



6-7

ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ  
2023

Καλαμάτα

Ξενοδοχείο Grecotel Filoxenia

# «Σύγχρονες προκλήσεις στη θεραπεία του ηπατοκυτταρικού καρκίνου»

Παρασκευή Φυτιλή

Γαστρεντερολόγος- Ηπατολόγος

Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική Κλινική

Γ.Ν.Α Λαϊκό

1. Μπορεί να γίνει με ασφάλεια κατευθυνόμενη βιοψία ήπατος σε ασθενείς με διαταραχές αιμόστασης;
2. Ποια είναι σήμερα τα αποδεκτά κριτήρια για ηπατεκτομή;
3. Ποια είναι η σημερινή θέση των αναστολέων τυροσινικής κινάσης;
4. Υπάρχουν κριτήρια επιλογής μεταξύ των εγκεκριμένων σχημάτων ανοσοθεραπείας 1<sup>ης</sup> γραμμής

**1. Μπορεί να γίνει με ασφάλεια  
κατευθυνόμενη βιοψία ήπατος σε ασθενείς  
με διαταραχές αιμόστασης;**

2. Ποια είναι σήμερα τα αποδεκτά κριτήρια για  
ηπατεκτομή;

3. Ποια είναι η σημερινή θέση των αναστολέων  
τυροσινικής κινάσης;

4. Υπάρχουν κριτήρια επιλογής μεταξύ των  
εγκεκριμένων σχημάτων ανοσοθεραπείας 1<sup>ης</sup>  
γραμμής

# 1. Μπορεί να γίνει με ασφάλεια κατευθυνόμενη βιοψία ήπατος σε ασθενείς με διαταραχές αιμόστασης;

- Η διάγνωση του ΗΚΚ γίνεται με ακτινολογικά κριτήρια σε κίρρωση και cHBV
  - ακτινολογικά 5% ψευδώς θετικές διαγνώσεις ΗΚΚ
- Η κατευθυνόμενη βιοψία (US/CT) χρειάζεται σε ορισμένες περιπτώσεις:

**AASLD:** Η συστηματική συλλογή ιστολογικών δειγμάτων θα βοηθήσει στην εξατομικευμένη θεραπεία. Οι βιοψίες στους ασθενείς με ΗΚΚ μπορούν να δώσουν πληροφορίες για τους μοριακούς και ανοσολογικούς τύπους του ΗΚΚ, ογκογενετικές μεταλλάξεις που συνδέονται με ιδιαίτερους φαινοτύπους, και γονιδιακές «υπογραφές» που θα προβλέπουν την απάντηση στην ανοσοθεραπεία.

- Ανήκει στις επεμβάσεις υψηλού ρίσκου (IR), εξαρτάται από τη χρήση FNA/FNB αν θέλουμε κυτταρολογική ή ιστολογική (π.χ. χρώσεις, ανοσοϊστοχημεία)
- Πρόβλημα οι διαταραχές αιμόστασης και ο ασκίτης στους κίρρωτικούς
- EUS είναι μια εναλλακτική

# Complication Rate of Percutaneous Liver Biopsies among Persons with Advanced Chronic Liver Disease in the HALT-C Trial

Leonard B. Seeff, MD<sup>1</sup>, Gregory T. Everson, MD<sup>2</sup>, Timothy R. Morgan, MD<sup>3</sup>, Teresa M. Curto, MSW, MPH<sup>4</sup>, William M. Lee, MD<sup>5</sup>, Marc G. Ghany, MD<sup>6</sup>, Mitchell L. Shiffman, M.D.<sup>7</sup>, Robert J. Fontana, M.D.<sup>8</sup>, Adrian M. Di Bisceglie, M.D.<sup>9</sup>, Herbert L. Bonkovsky, M.D.<sup>10</sup>, and Jules L. Dienstag, M.D.<sup>11</sup> the HALT-C Trial Group

**Liver Bleeding Complication Relative to INR Cut-Off**

INR	Total	Bleeding Complication	
		No.	%
≤1.0	1517	6	0.4
1.1	743	3	0.4
1.2	279	3	1.1
≥1.3	123	3*	2.4
<b>Total</b>	<b>2662</b>	<b>15**</b>	<b>0.6</b>

**Liver Biopsy Bleeding Complication Relative to Platelet Count Cut-Off**

Platelet Count	Total	Bleeding Complication	
		No.	%
>150,000/mm <sup>3</sup>	1331	3	0.2
101,000-150,000/mm <sup>3</sup>	738	5	0.7
61,000-100,000/mm <sup>3</sup>	509	3	0.6
≤60,000/mm <sup>3</sup>	76	4*	5.3
<b>Total</b>	<b>2654</b>	<b>15**</b>	<b>0.6</b>



# Society of Interventional Radiology Consensus Guidelines for the Periprocedural Management of Thrombotic and Bleeding Risk in Patients Undergoing Percutaneous Image-Guided Interventions—Part II: Recommendations

**Table 4.** Suggested Laboratory Thresholds for Performance of a Procedure in Patients with Chronic Liver Disease (52)

Procedure Risk	INR*	Platelet Count ( $\times 10^9/L$ ) <sup>†</sup>	Fibrinogen (mg/dL) <sup>‡</sup>
Low	NA	> 20	> 100
High	< 2.5	> 30	> 100

Note—The suggested laboratory thresholds and strategies for correction are based on expert opinion (52). The addition of a fibrinogen level to laboratory testing for patients with chronic liver disease who plan to undergo a procedure may be helpful. INR = International Normalized Ratio; NA = not applicable.

\*Recommendation: give 10 mg slow intravenous infusion of vitamin K if INR > 2.5.

