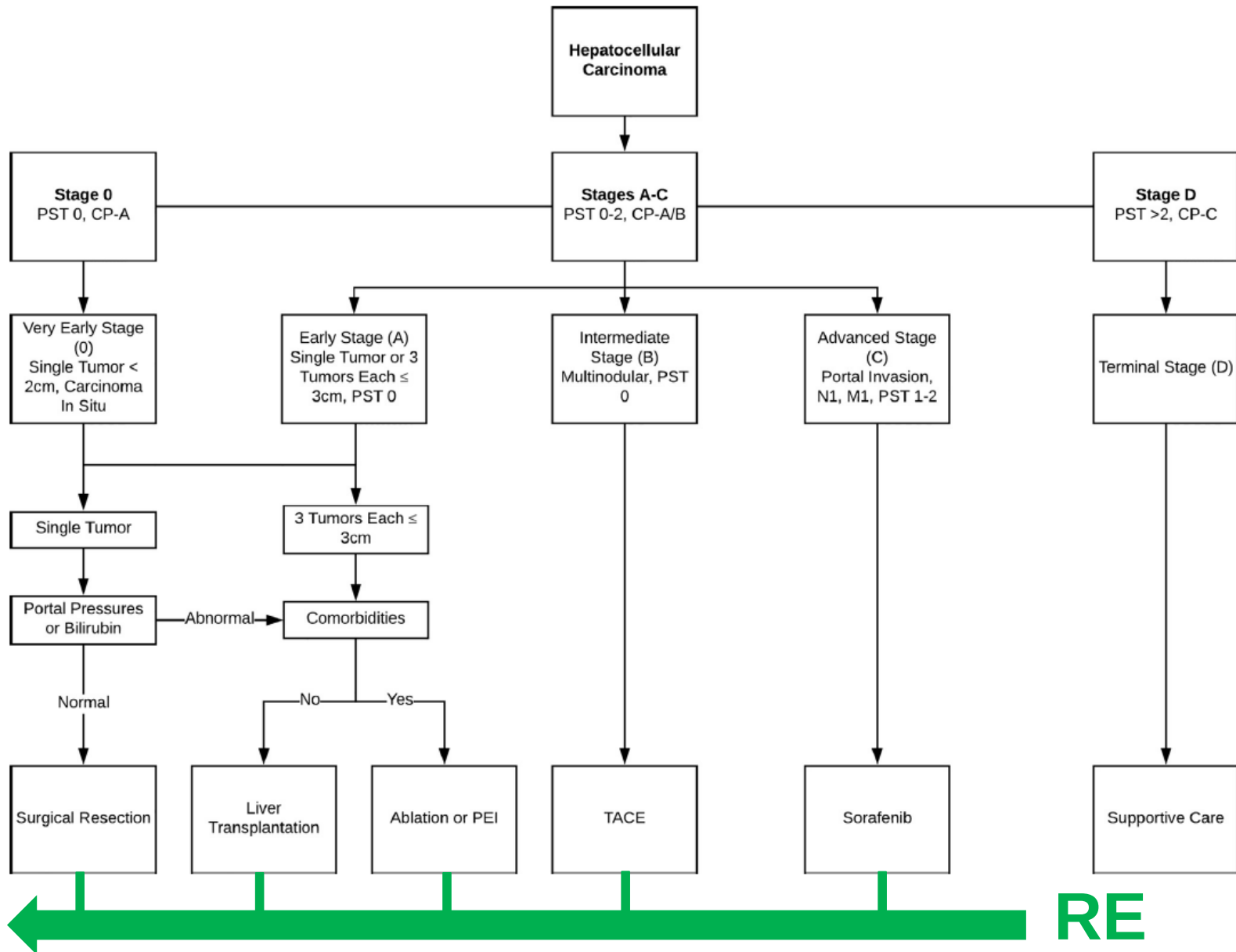
Bridging strategy

- ▶ No tratar en lista BCLC-0 (<2 cm)
- ▶ Tratar BCLC-A si el tiempo en lista es > 6 meses
- ▶ No existe una terapia específicamente recomendada
- ▶ Evaluar respuesta con TC - MR cada 3 meses

