

STATO DELL'ARTE E HIGHLIGHTS
DELL'EPATOCARCINOMA
2017-2018

21 SETTEMBRE 2018 - MILANO Michelangelo Hotel
Piazza Luigi di Savoia, 6

LA TERAPIA SISTEMICA NELLA REAL LIFE

Caso clinico

Dott. M. De Giorgio
Gastroenterologia
AO Papa Giovanni XXIII Bergamo

... un caso apparentemente "atipico"...

giovane età

**malattia
metabolica rara**

**setting
trapiantologico**

ND, 18 aa M

Marzo 2017: Prima visita presso i nostri ambulatori.

*Paziente inviato dai Colleghi della Pediatria
per recidiva di HCC post OLT*

Raccordo anamnestico



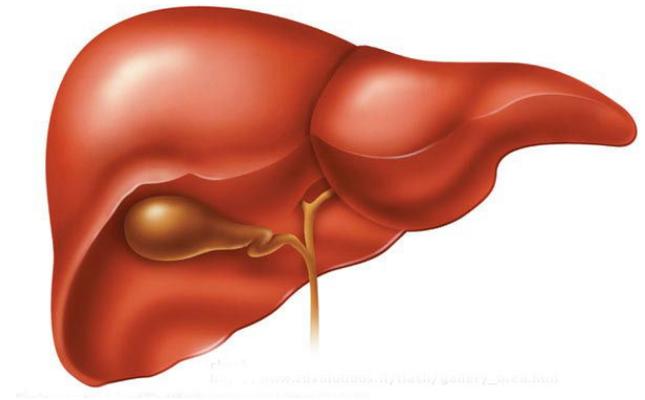
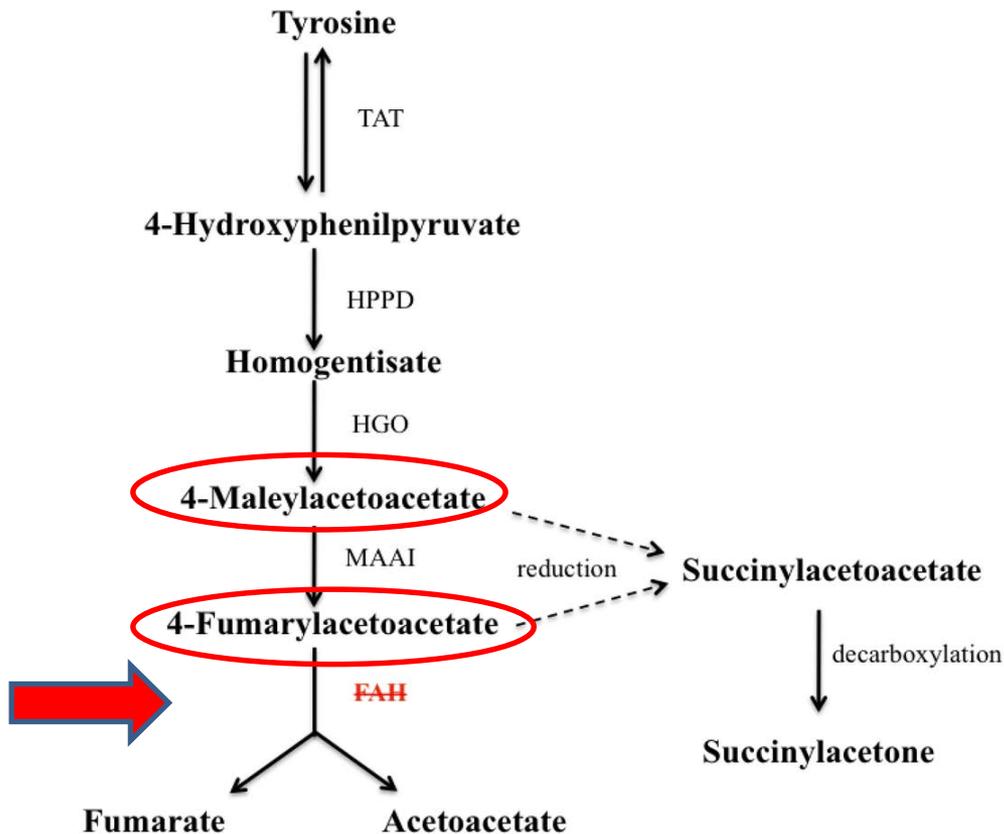
*Febbraio 1999 (6 mesi): diagnosi di **TIROSINEMIA di tipo 1** confermata da studio genetico molecolare.*

All'età di 4 mesi:

- calo ponderale, arresto della crescita e comparsa di crisi ipoglicemiche.*
- agli esami ematici: alterazione della funzionalità epatica, ipofosfatemia.*
- elevati livelli di succinilacetone nelle urine*

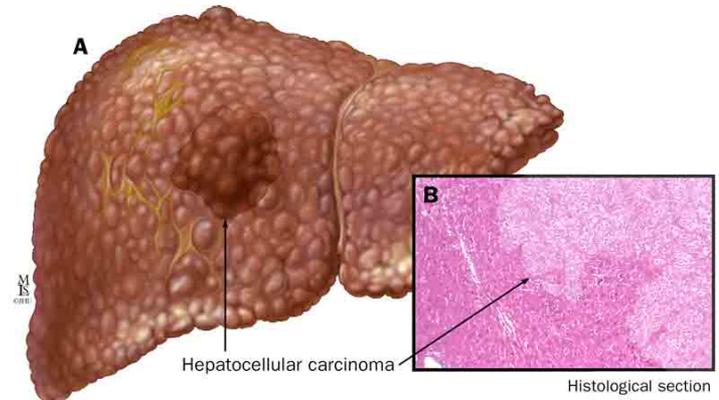
Tirosinemia di tipo 1

Malattia AR (1:100.000 in Italia) caratterizzata da alterazione dell'enzima **fumaril-acetoacetato idrolasi (FAH)**



Insufficienza epatica
Cirrosi

FUMARIL-ACETOACETATO
Maleil-acetoacetato



Aumentato rischio di HCC se:

- *Inizio tardivo della terapia (soprattutto dopo i 2 anni)*
- *Lenta riduzione dei livelli dell'AFP dopo l'inizio della terapia*
- *Valori di AFP persistentemente (anche di poco) sopra il limite*

Un incremento dell'AFP è quasi sempre patognomonico dell'insorgenza di HCC !

Raccordo anamnestico



- All'età di 6 mesi (1999) diagnosi di *Tirosinemia di tipo 1*: inizia terapia con NTBC (nitisinone) e dieta ipoproteica
- **Ecografia** (sett. 1999): epatomegalia con parenchima disomogeneo e numerosi noduli ipoecogeni fino a 2 cm. Alla **TC**: numerosi noduli iperdensi fino a 2,5 cm
- Dopo l'inizio della terapia:
 - Miglioramento del quadro US, ma persistenza di noduli.
 - Succinilacetone sempre non rilevabile

AFP (ng/mL)

