



Ospedale Niguarda

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

Stato dell'arte sull'Epatocarcinoma 2017-2018

La terapia sistemica nella real life

CASI CLINICI

Milano, 21/9/2018

Dott. Claudio Zavaglia

S.C. Epatologia e Gastroenterologia

ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda



Anamnesi:

- Fumo di sigarette negato
- Ballerino semi professionista
- A 25 anni riscontro di epatopatia HCV+ e di infezione da HIV
- Successiva evoluzione a cirrosi epatica HCV+ sempre ben compensata, senza segni ecografici ed endoscopici di ipertensione portale. Genotipo 3a. Fibroscan 34 KPa
- Trattato con sofosbuvir + ribavirina + daclatasvir con risposta virologica, ma relapse successivo
- Buon profilo immunovirologico con terapia antiretrovirale

Ottobre 2014

- In corso di monitoraggio ecografico, riscontro di nodulo di 30mm nel III segmento
- **Alfafetoproteina 21 ng/mL**
- Quadro radiologico (RMN) di HCC tipico (*presenza di plurime alterazioni focali ipervascolarizzate, dotate di wash-out venoso, ipointense in fase epatospecifica. In particolare in s3 di 32x27mm, s8 di 24x23mm con almeno tre piccoli noduli "satelliti" e in s5-s6 di 9mm*).
- Bilirubina 2.3 (dir 0.64), INR 1.1, albuminemia 3.9, creatinina 0.88, ALT 64, PLT 121000, GGT 238
- Ottime condizioni generali, non ascite né segni di EPS.
- PS=0

Dicembre 2014 - TACE

- Trattamento endovascolare con TACE classica (lipiodol- Farmorubicina-Spongostan) su entrambi i noduli (s3 e s8) con afferenza arteriosa comune da arteria epatica sx
- Risposta radiologica considerata soddisfacente

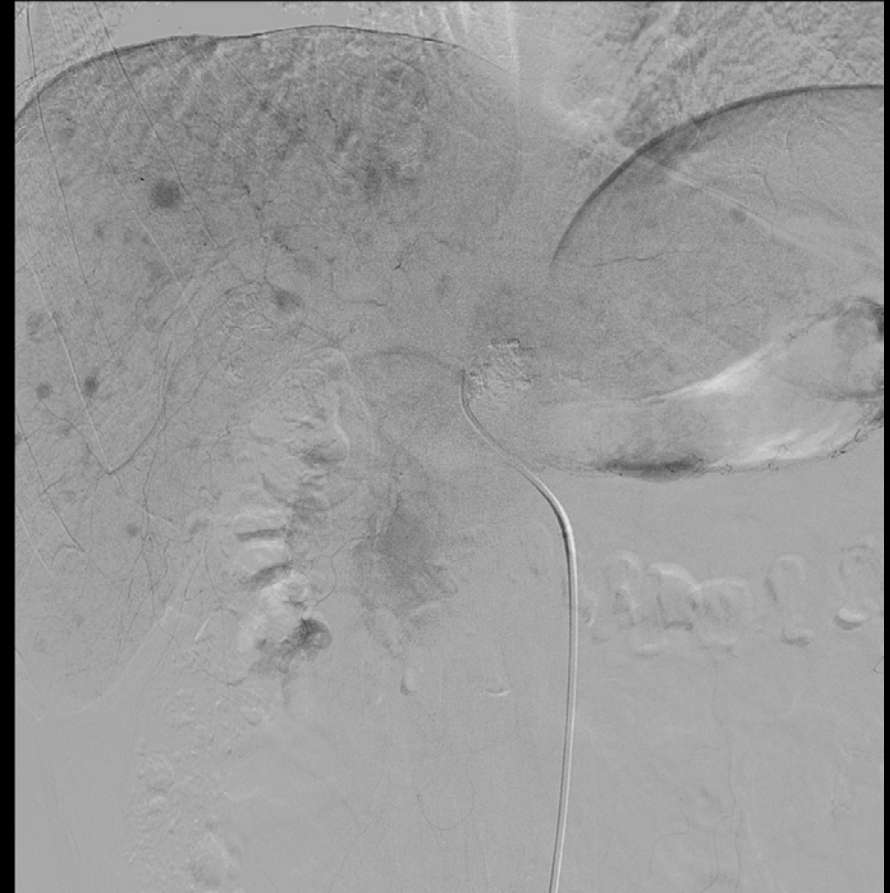
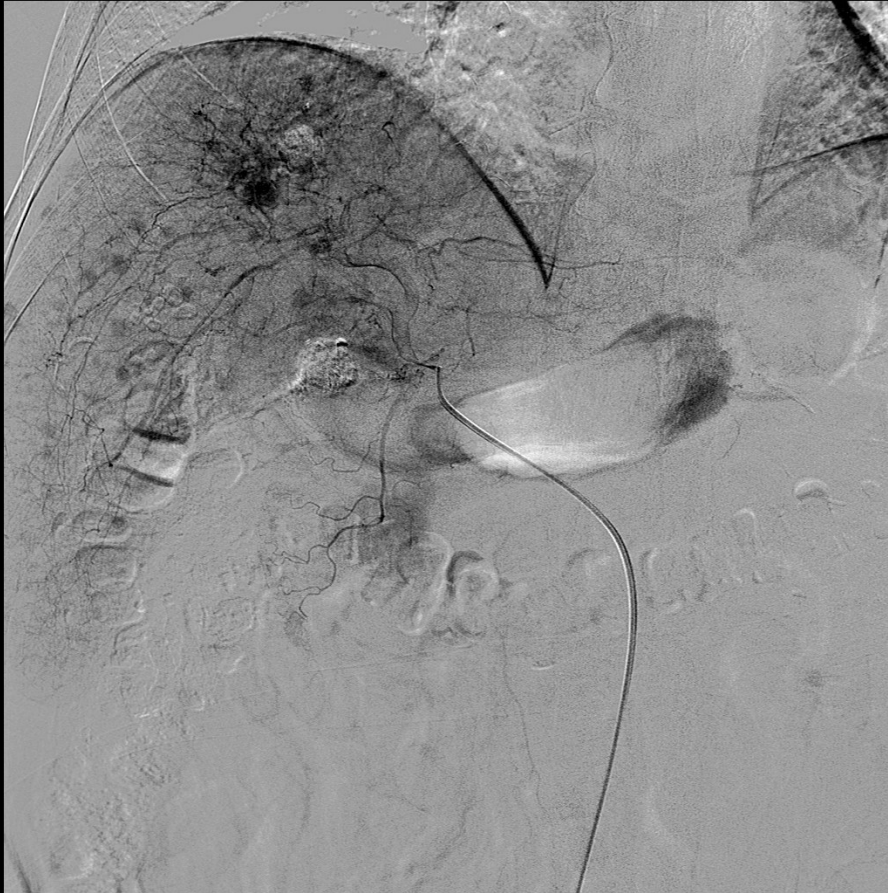
Giugno-Settembre 2015

- *TAC addome giugno 2015*: HCC plurifocale
- Estensione di malattia sottostimata dall'*ecografia*.
- **Alfafetoproteina = 8 ng/mL**
- *Arteriografia epatica Luglio 2015*: HCC plurifocale
- *In RMN addome del Set 2015* in esiti di TACE a livello del nodulo in s8 e in s3 presenza di enhancement perilesionale in sede anteriore di 2 cm, senza sicuro wash-out portale e con parziale ipointensità in fase epatospecifica; millimetriche nodularità satelliti perilesionali anch'esse senza sicuro wash-out; plurimi micronoduli ipervascolari a livello di entrambi i lobi epatici, il maggiore di circa 13 mm in S7, ipointenso in fase epatospecifica. Pervia la vena porta.
- *Tac del torace 10/9/2015*: non secondarismi