Terapia Adyuvante: Sorafenib en TACE

Comparación	RCT Fase	Resultado
TACE ± Sorafenib		Negativo
START Trial	2	Falta de eficacia
SPACE Trial	2	Chao Y, Int J Cancer 2015
TACE2 Trial	3	Lencioni R, J Hepatol 2016
		Meyer T, Lancet Gastroenterol Hepatol 2017
TACE ± Brivanib	3	Negativo
		Falta de eficacia
		Kudo M, Hepatology 2018
TACE ± Orantinib (ORIENTAL Trial)	3	Negativo
		Falta de eficacia
		Kudo M, Lancet Gastroenterol Hepatol 2018

Terapias Utilizadas según BCLC



Radio Embolización



- Desde la década del 60 se trabaja en terapias radiantes.
- Inyección intra-arterial de partículas (resina o vidrio) que contienen Ytrio-90 (25-35 um)
 - ➡ mínimo poder embolizante
- Isótopo radioactivo emisor de radiación beta
 - ➡ VM de 64 hs (el 94% de la radiación es emitida dentro de 11 días) y una penetración en el tejido 2,5 mm – 11 mm

Comparación entre dispositivos de RE

	TheraSphere	SIR-Spheres
Half-life	64.2 hours	64.2 hours
Material	Glass	Resin
Size	20-30 μm	20-60 μm
Distribution of ^{90}Y	Mixed with glass matrix	Surface of resin sphere
Activity per sphere	2500 Bq [*]	50 Bq [†]
Available vial	3, 5, 7, 10, 15, 20 GBq [*]	3 GBq [†]
Limitation of total activity per treatment	No	3 GBq
Limitation of Lung shunting	Lung dose > 30 Gy	20%
Specific gravity	3.6 g/mL	1.6 g/mL
Number of sphere	1.2-8 milion	40-80 milion
Handling for dispensing	Not required	Required
Splitting one vial for two or more patients	Not possible	Possible
Embolic effect	Minimal	Moderate
Indication approved by FDA [‡]	Hepatocellular carcinoma	Colorectal metastases

*Activity is measured at calibration. Custom doses (3.5-19.5 GBq, 0.5 GBq increment) are also available.

[†]Activity is measured at administration.

[‡]FDA = Food and Drug Administration.

¿ Porqué YTRIO (^{90}Y)?

Radionuclide	$t_{1/2}$ (days)	E_{β} (MeV) (%)	E_{γ} (keV) (%)	Tissue penetration range (mm)	Production method
^{32}P	14.3	1.71 (100)	/	7.9	Nuclear reactor
^{90}Y	2.7	2.284 (100)	/	12	$^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ generator Nuclear reactor for microspheres labelling
^{131}I	8	0.81 (90)	0.364 (81)	2	Nuclear reactor
^{166}Ho	1.1	1.84 (50.5)	81 (6.4)	8.7	Nuclear reactor
^{177}Lu	6.7	0.497 (79)	113 (6.4) 208 (11)	2.2	Nuclear reactor
^{186}Re	3.8	1.07 (72)	137 (9)	4.5	Nuclear reactor
^{188}Re	0.7	2.118 (72)	155 (15)	11	$^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ generator Nuclear reactor

Note: $t_{1/2}$ (days), radioisotope half-life in days; E_{β} (MeV) (%), maximum particle energy and respective decay abundance shown in parentheses; E_{γ} (KeV) (%), gamma ray energy useful for imaging and respective abundance in total energy emission shown in parentheses; tissue penetration range (mm), maximum tissue penetration shown in millimeters.

Evaluación del paciente previo a la RE

- Primer procedimiento endovascular o ya se realizó TACE?
- Child status/ PS score
- Anatomía vascular (arteria hepática, trombosis portal)
- Prueba de macroagregados de albúmina marcados con TC99 (evaluación de shunt)
- Costo

Características Distintivas de la TARE

**Evidencia creciente de similar efecto
que la TACE**

**Útil cuando el HCC en estadio intermedio
(BCLC-B) se acompaña de:**

- limitada reserva hepática
- trombosis portal (tumoral o no)
- tumor de tipo infiltrativo
- se busca preservar el volúmen remanente
(previo a una resección hepática)

Tratamiento Endovascular como puente al Trasplante (RE vs TACE)

Migración de Estadío: 10 al 23% en pacientes en lista de espera (tratamiento de la migración de estadío)

