



GENÇLERLE ONKOLOJİYE BAKIŞ KONGRESİ

15 - 18 ŞUBAT 2018 ♦ www.gob2018.com ♦ BARUT OTEL LARA - ANTALYA

Hepatosellüler Kanser Tedavisinde Standartlar

Dr.Erdinç Nayır
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Adana Şehir Hastanesi

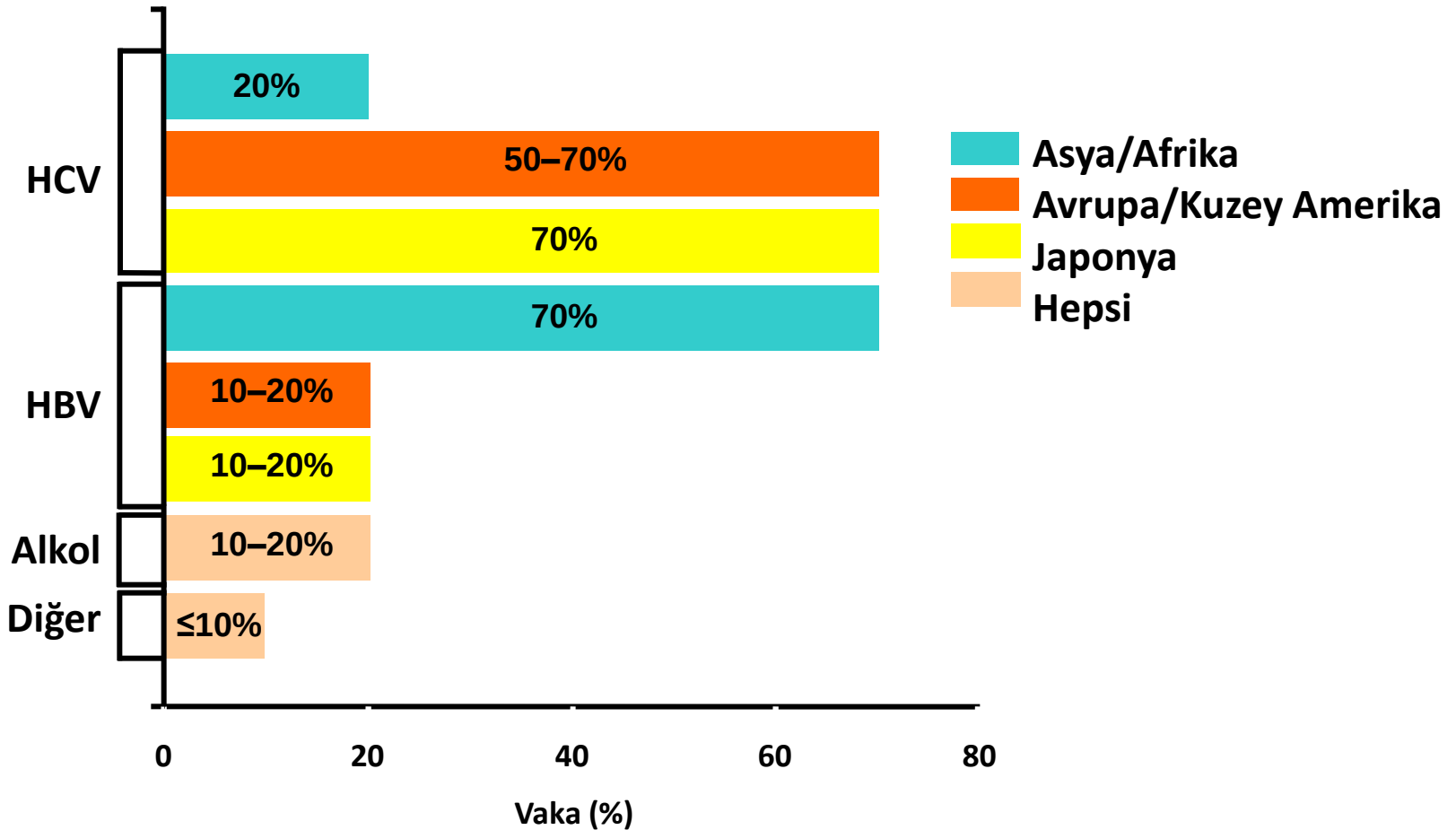
HCC

- En sık görülen kanserler içerisinde **10.sıradadır.**
- Kansere bağlı mortalitede ise erkeklerde 5.sırada, kadınlarda ise 8.sırada yer almaktadır.
- Dünya genelinde de görülme insidansı her geçen yıl artmaktadır.

HCC

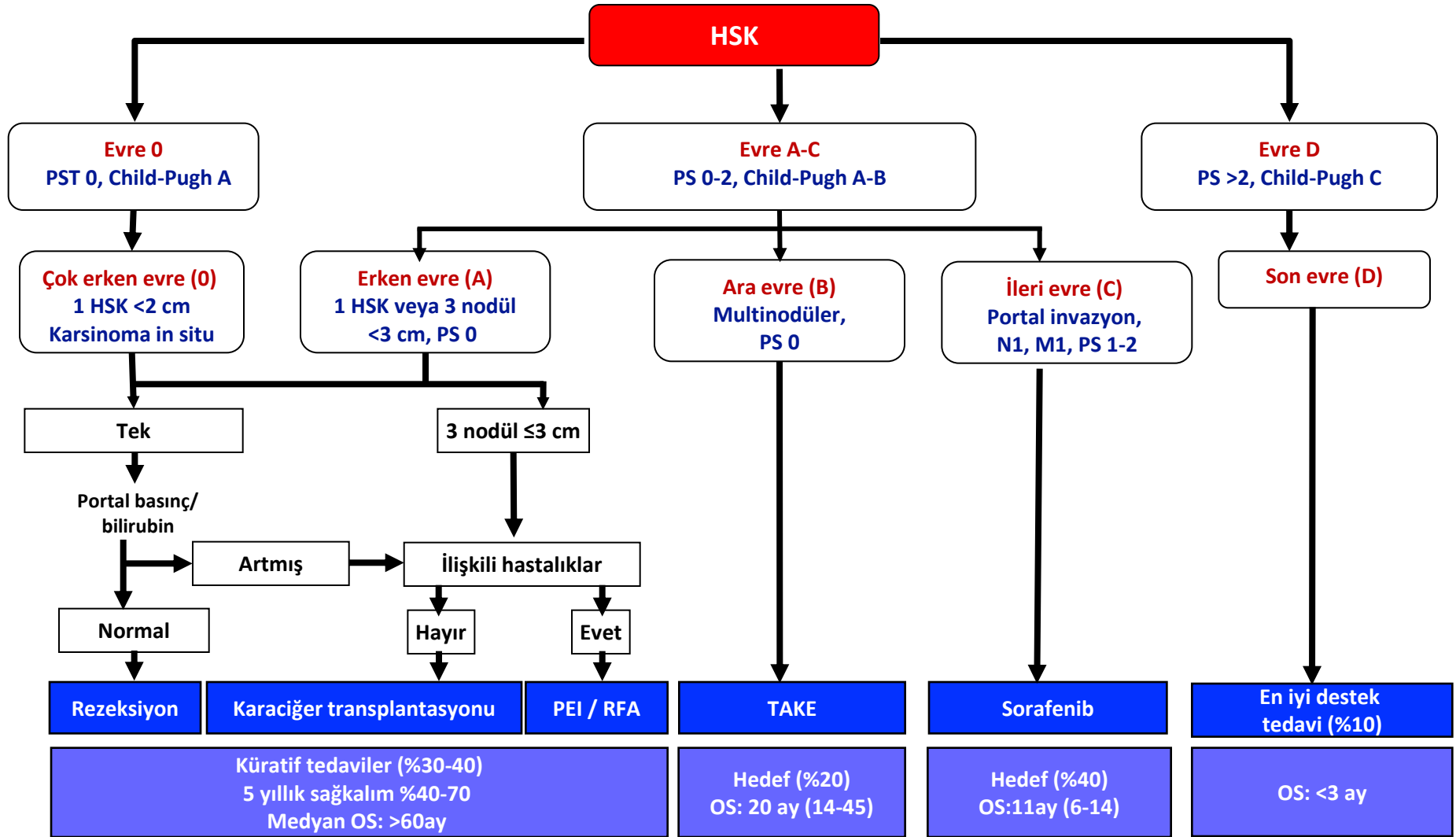
- 2014 yılı Türkiye verilerine göre ise 70 yaş üstü hastalarda, tüm kanserler içerisinde 10.sırada yer almaktadır.
- Genellikle tanı konulduğunda ileri evrededir ve medyan sağ kalım oranları düşüktür (6-20 ay)

HCC Etiyoloji



HCC Tedavi

Cerrahi Tedavi	Lokal Ablatif Tedaviler	Löko-regional Tedaviler	Sistemik Tedaviler
Cerrahi rezeksiyon	Radyofrekans ablasyon	Kemo – lipiodolizasyon	Sistemik kemoterapi
Karaciğer transplantasyonu	Perkutan etanol enjeksiyonu	Transarteriyel embolizasyon	Hormonal tedavi
	Perkutan asetik asit enjeksiyonu	Transarteriyel kemoembolizasyon	Moleküler hedefli tedaviler
	Microwave ablasyon	Transarteriyel radyoembolizasyon	İmmünoterapi
	Kriyoablasyon	Eksternal beam RT	
	İrreverzibl elektroporasyon	Stereotaktik RT	
	HIFU (high-intensity focused ultrasound)		
	Fotodinamik tedavi		



HCC Sistemik Tedavi

Sistemik Kemoterapi

Hormonal Tedavi

Moleküler Hedefli Tedaviler

İmmünoterapi

Sistemik Kemoterapi

- HCC, **sitotoksik kemoterapiye rölatif olarak dirençli** kabul edilen bir kanser alt tipidir.
- Sitotoksik kemoterapinin kullanıldığı klinik çalışmalarda yanıt oranları düşük saptanmıştır.
- Yanıt oranlarının düşüklüğü, HCC'nin **agresif bir tümör olmasına** ve altta yatan karaciğer hastalığı nedeniyle **karaciğer rezervinin yeterli olmamasına** bağlanmıştır.