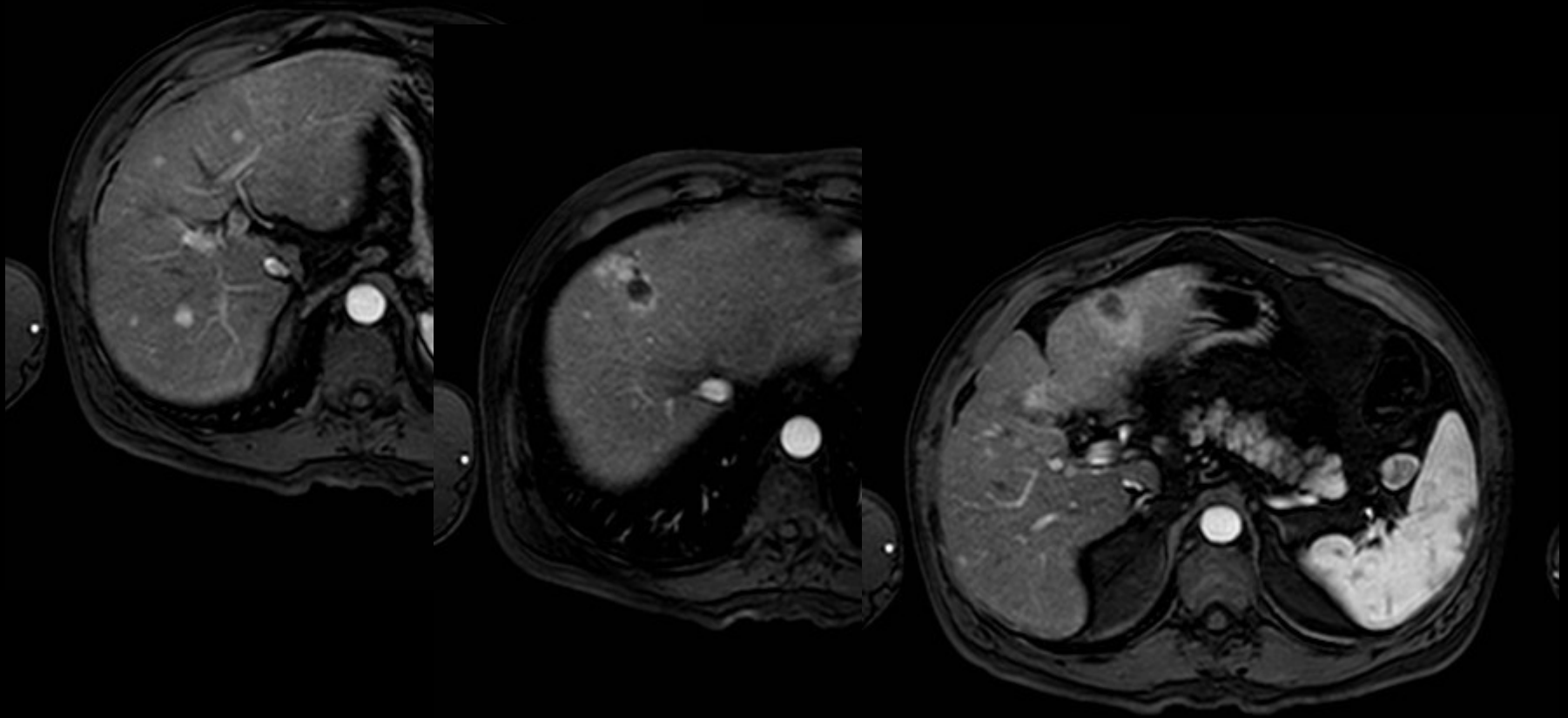


HCC - stadio B sec BCLC

Arteriografia epatica Luglio 2015



RMN Settembre 2015





Ospedale Niguarda

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

QUALE TERAPIA?



1. Resezione

2. TARE

3. Sorafenib

4. Nessuna terapia

Ottobre 2015

- **Inizia sorafenib**
- Terapia con sorafenib al dosaggio di 800 mg die inizialmente mal tollerata per aumento dei valori di pressione arteriosa, diarrea (*3-4 scariche al giorno*) e dolori addominali. Calo ponderale (-6Kg da 70)
- Lieve peggioramento dei test epatici (ALT 36 → 100; GGT 109 → 333, bil tot 0.9 → 1.7). AFP 10 ng/mL
- Miglioramento clinico con amlodipina + loperamide

Dicembre 2015

- In *RMN addome* lieve progressione neoplastica (sempre evidenti le alterazioni vascolari perilesionali con scarso wash out in s5 e s3 in esiti di TACE; invariati per numero e dimensioni i micronoduli ipervascolari, presenti in entrambi i lobi, alcuni ipointensi in fase epatospecifica (Rivalutazione radiologica-> **8 noduli** $\leq 1\text{cm}$ compatibili con HCC iperintensi in fase arteriosa ed ipointensi in fase epatospecifica).
- Discusso in riunione trapiantologica: «Al momento escluso iter trapiantologico; si valuterà TARE con radiologo interventista. Eventuale rivalutazione in ambito OLT in caso di risposta persistente dopo 6 mesi dal trattamento».

Arteriografia epatica Aprile 2016



Arteriografia eseguita previa
sospensione di sorafenib
7 giorni prima



Ospedale Niguarda

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia


QUALE TERAPIA?

Aprile 2016!!!



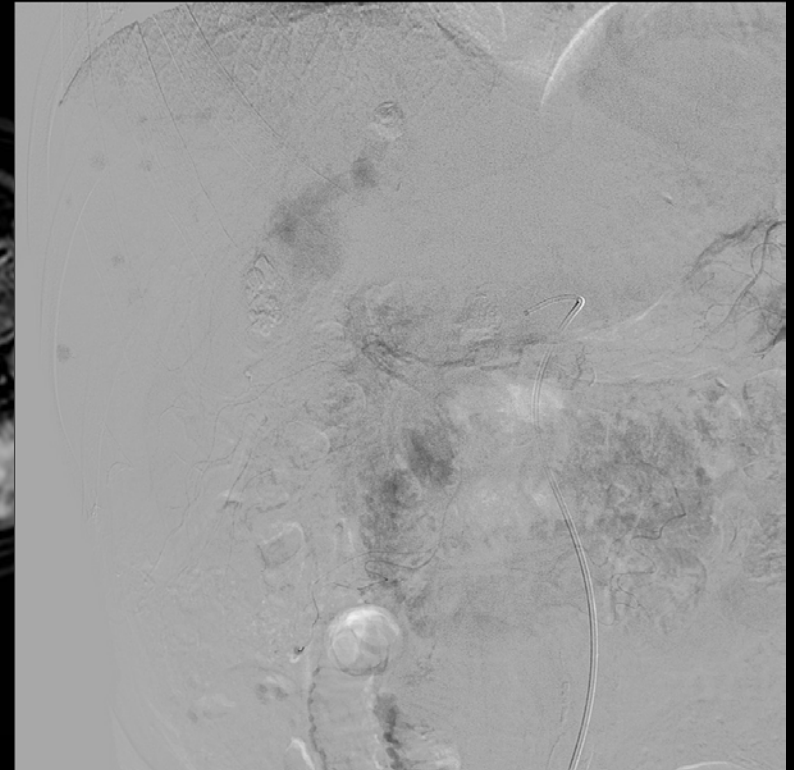
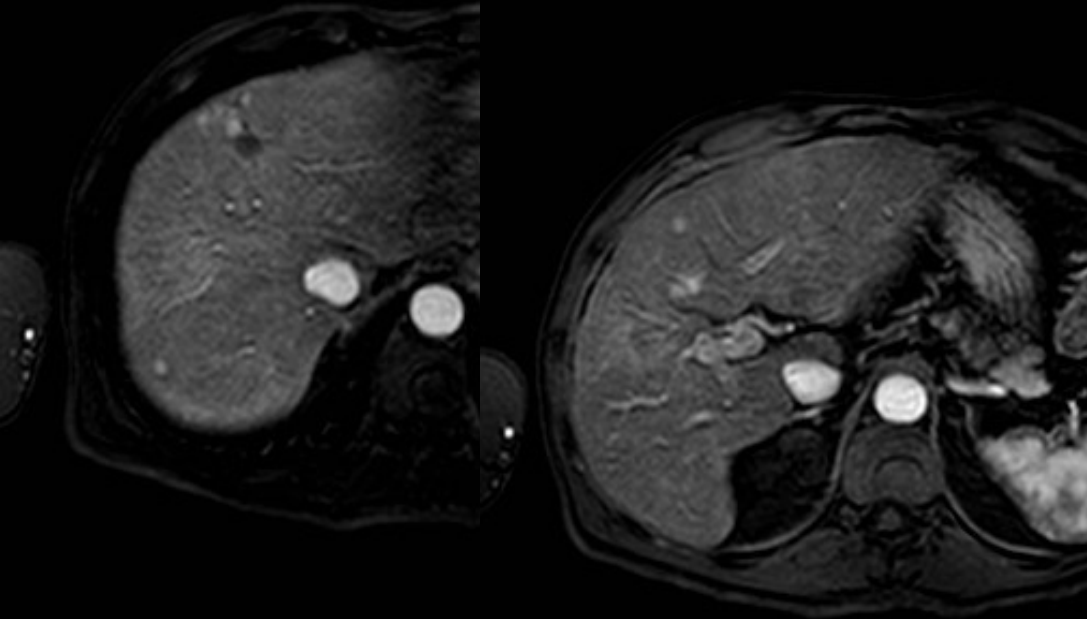
1. Prosegue Sorafenib
2. Radioembolizzazione (TARE)
3. Terapie sperimentali
4. Nessuna terapia

Maggio 2016

-  **Esclusa possibilità di radioembolizzazione dopo iniezione di albumina marcata da ramo arteria epatica dx (distribuzione del tracciante non ottimale a livello epatico; shunt epatopolmonare 9%; evidenza di attività in sede colecistica)**
- **Il paziente prosegue terapia con sorafenib al dosaggio di 600mg die.**
- **Risposta al trattamento ai controlli radiologici successivi**