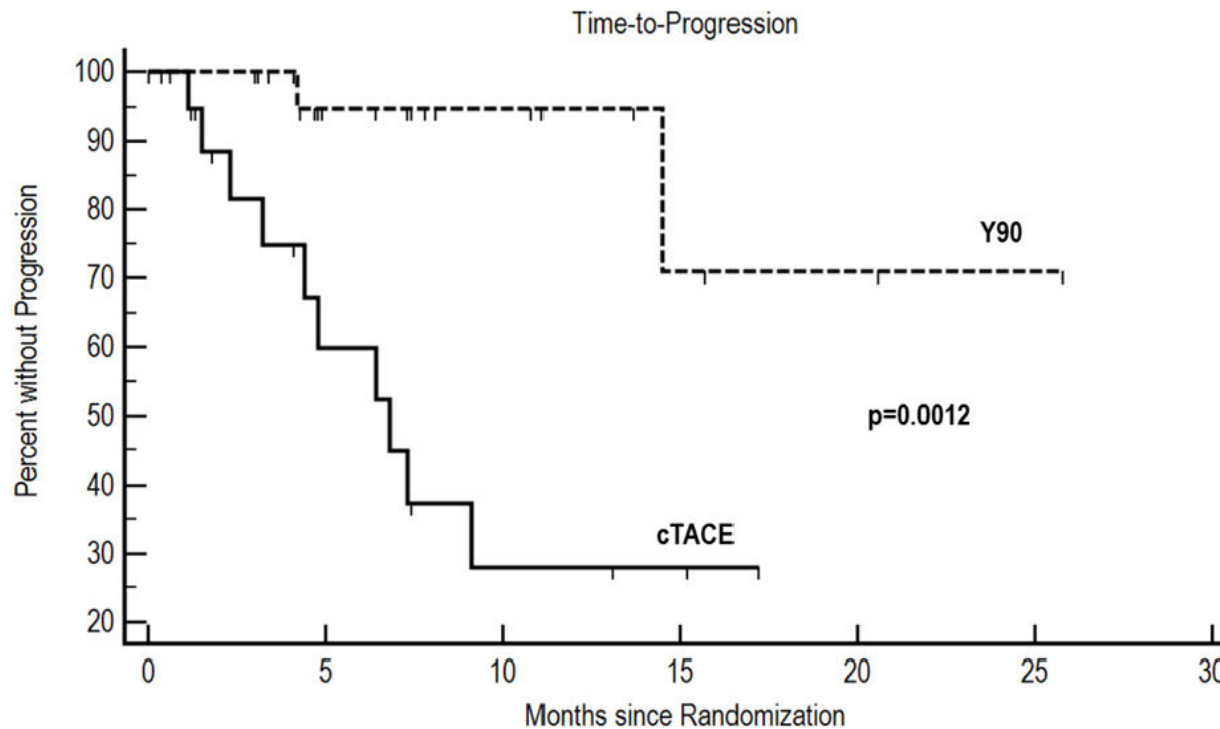
PREMIERE Study:

Ventajas RE (FII BCLC A-B)

- **La función no es limitante**
- **Mejor tolerada**
- **Mayor tasa de Tiempo de Progresión (26 vs 6.8 meses, $p=.007$)**
- **Tasa de necrosis tumoral (87% vs 74%, $p=.433$)**
- **Sobrevida o tx (19 vs 18 meses, $p=.99$)**

Tiempo de Progresión

PREMIERE Study:



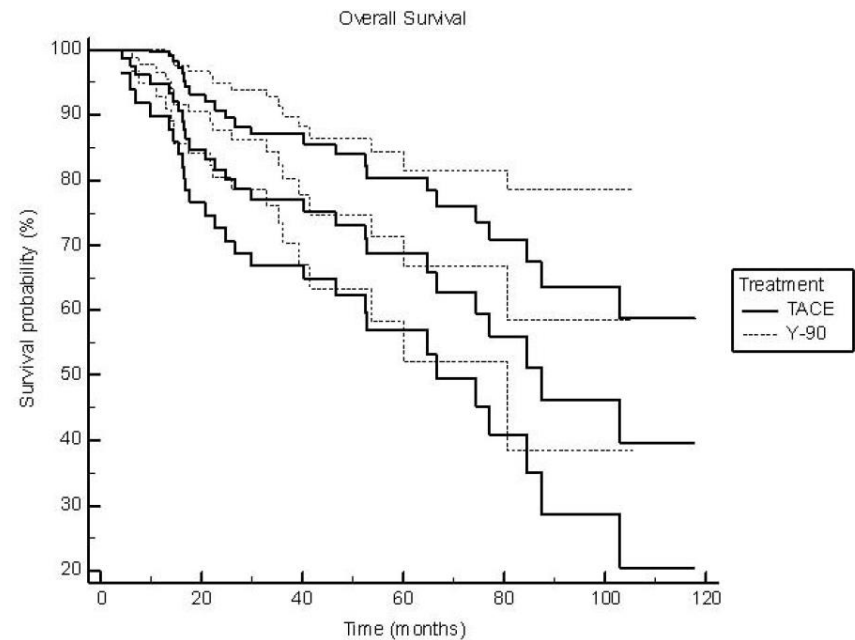
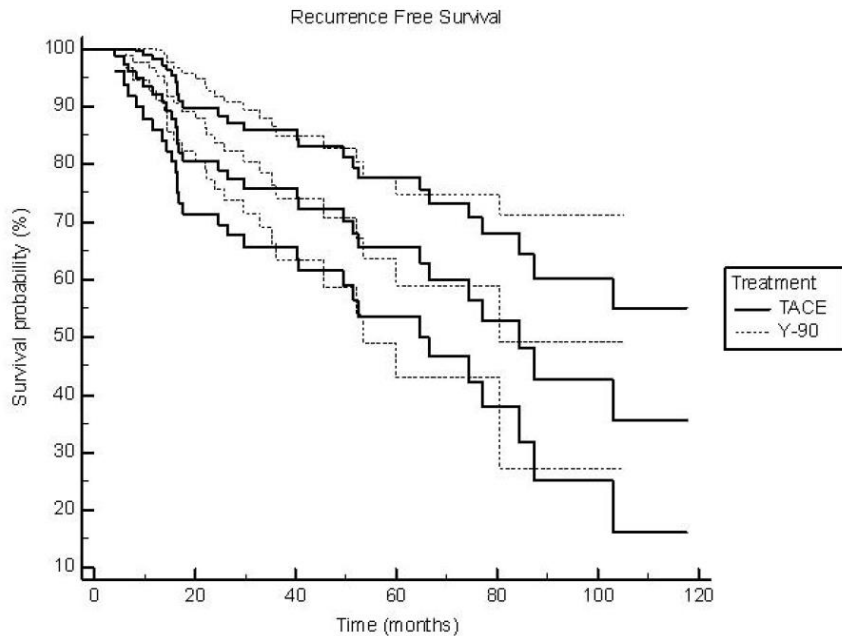
Number at risk