Sistemik Kemoterapi

KT'nin düşük etkinlikte olduğu hasta grubu

- 147 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada
- **Karaciğer sirozu, portal ven trombozu ve asit, serum bilirubin düzeyi > 2 mg/dl ve performans durumu 2-3 olan hastalarda** kemoterapinin düşük etkinlik

Sistemik Kemoterapi

Table 2. Systemic chemotherapy for hepatocellular carcinoma (single agents)

Study	Agent	No. of patients	Response rate (%)
Johnson et al. [103]	Doxorubicin	44	32
Sciarrino et al. [31]	Doxorubicin	109	0
Melia et al. [104]	VP-16	24	13
Hochster et al. [35]	Epirubicin	18	17
Lai et al. [105]	Mitoxantrone	20	0
Falkson et al. [106]	Cisplatin	35	17
Chao et al. [45]	Paclitaxel	20	0
Patt et al. [49]	Capecitabine	37	11
Yang et al. [47]	Gemcitabine	28	18
Fuchs et al. [48]	Gemcitabine	30	0
O'Reilly et al. [46]	Irinotecan	14	7
Halm et al. [50]	Pegylated liposomal doxorubicin	16	0
Stuart et al. [52]	Nolatrexed	26	8
Leung et al. [55]	T138067	21	10
Falcon-Lizaraso et al. [107]	Irofulven	29	7

Sistemik Kemoterapi

Table 3. Systemic chemotherapy for hepatocellular carcinoma (combination regimens)

Study	Regimen	No. of patients	Response rate (%)
Al-Idrissi et al. [108]	Doxorubicin, 5-FU, mitomycin C	40	13
Ravry et al. [109]	Doxorubicin, bleomycin	60	16
Patt et al. [63]	5-FU, interferon	28	14
Ji et al. [110]	Cisplatin, interferon	30	13.3
Bobbio-Pallavicini et al. [111]	Epirubicin, etoposide	36	39
Leung et al. [59]	PIAF	50	26
Taieb et al. [58]	GEMOX	21	19
Lee et al. [112]	Cisplatin, doxorubicin	37	18.9
Ikeda et al. [113]	Mitoxantrone, 5-FU, cisplatin	51	27

Abbreviations: 5-FU, 5-fluorouracil; GEMOX, gemcitabine and oxaliplatin; PIAF, cisplatin, interferon, doxorubicin, and 5-fluorouracil.

Hormonal Tedavi

- HCC hastalarının **üçte birinde östrojen reseptörü (ER) pozitifliği** saptanmıştır.
- Ortalama **%40 oranında somatostatin reseptör** varlığı tespit edilmiştir.

Hormonal Tedavi

Tamoksifen

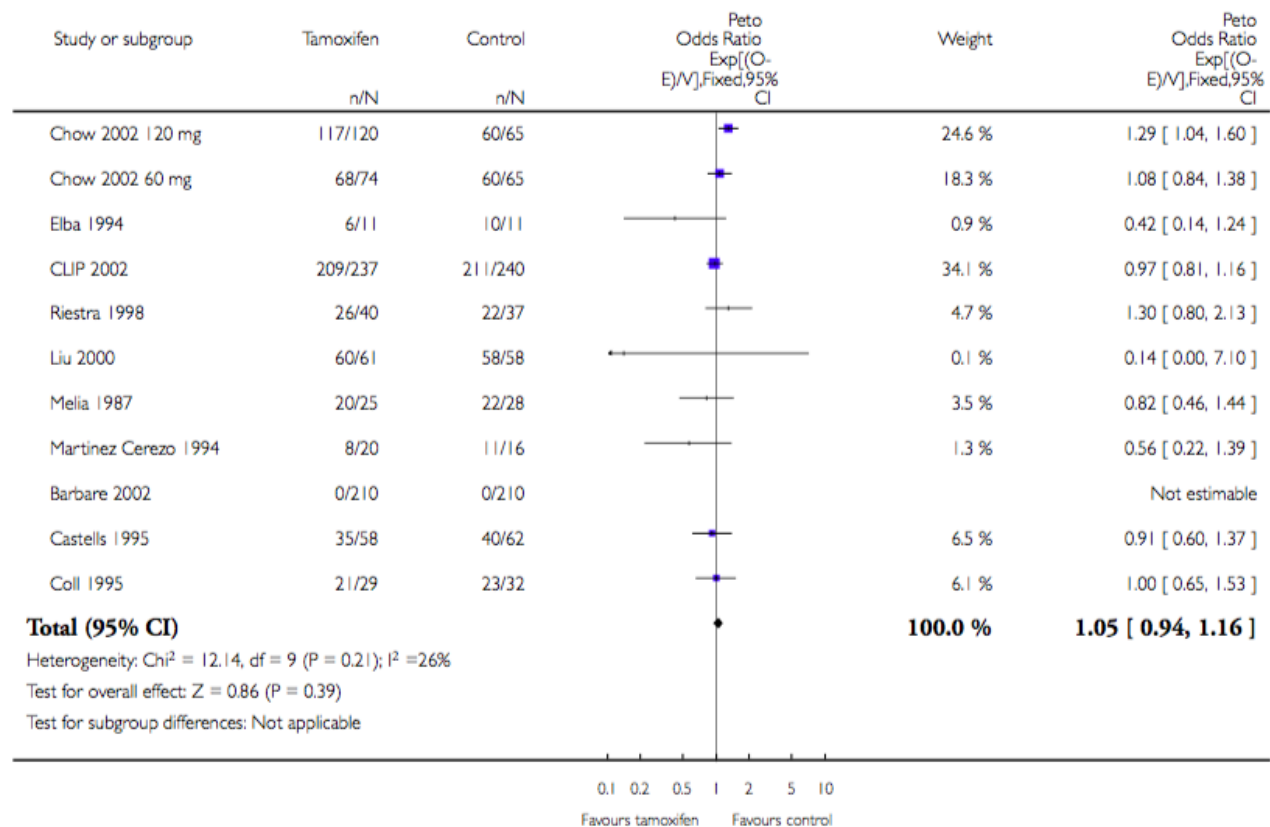
Table 1. Studies with tamoxifen in hepatocellular carcinoma

Study	Treatment	No. of patients	Survival
Farinati et al. [12]	T vs. C	38	12-month survival rate: T 22% vs. C 5%
Martinez Cerezo et al. [13]	T vs. C	36	12-month survival rate: T 48.5% vs. C 9.1% ($p = .01$)
Elba et al. [14]	T vs. C	22	Median survival (wks): T 74 vs. C 52 ($p = .04$)
Castells et al. [15]	T vs. C	120	1- and 2-year actuarial survival rate: T 51% and 27% vs. C 43% and 29% ($p = .75$)
CLIP group [17]	T vs. C	496	Median survival (mos): T 15 vs. C 16 ($p = .54$)
Riestra et al. [18]	T vs. C	80	12 month survival rate: T 30% vs. C 37.8% ($p = .31$)
Liu et al. [19]	T vs. C	119	Median survival (days): T 44 vs. C 41 ($p = .703$)
Chow et al. [20]	T (120) vs. T (60) vs. C	329	3-month survival rates: T (120) 35% vs. T (60) 41% vs. C 44%
Barbare et al. [21]	T vs. C	420	Median survival (mos): T 4.8 vs. C 4 ($p = .25$)

Abbreviations: CLIP, Cancer of the Liver Italian Programme; C, control; T, tamoxifen; T (120), tamoxifen 120 mg daily; T (60), tamoxifen 60 mg daily.

Hormonal Tedavi

Tamoksifen



Hormonal Tedavi

Megestrol Asetat

204 hastanın alındığı bir randomize çalışmada, daha önce tedavi almayan HCC'lu hastalarda **genel sağ kalım** açısından megestrol asetatın plaseboya üstünlüğü **gösterilememiştir**.