Marzo 1999	Settembre 2002	Giugno 2003
293.000	20	4

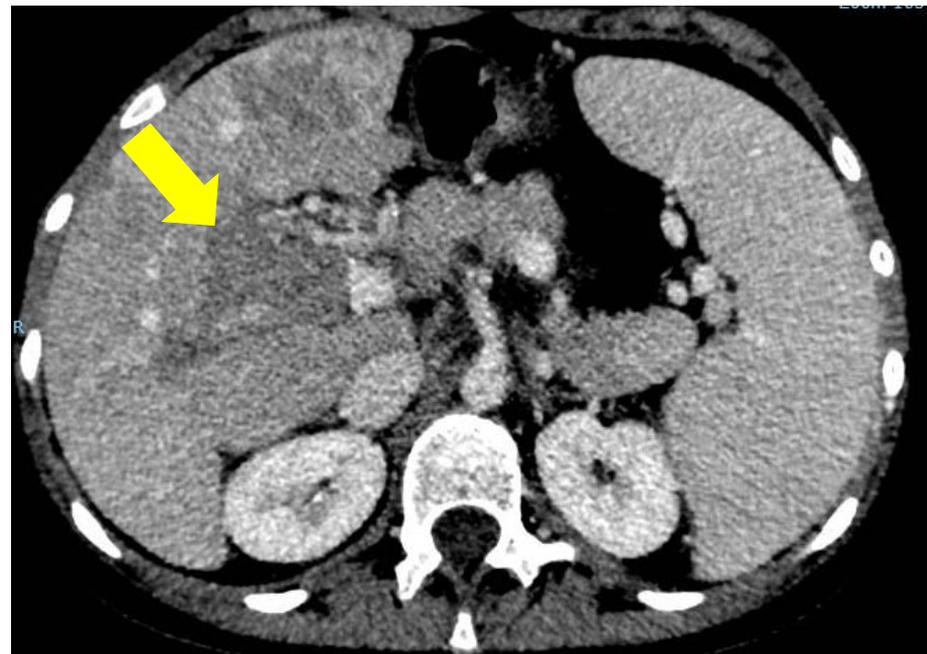
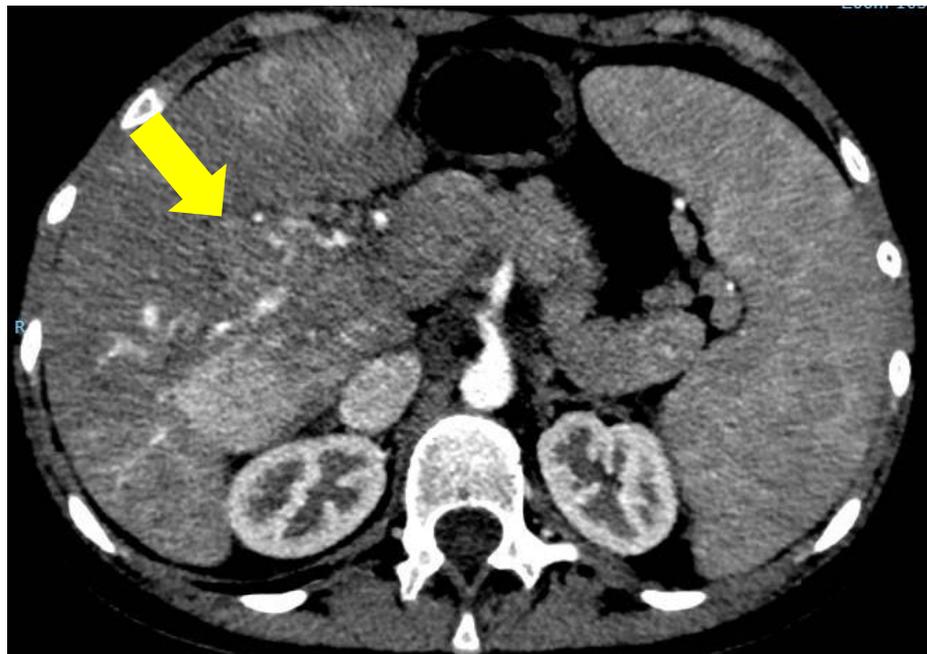
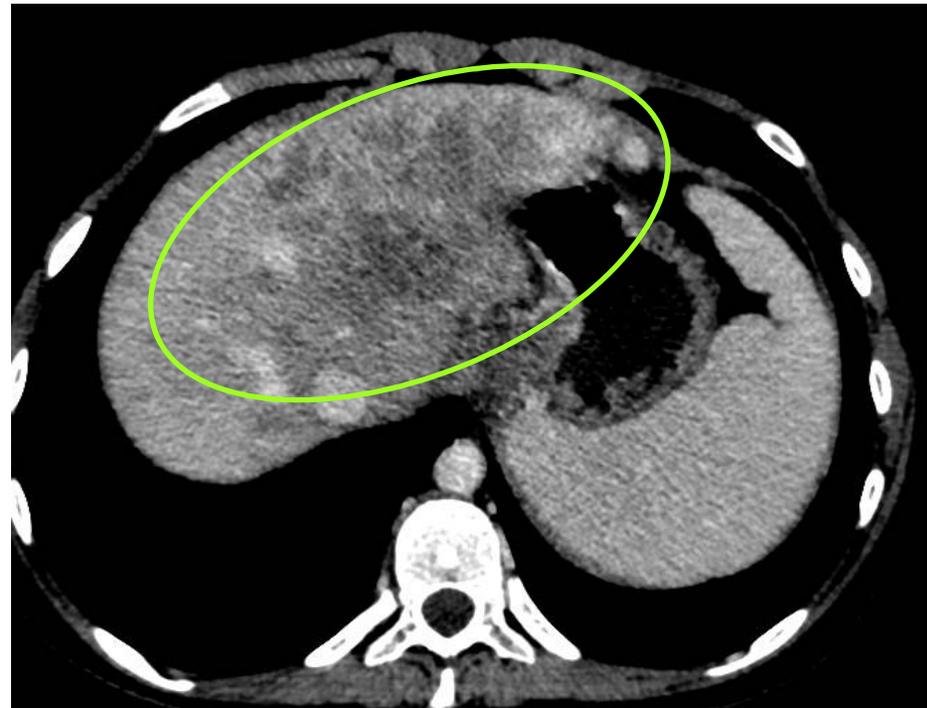
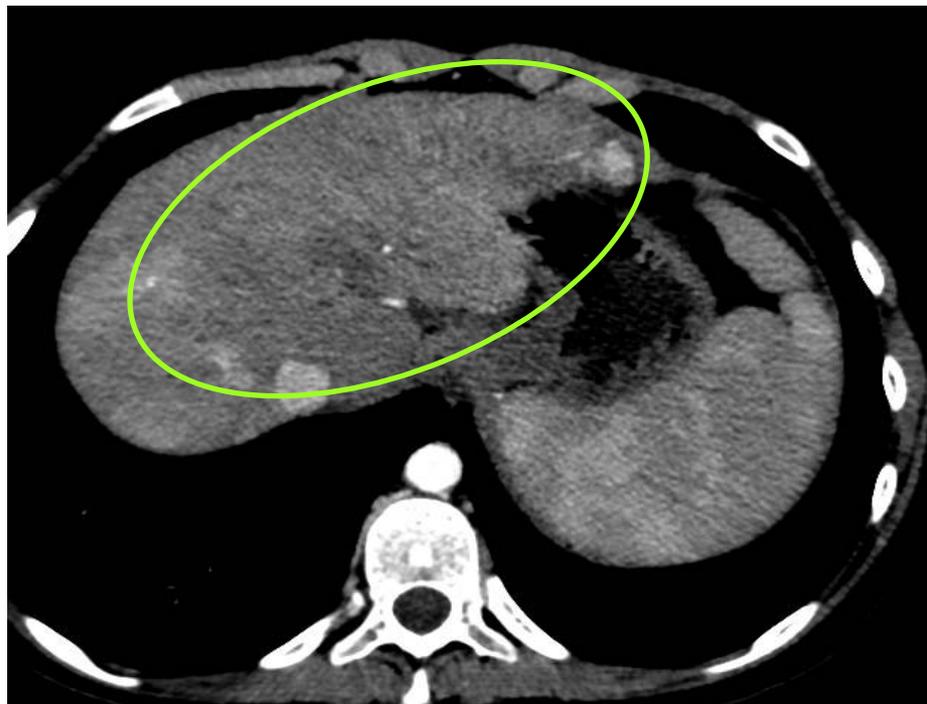
Raccordo anamnestico



- *Follow up con ecografia e AFP ogni 2 mesi per i primi 2 anni, quindi a intervalli semestrali*
- *Aprile 2016: lieve incremento dei valori di AFP pur nei limiti di normalità (6.3 ng/mL), lieve movimento delle transaminasi (gamma GT 72 U/L, AST 64 UL)*
- *All'US mal visualizzabile la vena porta*



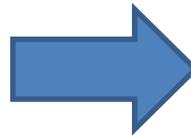
- **TC (apr. 2016):** *fegato cirrotico. Voluminoso trombo neoplastico spiccatamente ipervascolare occupa massivamente il ramo dx della vena porta, la sua diramazione anteriore ed il ramo sin fino alle diramazioni periferiche. Splenomegalia. ... Falda fluida in sede pelvica. Non lesioni ossee.*
- **RMN:** *trombosi neoplastica portale nel contesto di disomogenea neoplasia epatica estesa al lobo sinistro, con multiple lesioni satelliti al IV, VIII e VI segmento.*



Maggio 2016: valutazione presso il **Centro Trapianti di Bergamo**

TAC torace: *non noduli polmonari*

Scintigrafia ossea TB: *non aree di iperaccumulo scheletrico del radioindicatore significative in senso oncologico.*



TRAPIANTO DI FEGATO

L'HCC insorto su patologie metaboliche congenite è meno aggressivo (?)

Giovane età e assenza di alternative terapeutiche

TRAPIANTO ORTOTOPICO DI FEGATO INTERO

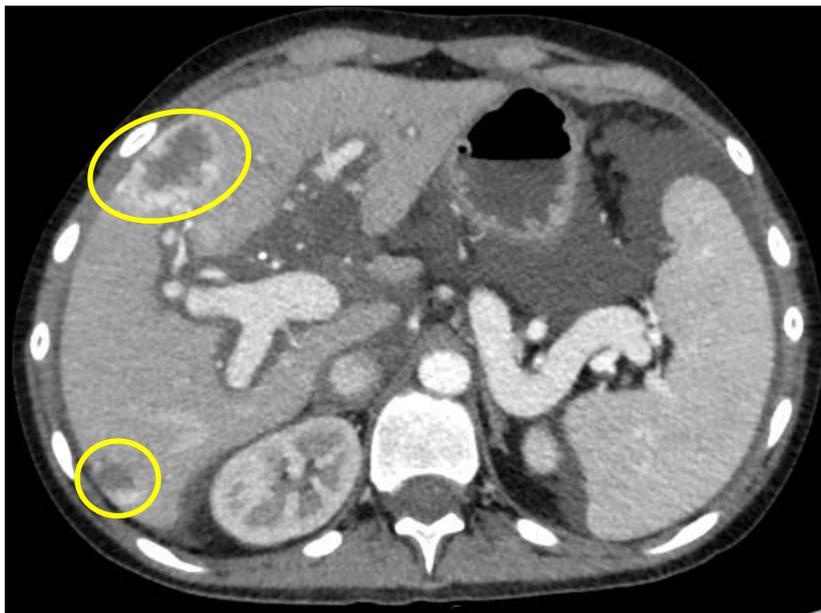
(8/06/2016)

Esame istologico (fegato nativo)

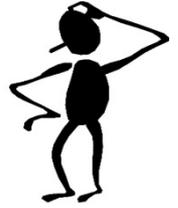
Focolai multipli di neoplasia solido-trabecolare, in parte a localizzazione intravascolare, morfologicamente riferibile a carcinoma epatocellulare di tipo trabecolare e solido G2-G3;

Evidenza di invasione neoplastica dei rami portali ilari.

Graft epatico: presenza di angiomi multipli



Nei mesi successivi...



Progressiva riduzione dimensionale e numerica delle lesioni angiomatose!



TAC dell'ottobre 2016 (a 4 mesi dalla precedente)

Follow up post OLTx: controlli radiologici bimestrali alternando US a TC o RMN

Controllo ambulatoriale (13/03/2017)



AST	70 U/L
ALT	79 U/L
Bilirubina tot/dir	2/0,9 mg/dL
AFP	12,6 ng/mL

ECOGRAFIA: ... multiple lesioni focali, prevalentemente ipo-ecogene... In particolare, al III segmento epatico, lesione ipo-ecogena ovalare del diametro massimo attuale di 6 cm circa...

