

# Sorafenib en el tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado

JAVIER BUSTAMANTE SCHNEIDER Y MILAGROS TESTILLANO TARRERO  
Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital de Cruces, Baracaldo, Vizcaya, España.



Ilustración: Roger Ballbrera

## Puntos clave

- El sorafenib oral aumenta significativamente la supervivencia y retrasa la progresión tumoral en pacientes con cirrosis Child A y carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado.
- Estos resultados confirman que los tratamientos moleculares también son útiles en el CHC, por lo que se deberán diseñar estudios de tratamiento con sorafenib en combinación con otros agentes antineoplásicos, o como adyuvante después de resección o tratamientos locorregionales.
- Los efectos adversos más frecuentes del sorafenib fueron diarrea, pérdida de peso y síndrome mano-pie, en general de intensidad leve-moderada y con buena respuesta al ajuste de dosis y al tratamiento sintomático.
- El beneficio clínico y la seguridad del sorafenib en pacientes con hepatopatía más avanzada (Child B y Child C) no están establecidos.
- Por su mecanismo de acción, principalmente citostático, el sorafenib aumenta la supervivencia en el CHC avanzado en ausencia de respuesta objetiva, por lo que los criterios radiológicos convencionales no son adecuados para valorar su eficacia.

Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:378-90.

## Resumen

**Justificación del estudio.** Los pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado no disponen de ningún tratamiento sistémico eficaz. Un estudio fase II previo<sup>1</sup> indicaba que el sorafenib, un inhibidor multikinasa oral, podía aumentar la supervivencia en este tipo de pacientes.

**Objetivo.** Estudio fase III prospectivo, aleatorizado (1:1) y doble ciego que compara sorafenib frente a placebo en el tratamiento del CHC avanzado. Se aleatorizó a 602 pacientes con CHC avanzado (CHC estadio BCLC-C o con progresión tras tratamiento loco-regional, confirmado histológicamente y sin tratamiento sistémico previo) para recibir 400 mg de sorafenib oral cada 12 h (n = 299) o placebo equivalente (n = 303). Los objetivos principales fueron la supervivencia global y el tiempo hasta la progresión sintomática; los objetivos secundarios fueron el tiempo hasta la progresión radiológica, la tasa de control de la enfermedad y la seguridad.

**Resultados.** El estudio se suspendió de forma anticipada al demostrarse en el segundo análisis intermedio preestablecido diferencias significativas a favor del grupo tratado: la mediana de supervivencia fue de 10,7 meses en los pacientes con sorafenib, frente a 7,9 meses en el grupo placebo (*hazard ratio* en el grupo con sorafenib = 0,69; intervalo de confianza del 95%, 0,55-0,87;  $p < 0,001$ ). No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en la mediana de tiempo hasta la progresión sintomática (4,1 frente a 4,9 meses, respectivamente;  $p = 0,77$ ). La mediana de tiempo hasta la progresión radiológica fue de 5,5 meses en el grupo tratado con sorafenib y de 2,8 meses en el grupo placebo ( $p < 0,001$ ). El 2% de los pacientes con sorafenib y el 1% de los pacientes con placebo presentaron respuesta parcial según los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors); ningún paciente del estudio presentó respuesta radiológica completa. Los pacientes con sorafenib presentaron más efectos adversos, sobre todo diarrea, pérdida de peso y síndrome mano-pie, en general de intensidad leve-moderada y con buena respuesta al ajuste de dosis y al tratamiento sintomático.

**Conclusiones.** En los pacientes con CHC avanzado, el tratamiento con sorafenib prolonga casi 3 meses la supervivencia y el tiempo hasta la progresión radiológica, con un perfil de efectos adversos aceptable.

## Comentario

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la tercera causa global de muerte por neoplasia y la principal causa de muerte en los pacientes cirróticos. A pesar de la aplicación sistemática de programas de cribado y de los avances en las técnicas radiológicas, una parte significativa de los pacientes se diagnostican en fases avanzadas, sin posibilidad de tratamiento curativo<sup>2</sup>. En estos casos, las opciones de tratamiento oncológico convencional son limitadas, ya que es una neoplasia quimiorresistente que se desarrolla habitualmente en un hígado cirrótico con escasa tolerancia a los fármacos citotóxicos. Aproximadamente, el 40% de los pacientes se diagnostican con CHC en estadio BCLC-C (con invasión vascular y/o metástasis, pero con buena función hepática y síndrome constitucional leve), cuyo pronóstico a corto plazo es muy desfavorable (supervivencia a 2 años del 16%). El CHC avanzado constituye una situación única en oncología, ya que, a pesar de su elevada incidencia e infausto pronóstico, hasta ahora no disponía de un tratamiento eficaz.