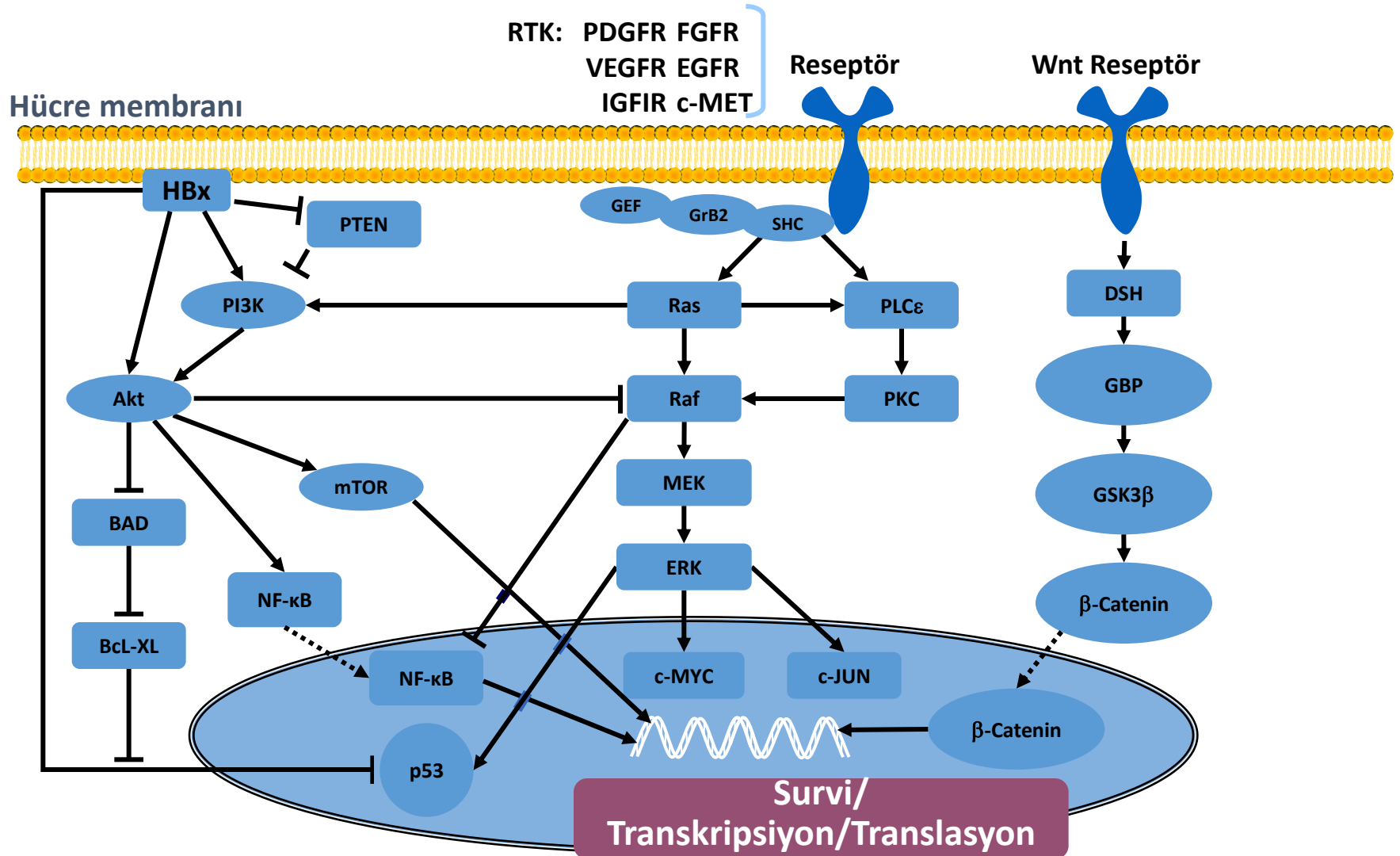
Chow PK, et al. Br J Cancer. 2011;105:945–952

Oktreotid

Okterotid ile yapılan iki randomize çalışmada oktreotid ile plasebo arasında anlamlı **sağ kalım farkı** **gösterilememiştir**.

Barbare JC, et al. Eur J Cancer. 2009;45:1788–1797
Ji XQ, et al. Med Sci Monit. 2011;17:RA169–RA176

HCC Patogenezinde Sinyal İleti Yolları



Moleküler Hedefli Tedaviler



SORAFENİB

SHARP

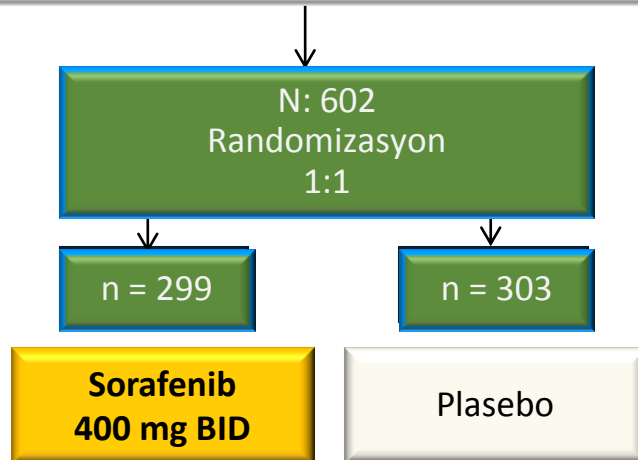
Asya-Pasifik

Dahil edilme kriterleri

- İleri evre HSK, ECOG PS 0–2, Child-Pugh A, daha önce sistemik tedavi almamış

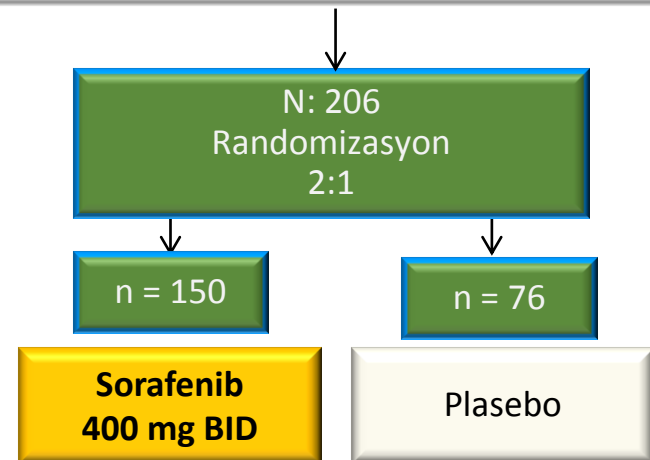
Katmanlandırma

- MVY ve/veya EHY, ECOG PS (0 vs. 1–2), coğrafik bölge



1° Sonlanım: OS, TTSP

2° Sonlanım: TTP, HKO, güvenlik



Sonlanım: OS, TTSP, TTP, HKO, güvenlik

Llovet JM, et al. N Engl J Med. 2008;359(4):378

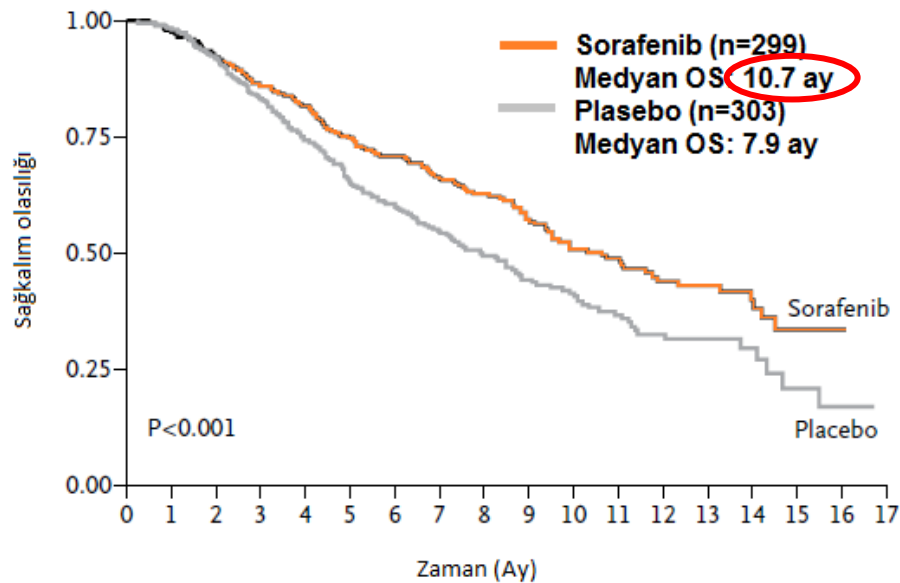
Cheng AL, et al. Lancet Oncol. 2009;10(1):25. Epub 2008 Dec 16

SORAFENİB

	SHARP (n = 602)	Asya-Pasifik (n = 226)
Medyan yaş (aralık), yıl	67 (21–89)	51 (23–86)
Cinsiyet (erkek), %	87	85
ECOG PS (0/1/2), %	54/38/8	26/69/5
MVİ, %	38	35
EHY, %	51	69
BCLC evresi (B/C), %	17/82	4/96
HBV/HCV, %	18/28	73/8
Tümör bölgesi sayısı, %		
1	44	11
2	31	35
3	12	20
≥ 4	13	35
Hastalık alanı, %		
Akciğer	21	50
Lenf nodu	26	32