Group: cTACE

Months	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

Group: Y90

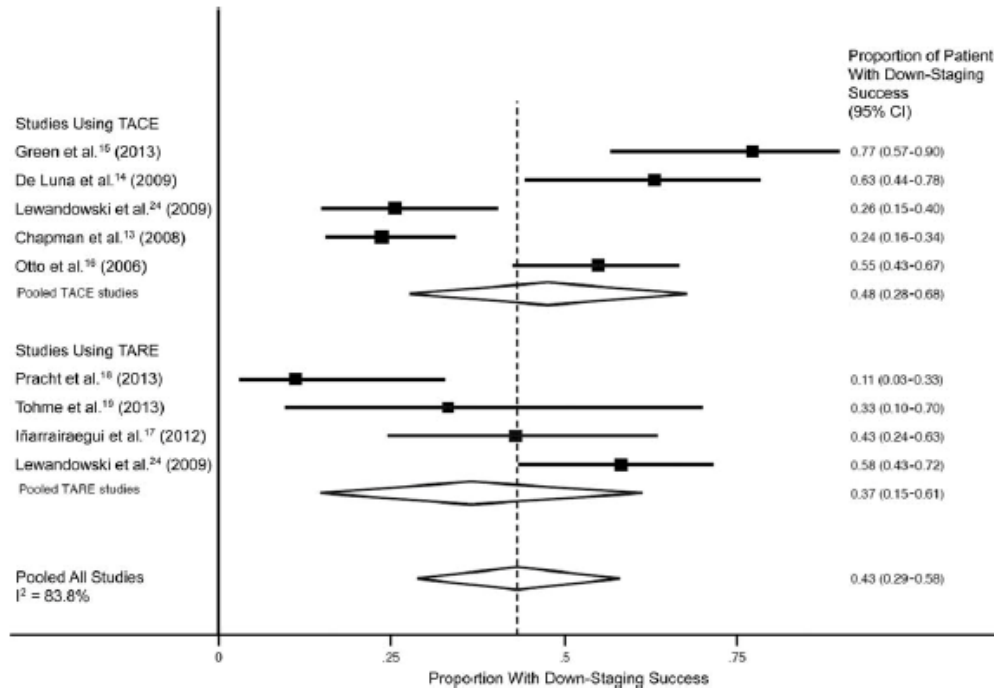
Recurrencia CHC post Tx



RE vs TACE no mostro diferencia en tasa de recurrencia post Tx (procedimiento puente)

Downstaging en contexto del Trasplante

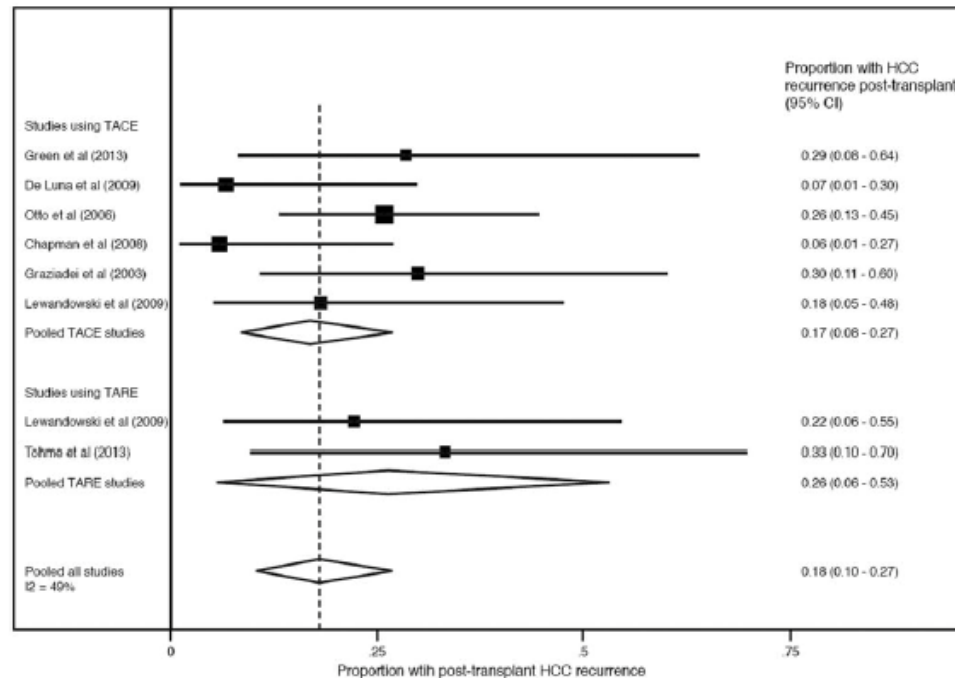
Downstaging TACE vs RE: 0.48% vs 0.37% (P= 0.51)



- Terapia multimodal demostró mayor downstaging que la terapia aislada de TACE o RE (0.66%, 95% IC, 0.58-0.73, $p < 0.001$)
- Mayor reducción de tamaño a mayor child
- Solo en estadio BCLC-B, tendencia a favor de RE en out Milan (se descarta estadio C)