RMN addome sup con mdc

14/03/2017

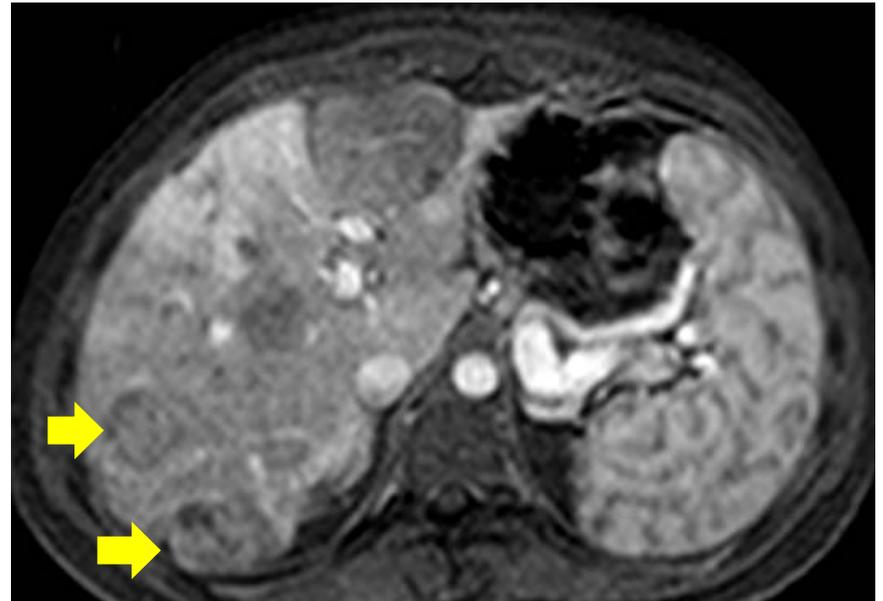
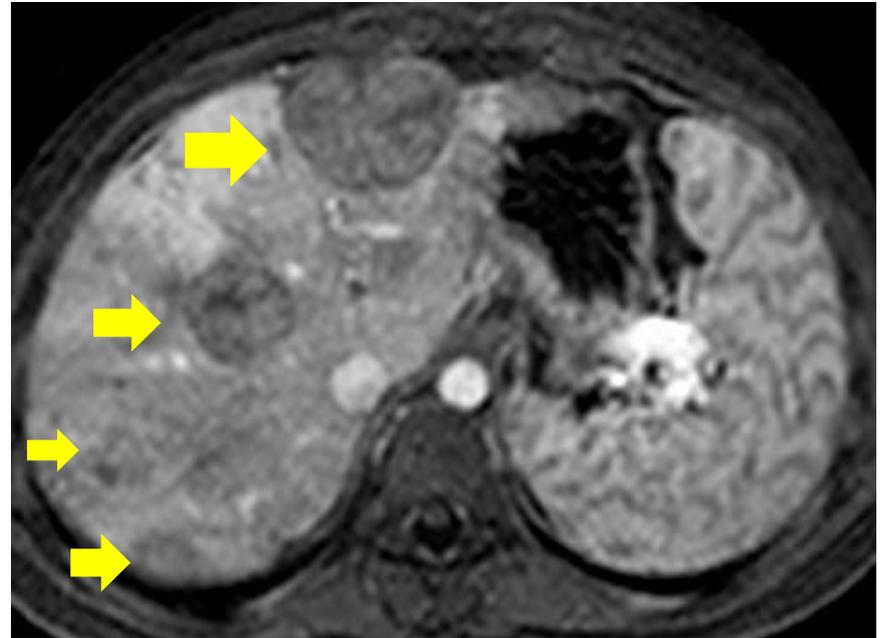
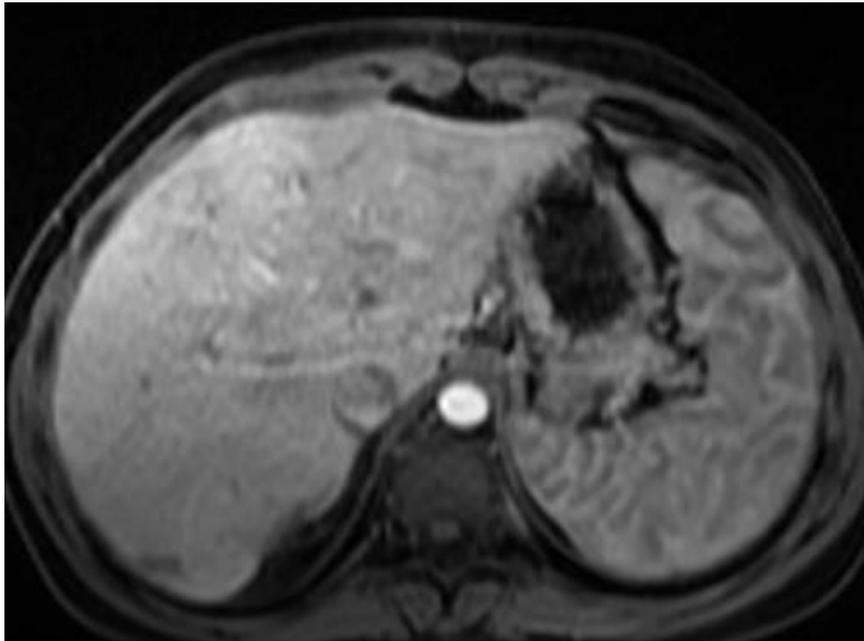
Multiple alterazioni focali epatiche di nuova insorgenza (se ne circoscrivono **almeno 20** di cui la maggiore al III segmento, in parte esofitica con diametri assiali di 50 mm x 40 mm circa), ... **prive di significativo enhancement in fase arteriosa** e ipointense in fase portale e tardiva.

Attualmente nessuna delle lesioni evidenziate ha caratteristiche riconducibili ad angiomi.

Anche se le caratteristiche RM non sono tipiche la nuova insorgenza e la marcata ipointensità in fase epatospecifica depongono in prima ipotesi per noduli di **HCC.**

14 marzo 2017

5 dicembre 2016

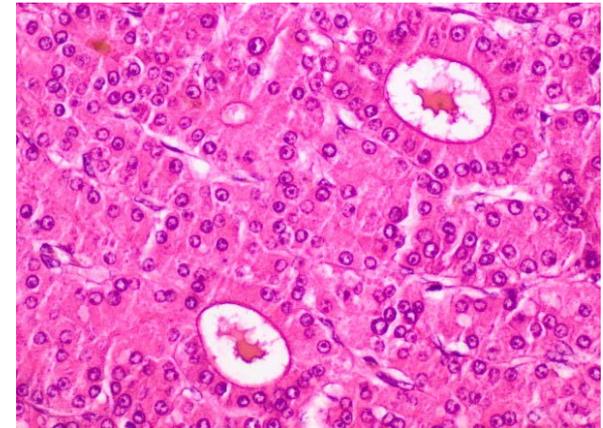


In data 20/03/2017 sottoposto a **biopsia della lesione** focale di maggiori dimensioni

Esame istologico della lesione:

carcinoma epatocellulare trabecolare G2

Frammenti completamente neoplastici



TAC torace: comparsa di 3 nodulazioni del parenchima polmonare di sinistra, uno al segmento inferiore della divisione lingulare del lobo superiore (4,9 x 4,4 mm), e due al segmento basale laterale del lobo inferiore (2,4 x 2 mm e 2,5 x 2,3 mm).



~~TACE?~~

SORAFENIB?

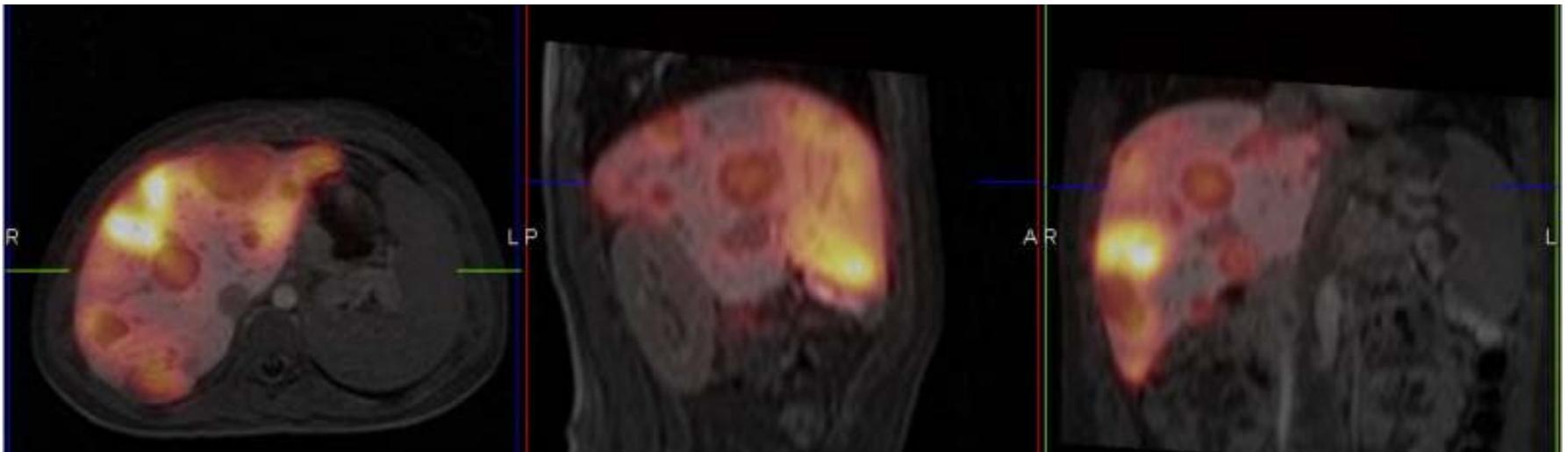
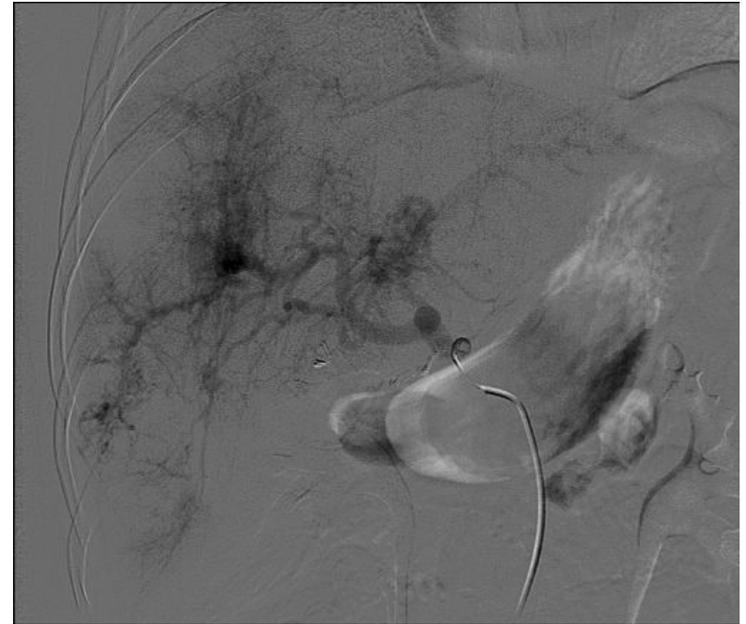
TARE?