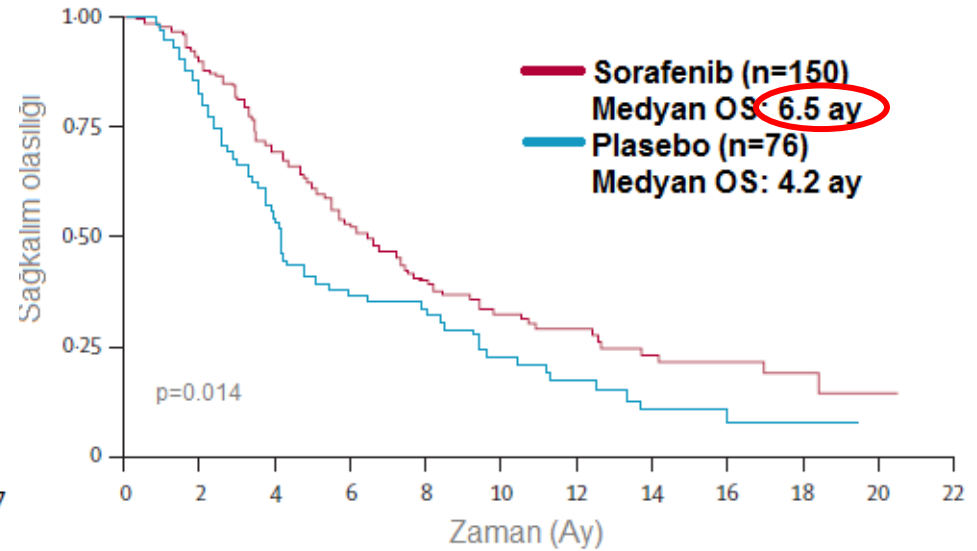
SORAFENİB

SHARP



HR=0.69

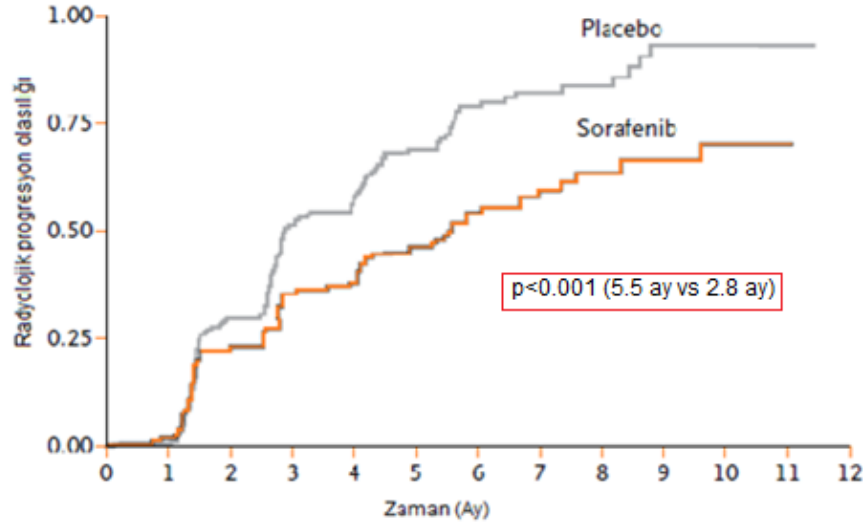
Asya-Pasifik



HR=0.68

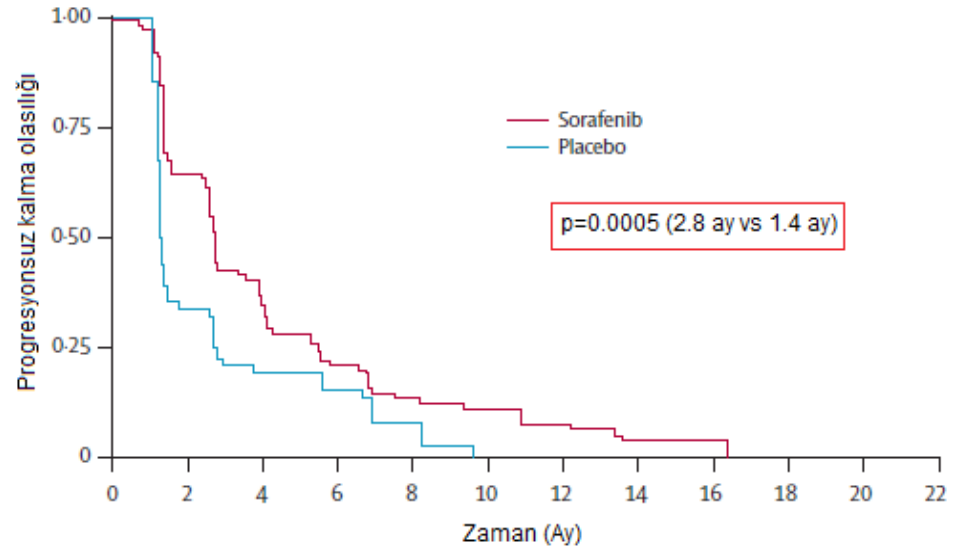
SORAFENİB

SHARP



HR=0.57

Asya-Pasifik



HR=0.58

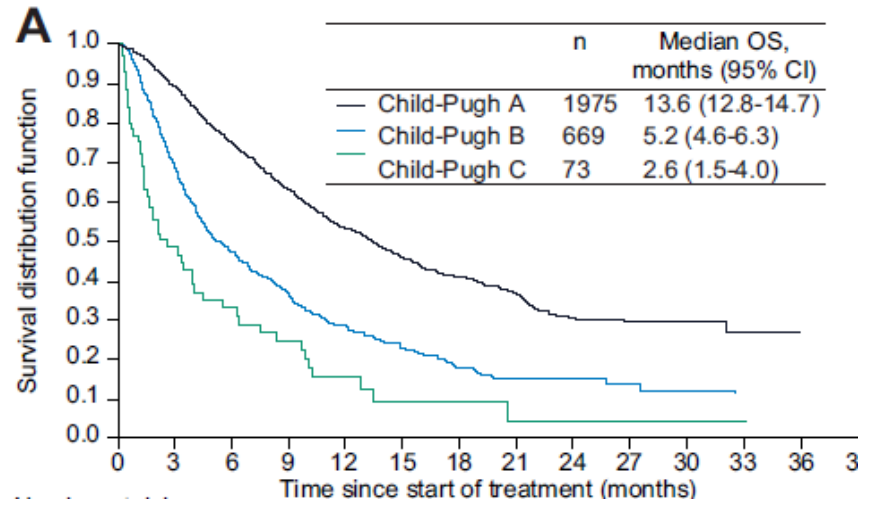
SORAFENİB

	SHARP		Asya-Pasifik	
%	Sorafenib	Plasebo	Sorafenib	Plasebo
Kısmi yanıt	2	1	3	1
Stabil hastalık	71	67	54	28
Hastalık kontrol oranı	43	32	35	16

SORAFENİB

GIDEON çalışması

Medyan OS Child-Pugh A hastalarında Child-Pugh B hastalarına kıyasla daha uzundur: sırasıyla **13.6 vs 5.2 ay**.



SORAFENİB

Radiology

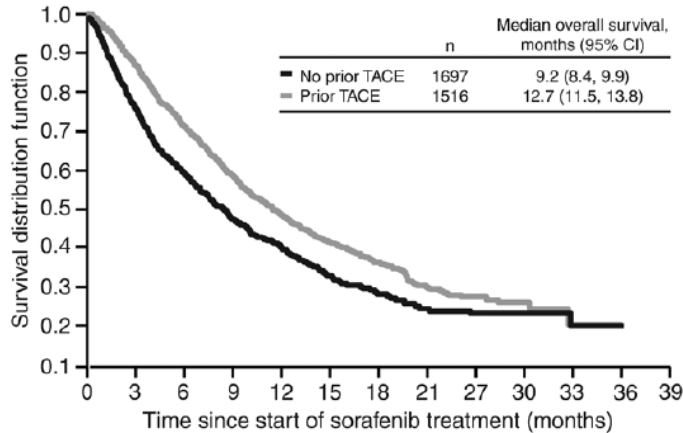
TACE Treatment in Patients with Sorafenib-treated Unresectable Hepatocellular Carcinoma in Clinical Practice: Final Analysis of GIDEON¹

- Global olarak anrezektabl HSK hastalarında sorafenib öncesinde ve beraberinde TAKE kullanımının değerlendirilmesi
- Güvenlilik analizine 3202 hasta dahil edilmiştir.
- 1511 (**%47.2**) hastaya sorafenib öncesi **TAKE** uygulanmış; 325 (**%10.1**) hasta **konkomitan TAKE ve sorafenib** tedavisi almıştır.

SORAFENİB

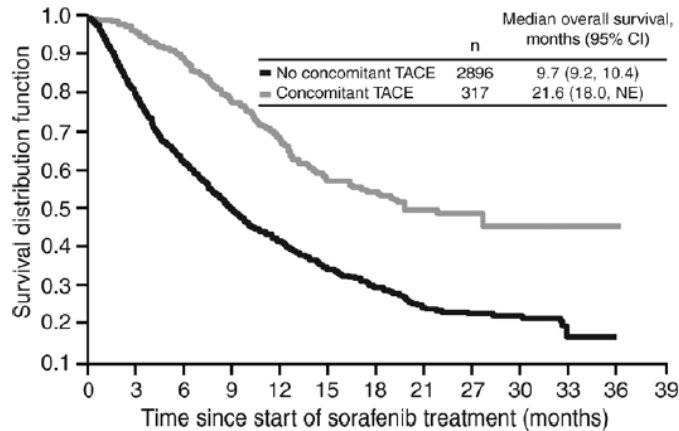
GIDEON çalışması

Figure 2



- Medyan genel sağkalım önceden TAKE uygulanmış hastalarda: **12.7 ay** (%95 [CI]: 11.5, 13.8)
- Medyan genel sağkalım önceden TAKE uygulanmamış hastalarda: **9.2 ay** (95% CI: 8.4, 9.9)

Figure 3



- Medyan genel sağkalım konkomitant TAKE uygulanmış hastalarda: **21.6 ay** (%95 CI: 18.0, tahmin edilemiyor)
- Medyan genel sağkalım konkomitant TAKE uygulanmayan hastalarda: **9.7 ay** (%95 CI: 9.2, 10.4)

SORAFENİB

- **Sorafenib + Doksorubisin & Doksorubisin**
- Faz II çalışmada etkin, Faz III'de genel sağ kalıma anlamlı katkı yoktur.

