

Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolization (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trial

Kudo M et al., Gut. 2019 Dec 4. pii: gutjnl-2019-318934. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318934

In questo recente lavoro, Kudo et al. dimostrano, per la prima volta, rispetto agli studi condotti in precedenza, un vantaggio in termini di sopravvivenza senza progressione di malattia della combinazione TACE più sorafenib nel trattamento dell'epatocarcinoma non resecabile.

Commento della Dr.ssa Anna Sessa

Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Pitié Salpêtrière Paris

Malattie dell'apparato digerente, Università degli Studi di Napoli Federico II, Italia

La chemioembolizzazione (TACE) è il trattamento di scelta, in termini di efficacia e di aumento della sopravvivenza, nell'epatocarcinoma (HCC) in stadio intermedio BCLC B (32% di sopravvivenza a 5 anni). Tuttavia, a causa dell'alto tasso di recurrenza post procedura, è spesso necessario ripetere la TACE con il rischio di ulteriore peggioramento della funzione epatica: ciò si traduce nell'impossibilità di poter utilizzare la terapia sistemica e perciò in una prognosi peggiore per questa categoria di pazienti.¹

I tre trials che hanno indagato il ruolo del trattamento combinato TACE più sorafenib finora condotti (Korea-Japan post-TACE trial, SPACE trial and TACE-2 trial), hanno avuto risultati inconsistenti in termini di progression free survival (PFS).^{2,3,4}

Lo studio TACTICS (TACE Therapy In Combination with Sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma), multicentrico, open label, randomizzato, è il primo trial ad aver dimostrato risultati positivi nell'uso della combinazione TACE più sorafenib nei pazienti con HCC non resecabile. Dei 158 pazienti arruolati dai 33 centri giapponesi (randomizzazione 1:1, stratificazione in base ai criteri di Milano, al centro di origine e al numero di precedenti TACE), 71 hanno ricevuto come trattamento solamente la TACE e 77 TACE più sorafenib. Le caratteristiche dei due gruppi erano sovrapponibili. La prima novità di questo studio rispetto ai tre precedenti trials ripone nell'uso di un pre-trattamento con sorafenib alla dose di 400 mg/die per 3 settimane nel gruppo TACE+ sorafenib.⁵

Il principio dell'uso di una terapia "neoadiuvante" pre TACE si basa sul fatto che questa procedura determina uno status di ipossia aumentando la liberazione di molecole come il VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) che, a sua volta, favorisce la neoangiogenesi e quindi la progressione tumorale. Il razionale del pre-trattamento con Sorafenib, inibitore multichinasico nonché inibitore dei recettori del VEGF, si basa sul bloccare teoricamente la creazione di questo ambiente protumorale.⁶

Nel gruppo trattato con la terapia combinata, la dose di sorafenib dopo TACE era inizialmente di 400 mg/die: solo 42 pazienti sono riusciti ad aumentare progressivamente la dose quotidiana fino a

800 mg. La terapia veniva mantenuta in entrambi i gruppi fino all'evidenza di una progressione di malattia, definita come progressione tumorale intrattabile, deterioramento della funzione epatica fino al Child C o invasione macrovascolare (time to untreatable-untreatable-progression-TTUP).⁵ L'endpoint principale dello studio era la PFS, definita sulla base della TTUP, cioè una PFS non convenzionale, mai utilizzata in passato. La PFS mediana era significativamente più lunga nel gruppo trattato con TACE più sorafenib rispetto al gruppo trattato solamente con la TACE (25.2 vs 13.5 mesi; $p=0.006$), così come la TTUP mediana era significativamente maggiore nel gruppo TACE più sorafenib (26.7 vs 20.6 mesi; $p=0.02$). L'OS non è stata analizzata in questo studio perché considerata un parametro ancora immaturo ai tempi della sottomissione del manoscritto. Per quanto riguarda la tossicità dei trattamenti, non è stata segnalata nessuna tossicità inaspettata rispetto a quelle già note dei trattamenti utilizzati. Inoltre, gli effetti collaterali di grado 3 e 4 sono stati molto rari. Da sottolineare nei risultati ottenuti, tuttavia, che nel gruppo TACE naïve non è stato evidenziato nessun vantaggio in termini di PFS nel gruppo trattato con la terapia combinata rispetto al gruppo trattato con la sola TACE, mentre, al contrario, i risultati positivi del trattamento TACE più sorafenib erano fortemente evidenti nel gruppo in cui i pazienti erano già stati trattati con 1 o 2 sedute di TACE.