Malattia ipovascolare
Effetti collaterali



Angioscintigrafia con albumina marcata (aprile 2017)

Dopo valutazione dosimetrica e discussione collegiale si esclude la possibilità di trattamento con TARE per la ridotta captazione delle lesioni rispetto al tessuto epatico sano.



Dal 12 aprile 2017: **Sorafenib 800 mg/die**

AFP 22.1 ng/mL

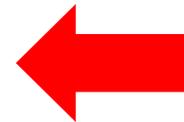
Dopo 4 gg di terapia comparsa di febbre, faringodinia con stomatite e incapacità ad alimentarsi.

Sospeso il trattamento per 1 settimana, quindi ripreso a posologia dimezzata (**400 mg/die**)

Al controllo ambulatoriale a 3 mesi dall'inizio del trattamento...

- **CALO PONDERALE DI 10 KG** dall'inizio del trattamento (50,4 Kg; H: 1,78 m, **BMI 16**)
- **MARCATA ASTENIA** (ECOG-PS 2)
- **IPORESSIA**

AST	61 U/L
ALT	38 U/L
Bilirubina tot	1,3 mg/dL
AFP	69 ng/mL



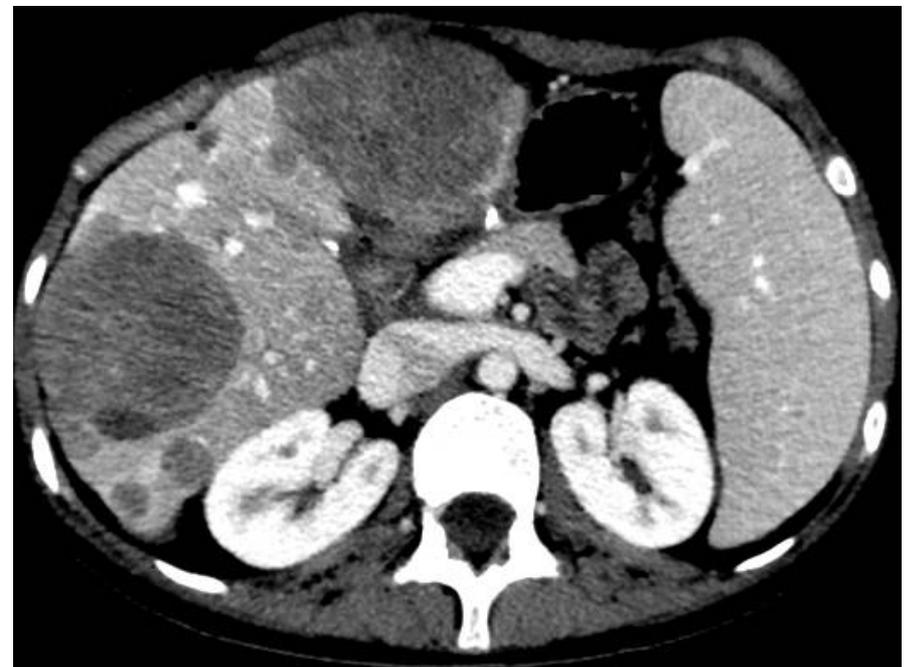
TC TORACE:

- Incremento dimensionale del noto nodulo al segmento inferiore della divisione linguare del LSS (7 mm vs 4 mm)
- Stabilità degli altri noduli già noti al parenchima polmonare di sinistra.
- Comparsa di nodulo di 5 mm al segmento basale posteriore del LID.

TC ADDOME:

- Multiple lesioni nodulari ubiquitarie nei due lobi epatici, che ne sovvertono l'architettura; la maggiore occupa interamente il lobo sinistro e ha dimensioni massime di 10 cm ca.
- Falda di liquido libero (5x8 cm) in pelvi.
- Linfadenopatie mesenteriche (13mm).

17 Luglio 2017



REGORAFENIB?

- Rapida progressione con Sorafenib
- Ipovascolarità
- Condizioni cliniche scadenti
- Non ancora disponibile



SOSTITUZIONE DI SORAFENIB CON **REGORAFENIB** 80 MG/DIE

(in uso compassionevole)



*... Il mio unico (grande) dubbio è quello della possibilità clinica reale di effettuare il trattamento (viste le **condizioni generali**) e della possibilità (disgraziatamente molto concreta) che il farmaco possa incrementare il quadro correlato alla **tossicità** ed influenzare (ulteriormente) **la qualità della vita** senza un concreto effetto antineoplastico...*

Dal 25/7/2017 inizia trattamento con **REGORAFENIB 80 mg/die**



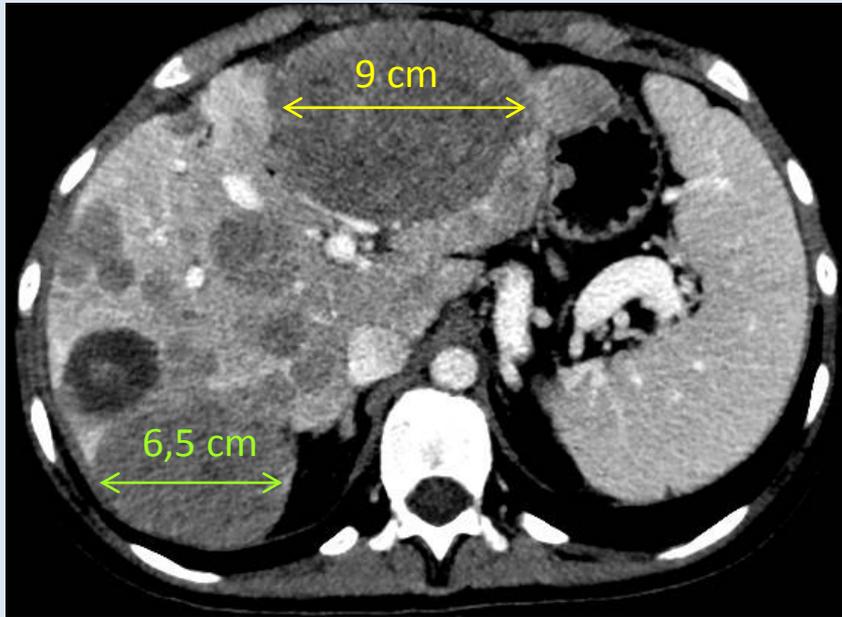
Controllo ambulatoriale (16/10/2017)

- Lieve INCREMENTO PONDERALE (+1,5 KG)
- Occasionali ADDOMINALGIE
- **ASTENIA** (ECOG- PS 1-2)

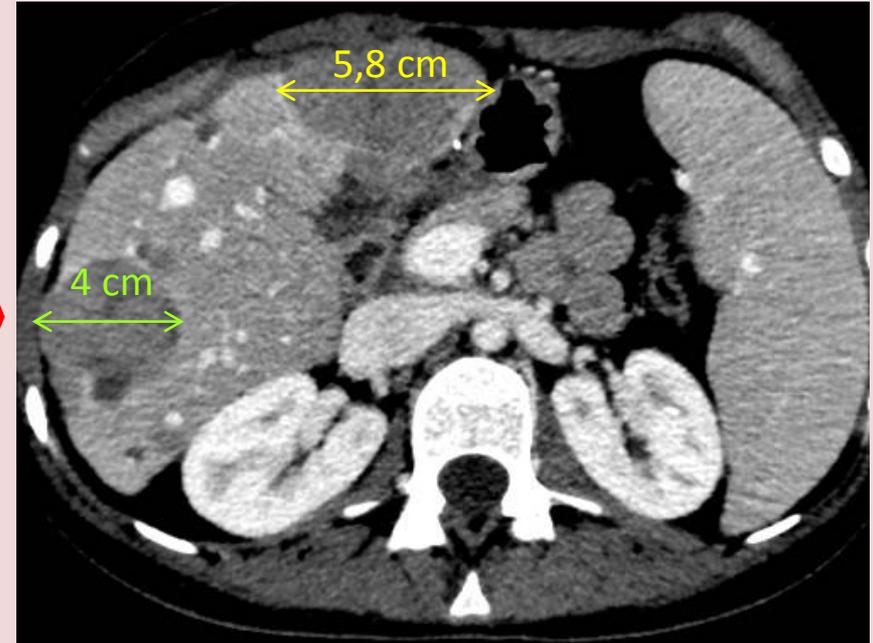
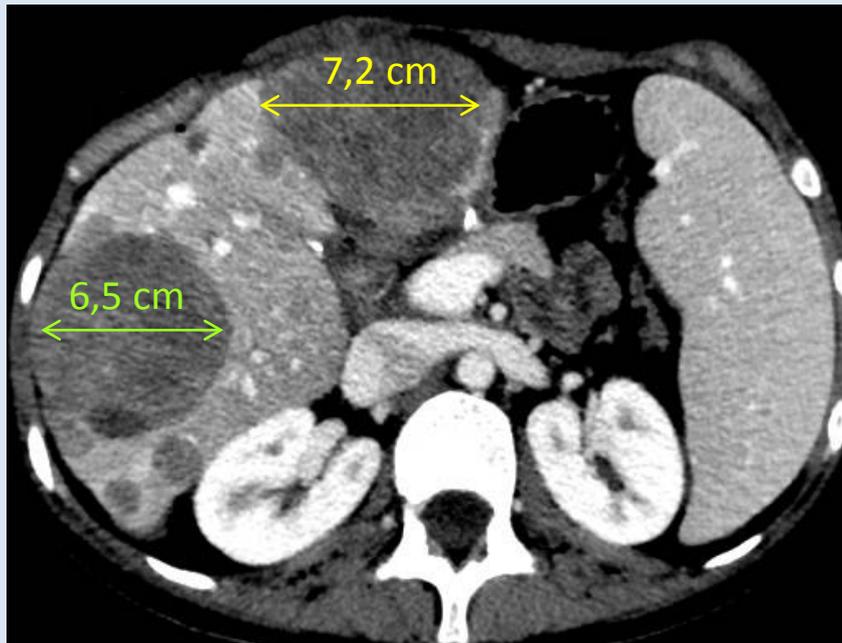
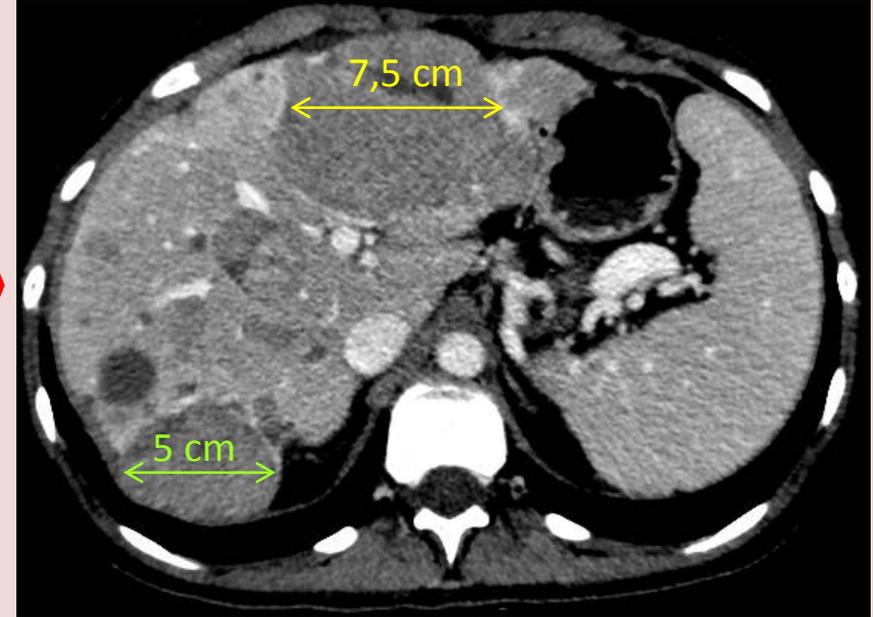
2 cp per 1 settimana
1 cp per 1 settimana
2 cp per 1 settimana