LENVATİNİB

REFLECT Çalışması, ASCO 2017

Global, randomized, open-label, phase 3 noninferiority study

Patients with unresectable HCC (N = 954)

- No prior systemic therapy for unresectable HCC
- ≥ 1 Measurable target lesion per mRECIST
- BCLC stage B or C
- Child-Pugh A
- ECOG PS ≤ 1
- Adequate organ function
- Patients with $\geq 50\%$ liver occupation, clear bile duct invasion, or portal vein invasion at the main portal vein were excluded

Stratification

- Region: (Asia-Pacific or Western)
- MVI and/or EHS: (yes or no)
- ECOG PS: (0 or 1)
- Body weight: (< 60 kg or ≥ 60 kg)

Randomization 1:1

Lenvatinib (n = 478)

8 mg (BW < 60 kg)
or
12 mg (BW ≥ 60 kg)
once daily

Sorafenib (n = 476)

400 mg twice daily

Primary endpoint:

- OS

Secondary endpoints:

- PFS
- TTP
- ORR
- Quality of life
- PK lenvatinib exposure parameters

Tumor assessments were performed according to mRECIST by the investigator

LENVATİNİB

REFLECT Çalışması, ASCO 2017

Karakteristik özellikler	Kategori	Lenvatinib (n = 478)	Sorafenib (n = 476)
Ortalama yaş (yıl)		61.3	61.2
Cinsiyet, n (%)	K	405 (85)	401 (84)
	E	73 (15)	75 (16)
Bölge, n (%)	Western	157 (33)	157 (33)
	Asia-Pacific	321 (67)	319 (67)
Kilo (kg), n (%)	< 60	153 (32)	146 (31)
	≥ 60	325 (68)	330 (69)
ECOG PS, n (%)	0	304 (64)	301 (63)
	1	174 (36)	175 (37)
MVI, EHS, n (%)	Evet	329 (69)	336 (71)
	Hayır	149 (31)	140 (29)
Child-Pugh, n (%)	A	475 (99)	471 (99)
	B	3 (1)	5 (1)
BCLC stage, n (%)	B (intermediate stage)	104 (22)	92 (19)
	C (advanced stage)	374 (78)	384 (81)

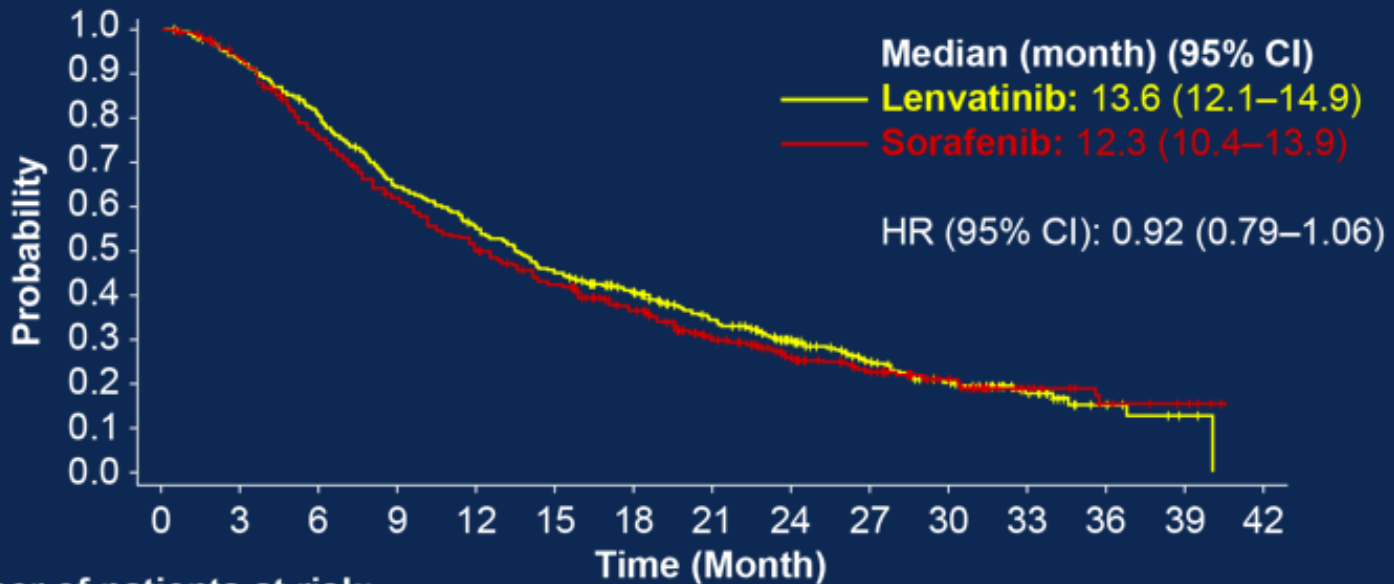
LENVATİNİB

REFLECT Çalışması, ASCO 2017

Karakteristik özellikler	Kategori	Lenvatinib (n = 478)	Sorafenib (n = 476)
Hastalık bölgesi, n (%)	1	207 (43)	207 (44)
	2	167 (35)	183 (38)
	≥ 3	103 (22)	86 (18)
Kronik karaciğer hastalığında etiyoloji, n (%)	Hepatit B	251 (53)	228 (48)
	Hepatit C	91 (19)	126 (27)
	Alkol	36 (8)	21 (4)
	Diğer	38 (8)	32 (7)
	Bilinmeyen	62 (13)	69 (15)
Baseline AFP düzeyi (ng/mL), n (%)	< 200	255 (53)	286 (60)
	≥ 200	222 (46)	187 (39)
Ortalama baseline AFP düzeyi (ng/mL)		133.1	71.2
HBV ve HCV için verilen konkomitan antiviral tedavi, n (%)		163 (34)	149 (31)

LENVATİNİB

REFLECT Çalışması, Genel Sağkalım



Number of patients at risk:

Lenvatinib	478	436	374	297	253	207	178	140	102	67	40	21	8	2	0
Sorafenib	476	440	348	282	230	192	156	116	83	57	33	16	8	4	0

