

## **Complete response under sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma: Relationship with dermatologic adverse events**

Jordi Rimola, Álvaro Díaz-González, Anna Darnell, María Varela, Fernando Pons, Manuel Hernandez-Guerra, Manuel Delgado, Javier Castroagudin, Ana Matilla, Bruno Sangro, Carlos Rodriguez de Lope, Margarita Sala, Carmen Gonzalez, Carlos Huertas, Beatriz Minguez, Carmen Ayuso, Jordi Bruix, María Reig

### **Περίληψη άρθρου:**

Το κλινικό όφελος της sorafenib σε ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ) έχει υποεκτιμηθεί εξαιτίας της απουσίας πλήρους ανταπόκρισης, αν και οι ασθενείς που αναπτύσσουν πρώιμες δερματολογικές αντιδράσεις έχουν δείξει θετική έκβαση. Επιπλέον, η sorafenib αν και έχει περιγραφεί ως ένα αντιαγγειογενετικό φάρμακο, δρα επιπλέον και στα ανοσολογικά κύτταρα. Ο σκοπός επομένως της μελέτης ήταν η εκτίμηση της συχνότητας πλήρους ανταπόκρισης σε μια αναδρομική μελέτη ΗΚΚ ασθενών που έλαβαν θεραπεία με sorafenib και η περιγραφή του προφίλ των ασθενών που πέτυχαν πλήρη ανταπόκριση προκειμένου να αναγνωριστούν παράγοντες που σχετίζονται με το γεγονός αυτό και η συσχέτιση με το ανοσολογικό προφίλ της sorafenib. Δέκα κέντρα της Ισπανίας υπέβαλαν περιπτώσεις ασθενών με πλήρη ανταπόκριση υπό sorafenib. Τα βασικά χαρακτηριστικά, η εμφάνιση δερματολογικών αντιδράσεων και η αιτία της διακοπής της θεραπείας κατεγράφησαν. Ακτινολογικές εικόνες προ της έναρξης sorafenib, κατά τον πρώτο έλεγχο, μετά την έναρξη sorafenib, κατά το χρόνο της πλήρους ανταπόκρισης και τουλάχιστον 1 μήνα μετά τη θεραπεία ελέγχθηκαν κεντρικά. Από τους 1119 ασθενείς που μελετήθηκαν, 20 ταξινομήθηκαν ως πλήρως ανταποκριθέντες από τα κέντρα, ωστόσο 8 εξ αυτών αποκλείστηκαν μετά την κεντρική ανασκόπηση. Δέκα ασθενείς είχαν πλήρη εξαφάνιση όλων των εστιών του όγκου, και 2 είχαν μόνο μια υπολειμματική ινωτική ουλή. Επομένως 12 ασθενείς ταξινομήθηκαν ως πλήρως ανταποκριθέντες (58% HCV, διάμεση ηλικία 59.7 έτη, 83.4% Child-Pugh στάδιο A, Eastern Cooperative Oncology Group performance status 0 91.7%, and Barcelona Clinic Liver Cancer stage C 83.3%). Η διάμεση

συνολική επιβίωση και η διάρκεια της θεραπείας ήταν 85.8 και 40.1 μήνες, αντίστοιχα. Όλοι, πλην ενός, ασθενείς, ανέπτυξαν πρώιμες δερματολογικές αντιδράσεις, και επτά ασθενείς διέκοψαν τη sorafenib μετά την επίτευξη πλήρους ανταπόκρισης εξαιτίας παρενεργειών, απόφασης του ασθενούς ή ρήξης της αντιρρόπησης. *Συμπέρασμα:* Πλήρης ανταπόκριση παρατηρείται στο 1% των ΗΚΚ ασθενών που έλαβαν θεραπεία με sorafenib. Η συσχέτιση της πλήρους ανταπόκρισης με πρώιμες δερματολογικές αντιδράσεις υποστηρίζει τη σημασία του ειδικού ανοσολογικού/ φλεγμονώδους προφίλ του ασθενούς στη θετική ανταπόκριση στη sorafenib. (HEPATOLOGY 2018;67:612-622).