RMN ADDOME *Novembre 2016*

Arteriografia epatica *Febbraio 2017*



Aprile 2017

- **Comparsa di trombosi neoplastica del ramo portale sx**
- **Il paziente viene valutato presso altri centri ma viene escluso da inclusione in trials per positività di HIV**

Luglio 2017

- **Sorafenib sospeso definitivamente il 15/7/2017.**
- Le condizioni del paziente sono un po' peggiorate. Velo di ascite periepatica. Calo ponderale (58kg vs 70 basale pre-sorafenib). PS=0.
- Esami del 19/7/17: ALT 69, Bilirubina 0.6, alb 3.9, INR 1.38. pcreat 0,7. **AFP 19.**
- **TAC del torace Luglio 2017** negativa per ricerca di secondarismi. **RMN addome sup del Luglio 2017:** s4 completamente occupato dalla neoplasia; nel lobo epatico sx, medialmente al legamento falciforme, piccoli noduli ipervascolari dotati di wash out in fase venosa; "incrementata" la componente iperintensa in fase arteriosa in sede craniale alla lesione trattata con TACE in s3 (29 x 16mm); invariata la trombosi portale neoplastica, non ascite.
- Inizia dieta iposodica + antialdosteronico a basso dosaggio (sospeso dopo qualche settimana per ginecomastia dolorosa)

Image size: 384 x 384
View size: 613 x 613
WL: 312 WW: 543

A 30141520 (55 y, 54 y)
RM addome superiore (senza e con contrasto)
e-THRIVE_art SENSE
901

RMN addome – Luglio 2017

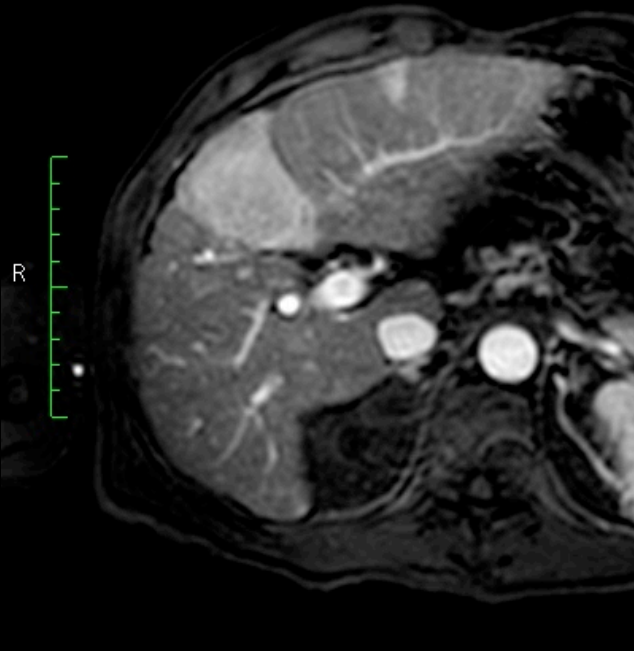
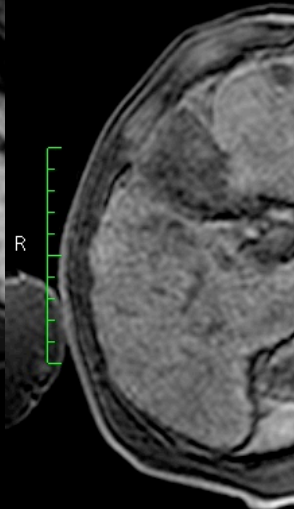
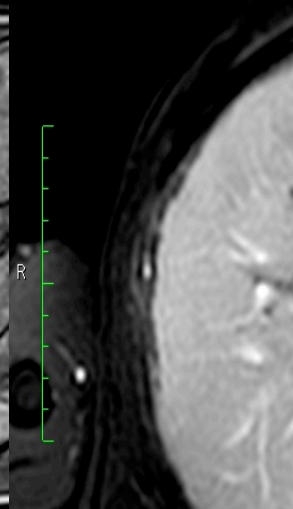


Image size: 384 x 384
View size: 613 x 613
WL: 128 WW: 222

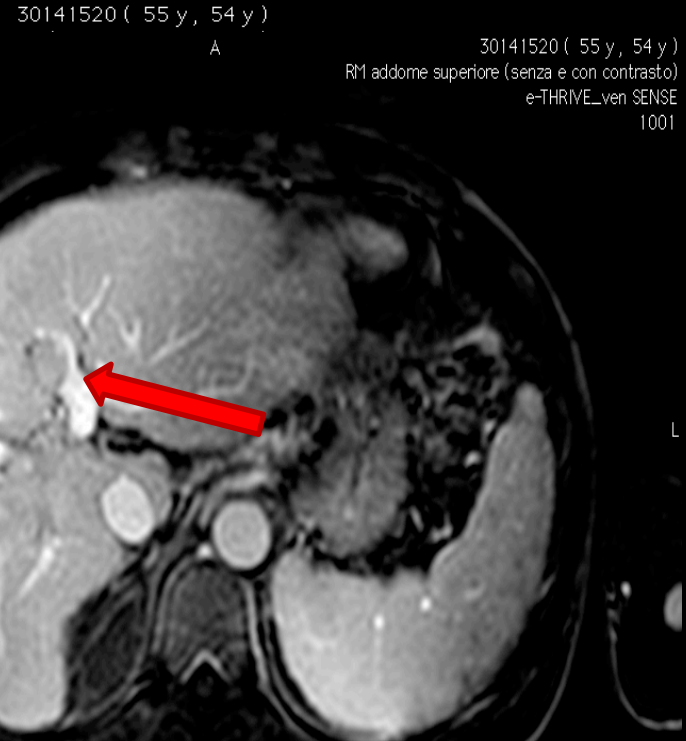


Zoom: 160% Angle: 0
Im: 61/100 S (I -> S)
JPEG Lossless: Non-hierarchical-1st Order Prediction
Thickness: 5.00 mm Location: 34.20 mm P

A 30141520 (55 y, 54 y)
Image size: 384 x 384
View size: 881 x 613
WL: 305 WW: 530



Zoom: 230% Angle: 0
Im: 81/105 S (I -> S)
JPEG Lossless: Non-hierarchical-1st Order Prediction
Thickness: 5.00 mm Location: 56.70 mm P



A 30141520 (55 y, 54 y)
RM addome superiore (senza e con contrasto)
e-THRIVE_ven SENSE
1001

TE: 1.835 TR: 3.9143
FS: 1.5
06/07/17, 13:18:32
Made In Horos

CASO CLINICO

P.G. 55 anni. M.





Ospedale Niguarda

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia


QUALE TERAPIA?

Luglio 2017



1. Prosegue Sorafenib
2. Regorafenib
3. Nivolumab/Cabozantinib
4. Nessuna terapia

Luglio 2017

-  **Inizia trattamento con Regorafenib a dosaggio pieno (160mg die)**
- **Il paziente tollera bene la terapia (non diarrea né calo ponderale; lieve disfonia limitata alla prima settimana del ciclo di terapia).**
- **Una *RMN addome eseguita nel sett 2017* mostra un quadro di sostanziale stabilità**

Febbraio 2018

- In *RMN addome* segni di iniziale risposta al trattamento (non più riconoscibili le alterazioni ipervascolari, in parte confluenti, precedentemente segnalate al IV segmento; invariata dimensionalmente la nota alterazione in sede sub-glissoniana al III segmento anch'essa senza più riconoscibilità della componente ipervascolare nè dell'ipointensità in fase epatospecifica. Esiti di TACE al III e VIII segmento. Ridotto e senza sicuro enhancement il tessuto ipervascolare da riferire a trombosi neoplastica in corrispondenza del ramo portale per il IV segmento; persiste trombosi dei suoi rami distali. Linfonodo al tripode di 1 cm; filiforme falda ascitica).

RMN addome – Febbraio 2018

Image size: 384 x 384
View size: 614 x 613
WL: 294 WW: 512

A 90351212 (55 y, 54 y)
RM addome superiore (senza e con contrasto)
e-THRIVE_art SENSE
901

Image size: 384 x 384
View size: 613 x 613
WL: 288 WW: 502

A 90351212 (55 y, 54 y)
RM addome superiore (senza e con contrasto)
e-THRIVE_ven SENSE
1001



Zoom: 160% Angle: 0
Im: 75/100 S (I -> S)
JPEGLossless:Non-hierarchical-1stOrderPrediction
Thickness: 5.00 mm Location: 70.29 mm P

TE: 1.835 TR: 3.9143
FS: 1.5
22/02/18, 12:06:59
Made In Horos



Zoom: 160% Angle: 0
Im: 72/100 S (I -> S)
JPEGLossless:Non-hierarchical-1stOrderPrediction
Thickness: 5.00 mm Location: 62.79 mm P

TE: 1.835 TR: 3.9143
FS: 1.5
22/02/18, 12:07:44
Made In Horos

30 Maggio 2018

- Ricoverato in cardiologia per Angina instabile. Coronaropatia bivasale estesa alla periferia in assenza di stenosi angiograficamente significative. Anemia sideropenica
- **Sospeso il trattamento con Regorafenib**

- All'ingresso riscontro di anemizzazione (hb 8.9). Durante il ricovero asintomatico e in buon compenso di circolo. Non recidive di dolore toracico. Non osservata evoluzione del tracciato ECG né degli indici di miocardiocitonecrosi. Non significative aritmie alla monitorizzazione ECG.
Ecocardiogramma: modesta alterazione della cinesi in sede laterale in presenza di conservata funzione sistolica globale.
Coronarografia 7/6/2018 coronaropatia diffusa prevalentemente coinvolgente i rami periferici.
- Inizia terapia medica massimale con ASA, betabloccante e ranolazina, ben tollerati.
- Durante la degenza, per il riscontro di anemia, eseguiti:
 - **EGDS:** minime dilatazioni varicose ai limiti inferiori di F1.
 - **EE:** quadro di carenza marziale (ferritina 18 ng/mL). 2 SOF negativi. Iniziata supplementazione di ferro per os.