LENVATİNİB

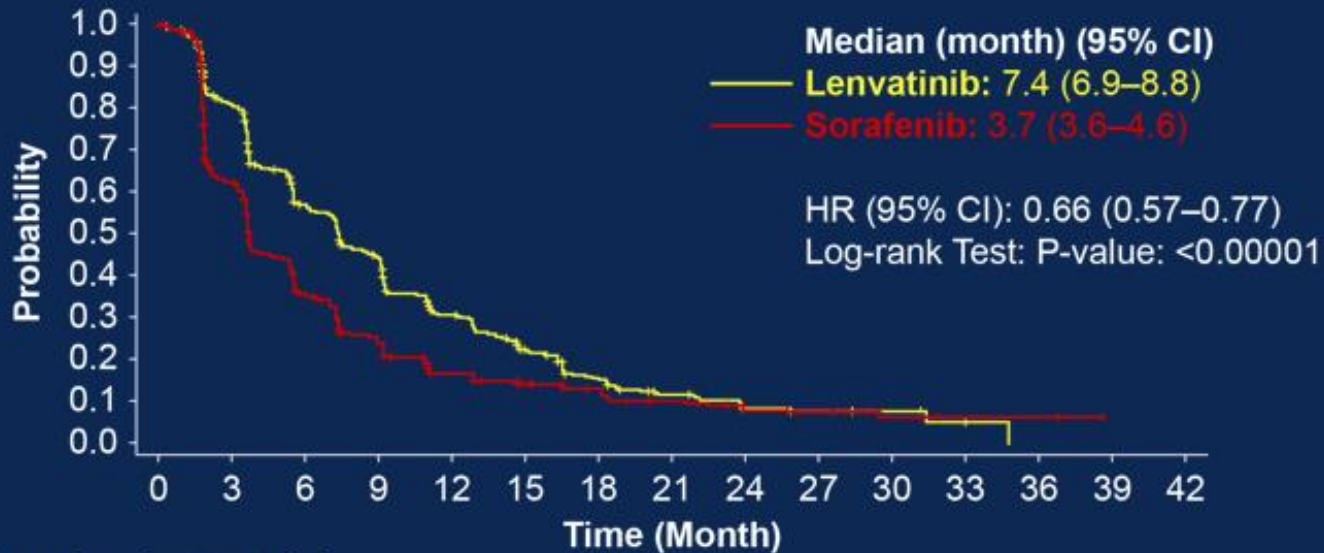
REFLECT Çalışması, Genel Sağkalım

Characteristic	Subgroup	Events / Patients			HR (95% CI)		Median (months)	
		Lenvatinib	Sorafenib		Lenvatinib vs Sorafenib		Lenvatinib	Sorafenib
Overall		351/478	350/476		0.92 (0.79–1.06)		13.6	12.3
Age	< 65 y	203/270	204/283		0.94 (0.77–1.15)		12.4	11.4
	≥ 65 y	148/208	146/193		0.84 (0.66–1.07)		14.6	13.4
Sex	Male	293/405	293/401		0.91 (0.77–1.07)		13.4	12.4
	Female	58/73	57/75		0.84 (0.56–1.26)		15.3	11.4
Region	Asia-Pacific	243/321	248/319		0.86 (0.72–1.02)		13.5	11.0
	Western	108/157	102/157		1.08 (0.82–1.42)		13.6	14.2
ECOG-PS	PS = 0	221/304	223/301		0.88 (0.73–1.06)		14.6	12.8
	PS = 1	130/174	127/175		0.97 (0.76–1.25)		10.7	10.3
Body weight	< 60 kg	110/153	113/146		0.85 (0.65–1.11)		13.4	10.3
	≥ 60 kg	241/325	237/330		0.95 (0.79–1.14)		13.7	12.5
MVI, EHS, or both	Yes	250/329	259/336		0.87 (0.73–1.04)		11.5	9.8
	No	101/149	91/140		1.05 (0.79–1.40)		18.0	18.0
AFP at baseline	< 200 ng/mL	167/255	193/286		0.91 (0.74–1.12)		19.5	16.3
	≥ 200 ng/mL	183/222	154/187		0.78 (0.63–0.98)		10.4	8.2
Etiology	HBV	196/259	186/244		0.83 (0.68–1.02)		13.4	10.2
	HCV	75/103	97/135		0.91 (0.66–1.26)		15.3	14.1
BCLC staging	Stage B	71/104	65/92		0.91 (0.65–1.28)		18.5	17.3
	Stage C	280/374	285/384		0.92 (0.77–1.08)		11.8	10.3
Posttreatment anticancer therapy	Yes	143/206	175/243		0.84 (0.67–1.06)		19.5	17.0
	No	208/272	175/233		0.91 (0.74–1.11)		10.5	7.9

Favors Lenvatinib 0.5 1 Favors Sorafenib 2

LENVATİNİB

REFLECT Çalışması, Progresyonsuz Sağkalım



Number of patients at risk:

Lenvatinib	478	345	223	172	106	69	44	28	14	9	4	2	0	0
Sorafenib	476	262	140	94	56	41	33	22	14	9	4	2	2	0

LENVATİNİB

REFLECT Çalışması, Progresyonsuz Sağkalım

Characteristic	Subgroup	Events / Patients			HR (95% CI) Lenvatinib vs Sorafenib	Median (months)	
		Lenvatinib	Sorafenib			Lenvatinib	Sorafenib
Overall		349/478	367/476		0.66 (0.57–0.77)	7.4	3.7
Age	< 65 y	201/270	223/283		0.67 (0.55–0.82)	7.3	3.6
	≥ 65 y	148/208	144/193		0.61 (0.48–0.78)	7.4	5.4
Sex	Male	298/405	308/401		0.66 (0.56–0.77)	7.4	3.7
	Female	51/73	59/75		0.75 (0.49–1.13)	7.4	4.6
Region	Asia-Pacific	249/321	264/319		0.61 (0.51–0.73)	7.3	3.6
	Western	100/157	103/157		0.81 (0.61–1.08)	7.4	5.5
ECOG-PS	PS = 0	220/304	233/301		0.63 (0.52–0.76)	7.4	3.7
	PS = 1	129/174	134/175		0.70 (0.55–0.90)	7.3	3.7
Body weight	< 60 kg	111/153	121/146		0.61 (0.46–0.79)	7.4	3.6
	≥ 60 kg	238/325	246/330		0.69 (0.58–0.83)	7.4	3.7
MVI, EHS, or both	Yes	246/329	265/336		0.64 (0.54–0.77)	7.3	3.6
	No	103/149	102/140		0.73 (0.55–0.97)	9.2	5.6
AFP at baseline	< 200 ng/mL	186/255	209/286		0.68 (0.55–0.83)	9.0	5.4
	≥ 200 ng/mL	163/222	157/187		0.59 (0.47–0.75)	5.5	2.4
Etiology	HBV	205/259	199/244		0.62 (0.50–0.75)	7.3	3.6
	HCV	70/103	103/135		0.78 (0.56–1.09)	7.4	5.3
BCLC staging	Stage B	72/104	66/92		0.70 (0.50–0.99)	9.1	5.5
	Stage C	277/374	301/384		0.63 (0.53–0.75)	7.3	3.7
Posttreatment anticancer therapy	Yes	177/206	204/243		0.58 (0.47–0.72)	7.2	3.6
	No	172/272	163/233		0.70 (0.56–0.87)	8.0	3.7

0.5 1 2
Favors Lenvatinib Favors Sorafenib

LENVATİNİB

REFLECT Çalışması, ORR

n, (%)	Lenvatinib (n = 478)	Sorafenib (n = 476)	Odds Ratio (95% CI)
ORR	115 (24.1)	44 (9.2)	3.13 (2.15–4.56) <i>P</i> < 0.00001
95% CI	20.2–27.9	6.6–11.8	
CR	6 (1.3)	2 (0.4)	
PR	109 (22.8)	42 (8.8)	
SD	246 (51.5)	244 (51.3)	
Durable SD	167 (34.9)	139 (29.2)	
PD	71 (14.9)	147 (30.9)	
Unknown/NE	46 (9.6)	41 (8.6)	
DCR	361 (75.5)	288 (60.5)	
95% CI	71.7–79.4	56.1–64.9	

LENVATİNİB

REFLECT Çalışması, Advers Olaylar

n, (%)	Lenvatinib (n = 476)	Sorafenib (n = 475)
Treatment-emergent Adverse Events (TEAEs)		
Any TEAEs	470 (99)	472 (99)
Treatment-related TEAEs	447 (94)	452 (95)
Any TEAEs of grade ≥ 3	357 (75)	316 (67)
Treatment-related TEAEs of grade ≥ 3	270 (57)	231 (49)
Any Serious adverse events	205 (43)	144 (30)
Treatment-related serious TEAEs	84 (18)	48 (10)
Dose modifications		
Dose reductions due to related TEAEs	176 (37)	181 (38)
Dose reductions or interruption due to related TEAEs	252 (53)	236 (50)
Drug discontinuations due to related TEAEs	42 (9)	34 (7)

LENVATİNİB

REFLECT Çalışması, Advers Olaylar

Adverse event, n (%)	Lenvatinib (n = 476)		Sorafenib (n = 475)	
	Any grade	Grade 3/4	Any grade	Grade 3/4
Hypertension	201 (42) ★	111 (23)	144 (30)	68 (14)
Diarrhea	184 (39)	20 (4)	220 (46)	20 (4)
Decreased appetite	162 (34)	22 (5)	127 (27)	6 (1)
Decreased weight	147 (31)	36 (8)	106 (22)	14 (3)
Fatigue	141 (30)	18 (4)	119 (25)	17 (4)
Palmar-plantar erythrodysesthesia	128 (27)	14 (3)	249 (52) ★	54 (11)
Proteinuria	117 (25) ★	27 (6)	54 (11)	8 (2)
Dysphonia	113 (24)	1 (0)	57 (12)	0 (0)
Nausea	93 (20)	4 (1)	68 (14)	4 (1)
Decreased platelet count	87 (18)	26 (6)	58 (12)	16 (3)
Abdominal pain	81 (17)	8 (2)	87 (18)	13 (3)
Hypothyroidism	78 (16) ★	0 (0)	8 (2)	0 (0)
Vomiting	77 (16)	6 (1)	36 (8)	5 (1)
Constipation	76 (16)	3 (1)	52 (11)	0 (0)
Elevated aspartate aminotransferase	65 (14)	24 (5)	80 (17)	38 (8)
Rash	46 (10)	0 (0)	76 (16)	2 (0)
Alopecia	14 (3)	0 (N/A)	119 (25)	0 (N/A)

REGORAFENİB

RESORCE Çalışması

- Sorafenib tedavisi altında radyolojik progresyonu dokümente edilmiş HSK hastaları

- Tabakalandırma:

- Coğrafi bölgeye göre (Asya vs ROW)
- Makrovasküler invazyon
- Ekstrahepatik hastalık
- ECOG PS (0 vs 1)
- AFP (<400 ng/mL vs ≥400 ng/mL)

N= 573

R
2:1

Regorafenib

160 mg oral günde bir kez (3 hafta tedavi, 1 hafta ara)
(1 siklus: 4-hafta)
(n=379)

Plasebo
(n=194)

Progresyona ya da tolere edilemeyene kadar

REGORAFENİB

RESORCE Çalışması

	Regorafenib (n=379)	Plasebo (n=194)
Erkek	%88	%88
Yaş, medyan yıl (aralık)	64 (54-71)	62 (55-68)
İrk		
Beyaz	%36	%35
Asyalı	%41	%40
Siyah	%2	%1
Diğer/ raporlanmayan	%21	%24
Coğrafi Bölge Asya*	%38	%38
ECOG performans statüsü, 0/1	%65 / %35	%67 / %33
HSK Etiyolojisi †		
Alkol kullanımı	%24	%28
Hepatit B	%38	%38
Hepatit C	%21	%21
NASH	%7	%7
Diğer	%7	%5
Bilinmeyen	%17	%16