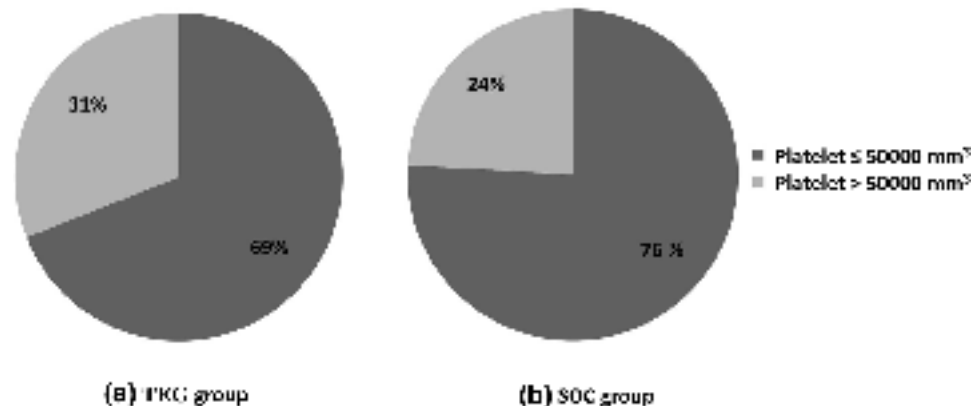
<sup>†</sup>Recommendation: administer a dose of platelets in patients with a large spleen if platelet count is below suggested thresholds.

<sup>‡</sup>Recommendation: administer 1 dose (body weight < 80 kg) or 2 doses (body weight > 80 kg) of cryoprecipitate.



# A Randomized Control Trial of Thromboelastography-Guided Transfusion in Cirrhosis for High-Risk Invasive Liver-Related Procedures

Sudheer K Vuyyuru<sup>1</sup> · Achintya D. Singh<sup>2,3</sup> · Shivanand R. Gamanagatti<sup>4</sup> · Gyanranjan Rout<sup>1</sup> · Deepak Gunjan<sup>1</sup> · Shalimar<sup>1</sup>




Parameter	TEG group (n = 29)	SOC group (n = 29)	P value
FFP or platelets infused, n (%)	8 (27.6%)	28 (96.6%)	<0.001
FFP transfused, n (%)	7 (24.1%)	8 (27.6%)	0.764
Platelets infused, n (%)	3 (10.3%)	22 (75.9%)	<0.001
FFP only, n (%)	6 (20.7%)	7 (24.1%)	0.753
Platelets only, n (%)	2 (6.9%)	21 (72.4%)	<0.001
FFP and platelets, n (%)	1 (3.4%)	1 (3.4%)	>0.999
Procedure-related bleeding complications	0	0	

All values are presented as n (%)

TEG thromboelastography, SOC standard of care, FFP fresh frozen plasma



# A Randomized Control Trial of Thromboelastography-Guided Transfusion in Cirrhosis for High-Risk Invasive Liver-Related Procedures

Sudheer K Vuyyuru<sup>1</sup> · Achintya D. Singh<sup>2,3</sup> · Shivanand R. Gamanagatti<sup>4</sup> · Gyanranjan Rout<sup>1</sup> · Deepak Gunjan<sup>1</sup> · Shalimar<sup>1</sup> 

- Ο ρόλος της θρομβοπενίας για την πρόβλεψη του κινδύνου αιμορραγίας αμφισβητείται.
- Προφυλακτική χορήγηση αιμοπεταλίων βελτιώνει μόνο λίγο τον αριθμό τους και την παραγωγή θρομβίνης. Οι παράγοντες της TEG μπορεί να μην ομαλοποιηθούν.
- Τα PLTs ήταν  $<50,000/\text{mm}^3$  στην ομάδα ελέγχου, υποδηλώνοντας ότι PLTs  $> 50,000/\text{mm}^3$  δεν είναι απαραίτητο για την αποτροπή αιμορραγιών.
- Διάφοροι παράγοντες που συμμετέχουν στην θρόμβωση (protein C and factor V) μειώνονται στην κίρρωση. Νέα ισορροπία αιμόστασης που εξηγεί τα χαμηλά ποσοστά αιμορραγιών.
- Άσκοπη η διόρθωση των συμβατικών εργαστηριακών παραμέτρων (INR, PLTs) με μεταγγίσεις.



1. Μπορεί να γίνει με ασφάλεια κατευθυνόμενη βιοψία ήπατος σε ασθενείς με διαταραχές αιμόστασης;

**2. Ποια είναι σήμερα τα αποδεκτά κριτήρια για ηπατεκτομή;**

3. Ποια είναι η σημερινή θέση των αναστολέων τυροσινικής κινάσης;

4. Υπάρχουν κριτήρια επιλογής μεταξύ των εγκεκριμένων σχημάτων ανοσοθεραπείας 1<sup>ης</sup> γραμμής

## 2. Ποια είναι σήμερα τα αποδεκτά κριτήρια για ηπατεκτομή;

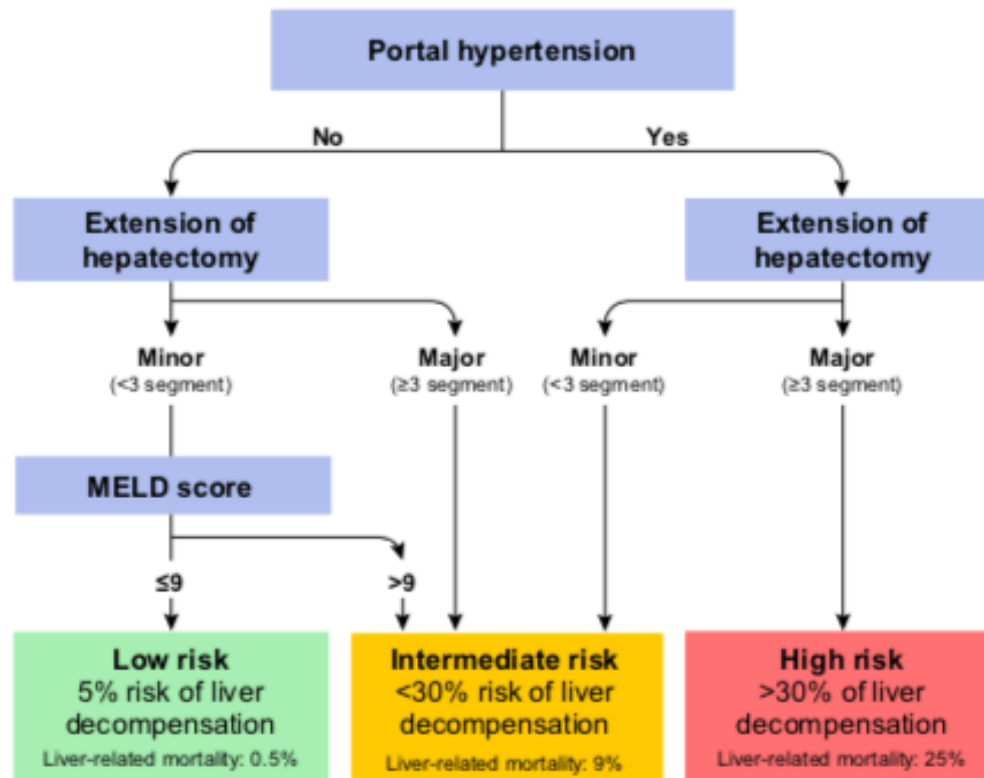
### **“Ideal” candidates for LR in cirrhosis:**

