

Sorafenib en carcinoma hepatocelular avanzado

Luis Méndez A.² · Eduardo Kattan T.¹, Jaime Godoy S.¹, Danisa Ivanovic-Zuvic S.¹,
Andrés Giglio J.¹, Javier Revello P.¹, Luis Díaz P.¹ y Francisco Barrera M.²

Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma

Pregunta clínica

En pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado, ¿el uso de Sorafenib prolonga la sobrevida y el tiempo de progresión de la enfermedad comparado con placebo?

Para responder a la pregunta clínica se discutirá el siguiente artículo de investigación: Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al; SHARP Investigators Study Group. *New Engl J Med* 2008; 359: 378-90¹.

Contexto

El carcinoma hepatocelular (HCC) es uno de los cánceres más frecuentes a nivel mundial, siendo la tercera causa de mortalidad relacionada al cáncer². Es un tumor con alta incidencia en el Sudeste asiático y África, menos frecuente en Estados Unidos, Europa y Sudamérica. En las últimas décadas se ha observado un aumento progresivo en la incidencia de HCC en países occidentales, fenómeno que ha incluido también a nuestro país. El HCC ocurre principalmente en sujetos cirróticos, mayores de 45 años, con consumo crónico de alcohol, infección por HVC y HVB, obesos y diabéticos. El diagnóstico se realiza en base a las manifestaciones clínicas, exámenes de laboratorio (alfa fetoproteína), ecotomografía, tomografía computada (TC), resonancia nuclear magnética (RNM) y estudio histológico.

En estadios precoces existen tratamientos potencialmente curativos tales como cirugía, trasplante y tratamiento mediante radiología intervencional (ablación por radiofrecuencia). Sin embargo, cuando la enfermedad se diagnostica en fases avanzadas o progresa luego de una intervención, los pacientes tienen un mal pronóstico, debido a la enfermedad hepática basal y falta de tratamientos efectivos.

No existe una terapia sistémica curativa para pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado^{3,4}. Estudios preliminares sugieren que Sorafenib, un inhibidor oral de la proliferación y angiogénesis tumoral e inductor de la apoptosis en modelos tumorales hepá-

ticos, podría ser efectivo. La molécula es un inhibidor del receptor multikinasa del factor del crecimiento vascular endotelial, del receptor de crecimiento derivado de plaquetas.

El presente estudio evalúa la eficacia (en términos de sobrevida y progresión de la enfermedad) y seguridad de Sorafenib en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado.

Métodos

Características generales

• Pacientes

Se estudiaron 602 pacientes con HCC en estadio avanzado, según la clasificación de Barcelona (BCLC), con confirmación histológica. Se excluyeron pacientes que hubiesen recibido otro tratamiento sistémico. Se permitió el uso de antivirales. Los pacientes fueron clasificados entre los que no eran candidatos a cirugía o terapia regional y los que, luego de haberse realizado alguna de estas intervenciones, tuvieron una progresión de su enfermedad. Los pacientes podían tener 2 puntos o menos en la clasificación de estado funcional de la *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), Child-Pugh A, expectativa de vida de 12 semanas o más, funciones hematológica, hepática y renal adecuadas. Los pacientes debían tener al menos una lesión no tratada que pudiera ser medida.

• Intervención

Sorafenib 400 mg c/12 h vía oral (n = 297) o placebo (n = 302). La intervención se realizó durante 5,3 meses en el grupo Sorafenib (Rango 0,2 a 16,1) y 4,3 meses en el grupo placebo (rango 0,1 a 16,6). Se permitió el uso de 400 mg cada dos días si presentaban efectos adversos relacionados a las drogas.

• Resultados evaluados

(*outcome* primario) Sobrevida total y tiempo de progresión sintomática. *Outcomes* secundarios incluyeron el tiempo de progresión radiológica (medición de tumores era cada 6 semanas y al final

¹Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

²Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Los autores no reconocen ningún conflicto de intereses.

Recibido: 29 de diciembre de 2011
Aceptado: 10 de febrero de 2012

Correspondencia a:

Luis Méndez A.
Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Marcoleta 367, Santiago.
Tel: 56 2 354 3820
E-mail: lamendez@uc.cl

Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología

del estudio, por TC o RNM), tasa de control de la enfermedad y seguridad.