AST	33 U/L
ALT	24 U/L
Bilirubina tot	1 mg/dL
AFP	31 ng/mL ↓↓

17 luglio 2017



16 ottobre 2017

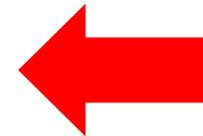


Controllo ambulatoriale (05/02/2018)

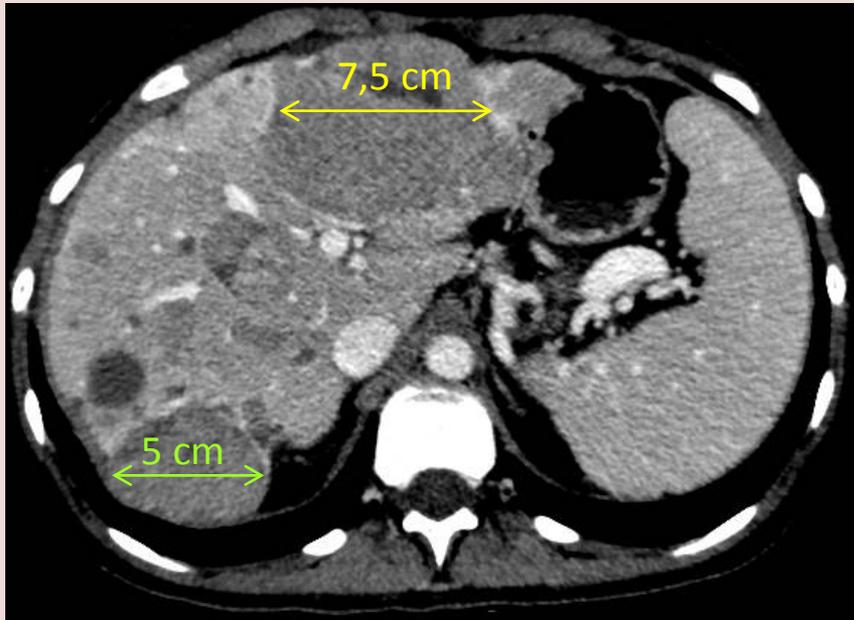
- Lieve INCREMENTO PONDERALE (+1 KG)
- Occasionali ADDOMINALGIE
- ASTENIA (ECOG- PS 1-2)

2 cp per 1 settimana
1 cp per 1 settimana
2 cp per 1 settimana

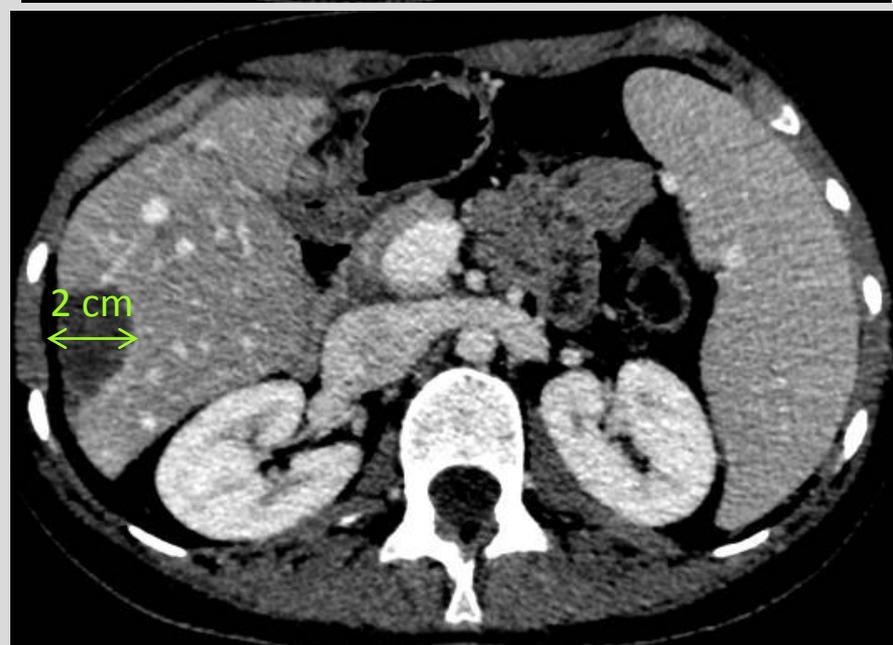
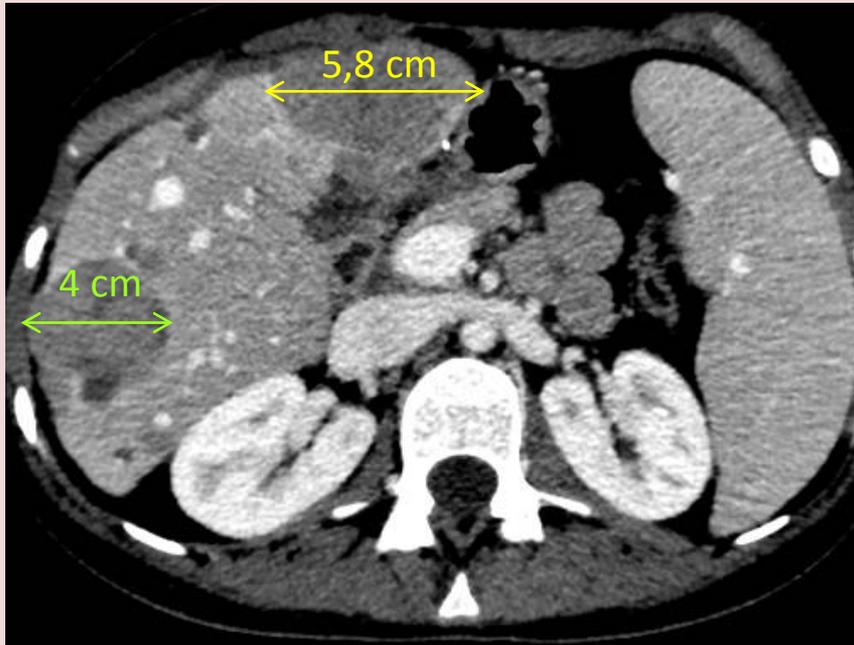
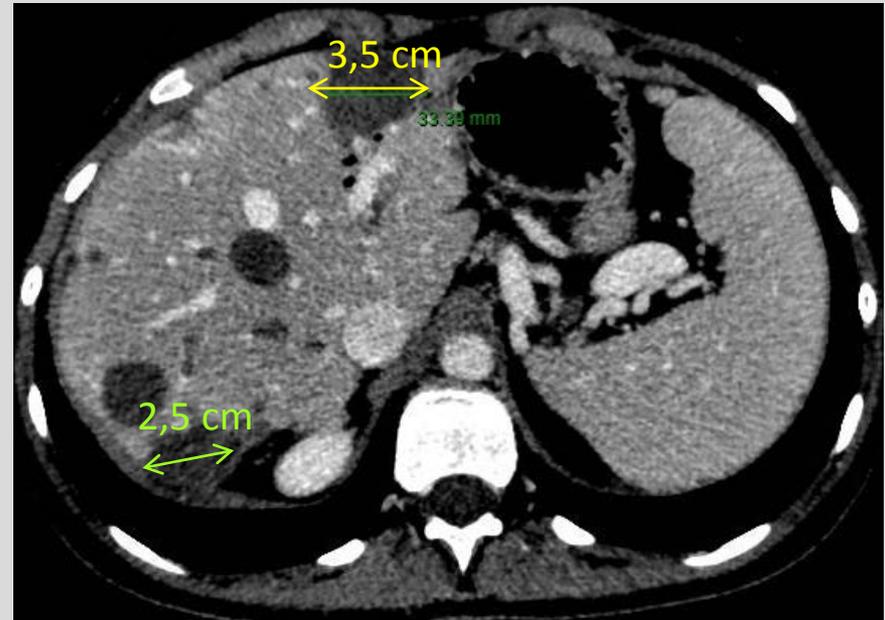
AST	26 U/L
ALT	24 U/L
Bilirubina tot	1,4 mg/dL
AFP	6,9 ng/mL