21 Giugno 2018

- Buone condizioni generali. Asintomatico.
- Esami del 18/6/2018: buona ripresa dei valori di Hb e correzione della sideropenia (hb 11, ferritina 180). Dosaggio B12 ed acido folico nella norma. Pcreat 0.78, AST/ALT 61/39, bil 0.46, GGT 186, alb 3.59. INR 1.1 AFP 3.8
- **CLS**: non lesioni
- **Riprende il trattamento con Regorafenib (80 mg)**

Luglio 2018

Stivarga ben tollerato al dosaggio di 80mg die (ha ripreso a ballare senza problemi). Esami ematochimici: hb 13.6, PLT 99000, pcreat 0.68, calcemia 8.4, ferritina 180, AST/ALT 61/40, bil 1.1, GGT 116, F alc 114, albumina 3.9, INR 1.2, AFP 3

In ***RMN addome del 4/7/2018*** quadro di risposta completa al trattamento.

Reperto confermato in ***arteriografia del 23/7.***

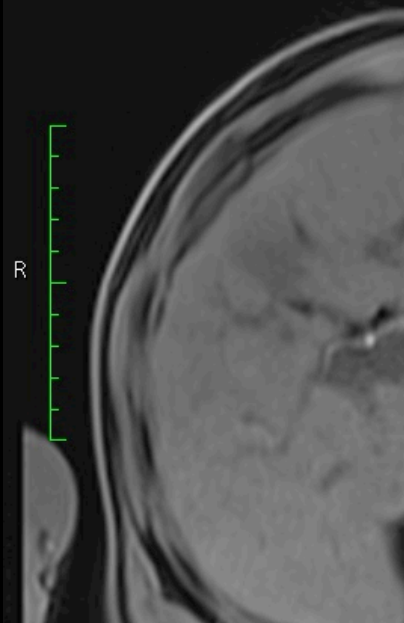
CASO CLINICO

P.G. 55 anni. M.

RMN addome – Luglio 2018

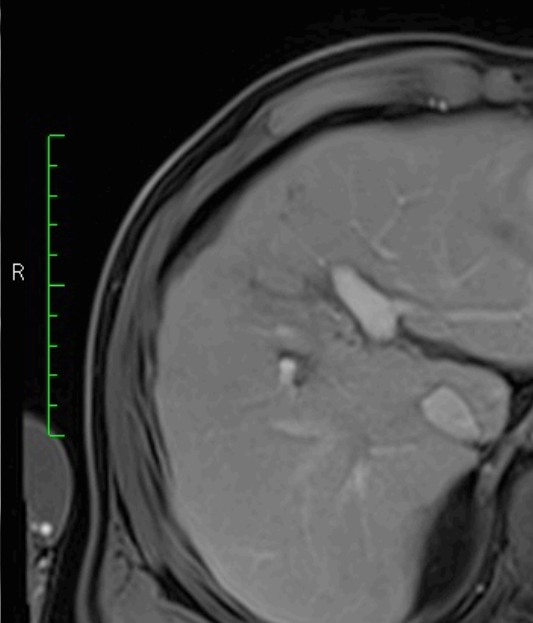
Arteriografia epatica - Luglio 2018

Image size: 288 x 232
View size: 793 x 611
WL: 247 WW: 560



Zoom: 276% Angle: 0
Im: 29/80 S (S → I)
JPEG Lossless: Non-hierarchical-1stOrderPrediction
Thickness: 3.00 mm Location: 109.68

Image size: 320 x 260
View size: 752 x 611
WL: 347 WW: 742



Zoom: 235% Angle: 0
Im: 22/80 S (S → I)
JPEG Lossless: Non-hierarchical-1stOrderPrediction
Thickness: 3.00 mm Location: 130.68

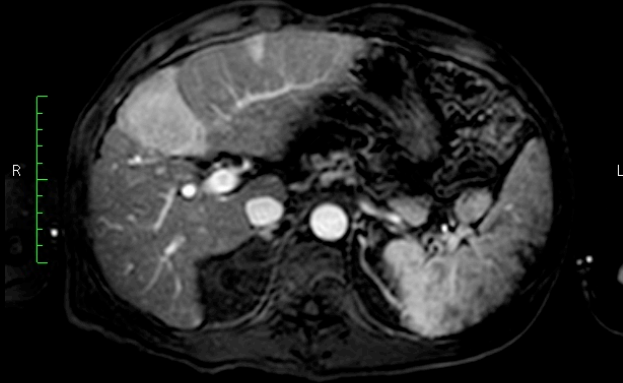


EVOLUZIONE RADIOLOGICA

Image size: 384 x 384
View size: 613 x 613
WL: 312 WW: 543

A 30141520 (55 y, 54 y)
RM addome superiore (senza e con contrasto)
e-THRIVE_art SENSE
901

Luglio 2017



Zoom: 160% Angle: 0
Im: 72/105 S (I -> S)
.JPEGLossless:Non-hierarchical-1stOrderPrediction
Thickness: 5.00 mm Location: 34.20 mm P
TE: 1.835 TR: 3.9143
FS: 1.5
06/07/17, 13:18:05
Made In Horos

Image size: 288 x 232
View size: 703 x 611
WL: 247 WW: 560

Luglio 2018



Zoom: 276% Angle: 0
Im: 29/80 S (S -> I)
.JPEGLossless:Non-hierarchical-1stOrderPrediction
Thickness: 3.00 mm Location: 109.66 mm P
TE: 2.39 TR: 6.69
FS: 1.5
04/07/18, 10:01:12
Made In Horos

Image size: 384 x 384
View size: 881 x 613
WL: 105 WW: 543

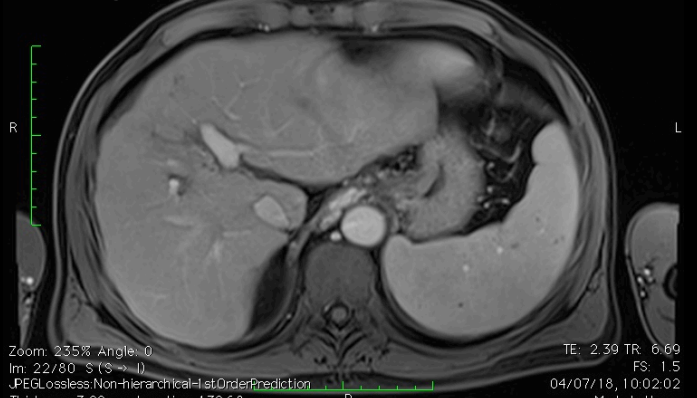
Luglio 2017

A 30141520 (55 y, 54 y)
RM addome superiore (senza e con contrasto)
e-THRIVE_ven SENSE
1001



Zoom: 230% Angle: 0
Im: 81/105 S (I -> S)
.JPEGLossless:Non-hierarchical-1stOrderPrediction
Thickness: 5.00 mm Location: 56.70 mm P
TE: 1.835 TR: 3.9143
FS: 1.5
06/07/17, 13:18:32
Made In Horos

Luglio 2018



Zoom: 235% Angle: 0
Im: 22/80 S (S -> I)
.JPEGLossless:Non-hierarchical-1stOrderPrediction
Thickness: 3.00 mm Location: 130.68 mm P
TE: 2.39 TR: 6.69
FS: 1.5
04/07/18, 10:02:02
Made In Horos

CASO CLINICO

P.G. 55 anni. M.