En este estudio fase III, Llovet et al<sup>3</sup> demuestran que el sorafenib, un inhibidor multikinasa oral con efectos antiproliferativos, antiangiogénicos y proapoptóticos, aumenta la supervivencia y retrasa la progresión tumoral en el CHC avanzado, con lo que se convierte en el primer (y, de momento, único) tratamiento sistémico aprobado para esta enfermedad. Además, el beneficio clínico del sorafenib se mantiene en todos los subgrupos analizados, incluso en aquellos con perfil más invasivo. Estos resultados confirman que los nuevos tratamientos moleculares también son útiles en el CHC, lo que abre la posibilidad a combinaciones con otros agentes moleculares u otras clases de fármacos.

El diseño del estudio admite pocas críticas y responde a los criterios establecidos recientemente por un grupo de expertos en ensayos clínicos en CHC patrocinado por la American Association

for the Study of Liver Diseases<sup>4</sup>. La utilización de placebo está justificada porque ninguno de los múltiples ensayos clínicos previos con quimioterapia sistémica convencional había demostrado un beneficio claro de supervivencia. En este estudio se evaluaron 902 pacientes, de los que finalmente se aleatorizaron sólo 602. Otra limitación fue la inclusión casi exclusiva de pacientes con hepatopatía compensada Child A (sólo un 3% eran Child B). Aunque es un criterio de selección lógico en un ensayo terapéutico en CHC, para evitar que la mortalidad por insuficiencia hepática enmascare los posibles beneficios del fármaco, aplicar este criterio en un contexto de "medicina real" obligaría a excluir del tratamiento a más de la mitad de los pacientes con CHC avanzado. Algunos estudios preliminares indican que el sorafenib tiene un buen perfil de seguridad en pacientes con insuficiencia hepática más evolucionada, aunque está por determinar su beneficio clínico en estos casos.

Otro aspecto relevante es que el sorafenib aumenta la supervivencia en ausencia de respuesta radiológica objetiva (0% respuesta completa; 2% respuesta parcial). Esto es un rasgo característico de los nuevos agentes moleculares e implica un cambio de concepto en oncología, por el cual el objetivo del tratamiento ya no es la respuesta radiológica, sino el control (cronificación) de la enfermedad.

El grupo con sorafenib presentó una incidencia mayor de efectos adversos relacionados con el tratamiento (80 frente a 52%), aunque en su mayoría fueron de grado 1-2. Sólo un 8% de los pacientes con tratamiento activo presentó efectos adversos de grado 3 (no hubo toxicidad de grado 4), con la ventaja añadida de la ausencia de complicaciones hepáticas, renales y neurológicas significativas. Sin embargo, en los estudios realizados con sorafenib en cáncer renal avanzado se describen complicaciones cardiovas-

culares (hipertensión arterial y cardiopatía isquémica) que parecen ser menos frecuentes en los pacientes con CHC, aunque esto tendrá que confirmarse en los estudios de seguimiento. Además, tampoco se conocen bien los efectos del sorafenib en la hipertensión portal en pacientes con hepatopatía más avanzada.

En conclusión, los resultados de este estudio confirman que el sorafenib es eficaz en el CHC avanzado; el significativo (pero moderado) beneficio de supervivencia indica la necesidad de realizar más estudios con nuevos agentes o combinaciones de fármacos, en los cuales el sorafenib deberá ser el brazo control. Además, debido a las limitaciones de los criterios radiológicos convencionales, se deberán incorporar nuevos biomarcadores y técnicas de imagen molecular para evaluar la eficacia de estos tratamientos.

## Bibliografía



1. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, Amadori D, Santoro A, Figer A, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:4293-300.
2. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005;42:1208-36.
3. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:378-90.
4. Llovet JM, Di Bisceglie A, Bruix J, Barnett SK, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:698-711.