Downstaging: TACE vs RE

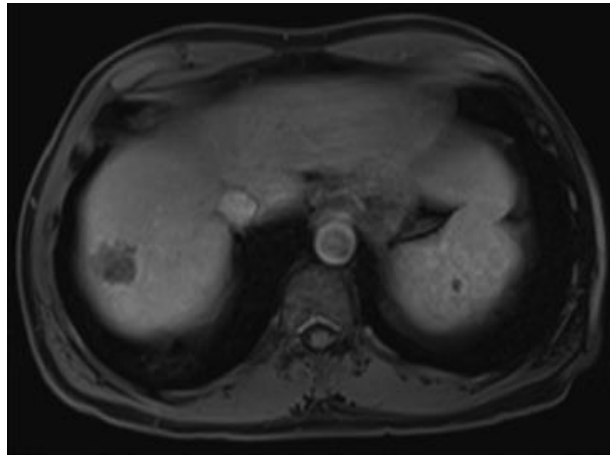
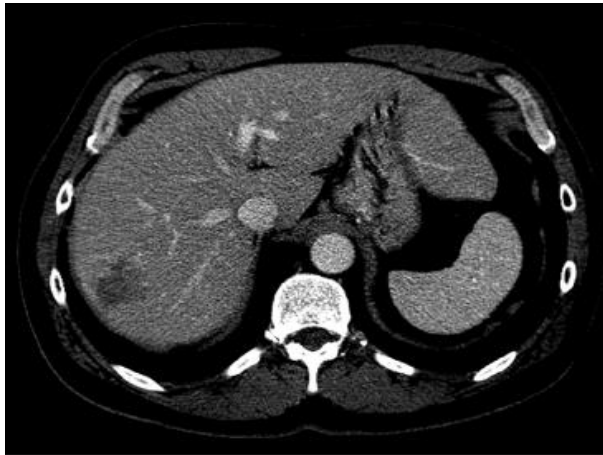
Recurrencia HCC post trasplante



- ⊙ Tasa de recurrencia no difiere segun la modalidad de tratamiento (0.17% vs 0.26%; $p=0.40$)
- ⊙ Terapias multimodales presentan la misma tasa de recurrencia (0.10%; $p=0.29$)
- ⊙ Respuesta histologica (necrosis completa) > RE

Downstaging en otras Terapias Curativas

Tratamiento con RE previo a cirugía



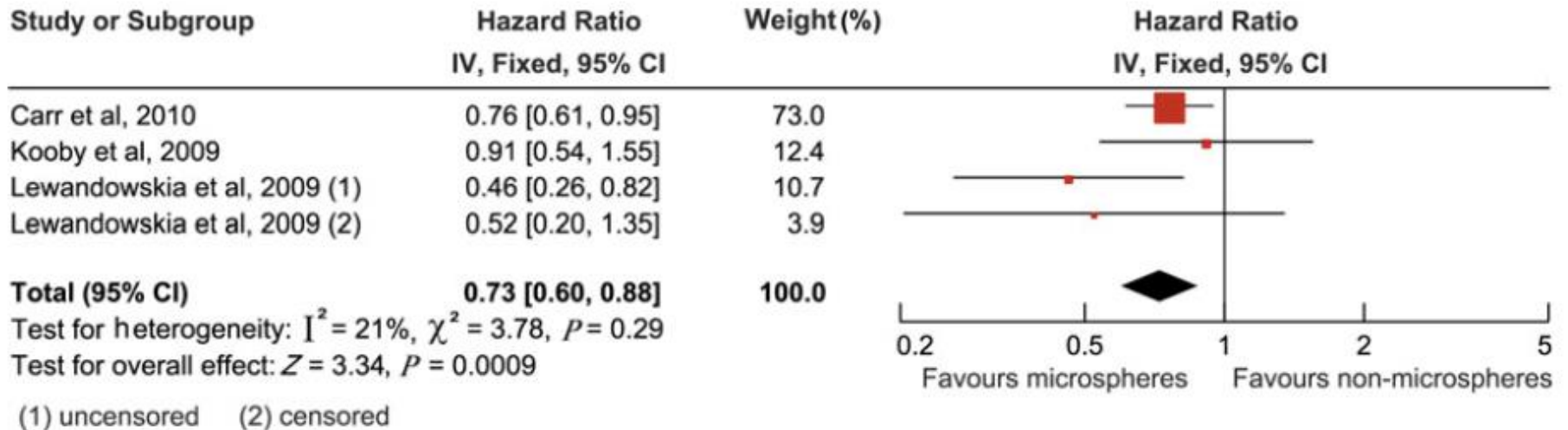
- ⊙ Necrosis completa del tumor
- ⊙ Tasa de hipertrofia compensadora 1-9 meses
- ⊙ Candidatos a cirugía con enfermedad unilobar
- ⊙ Evaluación de parenquima remanente (20-40% no cirro y 40% o mas en cirro)
- ⊙ En HCC y mts colon