16 ottobre 2017



05 febbraio 2018

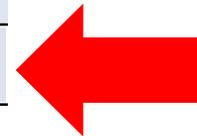


Controllo ambulatoriale (28/05/2018)

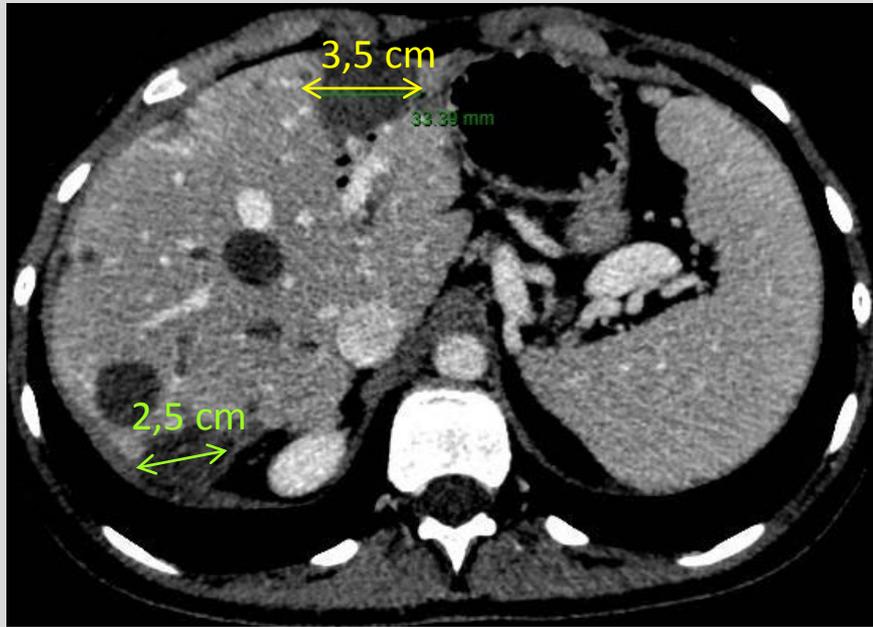
- **Lieve INCREMENTO PONDERALE** (+1 KG)
- **ASTENIA** (ECOG- PS 1)

2 cp per 1 settimana
1 cp per 1 settimana
2 cp per 1 settimana

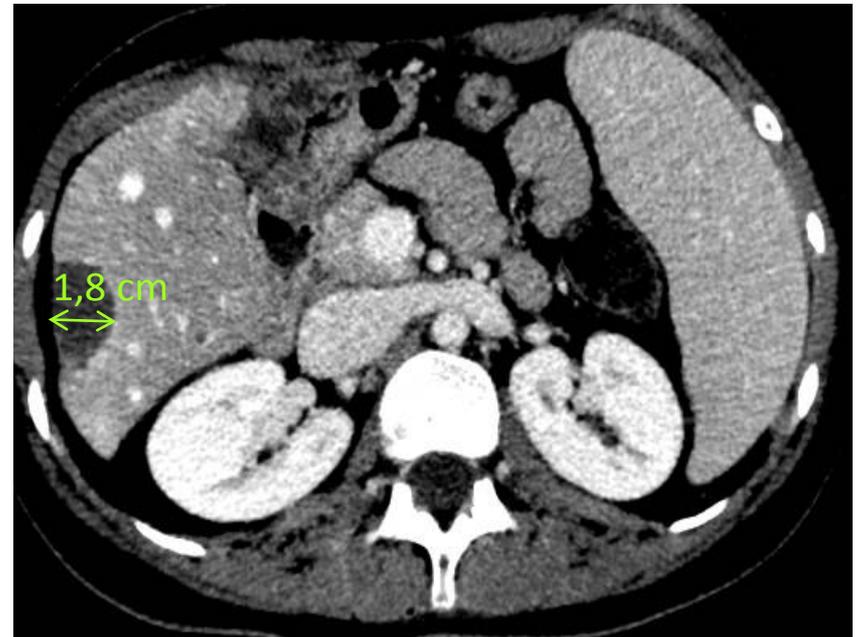
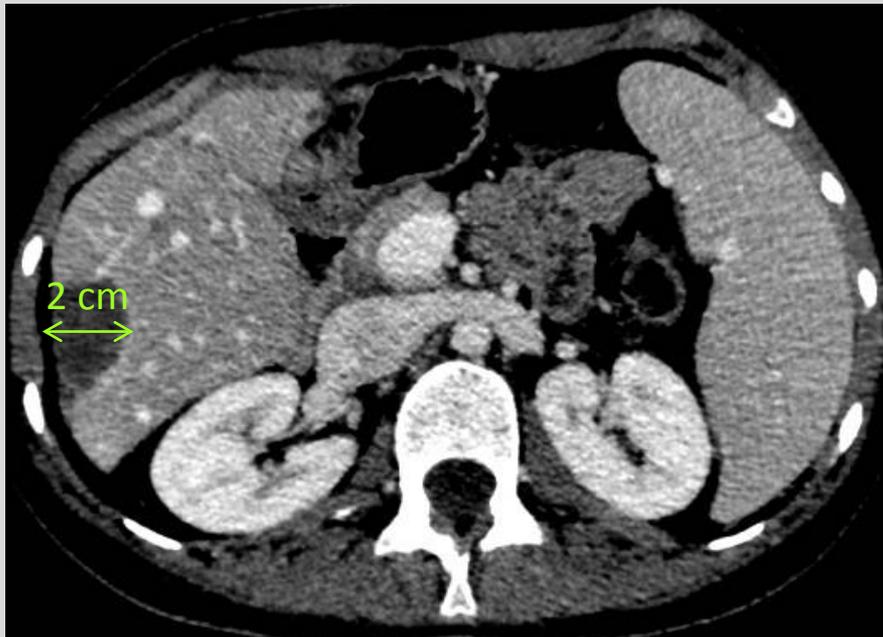
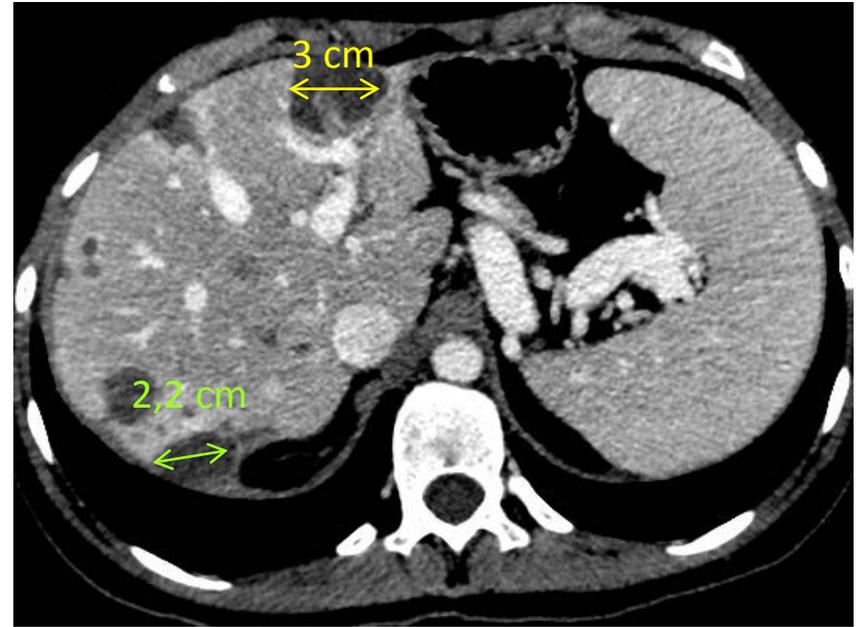
AST	34 U/L
ALT	57 U/L
Bilirubina tot/dir	2,1/08 mg/dL
AFP	5,2 ng/mL



05 febbraio 2018



28 maggio 2018



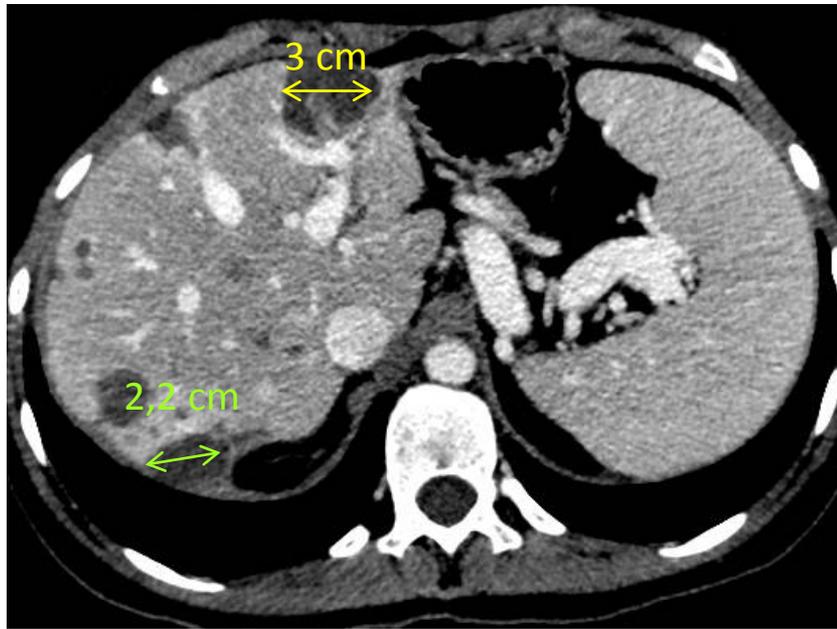
Controllo ambulatoriale (17/09/2018)