Questo studio presenta diverse novità rispetto ai trials passati. Oltre all'uso di un pre-trattamento con sorafenib, di cui abbiamo già parlato, l'altra novità risiede nell'endpoint utilizzato, una PFS non convenzionale basata sulla TTUP. Questo nuovo endpoint ha permesso ai pazienti trattati di raggiungere un tempo più lungo di trattamento (38.7 settimane rispetto a 17-21 settimane dei trials precedenti): la più lunga durata del trattamento, in parte, insieme al trattamento "neoadiuvante" potrebbe spiegare i risultati positivi di questo nuovo studio. Tuttavia, l'uso di questo nuovo concetto di PFS rappresenta anche un limite stesso dello studio non essendo mai stato utilizzato in precedenza e quindi non essendo mai stato validato. L'altra importante novità è l'uso del sistema RECICL (Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver) nella sorveglianza tumorale radiologica dei pazienti post TACE e non del mRECIST o RECIST (Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver), normalmente utilizzato in Europa. Nel sistema RECICL la progressione intraepatica non è considerata progressione tumorale rispetto al RECIST e ciò, se da un lato ha contribuito a condurre il trattamento combinato per un tempo più lungo rispetto ai precedenti trials, dall'altro può essere considerato un bias in quanto il non considerare progressione della malattia la progressione intraepatica significa "sovrastimare" i risultati in termini di sopravvivenza senza malattia.⁵

Sicuramente ci sono, tuttavia, diversi limiti da sottolineare all'interno dello studio giapponese di Kudo. Oltre l'uso di un endpoint non ancora validato e l'assenza di reali risultati in termini di sopravvivenza globale, lo studio risulta essere limitato dal numero esiguo di pazienti. Inoltre, non ci sono dati riguardanti il grado di fibrosi o cirrosi dei pazienti trattati, non ci sono molti dati riguardanti il trattamento con sorafenib (non esistono dati sulle differenze dei risultati nei pazienti trattati con dosi differenti). Pochi dati e poche le spiegazioni riguardo al fatto che nel gruppo TACE naïve non esiste nessun vantaggio all'interno del gruppo trattato con la terapia combinata in termini di PFS rispetto al gruppo trattato con TACE.

Nonostante i limiti succitati, questo trial potrebbe avere importanti implicazioni per i successivi studi fornendo un razionale sull'uso di una terapia neoadiuvante nella TACE e riuscendo per la prima volta ad allungare, grazie all'uso di nuovi endpoint e sistemi di valutazione, la durata della terapia combinata.

Bibliografia

1. *EASL CPG HCC. J Hepatol* 2018; doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
2. Kudo M, Imanaka K, Chida N, et al. Phase III study of sorafenib after transarterialchemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2011;47:2117–27.
3. Lencioni R, Llovet JM, Han G, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: the space trial. *J Hepatol* 2016;64:1090–8.
4. Meyer T, Fox R, Ma YT, et al. Sorafenib in combination with transarterialchemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:565–75.
5. Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, Torimura T, Tanabe N, Aikata H, Izumi N, Yamasaki T, Nojiri S, Hino K, Tsumura H, Kuzuya T, Isoda N, Yasui K, Aino H, Ido A, Kawabe N, Nakao K, Wada Y, Yokosuka O, Yoshimura K, Okusaka T, Furuse J, Kokudo N, Okita K, Johnson PJ, Arai Y; **TACTICS** study group. Randomised, multicentre prospective **trial** of transarterialchemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: **TACTICS trial**. *Gut*. 2019 Dec 4. pii: gutjnl-2019-318934. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318934.
6. Roberts LR. et al. Sorafenib in Liver Cancer-Just the Beginning. *N Engl J Med*. 2008 Jul 24;359(4):420-2. doi: 10.1056/NEJMe0802241.