- solitary tumors
- very well-preserved liver function
- HVPG  $\leq 10$  mmHg
- platelet count  $\geq 100,000/\text{ml}$

## Liver resection

### Recommendations

- Surgical resection is recommended as treatment of choice in patients with HCC arising on a non-cirrhotic liver (**evidence low; recommendation strong**).
- Indications for resection of HCC in cirrhosis should be based on multi-parametric composite assessment of liver function, portal hypertension, extent of hepatectomy, expected volume of the future liver remnant, performance status and patients' co-morbidities (**evidence high; recommendation strong**).
- Perioperative mortality of liver resection in cirrhotic patients should be less than 3% (**evidence high; recommendation strong**).
- LR is recommended for single HCC of any size and in particular for tumours >2 cm, when hepatic function is preserved, and sufficient remnant liver volume is maintained (**evidence moderate; recommendation strong**).
- In properly trained centres, LR should be considered via laparoscopic/minimally invasive approaches, especially for tumours in anterolateral and superficial locations (**evidence moderate; recommendation weak**).
- HCC presenting with two or three nodules within Milan criteria may be eligible for LR according to patient performance status, co-morbidities and preservation of liver function and remnant volume (**evidence low; recommendation weak**).
- HCC-related macrovascular invasion is a contraindication for LR. Intervention on distal portal invasion – at segmental or sub-segmental level – deserves investigations within prospectively designed protocols (**evidence moderate**).
- Neoadjuvant or adjuvant therapies are not recommended because they have not been proven to improve the outcome of patients treated with resection (**evidence high; recommendation strong**). Further clinical trials with new agents are encouraged.
- Follow-up after resection with curative intent is recommended because of high rates of treatable recurrence (**evidence high; recommendation strong**). Follow-up intervals are not clearly defined. In the first year, 3–4 month intervals are practical.



		Extension of hepatectomy	
		Major	Minor
Portal hypertension	Yes		
	No		MELD score >9
			MELD score ≤9

### Guidance statements

28. Surgical resection should be the treatment of choice for localized HCC in the absence of underlying cirrhosis (**Level 2, Strong Recommendation**).
29. In patients with cirrhosis, surgical resection should be considered the treatment of choice for patients with limited tumor burden, well-compensated cirrhosis without clinically significant portal hypertension, and an adequate FLR (**Level 2, Strong Recommendation**).
30. Minimally invasive liver resection (laparoscopic and robotic) may be performed to enhance recovery and lower risk of perioperative morbidity in selected patients (**Level 3, Weak Recommendation**).

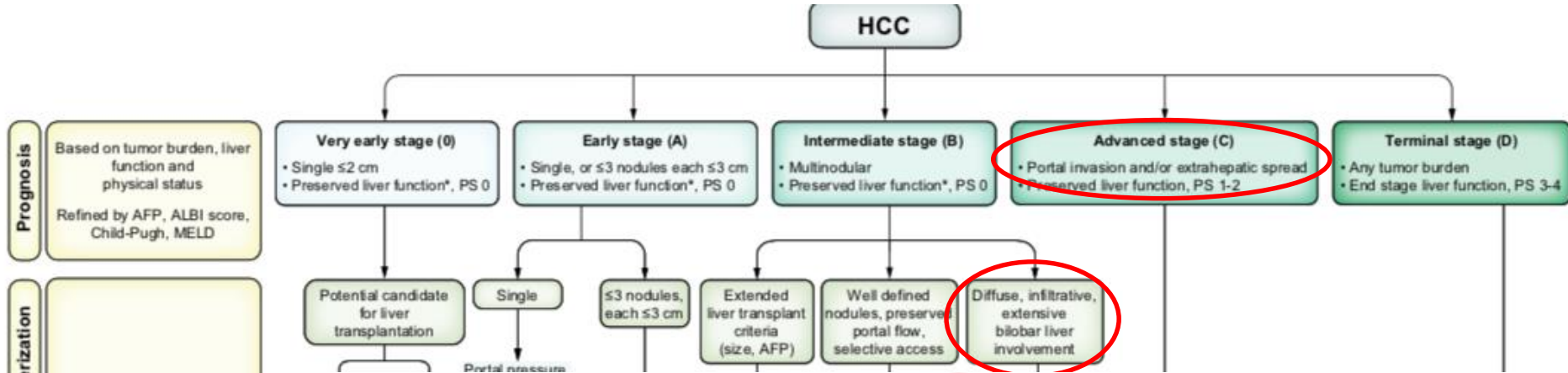
### Tumor characteristics:

- Number of tumors
- Anatomic location
- Extent of hepatectomy
- Future Liver Remnant >40%
- Vascular invasion

### Patient selection:

- No CSPH (HVPG<10mmHg)
- No ascites/varices, PLTs>10<sup>5</sup>/μl
- Child-Pugh score
- MELD or MELD-Na score
- ALBI (albumin/bilirubin ratio)
- Liver stiffness measurement (LSM)
- IndoCyanine Green kinetics,

1. Μπορεί να γίνει με ασφάλεια κατευθυνόμενη βιοψία ήπατος σε ασθενείς με διαταραχές αιμόστασης;
2. Ποια είναι σήμερα τα αποδεκτά κριτήρια για ηπατεκτομή;
- 3. Ποια είναι η σημερινή θέση των αναστολέων τυροσινικής κινάσης;**
4. Υπάρχουν κριτήρια επιλογής μεταξύ των εγκεκριμένων σχημάτων ανοσοθεραπείας 1<sup>ης</sup> γραμμής