- **PESO STABILE** (53 Kg)
- **ASINTOMATICO**
- **BUONA CENESTESI**

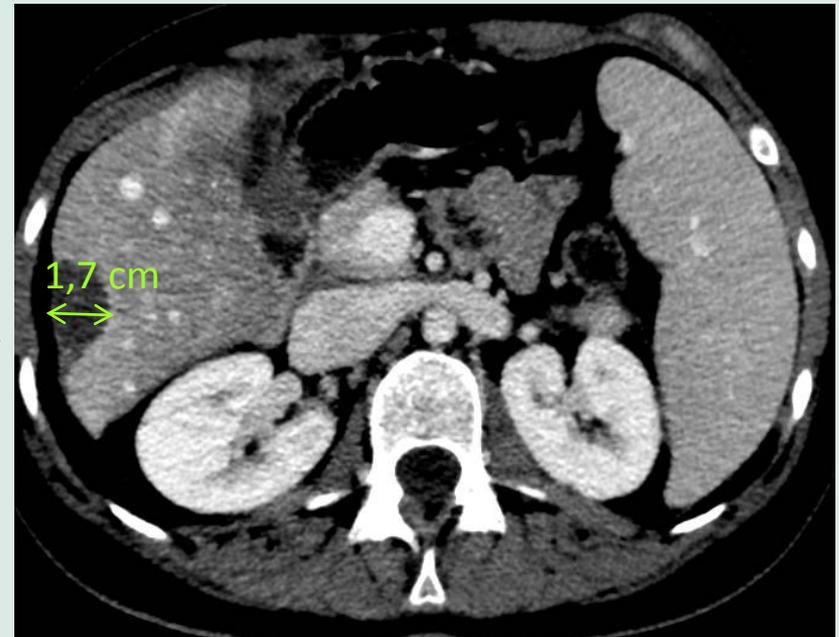
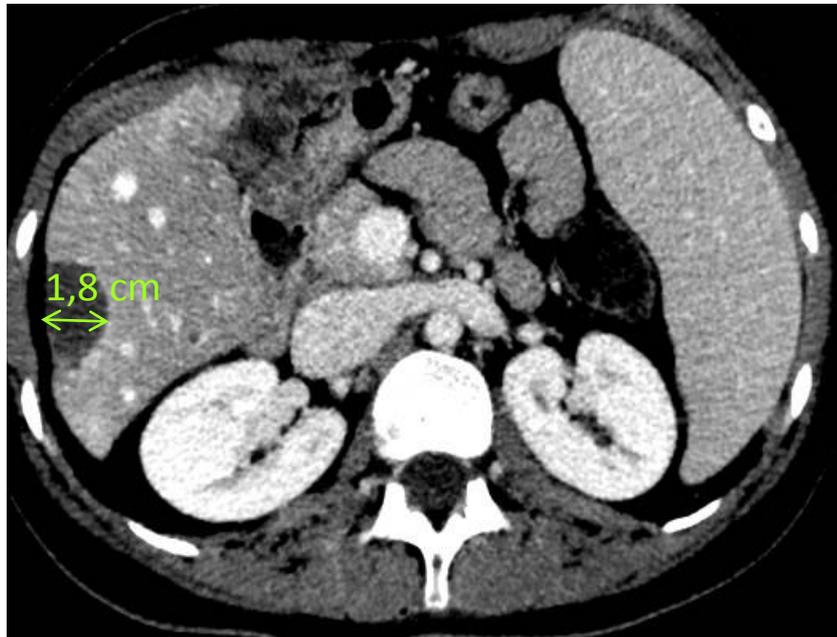
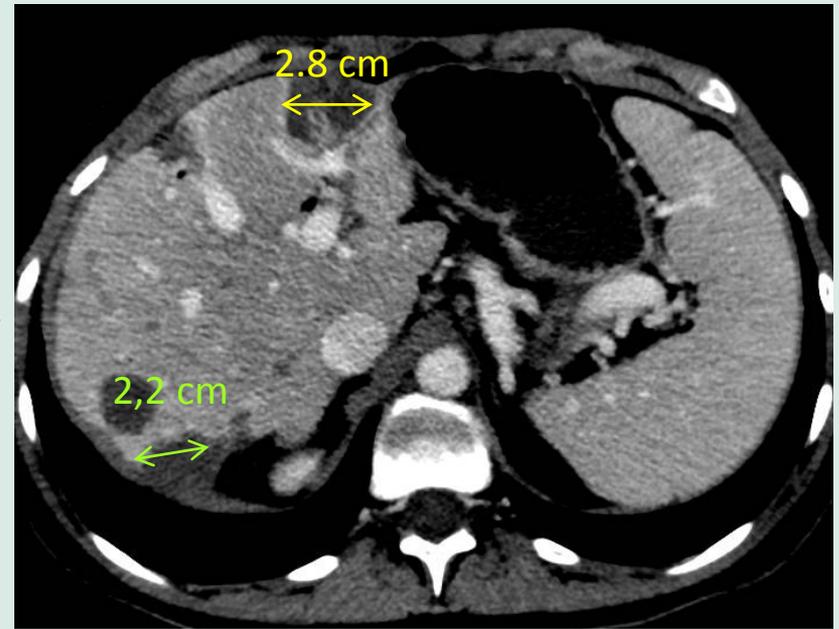
2 cp per 1 settimana
1 cp per 1 settimana
2 cp per 1 settimana

AST	86 U/L
ALT	168 U/L
Bilirubina tot/dir	2,8/1 mg/dL
AFP	6,1 ng/mL

28 maggio 2018



17 settembre 2018



Alla **BIOPSIA DEL PARENCHIMA EPATICO** :

- Minimi segni aspecifici di danno epatico
- Minimi segni di rigetto acuto (RAI 1-2/9)

Tossicità da farmaco?

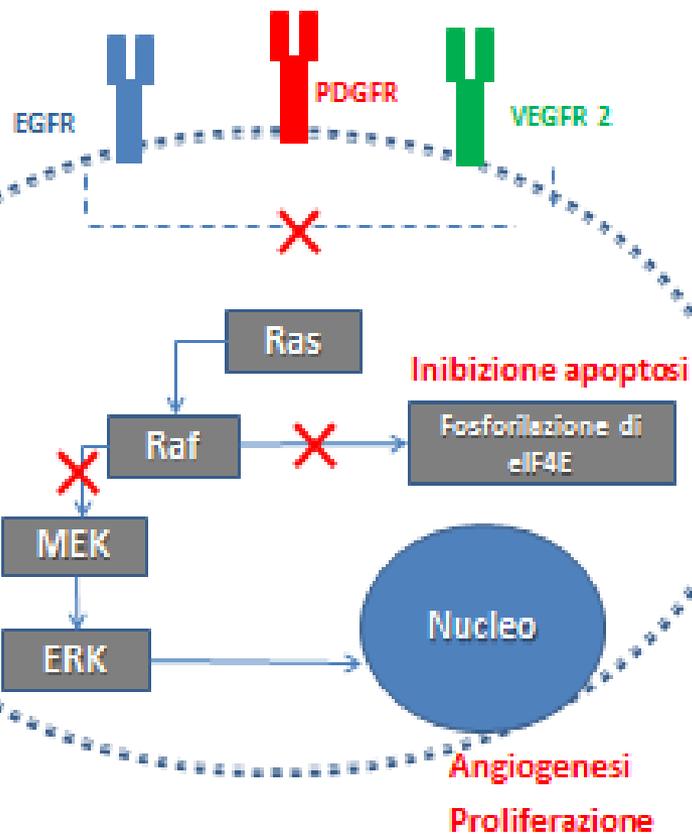
Tabella 2: Misure e modifiche di dose raccomandate in caso di alterazioni correlate al farmaco negli indici di funzionalità epatica

Aumenti osservati di ALT e/o AST	Occorrenza	Misure e modifiche di dose raccomandate
≤5 volte il limite superiore della norma (LSN) (al massimo grado 2)	Qualsiasi occorrenza	Proseguire il trattamento con Stivarga. Monitorare la funzionalità epatica con cadenza settimanale fino a che le transaminasi non siano ritornate ad essere inferiori a 3 volte il LSN (grado 1) od ai livelli basali.
>5 volte il LSN e ≤20 volte il LSN (grado 3)	1 ^a occorrenza	Interrompere il trattamento con Stivarga. Monitorare le transaminasi con cadenza settimanale fino a che non siano ritornate ad essere inferiori a 3 volte il LSN od ai livelli basali.
		Ripresa della terapia: se il potenziale beneficio supera il rischio di tossicità epatica, riprendere il trattamento con Stivarga, ridurre la dose di 40 mg (una compressa) e monitorare la funzionalità epatica con cadenza settimanale per almeno 4 settimane.

