

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

EFECTIVIDAD DEL SORAFENIB EN EL CARCINOMA HEPATOCELULAR AVANZADO

Ramos Esquivel, Allan

Universidad de Costa Rica, Escuela de Medicina, Departamento de Farmacología, San José, Costa Rica.

Resumen: El carcinoma hepatocelular constituye en Costa Rica la quinta causa de muerte por cáncer para ambos sexos a pesar de su baja incidencia. Para pacientes con estadios avanzados de esta neoplasia se recomienda el medicamento denominado sorafenib, que actúa como un inhibidor de quinasas de tirosina. El propósito de este estudio es determinar la efectividad clínica del sorafenib en la práctica clínica usual de los pacientes costarricenses con hepatocarcinoma y comparar tales resultados con los reportados en la literatura científica. Se realizó una revisión retrospectiva de 40 sujetos que se consideraron candidatos para tal tratamiento y se determinó el tiempo de supervivencia global como variable primaria mediante el método de Kaplan-Meier. La mediana de supervivencia fue de 12.0 meses (Intervalo de Confianza del 95 %: 7.2 – 16.8 meses) para los sujetos que recibieron sorafenib. La tasa de supervivencia al año alcanzó un 47.7 %. Se concluye que el medicamento sorafenib genera efectos positivos en la supervivencia global similares a los reportados en la literatura científica para pacientes con hepatocarcinoma avanzado.

Palabras clave: efectividad de tratamiento, Costa Rica, carcinoma hepatocelular. Fuente: MESH.

Recibido: 30 Octubre 2017. Aceptado: 26 Enero 2018. Publicado: 25 Abril 2018.

Revista electrónica publicada por el Departamento de Farmacología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica, 2060 San José, Costa Rica. ® All rights reserved. Licensed under a Creative Commons Unported License.



Contáctenos: rev.med.ucr@gmail.com. Tel: (506) 25-11 4492, Fax: 25-11-4489.

SORAFENIB EFFECTIVENESS IN ADVANCED HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Abstract: Hepatocellular carcinoma (HCC) is the fifth cause of cancer death in Costa Rica for both sexes despite its low incidence. Sorafenib is a tyrosine-kinase inhibitor that is recommended for patients with advanced stage HCC. The purpose of this study is to determine the clinical effectiveness of this drug among Costa Rican patients and to compare it with the available data from scientific literature. A retrospective search was carried out in 40 patients who were candidates for this treatment. Overall survival was calculated according to the Kaplan-Meier method. For patients receiving sorafenib, median overall survival was 12.0 months (Confidence interval 95 %: 7.2 – 16.8 months). The survival rate at one year was 47.7 %. As conclusion, sorafenib confers a positive effect on overall survival as it was reported in medical literature for patients with advanced HCC.

Key words: treatment effectiveness, Costa Rica, hepatocellular carcinoma. Source: MESH.

INTRODUCCIÓN

El hepatocarcinoma corresponde a la segunda causa de mortalidad global por cáncer [1]. En nuestro país, para el año 2014, la tasa de incidencia del hepatocarcinoma alcanzó los 3.44 casos por cada cien mil hombres y 2.37 casos por cada cien mil mujeres. En tanto, la tasa de mortalidad en el año 2015 fue de 7.13 decesos por 100 mil muertes en varones y de 5.39 muertes por cada cien mil fallecimientos femeninos, ocupándose como la quinta causa de muerte por cáncer para tal período [2].

Los principales factores de riesgo para el hepatocarcinoma incluyen infecciones virales (hepatitis B, hepatitis C), comorbilidades particulares que condicionan a cirrosis hepática (por ejemplo: alcoholismo, enfermedades innatas del metabolismo o enfermedad hepática por diabetes mellitus y obesidad) [3]. En los pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular se recomienda estadificar la condición funcional hepática (mediante la clasificación de Child-Pugh) [4], así como la funcional sistémica (mediante escalas como el puntaje Karnofsky o de la Eastern

Cooperative Oncology Group “ECOG”) [5], con el fin de definir las estrategias terapéuticas [6].

Aquellos pacientes que no pueden recibir un procedimiento quirúrgico o endovascular curativo y que poseen una adecuada función hepática (Child-Pugh A o B), así como un estadio funcional satisfactorio (ECOG 0-1), son candidatos al tratamiento con sorafenib [6]. Este medicamento es el único que a la fecha ha demostrado mejorar la supervivencia global versus placebo [7,8]. Los beneficios del sorafenib se traducen en tasas de supervivencia al año del 44 % y medianas de supervivencia global de 10.7 meses [7].