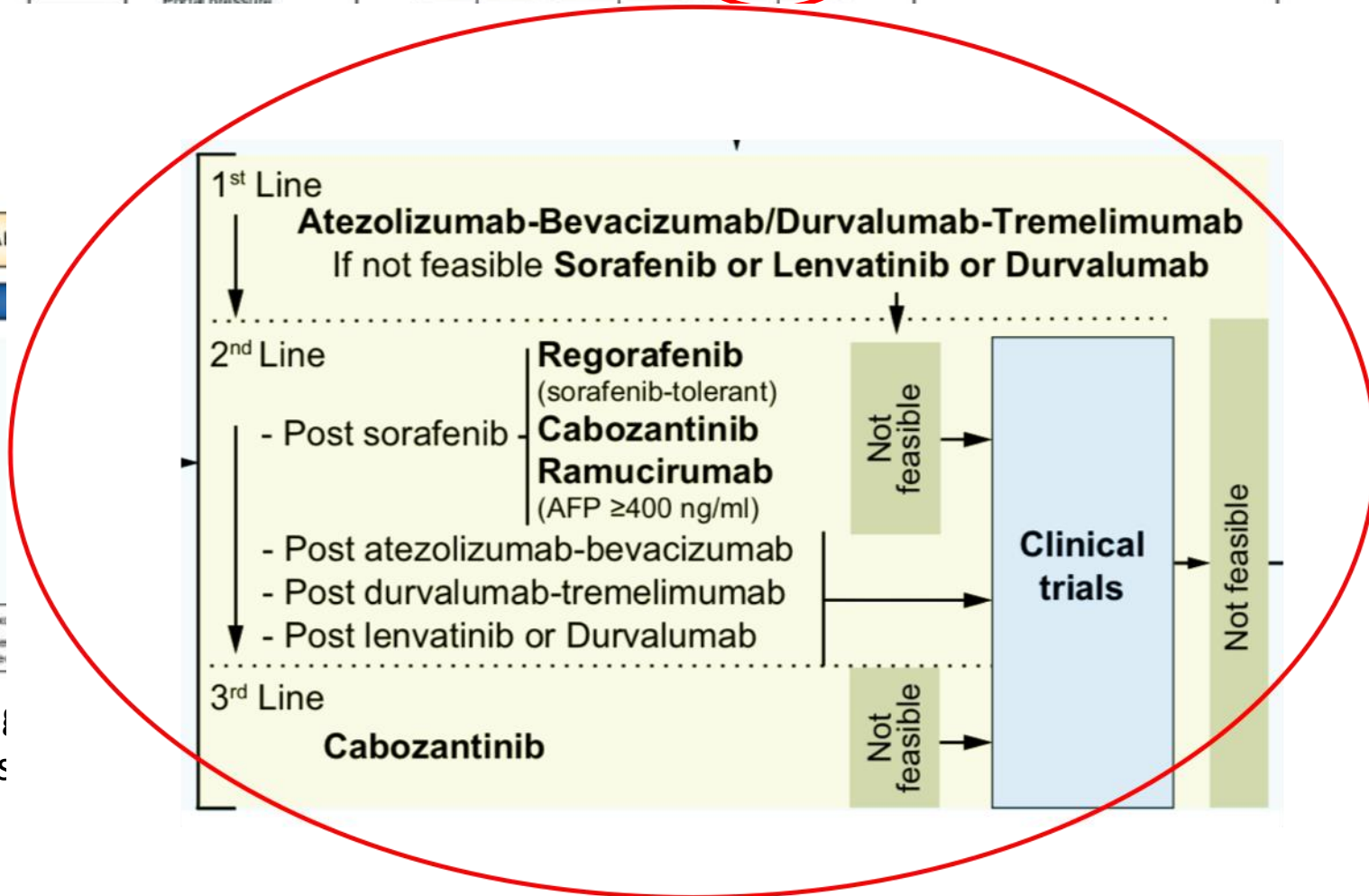
**Prognosis**  
Based on tumor burden, liver function and physical status  
Refined by AFP, ALBI score, Child-Pugh, MELD

**Patient characterization**  
To decide individualized treatment approach

**1<sup>st</sup> Treatment option**

**Expected survival**

**Clinical decision-making**  
Treatment stage migration primes lower priority options due to non-liver related clinical profile  
(Age, comorbidities, patient values and availability)