Evaluación de la validez interna

- **Diseño:** estudio clínico prospectivo randomizado multicéntrico. Estudio de fase 3.
- **Randomización:** adecuada secuencia de randomización realizada en forma automática en un centro coordinador para generar 2 grupos balanceados. Se estratificó antes de la randomización según región, puntuación en la clasificación de ECOG y presencia / ausencia de invasión vascular macroscópica o metástasis extrahepáticas.
- **Grupos similares en relación a variables conocidas:** Sí. Similares características demográficas, la causa o severidad de su enfermedad hepática, uso previo de terapia antitumoral, características pronósticas y puntuación en la clasificación de ECOG.
- **Ciego:** sí, doble ciego.
- **Tipo de análisis de resultados:** por intención de tratar.
- **Seguimiento:** pacientes controlados cada 3 semanas y al final del tratamiento para evaluación de adherencia, seguridad y efectos adversos. La medición de tumores era cada 6 semanas y al final del estudio, por TC o RNM.
- **Interrumpido precozmente por beneficio:** no. Pacientes con placebo no se les permitió el uso de la droga antes del análisis definitivo de la sobrevida.

Resultados principales

En la Tabla 1 se presentan los principales resultados.

Comentario

Riesgo de sesgo

No. La randomización fue adecuada y los grupos fueron comparables. Se utilizó además doble ciego.

Resultados

Los resultados del estudio son interesantes, ya que el uso de Sorafenib en HCC avanzado aumentó la sobrevida global y el tiempo de progresión radiológica significativamente. En cuanto al tiempo de progresión sintomática, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos. Este resultado podría haber estado influido por los efectos adversos de la droga, o por los efectos asociados a la falla hepática progresiva, independiente de la estabilización o regresión del tumor. Si bien 80% de los pacientes tratados presentó efectos adversos, la mayoría fueron leves y respondieron a la reducción de la dosis o suspensión del fármaco. Se permitió el uso de 400 mg de Sorafenib cada dos días si presentaban efectos adversos, por lo que los resultados podrían corresponder al efecto entre 200 y 400 mg de la droga.

Aplicabilidad externa

A pesar de que los pacientes fueron estudiados en varios países, 88% de éstos correspondía a Europa y Australia, sólo el 3% a Centroamérica y América del Sur. Por lo tanto, no podemos asegurar similares resultados en nuestra población. Por otro lado, el 87% de los pacientes era de sexo masculino, y 13%

Tabla 1. Comparación de respuesta a Sorafenib versus placebo

Outcome	Sorafenib (mediana e IC 95%)	Placebo (mediana e IC 95%)	Hazard Ratio	Valor p
Número de pacientes	299	303		
Sobrevida global (meses)	10,7 (9,4 - 13,3)	7,9 (6,8 - 9,1)	0,69 (0,55 - 0,87)	< 0,001
Tiempo progresión sintomática (meses)	4,1 (3,5 - 4,8)	4,9 (4,2 - 6,3)	1,08 (0,88 - 1,31)	0,77
Tiempo progresión radiológica (meses)	5,5 (4,1 - 6,9)	2,8 (2,7 - 3,9)	0,58 (0,45 - 0,74)	< 0,001
Respuesta parcial (%)	2	1		0,05
Respuesta completa (%)	0	0		NA
Enfermedad estable (%)	71	67		0,17
Tasa de control de enfermedad (%)	43	32		0,002
Efectos adversos (%)*	80%	52%		

NA: No aplicable. *Efectos adversos: El grupo Sorafenib presentó predominantemente efectos adversos grados 1 y 2 en un porcentaje significativamente mayor que en el grupo placebo ($p < 0,001$). El grupo Sorafenib presentó efectos adversos grado 3 en un porcentaje significativamente mayor que el grupo placebo. En ningún grupo se presentaron efectos adversos grado 4.

de sexo femenino. Aunque esta enfermedad sea más prevalente en hombres en relación 4:1², los resultados del estudio no necesariamente son extrapolables a pacientes mujeres.

En nuestro medio, el costo de la droga restringe su aplicación a un número limitado de pacientes. Por otro lado, la tasa de donación de órganos limita el número de pacientes que acceden a un tratamiento curativo, que es el trasplante hepático. En este escenario es esperable un aumento del número de pacientes con potencial beneficio del uso de esta terapia.

Conclusiones

En pacientes con HCC avanzado, el uso de Sorafenib se asoció a un aumento de la sobrevida global y del tiempo de progresión radiológica en promedio tres meses en comparación con placebo. Sorafenib no mostró ventajas en la progresión sintomática. Su perfil de seguridad incluye una tasa significativa de efectos adversos leves, que revierten con la disminución de dosis o suspensión del fármaco. En nuestra población el costo elevado limita el acceso de los pacientes a la droga.

Referencias

1. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-90.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2005; 55: 74-108.
3. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429-42.
4. López PM, Villanueva A, Llovet JM. Systematic review: evidence-based management of hepatocellular carcinoma-an updated analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1535-47.