Es bien conocido que las condiciones clínicas diarias difieren a las situaciones controladas de los estudios clínicos. Por lo anterior, se plantea este estudio con el objetivo de evaluar la efectividad del sorafenib en pacientes costarricenses con diagnóstico de hepatocarcinoma y comparar dichos hallazgos con los reportados por los estudios clínicos pivote, llevados a cabo en poblaciones y condiciones distintas a la práctica diaria.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se hizo una revisión retrospectiva de expedientes médicos de los pacientes a quienes se les solicitó el medicamento sorafenib por diagnóstico de hepatocarcinoma desde enero 2008 a diciembre de 2017 en la Caja Costarricense de Seguro Social.

El objetivo primario fue la supervivencia global determinada a partir de la fecha en que el paciente recibió el medicamento sorafenib hasta la fecha de muerte reportada en el Registro Civil o en el Instituto Nacional de Estadística y Censos de Costa Rica. Se excluyeron aquellos sujetos en quienes no constara retiros del medicamento por parte del Servicio de Farmacia. Para cada sujeto se anotó la edad, el sexo, el estadio funcional ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), el estadio Child-Pugh, la duración del tratamiento y la fecha de muerte.

Las variables categóricas se expresan como porcentajes y las variables continuas como medias o medianas y desviación estándar o rangos, según su distribución no paramétrica o paramétrica respectivamente. La comparación estadística para variables categóricas fue hecha con la prueba de Fisher. Se realizó un análisis de la supervivencia global mediante el método Kaplan-Meier, a la vez que se utilizó un modelo de regresión de tasas proporcionales de Cox para determinar el hazard ratio de supervivencia para los grupos de pacientes de acuerdo a su estado funcional ECOG. Se excluyeron de éste análisis los pacientes a los cuales sí se les solicitó tal medicamento, pero que nunca lo recibieron.

Se utilizó el programa estadístico SPSS for Mac 20.0.

El presente estudio no requirió de aprobación de un Comité Ético Científico por acogerse al artículo 7 de la Ley de Regulación de la Investigación Biomédica de Costa Rica y su Reglamento. Se respetó la Declaración de Helsinki así como las Buenas Prácticas Clínicas, manteniendo en todo

momento la confidencialidad de los pacientes y sus datos. La investigación fue registrada en el Consejo Nacional de Investigaciones en Salud y en el Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social (CENDEISS) de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS).

RESULTADOS

Se identificaron 40 sujetos. La tabla n.º 1 resume las características generales de los pacientes estudiados. El tiempo mediano de tratamiento con sorafenib fue de 6.5 meses (rango: 0.5 – 17 meses), con una media de 6.9 ± 4.6 meses. La mediana de seguimiento fue de 6 meses (rango: 0.1 – 35.0 meses). Durante este período se registraron 29 muertes, en tanto que 11 pacientes se reportaron vivos al final del seguimiento. Los pacientes tratados con sorafenib tuvieron una mediana de supervivencia global de 12.0 meses (IC 95 %: 7.2 – 16.8 meses) tal como se ilustra en la Figura n.º 1.

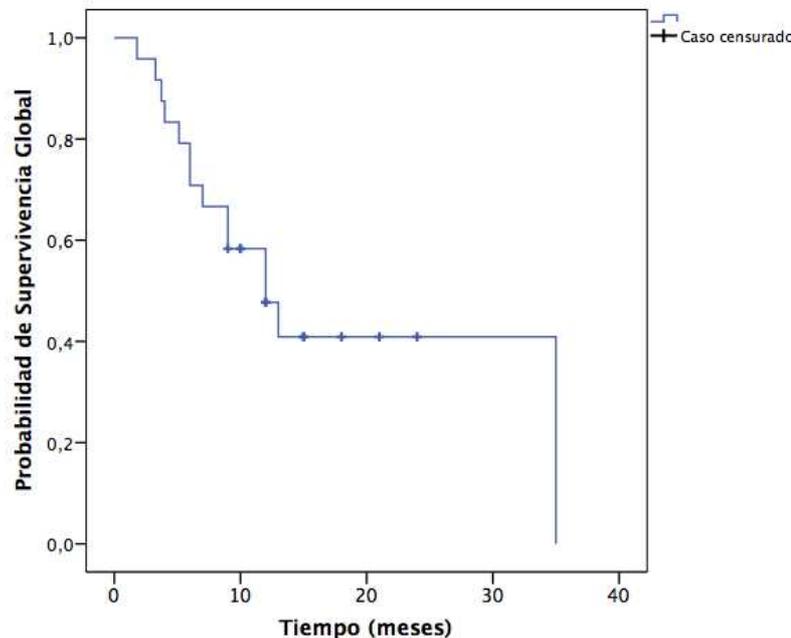


Figura n.º 1: supervivencia global de los sujetos que recibieron sorafenib por hepatocarcinoma avanzado (Método Kaplan-Meier).