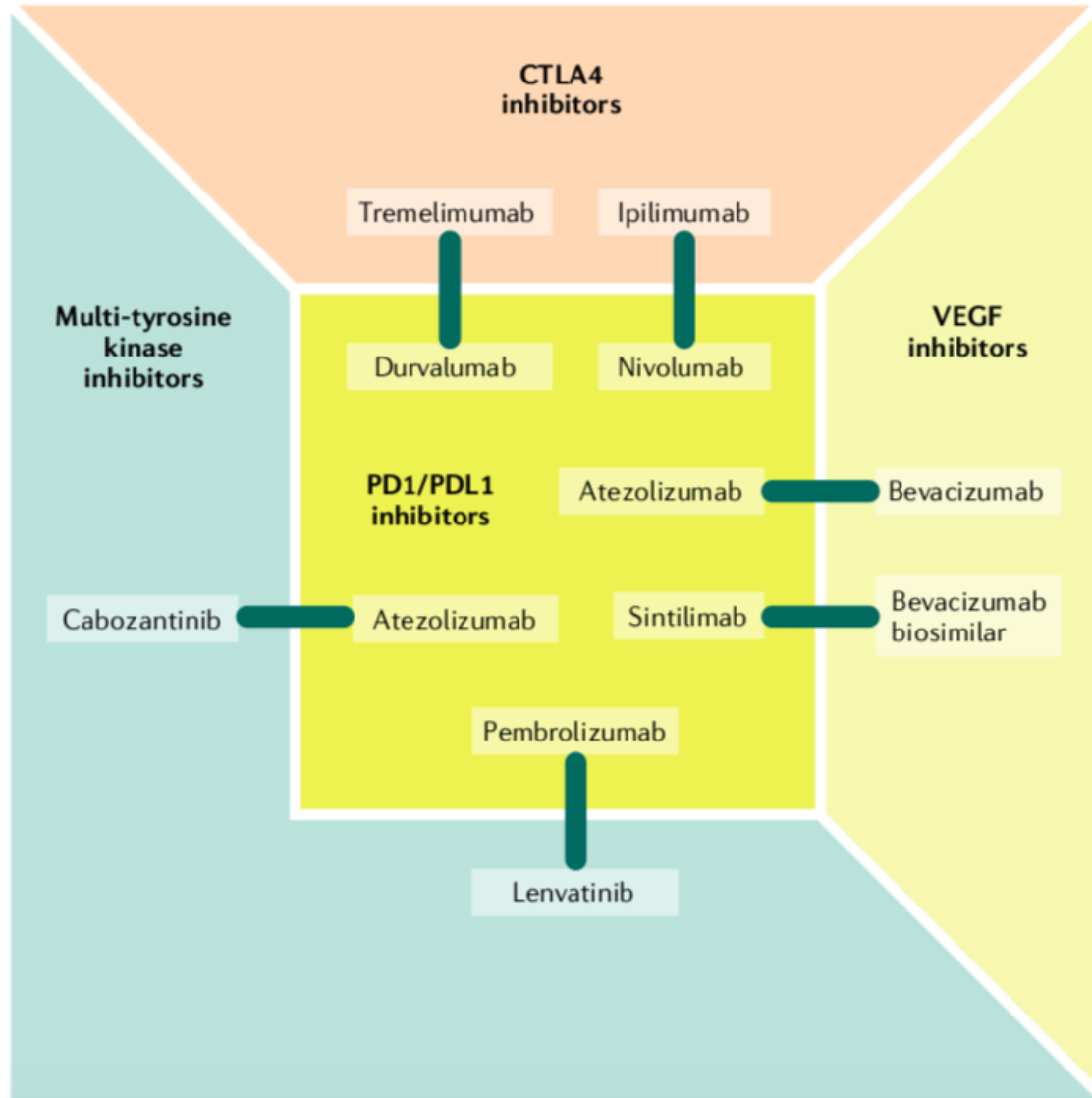


The 2022 BCLC stage and recommends s

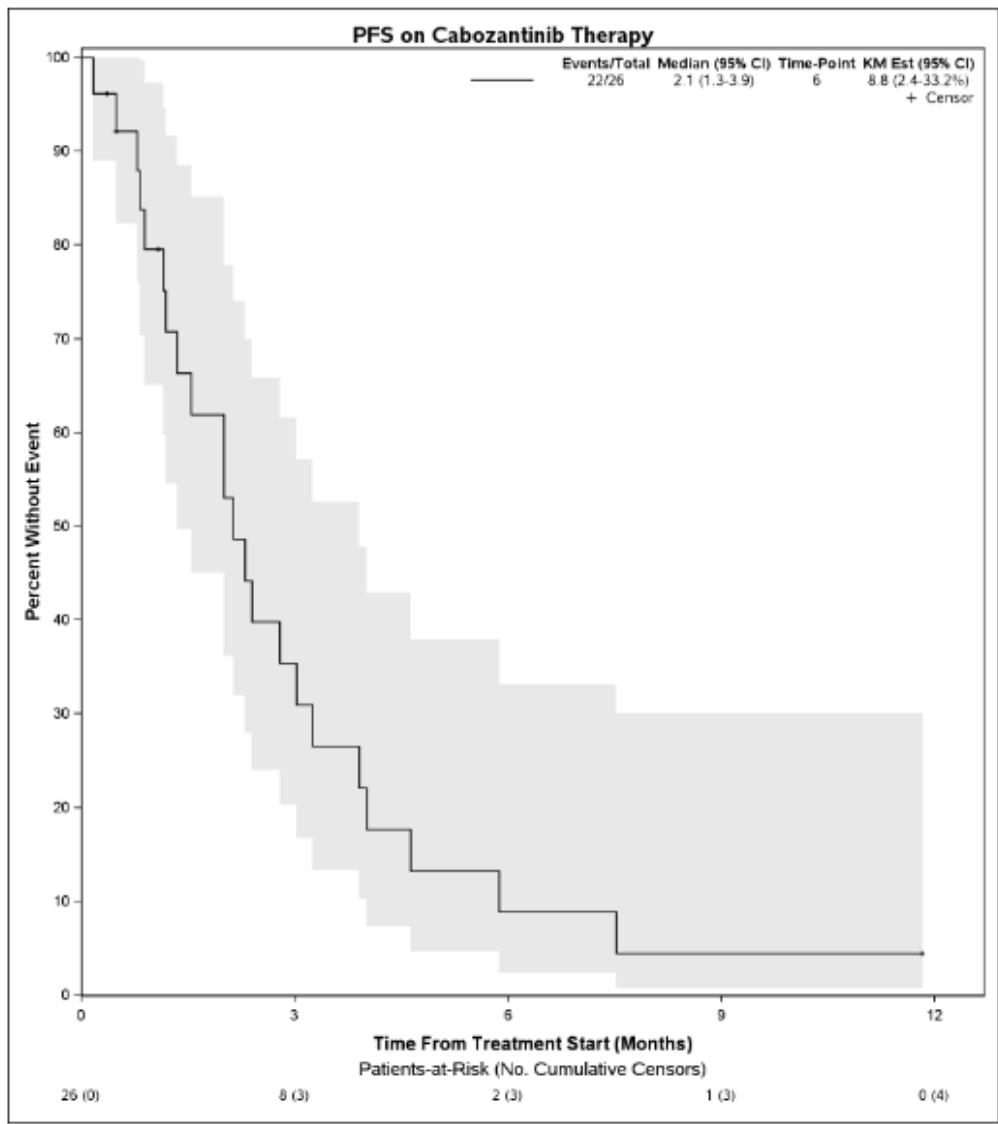
Drug	Activity	Targets								
		VEGF	PDGFR	RAF	FGFR	KIT	RET	TIE-2	MET	AXL
Sorafenib	TKI	X	X	X						
Lenvatinib	TKI	X	X		X	X	X			
Regorafenib	TKI	X	X	X	X		X	X		
Cabozantinib	TKI	X				X	X		X	X
Ramucirumab	mAb	X								

2L, second line; AXL, anelexepto receptor; CPI, checkpoint inhibitor; mAb, monoclonal antibody; FGFR, fibroblast growth factor receptor; PDGFR, platelet-derived growth factor receptor; RAF, rapidly accelerated fibrosarcoma; TKI, tyrosine kinase inhibitor; VEGF, vascular endothelial growth factor.  
 Galle P, et al. *Future Oncol* 2021;17:1237–1251.