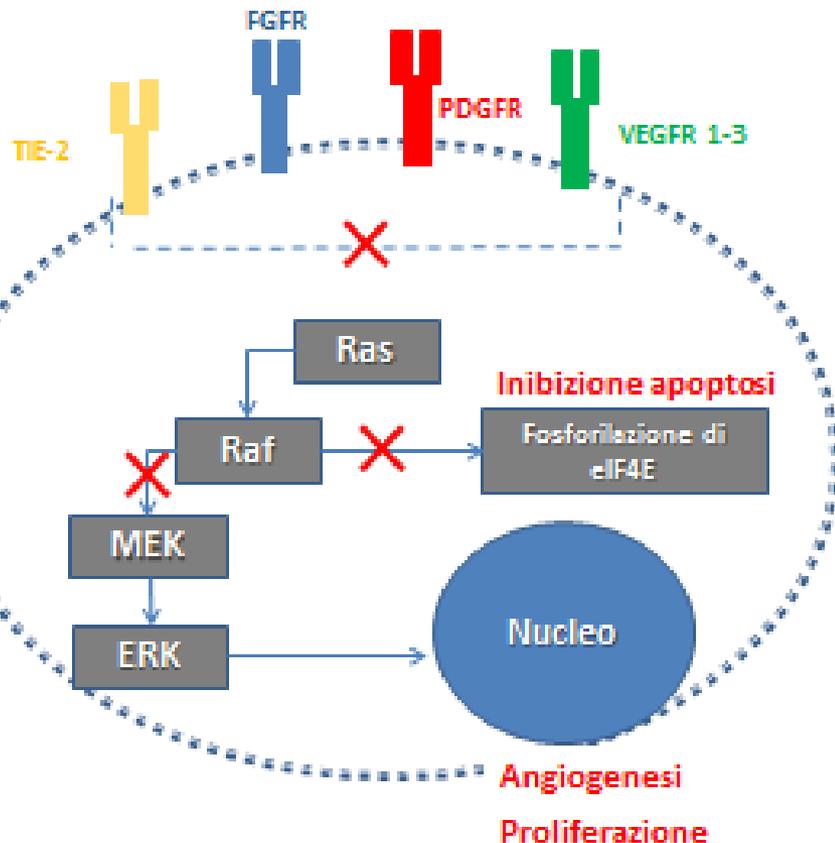
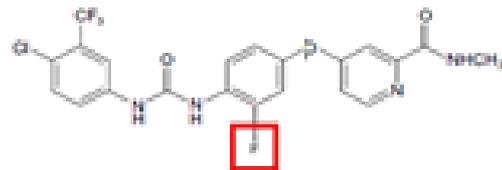


Come è potuto succedere?

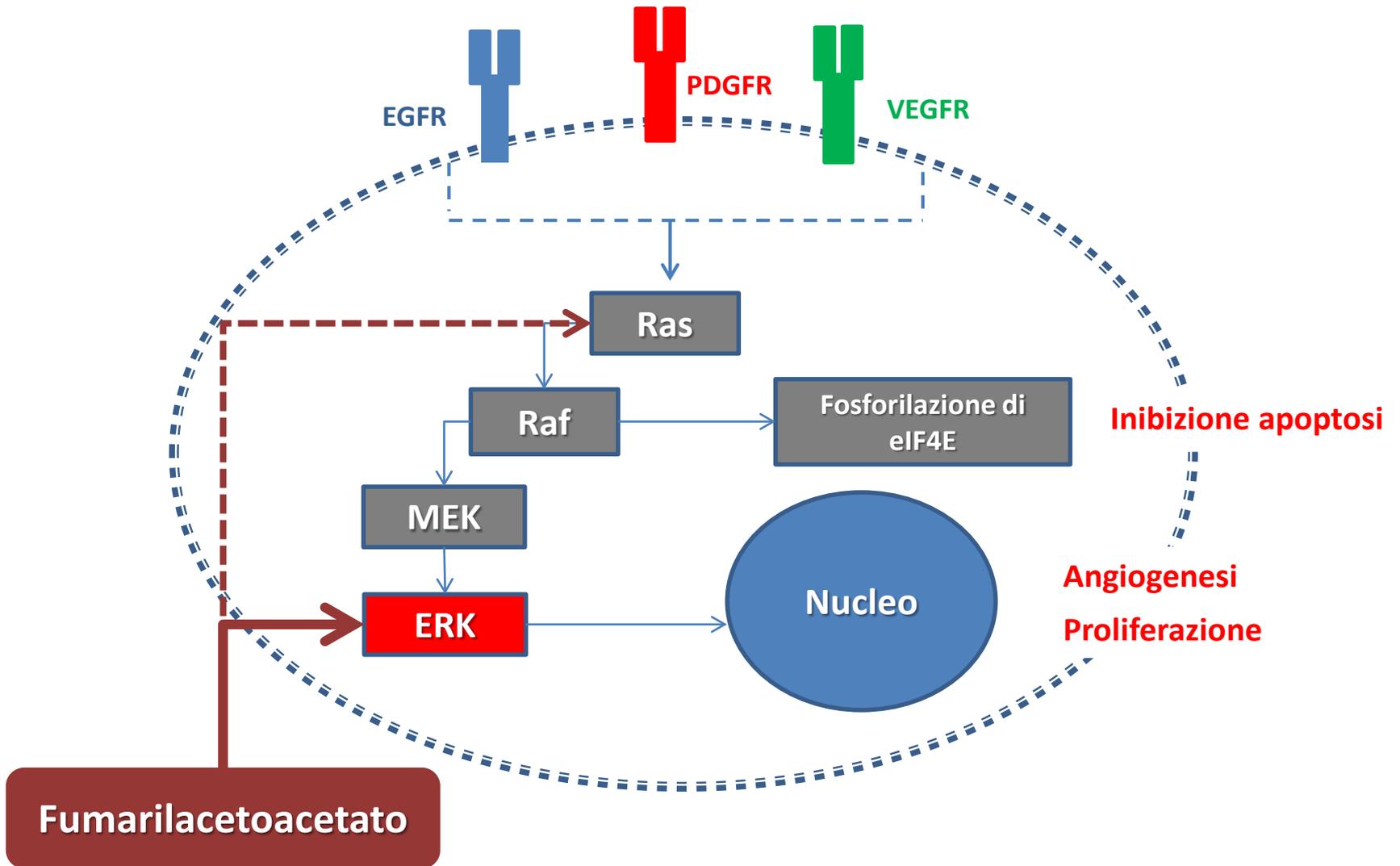
Meccanismo di azione di Sorafenib



Meccanismo di azione di Regorafenib



Meccanismi oncogenetici nella tirosinemia 1



Regorafenib induces extrinsic and intrinsic apoptosis through inhibition of ERK/NF- κ B activation in hepatocellular carcinoma cells

JAI-JEN TSAI¹⁻³, PO-JUNG PAN^{3,4} and FEI-TING HSU⁵⁻⁷

Bioscience Reports (2018) **38** BSR20171264
<https://doi.org/10.1042/BSR20171264>

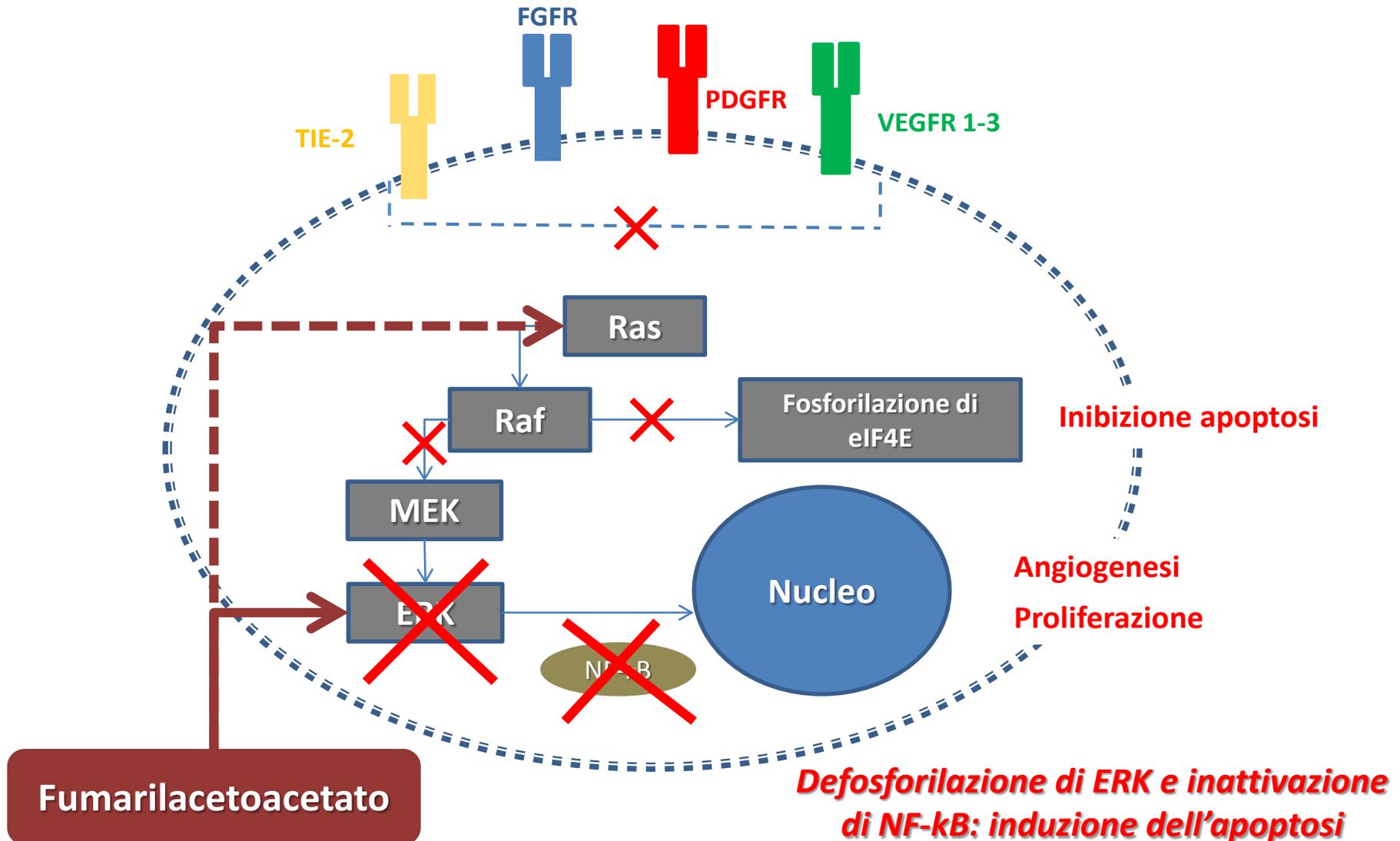


Research Article

Regorafenib inhibits tumor progression through suppression of ERK/NF- κ B activation in hepatocellular carcinoma bearing mice

Mao-Chi Weng^{1,2}, Mei-Hui Wang², Jai-Jen Tsai³, Yu-Cheng Kuo^{4,5}, Yu-Chang Liu⁶, Fei-Ting Hsu^{7,8,9,10,*} and Hsin-ElI Wang^{1,*}

Possibile ruolo di Regorafenib nell' HCC insorto in tirosinemia 1



Grazie per l'attenzione!