Al analizar los datos de supervivencia según el estadio funcional de cada paciente, se obtuvo que el mayor beneficio ocurrió en sujetos con estadio ECOG de 0, con una mediana de supervivencia no alcanzada a la fecha del análisis, en tanto que los sujetos con ECOG de 1 presentaron una mediana de supervivencia de 6.0 meses (IC 95 %: 5.7 – 18.3 meses), para un hazard ratio de 0.18 (IC 95 %: 0.04 – 0.76). Estos datos se ilustran en la Figura n.º 2.

Tabla n.º 1: características generales de la población.

Variable	Frecuencia
Edad (años)	60.8 ± 12.0
Sexo (%)	
Masculino	33 (82.5)
Femenino	7 (17.5)
Child-Pugh (%)	
A	27 (67.5)
B	2 (5.0)
C	0
No reportado	11 (27.5)
ECOG (%)	
0	15 (37.5)
1	14 (35.0)
2	1 (2.5)
No reportado	10 (25)

La Tabla n.º 2 muestra los datos de supervivencia obtenidos para la cohorte de estudio y los compara

con los resultados encontrados en dos estudios clínicos previos [7,8].

Figura n.º 2: supervivencia global de acuerdo al ECOG en los sujetos que utilizaron sorafenib (Método Kaplan-Meier).

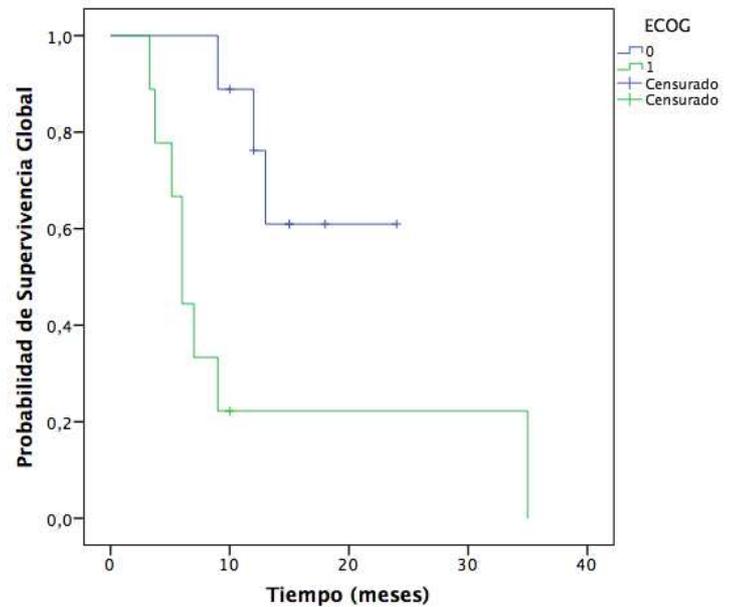


Tabla n.º 2: comparación de los resultados clínicos en la población costarricense vs la población del estudio SHARP.

Variable	Estudio Asiático [8]	Estudio "SHARP" [7]	Cohorte costarricense
Mediana de supervivencia (meses)	6.5 meses (IC 95 %: 5.6-7.6)	10.7 meses (IC 95 %: 9.4-13.3)	12.0 meses (IC 95 %: 7.2-16.8)
Tasa de supervivencia	30 %	44.0 %	47.7 %



al año

DISCUSIÓN

El presente trabajo reporta por primera vez la efectividad del sorafenib en pacientes costarricenses con hepatocarcinoma avanzado. En resumen, los individuos tratados con esta droga exhibieron una supervivencia al año similar a la reportada en los estudios clínicos pivotaes [7,8]. Además, los hallazgos de este estudio concuerdan con registros previos que han demostrado la efectividad del sorafenib en pacientes latinoamericanos. Por ejemplo, datos prospectivos observacionales publicados recientemente [9] evidenciaron una mediana de supervivencia de 13.7 meses, muy similar a los 12 meses descritos en esta cohorte costarricense. Este mismo estudio señaló que la efectividad del sorafenib era variable en distintas etnias, con mejores resultados en pacientes asiáticos y menor sobrevida en individuos norteamericanos [9,10]. Esta aseveración hace que el presente estudio sea pertinente al revelar datos autóctonos sobre la efectividad de este medicamento.