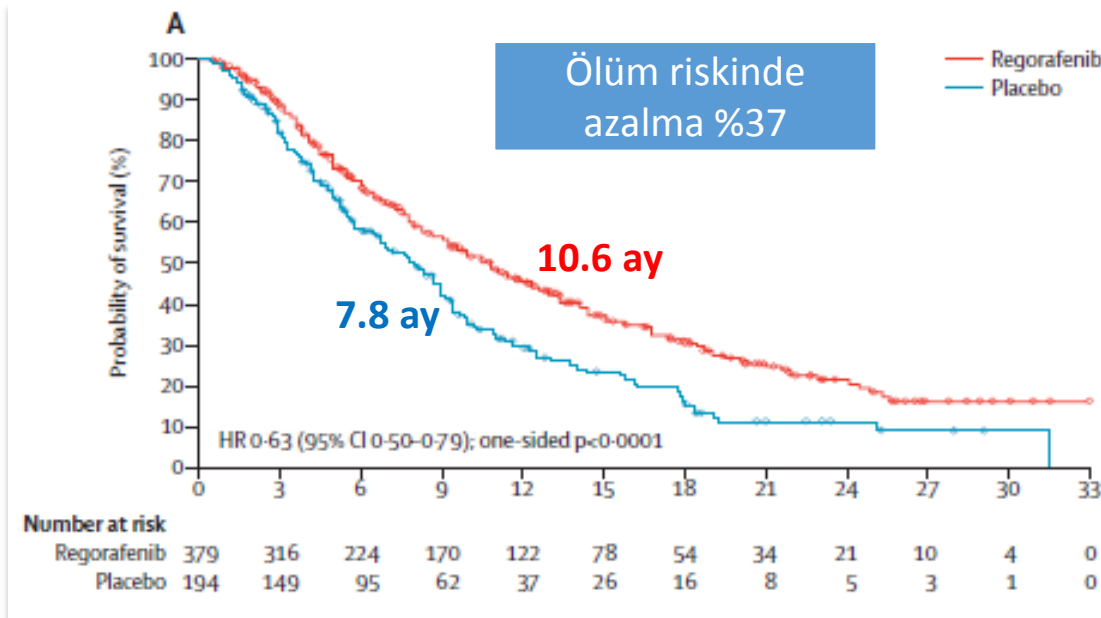
REGORAFENİB

RESORCE Çalışması

	Regorafenib (n=379)	Plasebo (n=194)
BCLC stage, A / B / C	%0.3 / %14 / %86	%0 / %11 / %89
Child-Pugh *		
A	%98	%97
B	%1	%3
Makrovasküler invazyon (MVi)	%29	%28
Ekstrahepatik yayılım (EHY)	%70	%76
MVi ve/veya EHY	%80	%84
Alfa-fetoprotein ≥ 400 ng/mL	%43	%45
Sirozu olan†	%75	%74

REGORAFENİB

RESORCE Çalışması, Genel Sağlıkım

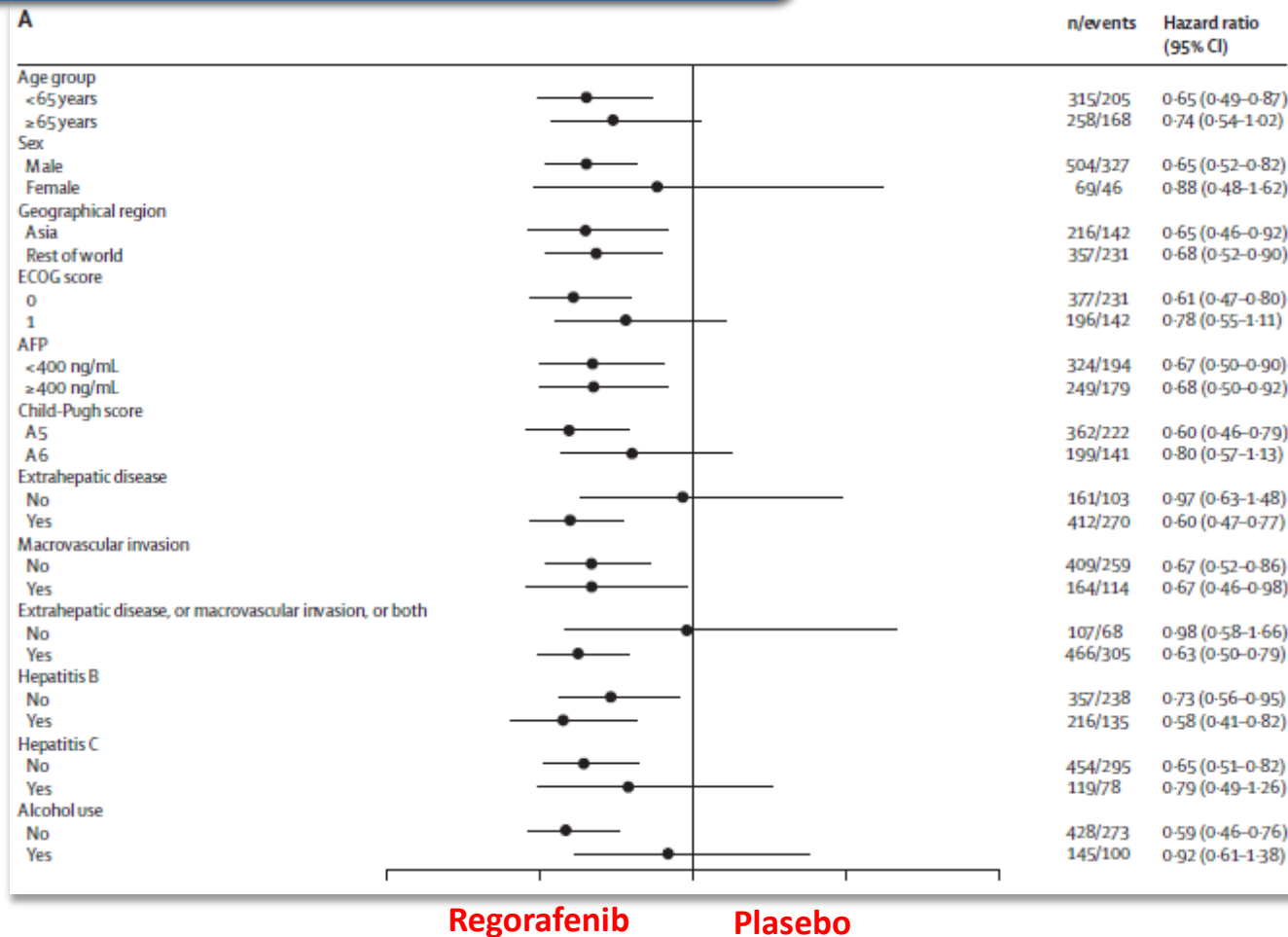


Sağkalım oranları, % (95% CI)²

	Regorafenib (n=379) %	Plasebo (n=194) %
12 ay	45 (40-51)	29 (22-37)
18 ay	30 (25-36)	15 (9-22)
24 ay	21 (15-26)	11 (5-17)
30 ay	16 (10-22)	9 (3-15)

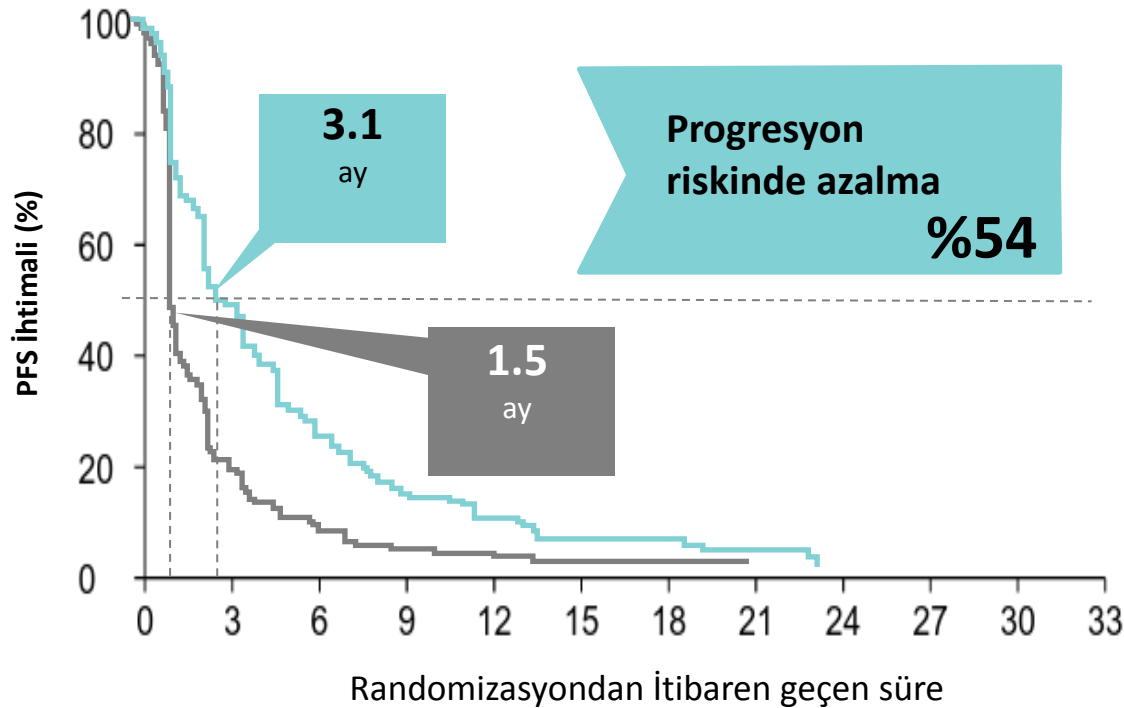
REGORAFENİB

RESORCE Çalışması, Genel Sağlık



REGORAFENİB

RESORCE Çalışması, Progresyonsuz Sağkalım



Regorafenib n =	379	166	76	43	27	14	8	7	4	0	0	0
Placebo n =	194	37	15	6	3	2	1	1	0	0	0	0