- **15%-20%** των ασθενών θα λάβουν TKI (sorafenib ή lenvatinib) ως **πρώτη γραμμή**:
  - Υποκείμενα **αυτοάνοσα** νοσήματα
  - Υποτροπή ΗΚΚ σε ασθενείς μετά LTX (NTX) υπό ανοσοκαταστολή. Η **ανοσοθεραπεία παραμένει αντένδειξη**
- Η χρήση ανοσοθεραπείας **μετά την πρώτη γραμμή** δεν υποστηρίζεται από δεδομένα μελετών
- Σε **πρόοδο ή μη ανοχή** της ανοσοθεραπείας, η επιλογή της θεραπείας **δεύτερης γραμμής** συνήθως είναι η στοχευμένη θεραπεία με TKI πρώτης γραμμής (sorafenib ή lenvatinib)
- Στις χώρες όπου ισχύουν **περιορισμοί** όπως η χορήγηση regorafenib μόνο στην περίπτωση αποδεδειγμένης προόδου νόσου υπό sorafenib, είναι «απαραίτητη» η χορήγηση sorafenib μετά από αποτυχία της ανοσοθεραπείας.
- Μετά από **αποτυχία των TKIs πρώτης γραμμής**, προτείνεται regorafenib ή cabozantinib διατηρώντας το ramucirumab για ασθενείς με AFP>400 ng/ml
- Υπάρχουν πρόσφατα δεδομένα για την **αποτελεσματικότητα του cabozantinib** σε ασθενείς που έλαβαν ανοσοθεραπεία.



**Figure 1.** Progression free survival for patients with advanced hepatocellular carcinoma who received cabozantinib following progression on immunotherapy.

**Advanced stage HCC (BCLC C) or Intermediate stage HCC (BCLC B, multinodular) with contraindications for, or progression after locoregional therapies Child-Pugh A, ECOG 0-1**

**Contraindications for immunotherapy?**

- Autoimmune disorder
- Liver transplantation

No Yes

High risk of gastrointestinal/  
esophageal bleeding?

No Yes

**1**

First/  
second  
line

Atezolizumab + Bevacizumab

Tremelimumab + Durvalumab

Sorafenib or Lenvatinib

Progression of Disease

**2**

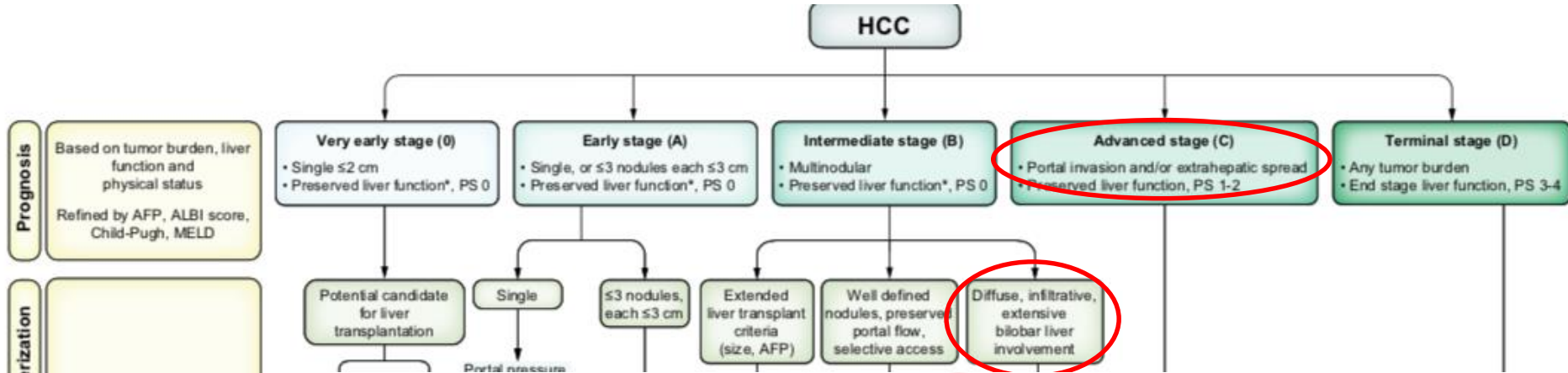
**3**

Second/  
third  
line

Regorafenib / Cabozantinib / Ramucirumab

Nivolumab + Ipilimumab  
or  
Pembrolizumab<sup>1</sup>

1. Μπορεί να γίνει με ασφάλεια κατευθυνόμενη βιοψία ήπατος σε ασθενείς με διαταραχές αιμόστασης;
2. Ποια είναι σήμερα τα αποδεκτά κριτήρια για ηπατεκτομή;
3. Ποια είναι η σημερινή θέση των αναστολέων τυροσινικής κινάσης;
- 4. Υπάρχουν κριτήρια επιλογής μεταξύ των εγκεκριμένων σχημάτων ανοσοθεραπείας 1<sup>ης</sup> γραμμής**



