

## Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma.

*N Engl J Med* 2018; 379:54-63

**Εισαγωγή.** Για την αντιμετώπιση του προχωρημένου ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ), δηλαδή σταδίου C κατά BCLC, συστήνεται η θεραπεία με αναστολείς των κινασών και των υποδοχέων του αυξητικού παράγοντα του ενδοθηλίου, όπως sorafenib και regorafenib. Το *cabozantinib* αναστέλλει τους υποδοχείς αυξητικού παράγοντα του ενδοθηλίου 1,2 και 3, MET και AXL, οι οποίοι ευθύνονται για την ανάπτυξη αντίστασης σε sorafenib. Η παρούσα τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 3 εξετάζει την αποτελεσματικότητα του *cabozantinib* σε ασθενείς με προχωρημένο ΗΚΚ, οι οποίοι έχουν λάβει προηγουμένως και έχουν αποτύχει τη συστηματική θεραπεία.

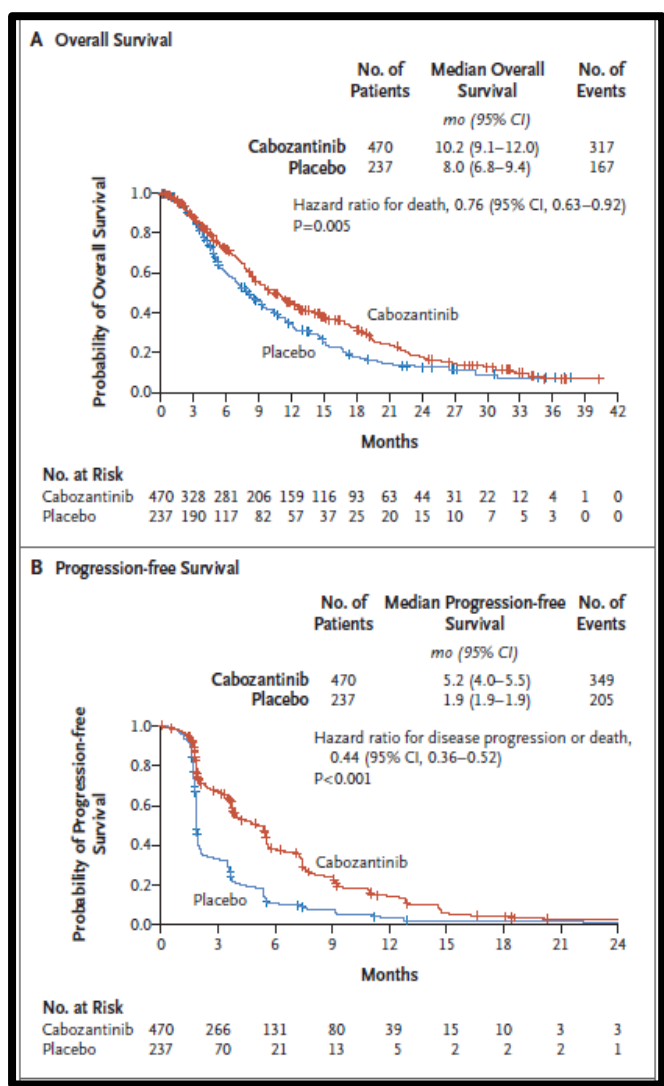
**Μέθοδοι.** Περιλήφθηκαν 707 ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 είτε σε *cabozantinib* (60 mg ημερησίως), είτε σε εικονικό φάρμακο. Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη περιλάμβαναν την κίρρωση σταδίου A (Child-Pugh), προχωρημένο ΗΚΚ, για το οποίο οι ασθενείς έχουν λάβει μέχρι 2 προηγούμενες συστηματικές θεραπείες και την τεκμηριωμένη επιδείνωση της νόσου υπό τουλάχιστον μία από αυτές. Η συνολική επιβίωση αποτελούσε τον πρωτεύοντα, ενώ η επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου και το ποσοστό της ανταπόκρισης τους δευτερεύοντες στόχους της εργασίας.

**Αποτελέσματα.** Η δεύτερη ενδιάμεση ανάλυση των δεδομένων έδειξε στατιστικώς σημαντική μακρύτερη επιβίωση των ασθενών υπό *cabozantinib*, συγκριτικά με placebo. Συγκεκριμένα, η ενδιάμεση επιβίωση ήταν 10,2 και 8,0 μήνες υπό *cabozantinib* και placebo, αντίστοιχα (HR για θάνατο = 0,76, 95% CI 0,63-0,92, P=0,005). Η ενδιάμεση επιβίωση χωρίς την πρόοδο της νόσου ήταν 5,2 υπό *cabozantinib* και 1,9 μήνες υπό εικονικό φάρμακο (HR για τη πρόοδο της νόσου ή θάνατο = 0,44; 95% CI 0,36-0,52, P<0,001) (Εικόνα 1). Η αντικειμενική ανταπόκριση υπολογίστηκε στα 4% και <1%, αντίστοιχα (P=0,009). Ανεπιθύμητες ενέργειες σταδίου 3 ή 4 παρουσίασε το 68% των ασθενών στην ομάδα του *cabozantinib* και 36% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η συχνότερη σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η ερυθροδυσαιμία παλαμών και πελμάτων (17% *cabozantinib* vs. 0% placebo), υπέρταση (16% vs. 2%), αύξηση AST (12% vs. 7%), κόπωση (10% vs. 4%) και διάρροια (10% vs. 2%). Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν στο 50% των ασθενών υπό *cabozantinib* και στο 37% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αντιμετωπίστηκαν με τη μείωση της δοσολογίας και την υποστηρικτική αγωγή.

**Συμπεράσματα.** Σε ασθενείς με προχωρημένο ΗΚΚ και αποτυχία συστηματικής θεραπείας, το *cabozantinib* παρατείνει τη συνολική επιβίωση και την επιβίωση χωρίς την πρόοδο της νόσου. Το φάρμακο συσχετίζεται με διπλάσιο ποσοστό σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών, συγκριτικά με το placebo.

**Σχόλιο.** Η μελέτη αναδεικνύει την αποτελεσματικότητα του *cabozantinib* σε ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο και προχωρημένο ΗΚΚ, οι οποίοι παρουσιάζουν επιδείνωση υπό sorafenib παρά τις συχνές ανεπιθύμητες ενέργειές του.

**Εικόνα 1.** Η ανάλυση Kaplan-Meier της συνολικής επιβίωσης και της επιβίωσης χωρίς την πρόοδο της νόσου.



Πηγή: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1717002>

Επιμέλεια κειμένου:

Έλενα Βεζαλή  
Παθολόγος-Ηπατολόγος  
ΔΘΚΑ «Υγεία»