ARTERIOGRAFIE

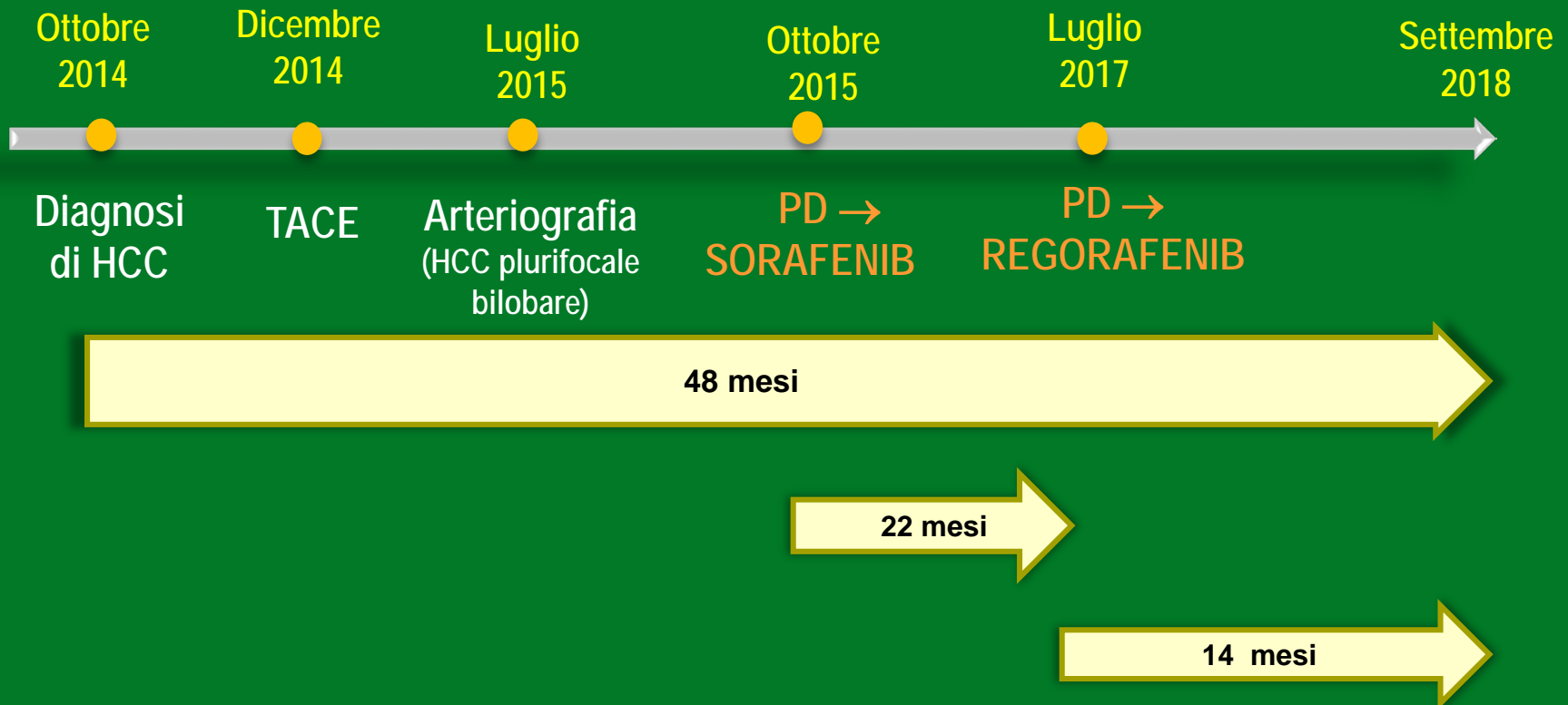
Aprile 2016

Febbraio 2017

Luglio 2018

CASO CLINICO

P.G. 55 anni. M.



Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial

ANTITUMORAL RESPONSE

	Regorafenib (n=379)	Placebo (n=194)
Best overall response		
Complete response	2 (1%; <1–2)	0
Partial response	38 (10%; 7–14)	8 (4%; 2–8)
Stable disease	206 (54%; 49–59)	62 (32%; 26–39)
Non-complete response/non-progressive disease	1 (<1%; 0–2)	0
Progressive disease	86 (23%; 19–27)	108 (56%; 48–63)
Not evaluable	19 (5%; 3–8)	8 (4%; 2–8)]
Not assessed	27 (7%; 5–10)	8 (4%; 2–8)
Clinical progression †	86 (23%; 19–27)	40 (21%; 15–27)
Objective response (complete response + partial response) *	40 (11%) ‡	8 (4%) ‡
Disease control *	247 (65%) §	70 (36%) §

Data are n (%; 95% CI). * Based on radiological review using modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors for HCC (mRECIST).

† Defined as worsening of ECOG performance status or symptomatic deterioration including increase in liver function tests.

‡ One-sided p=0.0047. One-sided p<0.0001.

Bruix J, Lancet 2017; 389: 56-66

Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial

Any event	Regorafenib (N=500)			Placebo (N=253)		
	Any grade	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 3	Grade 4
Clinical adverse event						
Fatigue	237 (47%)	46 (9%)	2 (<1%)	71 (28%)	12 (5%)	1 (<1%)
Hand-foot skin	233 (47%)	83 (17%)	0	19 (8%)	1 (<1%)	0
Diarrhoea	169 (34%)	35 (7%)	1 (<1%)	21 (8%)	2 (1%)	0
Anorexia	152 (30%)	16 (3%)	0	39 (15%)	7 (3%)	0
Voice changes	147 (29%)	1 (<1%)	0	14 (6%)	0	0
Hypertension	139 (28%)	36 (7%)	0	15 (6%)	2 (1%)	0
Oral mucositis	136 (27%)	15 (3%)	0	9 (4%)	0	0
Rash or desquamation	130 (26%)	29 (6%)	0	10 (4%)	0	0
Nausea	72 (14%)	2 (<1%)	0	28 (11%)	0	0
Weight loss	69 (14%)	0	0	6 (2%)	0	0
Fever	52 (10%)	4 (1%)	0	7 (3%)	0	0
Constipation	42 (8%)	0	0	12 (5%)	0	0
Dry skin	39 (8%)	0	0	7 (3%)	0	0
Alopecia	36 (7%)	0	0	1 (<1%)	0	0
Taste alteration	35 (7%)	0	0	5 (2%)	0	0
Vomiting	38 (8%)	3 (1%)	0	13 (5%)	0	0
Sensory neuropathy	34 (7%)	2 (<1%)	0	9 (4%)	0	0
Nose bleed	36 (7%)	0	0	5 (2%)	0	0
Dyspnoea	28 (6%)	1 (<1%)	0	4 (2%)	0	0
Muscle pain	28 (6%)	2 (<1%)	0	7 (3%)	1 (<1%)	0
Headache	26 (5%)	3 (1%)	0	8 (3%)	0	0
Pain, abdomen	25 (5%)	1 (<1%)	0	10 (4%)	0	0
Laboratory abnormalities						
Thrombocytopenia	63 (13%)	13 (3%)	1 (<1%)	5 (2%)	1 (<1%)	0
Hyperbilirubinaemia	45 (9%)	10 (2%)	0	4 (2%)	2 (1%)	0
Proteinuria	35 (7%)	7 (1%)	0	4 (2%)	1 (<1%)	0
Anaemia	33 (7%)	12 (2%)	2 (<1%)	6 (2%)	0	0
Hypophosphataemia	25 (5%)	19 (4%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0