REGORAFENİB

RESORCE Çalışması, Advers Olaylar

	Tedavi ilişkili		İlaç ilişkili	
	Regorafenib n=374	Plasebo n=193	Regorafenib n=374	Plasebo n=193
Tüm Gradlar	%100	%93	%93	%52
Grad 3	%56	%32	%46	%16
Grad 4	%11	%7	%4	%0.5
Grad 5 (ölüm)	%13	%20	%2*	%1†
Ciddi	%44	%47	%10	%3
Doz modifikasyonuna neden olan	%68	%31	%54	%10
Tedavinin kesilmesine neden olan	%25	%19	%10	%4

REGORAFENİB

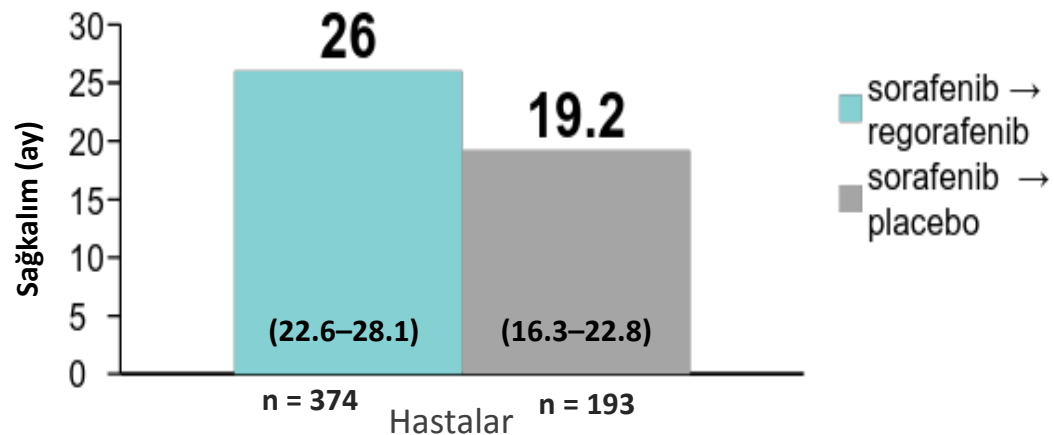
RESORCE Çalışması, Advers Olaylar

	Tedavi ilişkili					
	Regorafenib (n = 374)			Plasebo (n = 193)		
Patients, %	Tüm Gradlar	Grad 3	Grad 4	Tüm Gradlar	Grad 3	Grad 4
Halsizlik	40	9	NA	32	5	NA
İshal	41	3	0	15	0	0
Hipertansiyon	31	15	<1	6	5	0
Bilirubin yüksekliği	29	10	1	18	8	3
AST yüksekliği	25	10	1	20	10	2
Assit	16	4	0	16	6	0
Anemi	16	4	1	11	5	1
Hipofosfatemi	10	8	1	2	2	0
Lipaz yüksekliği	7	5	2	3	2	0

REGORAFENİB



Sorafenib tedavisi başlangıcından regorafenib sonrası ölüme kadar geçen süre *



TIVANTİNİB (Oral MET inhibitörü)

- **Faz-II çalışma, Tivantinib** (2x360mg/gün (38 hasta) ve 2x240mg/gün (33 hasta) & **plasebo** (36 hasta)
- Daha öncesinde **en az bir sistemik tedavi** almış hastalar
- Progresyona kadar geçen süre 1.6 ay & 1.4 ay, progresyonsuz sağ kalım 1.5 ay & 1.4 ay olarak saptandı. Elde edilen bu sonuçlar **istatiksel olarak anlamlı değildi.**
- Ortalama sağkalım farkı **istatiksel olarak anlamlı saptanmadı.**(6.6 ay tivantinib kolu, 6.2 ay plasebo).
- **Sadece MET ekspresyonu yüksek olan hastalarda genel sağ kalımın tivantinib alan hasta grubunda daha iyi olduğu gözlemlendi.(tivantinib 7.2ay, plasebo 3.8 ay, p=0.01).**

METIV-HCC faz-III çalışma

**Progresyonsuz sağ kalıma,
genel sağ kalıma katkısı yok !!!**

Moleküler Hedefli Tedaviler

Early stage (adjuvant)	Peretinoin vs. placebo (NIK-333)	Phase II/III	Negative
	Sorafenib vs. placebo (STORM)	Phase III	Negative
	Peretinoin vs. placebo (NIK-333)	Phase III	Ongoing
Intermediate stage (combination with TACE)	Sorafenib (Post TACE)	Phase III	Negative
	Brivanib (BRISK-TA)	Phase III	Terminated
	TSU-68 (ORIENTAL)	Phase III	Terminated
	Sorafenib (TACE 2)	Phase III	Negative
Advanced stage (first line)	Sunitinib vs. sorafenib (SUN1170)	Phase III	Negative
	Linifanib vs. sorafenib (LiGHT)	Phase III	Negative
	Brivanib vs. sorafenib (BRISK-FL)	Phase III	Negative
	SOR + erlotinib vs. sorafenib (SEARCH)	Phase III	Negative
	SOR + doxorubicin vs. sorafenib (CALGB808028)	Phase III	Negative
	Sorafenib ± HAIC (SILIUS)	Phase III	Negative
	Lenvatinib vs. sorafenib (REFLECT)	Phase III	Positive
	Nivolumab vs. sorafenib (CheckMate-459)	Phase III	Ongoing
	SIRT vs. sorafenib (SARAH)	Phase III	Negative
	SIRT vs. sorafenib (SIRveNIB)	Phase III	Negative
Advanced stage (second line)	Brivanib vs. placebo (BRISK-PS)	Phase III	Negative
	Everolimus vs. placebo (EVOLVE-1)	Phase III	Negative
	Ramcirumab vs. Placebo (REACH)	Phase III	Negative
	S-1 vs. placebo (S-CUBE)	Phase III	Negative
	Tivantinib vs. placebo (METIV-HCC)	Phase III	Negative
	Regorafenib vs. placebo (RESOUCÉ)	Phase III	Positive
	Ramcirumab vs. placebo (REACH-2)	Phase III	Ongoing

HAIC, hepatic arterial infusion chemotherapy.

Immünoterapi

Completed immunotherapy studies in advanced hepatocellular carcinoma.

Study	Setting	N	Intervention	Mechanism	Efficacy
Sangro ⁵⁰	Advanced HCC 2nd line therapy	21	Tremelimumab	Anti-CTLA-4	ORR: 18% DCR: 76%
Duffy ⁵¹	Advanced HCC 2nd line therapy	32	Tremelimumab + local therapy	Anti-CTLA-4	ORR: 26% DCR: 84%
El-Khoueiry ⁵² (CheckMate-040)	Advanced HCC 2nd line therapy	262	Nivolumab	Anti-PD-1	ORR: 20% DCR: 58%

Immünoterapi

Ongoing immunotherapy studies in advanced hepatocellular carcinoma.

Study	Setting	N	Intervention	Mechanism
NCT02576509 (CheckMate-459)	Advanced HCC 1 st line therapy	726	Nivolumab vs sorafenib	Anti-PD-1
NCT02562755 (PHOCUS)	Advanced HCC 1 st line therapy	600	Pexa-Vec + sorafenib vs sorafenib	Oncolytic virus
NCT02702401 (KEYNOTE-240)	Advanced HCC 2 nd line therapy	408	Pembrolizumab vs best supportive care	Anti-PD-1
NCT02519348	Advanced HCC 2 nd line therapy	144	Durvalumab + tremelimumab vs durvalumab vs tremelimumab	Anti-PD-L1 + anti- CTLA-4
NCT02795429	Advanced HCC 2 nd line therapy	108	PDR001 + INC280 vs PDR001	Anti-PD-1 + c-MET inhibitor
NCT02423343	Advanced HCC 2 nd line therapy	75	Galunisertib + nivolumab	TGF- β I inhibitor + anti-PD-1
NCT03143270	Unresectable HCC suitable for regional therapy	14	Deb-TACE + nivolumab	Chemoembolization + anti-PD-1
NCT02837029	Unresectable HCC suitable for regional therapy (USA)	35	⁹⁰ Y-radioembolization + nivolumab	Radioembolization + anti-PD-1
NCT03033446	Unresectable HCC suitable for regional therapy (Asia)	40	⁹⁰ Y-radioembolization + nivolumab	Radioembolization + anti-PD-1

Son Mesajlar

- Tedavide **cerrahi yaklaşım** esas tedavidir.
- Sitotoksik KT'nin etkinliği düşüktür.
- Hormonal tedavi, sağ kalıma katkı sağlamamaktadır.
- Moleküler hedefli tedavilerden sadece **sorafenib, lenvatinib ve regorafenibin** olumlu sonuçları mevcuttur.
- İmmünoterapide yanıt oranları da %20 civarı.

Son Mesajlar

- **Faz III, Nivolumab vs Sorafenib, 1.basamak**
- **Faz III, Pembrolizumab vs BSC, 2.basamak**
- **Faz III, Cabozantinib vs Plasebo, 2.basamak**

TEŞEKKÜR EDERİM