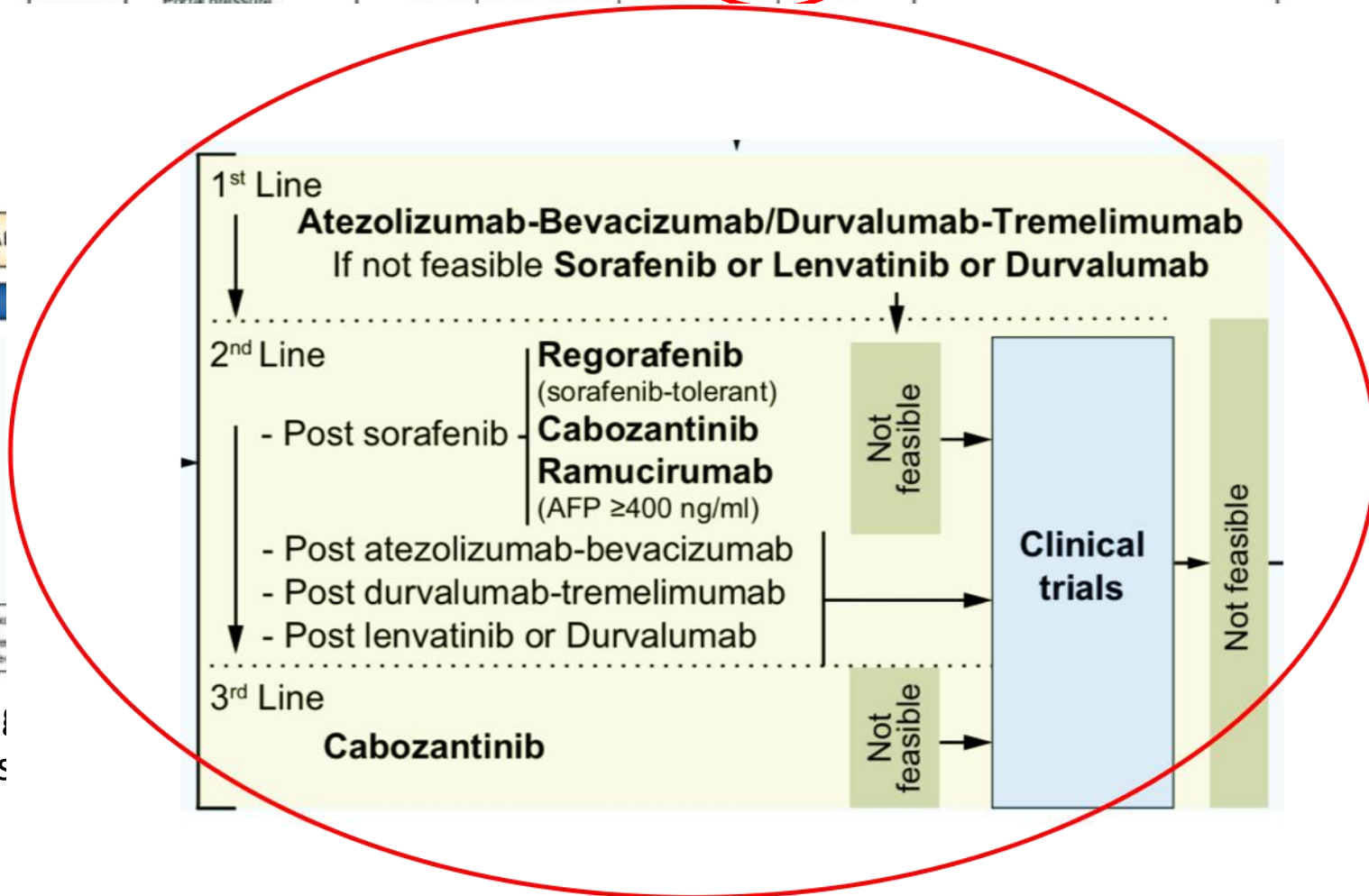
**Prognosis**  
Based on tumor burden, liver function and physical status  
Refined by AFP, ALBI score, Child-Pugh, MELD

**Patient characterization**  
To decide individualized treatment approach

**1<sup>st</sup> Treatment option**

**Expected survival**

**Clinical decision-making**  
Treatment stage migration primes lower priority options due to non-liver related clinical profile  
(Age, comorbidities, patient values and availability)



The 2022 BCLC stage and recommends s

**TABLE 7** Summary efficacy data for selected first line phase III randomized controlled trials compared with sorafenib

Aspect	IMbrave150 <sup>[312]</sup>		HIMALAYA <sup>[323]</sup>		
	Atezolizumab + bevacizumab	Sorafenib	Durvalumab + tremelimumab	Durvalumab	Sorafenib
Study drugs	Atezolizumab + bevacizumab	Sorafenib	Durvalumab + tremelimumab	Durvalumab	Sorafenib
Median OS, months (95% CI)	19.2 (17.0–23.7)	13.4 (11.4–16.9)	16.4 (14.2–19.6)	16.6 (14.1–19.1)	13.8 (12.3–16.1)
HR for death (95% CI)	0.66 (0.52–0.85)		Durvalumab + tremelimumab vs. sorafenib: 0.78 (0.65–0.92) Durvalumab vs. sorafenib: 0.86 (0.73–1.03)		
Median PFS, months (95% CI)	6.8 (5.7–8.3)	4.3 (4.0–5.6)	3.8 (3.7–5.3)	3.7 (3.2–3.8)	4.1 (3.8–5.5)
ORR by RECIST 1.1	29.8	11.3	20.1	17.0	5.1
Common AEs <sup>a</sup>	Hypertension (30%), fatigue (20%), proteinuria (20%), AST increase (20%), pruritis (20%), diarrhea (19%)	Diarrhea (49%), PPE (48%), hypertension (24%), decreased appetite (24%), fatigue (19%), AST increase (17%)	Diarrhea (27%), pruritis (23%), rash (22%), decreased appetite (17%), fatigue (17%)	Diarrhea (15%), pruritis (14%), constipation (11%), AST increased (14%), decreased appetite (14%)	PPE (47%), diarrhea (45%), fatigue (19%), hypertension (18%), decreased appetite (18%)



## Guidance statements

### First line

46. Systemic therapy should be offered to patients with preserved liver function (Child-Turcotte-Pugh A or well-selected Child-Turcotte-Pugh B cirrhosis), ECOG PS 0-1, who have BCLC Stage C HCC, or BCLC Stage B HCC not amenable to or progressing after locoregional therapy (**Level 1, Strong Recommendation**).
- a. Patients with advanced HCC who have Child-Turcotte-Pugh A cirrhosis should be offered atezolizumab plus bevacizumab or durvalumab plus tremelimumab as preferred first-line therapy options (**Level 2, Strong Recommendation**).
- i. Patients considered for atezolizumab plus bevacizumab should undergo an EGD to assess for high-risk stigmata of variceal or other GI bleeding (**Level 5, Strong Recommendation**).
- ii. The optimal treatment of large varices prior to atezolizumab plus bevacizumab initiation is unknown, although AASLD recommends at least one session of banding. Carvedilol may be considered as an alternative management of varices prior to atezolizumab plus bevacizumab (**Level 5, Weak Recommendation**).