Grothey A, Lancet 2013; 381: 303-12

	Treatment-emergent						Treatment-emergent drug-related					
	Regorafenib (n=374)			Placebo (n=193)			Regorafenib (n=374)			Placebo (n=193)		
	Any grade	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 3	Grade 4
Any adverse event	374 (100%)	208 (56%)	40 (11%)	179 (93%)	61 (32%)	14 (7%)	346 (93%)	173 (46%)	14 (4%)	100 (52%)	31 (16%)	1 (1%)
Hand-foot skin reaction	198 (53%)	47 (13%)	NA	15 (8%)	1 (1%)	NA	196 (52%)	47 (13%)	NA	13 (7%)	1 (1%)	NA
Diarrhoea	155 (41%)	12 (3%)	0	29 (15%)	0	0	125 (33%)	9 (2%)	0	18 (9%)	0	0
Fatigue	151 (40%)	34 (9%)	NA	61 (32%)	9 (5%)	NA	110 (29%)	24 (6%)	NA	37 (19%)	3 (2%)	NA
Hypertension	116 (31%)	56 (15%)	1 (<1%)	12 (6%)	9 (5%)	0	87 (23%)	48 (13%)	1 (<1%)	9 (5%)	6 (3%)	0
Anorexia	116 (31%)	10 (3%)	0	28 (15%)	4 (2%)	0	88 (24%)	10 (3%)	0	12 (6%)	0	0
Increased blood bilirubin	108 (29%)	37 (10%)	2 (1%)	34 (18%)	15 (8%)	6 (3%)	70 (19%)	24 (6%)	1 (<1%)	7 (4%)	4 (2%)	0
Abdominal pain	105 (28%)	13 (3%)	NA	43 (22%)	8 (4%)	NA	34 (9%)	5 (1%)	NA	5 (3%)	0	NA
Increased AST	92 (25%)	37 (10%)	4 (1%)	38 (20%)	19 (10%)	3 (2%)	48 (13%)	16 (4%)	3 (1%)	15 (8%)	9 (5%)	1 (1%)
Fever	72 (19%)	0	0	14 (7%)	0	0	14 (4%)	0	0	4 (2%)	0	0
Nausea	64 (17%)	2 (1%)	NA	26 (13%)	0	NA	40 (11%)	1 (<1%)	NA	13 (7%)	0	NA
Constipation	65 (17%)	1 (<1%)	0	22 (11%)	1 (1%)	0	24 (6%)	0	0	3 (2%)	0	0
Ascites	58 (16%)	16 (4%)	0	31 (16%)	11 (6%)	0	8 (2%)	3 (1%)	0	1 (1%)	1 (1%)	0
Anaemia	58 (16%)	16 (4%)	2 (1%)	22 (11%)	10 (5%)	1 (1%)	23 (6%)	5 (1%)	1 (<1%)	2 (1%)	1 (1%)	0
Limb oedema	60 (16%)	2 (1%)	NA	24 (12%)	0	NA	12 (3%)	1 (<1%)	NA	1 (1%)	0	NA
Increased ALT	55 (15%)	10 (3%)	2 (1%)	22 (11%)	5 (3%)	0	29 (8%)	6 (2%)	2 (1%)	8 (4%)	2 (1%)	0
Hypoalbuminaemia	57 (15%)	6 (2%)	0	16 (8%)	1 (1%)	0	9 (2%)	2 (1%)	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions, other	53 (14%)	16 (4%)	2 (1%)	29 (15%)	6 (3%)	3 (2%)	8 (2%)	5 (1%)	0	2 (1%)	1 (1%)	0
Weight loss	51 (14%)	7 (2%)	NA	9 (5%)	0	NA	27 (7%)	4 (1%)	NA	3 (2%)	0	NA
Oral mucositis	47 (13%)	4 (1%)	0	6 (3%)	1 (1%)	0	42 (11%)	4 (1%)	0	5 (3%)	1 (1%)	0
Vomiting	47 (13%)	3 (1%)	0	13 (7%)	1 (1%)	0	27 (7%)	1 (<1%)	0	5 (3%)	0	0
Investigations, other	40 (11%)	4 (1%)	0	11 (6%)	1 (1%)	0	18 (5%)	1 (<1%)	0	0	0	0
Back pain	42 (11%)	6 (2%)	1 (<1%)	17 (9%)	2 (1%)	0	2 (1%)	1 (<1%)	0	2 (1%)	0	0
Thrombocytopenia	39 (10%)	13 (3%)	1 (<1%)	5 (3%)	0	0	19 (5%)	7 (2%)	1 (<1%)	2 (1%)	0	0
Cough	40 (11%)	1 (<1%)	NA	14 (7%)	0	NA	4 (1%)	0	NA	2 (1%)	0	NA
Hypophosphataemia	37 (10%)	30 (8%)	2 (1%)	4 (2%)	3 (2%)	0	22 (6%)	16 (4%)	2 (1%)	2 (1%)	1 (1%)	0
Hoarseness	39 (10%)	0	NA	1 (1%)	0	NA	34 (9%)	0	NA	0	0	NA

As with other anti-angiogenic agents, regorafenib is cardiotoxic, with the most common cardiovascular adverse event being **hypertension**. The reported incidence rates of all-grade and high-grade hypertension are 44.4% and 12.5%, respectively.

Myocardial ischemia and infarction are uncommon adverse effects.

A meta-analysis found that the use of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (including sorafenib, sunitinib, axitinib, pazopanib, and vandetanib) significantly increase the risk of cardiac ischemia/infarction

(Qi WX et al., Crit Rev Oncol Hematol. 2014 Nov; 92:71-82).



SUPPLEMENTARY APPENDIX

Bruix J, Qin SK, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial

Bruix J, Lancet 2017; 389: 56-66

Online Table 10: Drug-related grade 5 treatment-emergent adverse events

	Regorafenib (n=374)	Placebo (n=193)
Any	7 (2%)	2 (1%)
Myocardial infarction	1 (<1%)	0
Gastric perforation	1 (<1%)	0
Upper gastrointestinal haemorrhage	1 (<1%)	0
Death not otherwise specified	1 (<1%)	0
General disorders and administrative site conditions, other, specify	1 (<1%)	0
Hepatic failure	0	2 (1%)
Intracranial haemorrhage	1 (<1%)	0
Encephalopathy	1 (<1%)	0

Acta Cardiol Sin 2016;32:243–246

doi: 10.6515/ACS20150629B

Case Report

Regorafenib-Related Myocardial Injury during Atrial Fibrillation

Fu-Chih Hsiao,¹ Chun-Nan Yeh² and Pao-Hsien Chu¹

Mechanism of cardiotoxicity

The mechanism of regorafenib and other multikinase inhibitor-related myocardial infarction or ischemia is not completely understood. Endothelial dysfunction, vasoconstriction, promotion of thromboembolism, induction of hypertension, reduction in cardiac capillary density, local tissue hypoxia, and micro-thromboembolism may all be involved in the pathophysiology (1).

At the molecular level, complex on-target and off-target effects involving calcium handling, nitric oxide synthesis, metabolic homeostasis, mitochondrial function, and cellular apoptosis have been reported (2,3).

1. Orphans GS, et al. *Acta Oncol.* 2009;48 :964–970
2. Force T, et al. *Nat Rev Cancer.* 2007;7:332–344;
3. Chen MH, et al. *Circulation.* 2008;118:84–95

Incidence of hematologic toxicities with anti-angiogenic agents

	All-grade: incidence (95% CI)			High-grade: incidence (95% CI)			References
	Neutropenia	Thrombocytopenia	Anemia	Neutropenia	Thrombocytopenia	Anemia	
Regorafenib	10% (4%-14%)	22% (14%-31%)	20% (11%-30%)	2% (1%-3%)	3% (2%-4%)	3% (2%-4%)	1
Sorafenib	18% (15%-22%)	25% (10%-50%)	44% (40%-49%)	5% (3%-8%)	4% (1%-13%)	2% (1%-4%)	2
Sunitinib	42% (35%-50%)	45% (37%-53%)	50% (40%-60%)	13% (11%-15%)	11% (9%-13%)	6% (5%-7%)	3
Bevacizumab	25% (14%-41%)	14% (8%-23%)	19% (12%-29%)	17% (13%-23%)	3% (2%-6%)	5% (3%-8%)	4

1. Zhao B, *Oncotarget* 2017; 8:93813-93824.
2. Schutz FA, et al. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011; 80:291-300.
3. Funakoshi T, et al. *Cancer Treat Rev.* 2013; 39:818-30.
4. Schutz FA, et al. *Eur J Cancer.* 2011; 47:1161-74.

Hypothetic mechanisms of hematologic toxicities with anti-angiogenic agents

Preclinical studies have revealed that VEGF and its receptor play a key role in hematopoiesis by regulating hematopoietic stem cells cycling, differentiation and hematopoietic recovery.

Hematopoietic stem cells express both VEGFR-1 and VEGFR-2 and are essential for the migration of these cells.

Incidence and risk of hematologic toxicities in cancer patients treated with regorafenib

Bin Zhao¹ and Hong Zhao²

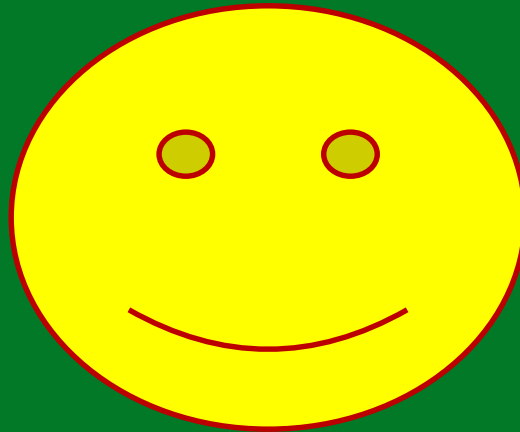
2,341 subjects from 16 trials included

The incidences of regorafenib associated all-grade and high-grade hematologic toxicities were:

- thrombocytopenia, 22% and 3%
- **anemia, 20% and 3%**
- neutropenia, 10% and 2%
- leucopenia, 13% and 2%

Regorafenib-treated subjects had a significant increased risk of all-grade (RR=6.35; 95% CI, 3.19-12.64) and high-grade (RR=6.27; 95% CI, 1.69-23.26) thrombocytopenia, **all-grade** (RR=2.76; 95% CI, 1.63-4.68) **and high-grade** (RR=5.38; 95% CI, 1.60-18.06) **anemia**

Zhao B, Oncotarget 2017; 8:93813-93824.



ANAMNESI

- Dal 1984 ipertensione arteriosa
- Obesità

2012 (59 anni)

Riscontro occasionale ecografico di nodulo epatico in steatosi epatica. AFP 5.7. **RMN addome Marzo 2012** al passaggio S5-S8, in sede sottoglissoniana, nodulo di circa 2 cm, iperintenso in T2, ipointenso in T1, con marcato enhancement (un po' disomogeneo) in fase arteriosa e con wash out tardivo.

TAC Aprile 2012 LOS S5 di 23mm, ipervascolare in fase arteriosa con wash out tardivo.