RE como alternativa a otro Tratamiento Curativo

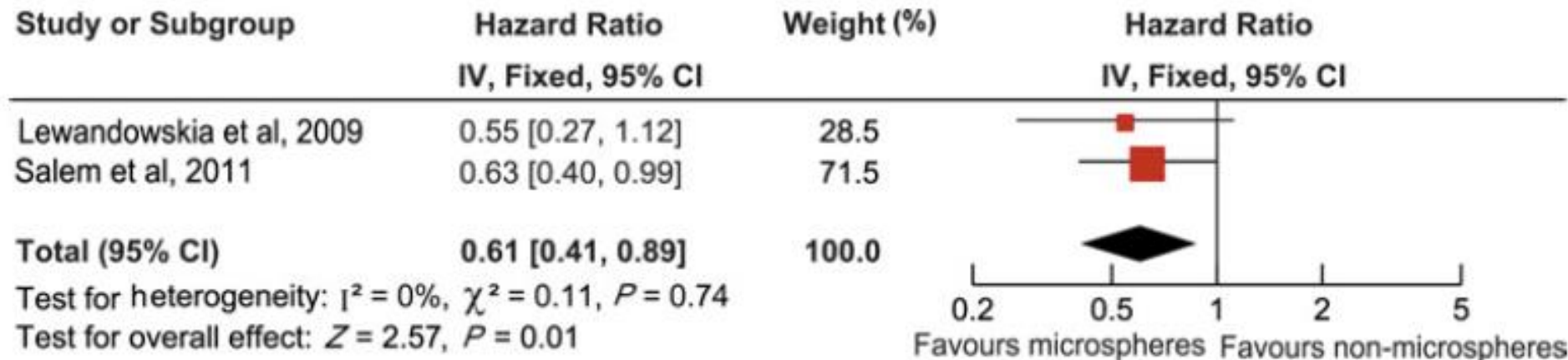
- ⊙ Segmentectomia por Radiacion: Tasa de Rta (m- RESIST) 86%.
- ⊙ En pacientes que no pueden acceder a RFA por ubicacion o tamaño.
- ⊙ m-RECIST completo: sobrevida similar a RFA
- ⊙ m-RECIST parcial: ingresa en protocolo de trasplante hepatico (sobrevida 5 años post tx igual a los tx sin hcc-75%-)

Downstaging en BCLC-C

Sobrevida global comparando TACE vs RE



Tasa de crecimiento tumoral comparando TACE vs RE



Terapia Sistémica Adyuvante en RE

Comparación	RCT Fase	Resultado
RE ± Sorafenib BCLC-A Trial	2	No diferencia en Sobrevida post Tx y rec HCC
SARAH Trial (BCLC-C)	3	> Tasa de sobrevida en RE
SORAMIC (RE ± Sora)	2	Sobrevida igual
RE ± Nibolumab (BCLC-C inv vasc)	3	Sobrevida igual Menor tasa de progresión en RE

Estadificación en BCLC-B

“No todos los pacientes pueden recibir lo mismo”

Intermediate substage	B1	B2	B3	B4	Quasi C
Child-Pugh score	5–7	5–6	7	8–9 ^a	A
Beyond Milan criteria and within the up-to-7 criteria	in	out	out	any	any
ECOG performance status (tumour-related)	0	0	0	0–1	0
Portal vein tumour thrombosis	no	no	no	no	yes (segmental or subsegmental)
1st option	TACE	TACE or TARE	research trial	LT ^b	sorafenib
Alternative	LT TACE + ablation	sorafenib	TACE sorafenib		TACE or TARE
Median survival time, months (from Ha et al. [20])	41.0	22.1	14.1	17.2	

ECOG, Eastern Cooperative Group Performance Status; LT, liver transplantation; SOR, sorafenib; TACE, transarterial chemoembolization; TARE, transarterial radioembolization. ^a With severe/refractory ascites and/or jaundice. ^b Only if “up-to-7 IN” and PS 0.

En Resumen

- ⊙ Las terapias endovasculares no solo se pueden indicar en BCLC-B.
- ⊙ Pueden ser utilizadas como puente al trasplante o para reducir tamaño tumoral.
- ⊙ RE tiene mejores resultados que la TACE en relación a tasa de crecimiento, respuesta histológica y efectos secundarios.
- ⊙ La RE tiene mayor costo y complejidad técnica que la TACE.
- ⊙ Ninguna terapia endovascular mostró beneficios en BCLC-C comparado o asociado a terapia sistémica.
- ⊙ La selección del tratamiento debe ser individualizado.