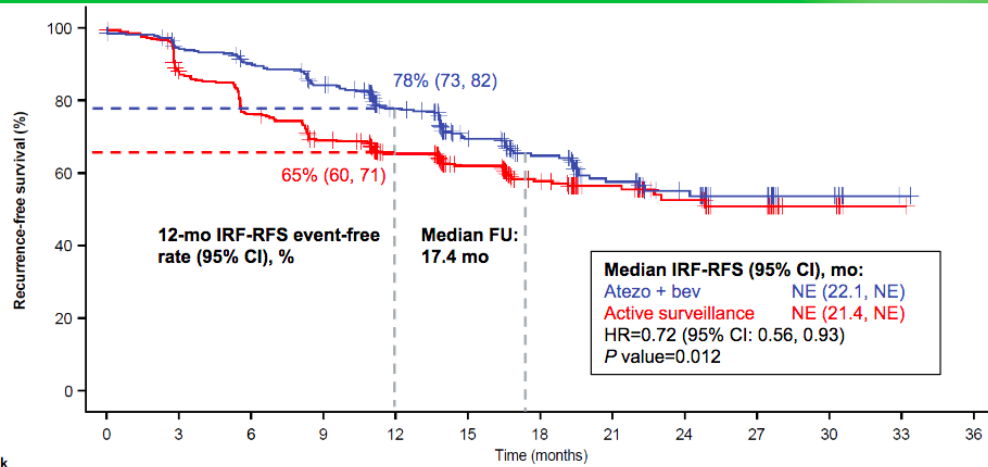
## AASLD PRACTICE GUIDANCE ON HCC, Hepatology 2023

- iii. Patients with recent GI bleeding within 6 months and those with high-risk stigmata for bleeding on EGD should have varices adequately treated prior to atezolizumab plus bevacizumab initiation, or these patients may be considered for durvalumab plus tremelimumab (**Level 5, Strong Recommendation**).
- b. Patients with Child-Turcotte-Pugh A cirrhosis in whom atezolizumab plus bevacizumab and durvalumab plus tremelimumab are contraindicated should be offered first-line sorafenib or lenvatinib (**Level 1, Strong Recommendation**).
47. Well-selected patients with Child-Turcotte-Pugh B cirrhosis may be offered sorafenib, lenvatinib, or single-agent anti-PD1 or anti-PDL1 ICI therapy (**Level 3, Weak Recommendation**).



- Δεν υπάρχει head-to-head σύγκριση των δύο νέων εγκεκριμένων θεραπειών, και οι δύο είναι valid first- line option
- Ο συνδυασμός **Atezolizumab/bevacizumab** έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως και οι ηπατολόγοι και οι ογκολόγοι, έχουν εξοικειωθεί με τις παρενέργειες και την αντιμετώπιση τους.
- Ο συνδυασμός **Durvalumab/tremelimumab** μπορεί να χρησιμοποιηθεί ευκολότερα σε ασθενείς με κίνδυνο για **αιμορραγία γαστρεντερικού**
- Η πιθανή **τοξικότητα** από την προσθήκη anti-CTLA-4 έχει μειωθεί με μονή χορήγηση tremelimumab στην αρχή της θεραπείας
- Ασθενείς με PVT δεν περιλήφθησαν στην μελέτη HIMALAYA, άρα δεν υπάρχουν data για το συνδυασμό durvalumab/tremelimumab στην PVT
- Ο κίνδυνος irAEs είναι υψηλότερος όταν χρησιμοποιούνται δύο ICIs μαζί (**Durvalumab/tremelimumab**, ipilimumab/nivolumab)

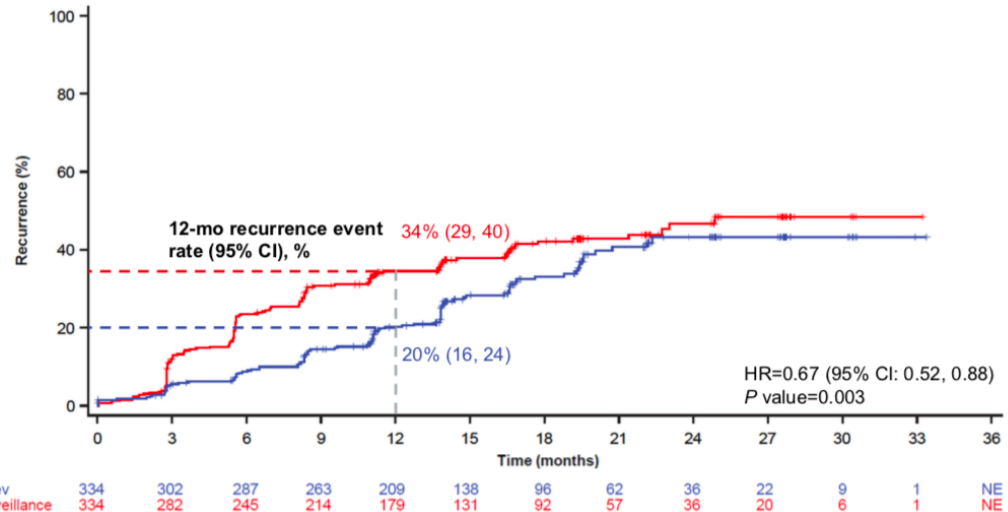
# Primary endpoint: IRF-assessed RFS was significantly improved with atezo + bev vs active surveillance



Clinical cutoff: October 21, 2022; median follow-up duration: 17.4 mo. At clinical cutoff, 110 of 334 patients (33%) in the atezo + bev arm and 133 of 334 (40%) in the active surveillance arm experienced disease recurrence or death.

Chow et al IMbrave050  
<https://bit.ly/3ZPKzGM> 12

# IRF-assessed disease recurrence was 33% lower in the atezo + bev group than the active surveillance group



Clinical cutoff: October 21, 2022; median follow-up duration: 17.4 mo. HR is stratified. P value is a log rank.

Chow et al IMbrave050  
<https://bit.ly/3ZPKzGM> 14

# IMbrave050: Phase 3 study of adjuvant atezo + bev versus active surveillance

**Σας ευχαριστώ πολύ  
για την προσοχή σας!**