Diagnosi radiologica di HCC (?)

RFA nel maggio 2012. TACE nel dic 2013. Successiva progressione e comparsa di altri noduli (dapprima in S1).

EGDS gennaio 2014: ulcera sottoangolare, duodenite bulbare erosiva

Marzo 2015 (1° visita c/o osp Niguarda)

Ottime condizioni generali, non ascite né segni di EPS. PS=0

Esami ematochimici: hb 16.3, PLT 107000, INR 1.09, pcreat 0.9, ALT 63, bil tot 0.6, alb 4.4, GGT 170. AntiHCV positivo ma HCVRNA negativo. HBsAg negativo. Ferritina 240. Alfafetoproteina 20 ng/mL. CA 19.9 nei limiti.

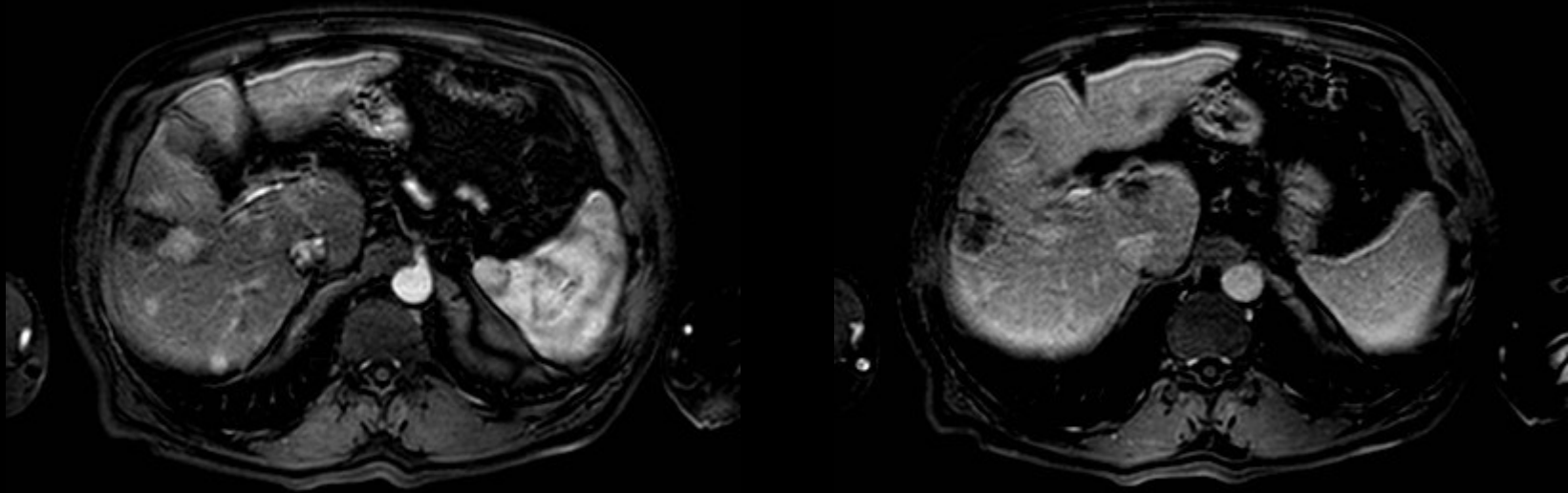
20/4/2015 microbiopsia epatica ecoguidata su nodulo in S5-> epatocarcinoma moderatamente differenziato (G2)

21/5/2015 - HCC BCLC B. Sottoposto a TACE su s5-S8

9/9/2015 SHOCK ANAFILATTICO in corso di arteriografia preliminare a TACE.

Quadro **RMN** successivo indicativo di progressione neoplastica (HCC plurifocale bilobare). **Tac del torace maggio 2016:** non secondarismi

RMN addome sup Febbraio 2016





Ospedale Niguarda

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

QUALE TERAPIA?



1. Resezione

2. TARE

3. Sorafenib

4. Nessuna terapia

CASO CLINICO

B.A. 65 anni. M.

Marzo
2016

Inizia sorafenib

2016
2017

Terapia con sorafenib a 800 mg die mal tollerata per **aumento dei valori di pressione arteriosa, sindrome mani-piedi grado 3 e riscontro di ipertiroidismo.**
Quadro ematochimico stabile. AFP 6 ng/mL.

Settembre
2017

Quadro radiologico stabile fino al settembre 2017 quando la RM mostra quadro di progressione

19/10/2017

Sospende sorafenib

Settembre 2017

- Ottime condizioni generali. Asintomatico. H 172cm. Peso corporeo stabile (Kg 86). PA 130/80.
- Esami ematochimici: P++ 0.89. Hb 13.5, GB 4600, PLT 141000, INR 1. pcreat 0.77, AST/ALT 26/41, bil tot 0.39, alb 3.7, GGT 158. F alc 82, AFP 6. Es urine ndp. CHO 141, TG 112, glicemia 105.
- ***RX - RMN addome sup*** incremento numerico e dimensionale delle note lesioni nodulari a distribuzione ubiquitaria presenti in sede epatica (in particolare LOS in S1 di 74 x64 mm vs 46 x 64 mm; diametro cranio caudale delle multiple lesioni confluenti in s5-s8 75 mm vs 65 mm); pervio l'asse spleno-portale. ***TAC torace senza MDC 19/10/2017*** non sicuri secondarismi. Micronodulo al segmento postero-basale del lobo inferiore di destra non ulteriormente caratterizzabile)
- **Quadro di HCC in lenta progressione. BCLC-B**

RMN addome sup Settembre 2017





Ospedale Niguarda

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

QUALE TERAPIA?

Settembre 2017



1. Nessuna terapia
2. Prosegue Sorafenib
3. Regorafenib
4. Nivolumab/Cabozantinib

Second-line systemic therapies – EASL guidelines April 2018

VEGFR and multi-kinase inhibitors have shown survival benefits in advanced HCC

First line: sorafenib and lenvatinib

Second line: regorafenib (and cabozantinib and ramucirumab*)

Another agent that has shown some promise is the checkpoint inhibitor nivolumab

Recommendations	Level of evidence	Grade of recommendation
<p>Regorafenib is recommended as second-line treatment for patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tolerating and progressing on sorafenib • With well-preserved liver function (Child–Pugh class A) • With good performance status 	High	Strong
<p>Cabozantinib and ramucirumab* have shown survival benefits vs. placebo in this setting</p>	-	-
<p>Based on uncontrolled but promising data, immune therapy with nivolumab has received FDA approval in second-line treatment, pending Phase 3 data for conventional approval</p> <ul style="list-style-type: none"> • At present, the data are not mature enough to give a clear recommendation 	Moderate	Weak

*In patients with high baseline alpha-fetoprotein (> 400 ng/ml)
EASL CPG HCC. J Hepatol 2018; doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019



Novembre 2017

**Inizia trattamento con Regorafenib
a dosaggio pieno (160mg die)**

- Inizialmente il paziente tollera bene la terapia (solo lieve ipercheratosi alle mani ed ai piedi).
- Dopo 45 giorni il dosaggio viene ridotto a 120 mg die per comparsa di sindrome mano-piede grado 2-3

CASO CLINICO

B.A. 65 anni. M.

SORAFENIB



REGORAFENIB



SORAFENIB



REGORAFENIB



SUPPLEMENTARY APPENDIX

Bruix J, Qin SK, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial

Online Table 3: Dose modifications and toxicity grading for HFSR

Skin toxicity grade (NCI-CTCAE v4.0)	Occurrence	Suggested dose modification†
Grade 1*: Numbness, dysesthesia, paraesthesia, tingling, painless swelling, erythema, or discomfort of the hands or feet, which does not disrupt the patient's normal activities	Any	Maintain dose level and institute supportive measures immediately for symptomatic relief
Grade 2: Painful erythema and swelling of the hands or feet and/or discomfort, which affects the patient's normal activities	First occurrence	Consider decreasing dose by one dose level and institute supportive measures immediately. If no improvement, interrupt therapy for a minimum of 7 days, until symptoms resolve or improve to grade 1*
	No improvement within 7 days or second occurrence	Interrupt therapy until toxicity resolves or improves to grade 1*. When resuming treatment, treat at reduced dose level
	Third occurrence	Interrupt therapy until toxicity resolves to grade 1*. When resuming treatment, decrease dose by one additional dose level‡ (two dose levels total)
	Fourth occurrence	Discontinue therapy
Grade 3: Moist desquamation, ulceration, blistering or severe pain of the hands or feet, or severe discomfort that causes the patient to be unable to work or perform activities of daily living	First occurrence	Institute supportive measures immediately. Interrupt therapy for a minimum of 7 days until toxicity resolves or improves to grade 1*. When resuming treatment, decrease dose by one dose level
	Second occurrence	Institute supportive measures immediately. Interrupt therapy for a minimum of 7 days until toxicity resolves or improves to grade 1*. When resuming treatment, decrease dose by one additional dose level‡ (two dose levels total)
	Third occurrence	Discontinue treatment permanently

HFSR=hand-foot skin reaction. NCI-CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. *If toxicity resolves or improves to grade 1 after dose reduction, dose escalation is permitted at the investigator's discretion. †The lowest recommended dose is 80 mg. Patients requiring >2 dose reductions should go off protocol therapy.