### **Σχόλιο άρθρου**

Στην πολυκεντρική μελέτη των Rimola et al. που δημοσιεύεται στο τεύχος Φεβρουαρίου του Hepatology περιγράφονται τα κλινικά και ακτινολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΗΚΚ υπο sorafenib που πέτυχαν πλήρη ύφεση της νόσου (complete response-CR). Πρόκειται για μια σπάνια αλλά υπαρκτή θετική έκβαση της θεραπείας η οποία στην παρούσα μελέτη εκτιμάται στο 1,1% των ασθενών.

Αναλύοντας τα χαρακτηριστικά των ασθενών με την ευνοϊκή αυτή έκβαση αναδεικνύεται η συσχέτιση της πλήρους ανταπόκρισης με την εμφάνιση πρώιμων δερματικών αντιδράσεων στη sorafenib, (11/12 ή 92% των ασθενών με CR). Αντιθέτως, δε φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση της επίτευξης πλήρους ανταπόκρισης με την εμφάνιση άλλων παρενεργειών της θεραπείας με sorafenib, όπως είναι η διάρροια και η αρτηριακή υπέρταση (1/12 των ασθενών με CR). Η συσχέτιση δερματικών αντιδράσεων και ευνοϊκής πρόγνωσης έχει ήδη περιγραφεί σε προηγούμενες μελέτες <sup>1,2,3</sup>, και πιθανά αντανάκλα τις ευεργετικές πλειοτροπικές δράσεις της sorafenib στην ανοσολογική απόκριση, πέραν της κύριας αντιαγγειογενετικής δράσης. Οι δερματικές αυτές αντιδράσεις της sorafenib, επομένως, αποτελούν ένα χρήσιμο κλινικό προγνωστικό παράγοντα θετικής έκβασης, η ισχύς του οποίου απαιτεί περαιτέρω έλεγχο σε μεγαλύτερες μελέτες.

Ένα δεύτερο ζήτημα κλινικής πρακτικής που προκύπτει από τη μελέτη, αφορά στο κατά πόσο διακόπτεται ή συνεχίζεται η θεραπεία με sorafenib στη σπάνια περίπτωση επίτευξη πλήρους ανταπόκρισης. Αν και δεν υπάρχει ασφαλής

απάντηση στο ερώτημα αυτό, απουσία βιβλιογραφικών δεδομένων, οι ερευνητές περιγράφουν της εμπειρία της μελέτης, όπου 5/7 ασθενείς με CR που διέκοψαν τη sorafenib υποτροπίασαν, εν αντιθέσει με μόλις 1 περίπτωση υποτροπής στους 5 ασθενείς που συνέχισαν την αγωγή με sorafenib. Η συνέχιση επομένως της αγωγής με sorafenib παρά τη CR αποτελεί ενδεχομένως την πιο σώφρονα επιλογή, η οποία ωστόσο θα πρέπει να υποστηριχθεί από μεγαλύτερες μελέτες ασθενών με CR.

**Link άρθρου:** <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.29515/full>

#### **Σχετική βιβλιογραφία:**

- 1) Reig M, Torres F, Rodriguez-Lope C, Forner A, LLarchN, Rimola J, et al. Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib. *J Hepatol* 2014;61:318-324.
- 2) Branco F, Alencar R, Volt F, Sartori G, Dode A, Kikuchi L, et al. The impact of early dermatologic events in the survival of patients with hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Ann Hepatol* 2017;16:263-268.
- 3) Shiba S, Okusaka T, Ikeda M, Saito H, Ichida T. Characteristics of 18 patients with hepatocellular carcinoma who obtained a complete response after treatment with sorafenib. *Hepatol Res* 2014;44:1268-1276.

**Αστέριος Ι. Σαΐτης**

**Παθολόγος**

**Υποψήφιος Διδάκτωρ**

**Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο**

**Πανεπιστημίου Θεσσαλίας**