Nuestros datos también concuerdan con otro análisis prospectivo llevado a cabo en Italia, en donde los sujetos con ECOG 0, tuvieron una mayor supervivencia en comparación con sujetos de peores estadios funcionales [11,12].

De forma interesante, llama la atención la inclusión de 2 sujetos con puntajes Child Pugh B. Es bien sabido que la historia natural del hepatocarcinoma está en estrecha relación con la hepatopatía subyacente [3]. Además, los estudios clínicos pivotaes de este fármaco [7,8] incluyeron cerca de un 95 % de individuos con estadios Child-Pugh de A. No obstante, varios estudios han demostrado un beneficio clínico del sorafenib en estos pacientes, aunque significativamente menor a individuos con hepatopatía Child-Pugh A [13].

Los hallazgos de este estudio deben ser analizados con cautela, ya que corresponden a un análisis retrospectivo de datos obtenidos del expediente clínico, siendo posible la existencia de sesgos de

información y confusión no incluidos en la recolección de variables. Además, las conclusiones son hechas en una proporción relativamente pequeña de sujetos y no se recolectó información sobre los efectos adversos atribuidos a tal medicamento. Aún así, la inferencia de la mediana de supervivencia y su intervalo de confianza, reflejan el efecto clínico del sorafenib en un grado semejante a los estudios fase III disponibles en la literatura científica [7,8].

Son necesarios futuros estudios que tomen en cuenta otras variables clínicas que permitan identificar a los pacientes con mayor probabilidad de respuesta a este fármaco, en aras de brindar un uso racional de este medicamento a los pacientes con hepatocarcinoma.

CONCLUSIONES

El presente análisis retrospectivo describe por primera vez, la supervivencia de una cohorte de pacientes costarricenses que emplearon sorafenib como tratamiento al hepatocarcinoma avanzado. Estos hallazgos son similares a los reportados en ensayos clínicos de fase III tanto en población asiática como occidental.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO.

Universidad de Costa Rica

REFERENCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016 Jan-Feb; 66(1):7-30.
2. Ministerio de Salud. Estadística de Cáncer. Registro Nacional de Tumores. <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores>. Accedido 21 Septiembre 2017.
3. Llovet JM, Villanueva A, Lachenmayer A, Finn RS. Advances in targeted therapies for hepatocellular carcinoma in the genomic era. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015 Jul 12(7); 408-424.



Ramos Esquivel, Allan
allanramoscr@gmail.com

4. Okajima C, Arii S, Tanaka S, Matsumara S, Ban D, Ochiai T, et al. Prognostic role of Child-Pugh score 5 and 6 in hepatocellular carcinoma patients who underwent curative hepatic resection. *Am J Surg.* 2015 Jan;209(1):199-205.
5. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982 Dec; 5(6): 649-655.
6. Díaz-González A, Reig M, Bruix J. Treatment of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis.* 2016; 34(5):597-602.
7. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008 Jul; 359(4):378-390.
8. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009 Jan; 10(1):25-34.
9. Kudo M, Lencioni R, Marrero JA, Venook AP, Bronowicki JP, Chen XP, et al. Regional differences in sorafenib-treated patients with hepatocellular carcinoma: GIDEON observational study. *Liver Int.* 2016 Aug; 36(8):1196-205.
10. Lee SH, Song IH, Noh R, Kang HY, Kim SB, Ko SY, et al. Clinical outcomes of patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib: a retrospective study of routine clinical practice in multi-institutions. *BMC Cancer.* 2015 Apr 8; 15:236.
11. Di Marco V, De Vita F, Koskinas J, Semela D, Toniutto P, Verslype C. Sorafenib: from literatura to clinical practice. *Ann Oncol.* 2013; Apr;24 Suppl 2;ii30-37.
12. One M, Cabibbo G, Piscaglia F, Zavaglia C, Grieco A, Villa E, et al. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology.* 2011 Dec; 54(6):2055-2063.
13. Hollebecque A, Cattan S, Romano O, et al. Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child-Pugh score. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34(10): 1193-1201.

CORRESPONDENCIA

Revista electrónica publicada por el Departamento de Farmacología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica, 2060 San José, Costa Rica. © All rights reserved. Licensed under a Creative Commons Unported License.



Contáctenos: rev.med.ucr@gmail.com. Tel: (506) 25-11 4492, Fax: 25-11-4489.