Bruix J, Lancet 2017; 389: 56-66

Febbraio 2018

- Ottime condizioni generali. Kg 94 (+ 7-8 Kg).
- Esami ematochimici: hb 15.1, PLT 134000, pcreat 0.82, AST/ALT 34/54, GGT 111, alb 4.1, INR 1. AFP 3.
- In **RMN addome sup del 12/2/2018** in confronto con precedente del 19/09/17 si osserva notevole riduzione numerica, dimensionale e di enhancement delle lesioni epatiche riferibili ad HCC. Pervio l'asse spleno-portale
In **TAC del torace del 15/2/2018** Non lesioni polmonari. Invariati alcuni puntiformi noduli, in probabili esiti.

➔ **Risposta parziale al trattamento con Regorafenib**

Giugno 2018

- **In atto Stivarga 120 mg die**
- Ottime condizioni generali. Terapia discretamente tollerata ma persiste ipercheratosi con tendenza all'esfoliazione sia alle mani che ai piedi (applicazione non costante delle creme all'urea). Esami ematochimici: hb 15.4, PLT 130000, pcreat 0.97, fosfati 0.7, calcemia 2.3, AST/ALT 46/60, bil 0.7, GGT 104, F alc 51, alb 4.4, INR 0.99. AFP 2.8. Fx tiroidea nella norma.
- Quadro radiologico invariato in ***RMN addome sup del 4/6/2018***

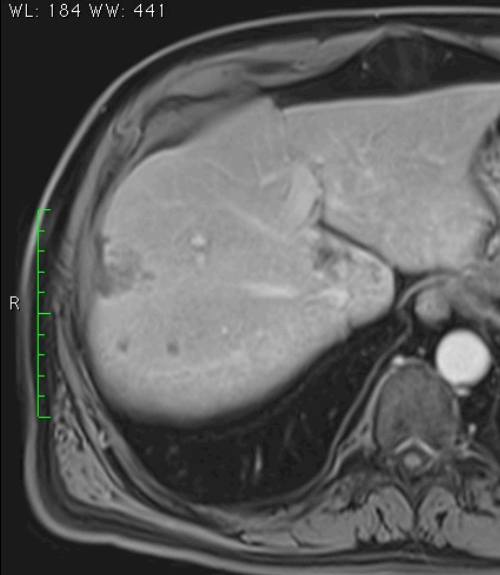
CASO CLINICO

B.A. 65 anni. M.

RMN addome sup Giugno 2018

Image size: 320 x 280
View size: 701 x 613
WL: 184 WW: 441

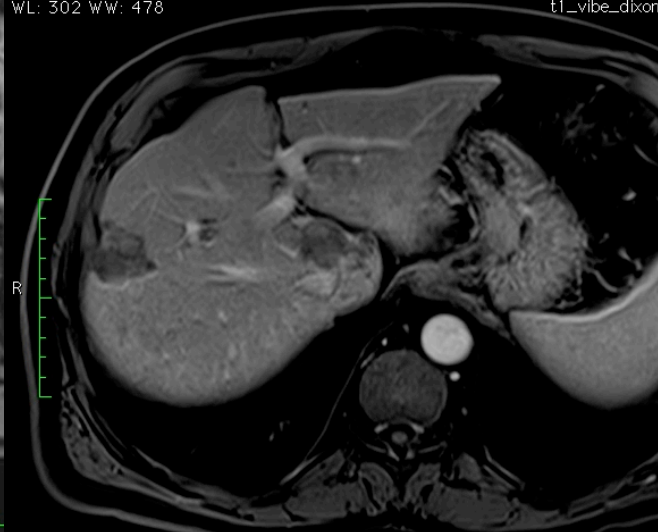
A 90248355 (66 y, 65 y)
RM addome superiore (senza e con contrasto)
t1_vibe_dixon_tra_p4_bh_tard
28



Zoom: 219% Angle: 0
Im: 21/88 S (S -> I)
JPEGLossless:Non-hierarchical-1stOrderPrediction
Thickness: 3.00 mm Location: 13.48 mm

Image size: 320 x 280
View size: 698 x 611
WL: 302 WW: 478

A 90248355 (66 y, 65 y)
RM addome superiore (senza e con contrasto)
t1_vibe_dixon_tra_p4_bh_ven
26



Zoom: 218% Angle: 0
Im: 23/88 S (S -> I)
JPEGLossless:Non-hierarchical-1stOrderPrediction
Thickness: 3.00 mm Location: 7.48 mm

Image size: 308 x 352
View size: 537 x 614
WL: 231 WW: 407

S 90248355 (66 y, 65 y)
RM addome superiore (senza e con contrasto)
t1_vibe_dixon_cor_p5_bh
32



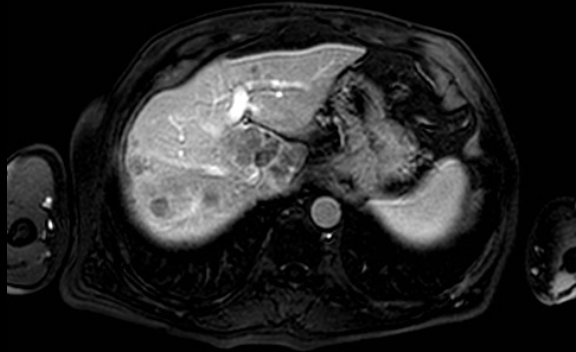
TE: 04/0

Zoom: 174% Angle: 0
Im: 40/80 (A -> P)
JPEGLossless:Non-hierarchical-1stOrderPrediction
Thickness: 3.00 mm Location: -9.63 mm

TE: 2.39 TR: 6.94
FS: 1.5
04/06/18, 17:54:44
Made In Horos

CASO CLINICO

B.A. 65 anni. M.



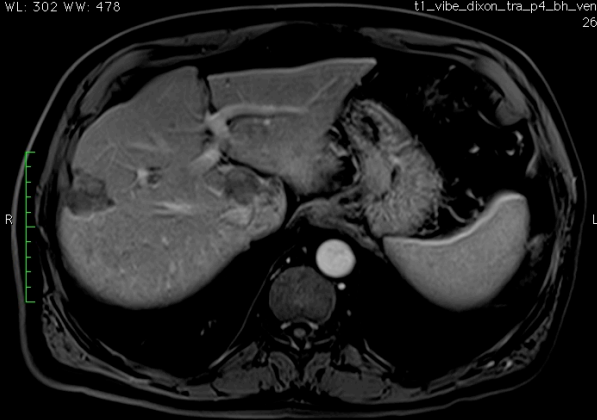
Pretrattamento



Image size: 308 x 352
View size: 537 x 614
WL: 231 WW: 407
S 90248355 (66 y, 65 y)
RM addome superiore (senza e con contrasto)
t1_vibe_dixon_cor_p5_bh
32

Image size: 320 x 280
View size: 698 x 611
WL: 302 WW: 478

A 90248355 (66 y, 65 y)
RM addome superiore (senza e con contrasto)
t1_vibe_dixon_tra_p4_bh_ven
26



Post -trattamento

Zoom: 174% Angle: 0
Im: 40/80 (A -> P)
JPEGLossless:Non-hierarchical-1stOrderPrediction
Thickness: 3.00 mm Location: -9.63 mm
TE: 2.39 TR: 6.94
FS: 1.5
04/06/18, 17:54:44
Made In Horos

CASO CLINICO

B.A. 65 anni. M.



Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial

ANTITUMORAL RESPONSE

	Regorafenib (n=379)	Placebo (n=194)
Best overall response		
Complete response	2 (1%; <1–2)	0
Partial response	38 (10%; 7–14)	8 (4%; 2–8)
Stable disease	206 (54%; 49–59)	62 (32%; 26–39)
Non-complete response/non-progressive disease	1 (<1%; 0–2)	0
Progressive disease	86 (23%; 19–27)	108 (56%; 48–63)
Not evaluable	19 (5%; 3–8)	8 (4%; 2–8)]
Not assessed	27 (7%; 5–10)	8 (4%; 2–8)
Clinical progression †	86 (23%; 19–27)	40 (21%; 15–27)
Objective response (complete response + partial response) *	40 (11%) ‡	8 (4%) ‡
Disease control *	247 (65%) §	70 (36%) §

Data are n (%; 95% CI). * Based on radiological review using modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors for HCC (mRECIST).

† Defined as worsening of ECOG performance status or symptomatic deterioration including increase in liver function tests.

‡ One-sided p=0.0047. One-sided p<0.0001.

Bruix J, Lancet 2017; 389: 56-66



Ospedale Niguarda



Sistema Socio Sanitario

Regione
Lombardia

**GRAZIE
PER
L'ATTENZIONE**