

Peran sorafenib pada HCC yang refrakter terhadap TACE

Ruben Salamat P

Abstrak

Latar Belakang:

Hepatocellular carcinoma (HCC) merupakan kanker terbanyak ke 6 dan merupakan penyebab kematian ke 3 akibat kanker di dunia. ¹ Transarterial chemoembolization (TACE) merupakan pilihan terapi pada HCC stadium intermediate. ^{2, 3}. Namun terdapat beberapa pasien yang refrakter terhadap TACE. Belum ada terapi yang ditetapkan untuk tatalaksana HCC yang refrakter dengan TACE. Sorafenib merupakan agen target molekular yang dipakai untuk terapi HCC stadium lanjut. Sorafenib dipikirkan dapat bermanfaat dalam tatalaksana HCC yang refrakter terhadap TACE.

Metodologi:

Artikel ini disusun menggunakan bentuk laporan kasus berbasis bukti dengan menggunakan studi klinis yang ada. Pertanyaan klinis yang kami gunakan adalah “Pada pasien HCC yang refrakter terhadap TACE, bagaimanakah efektivitas sorafenib dalam meningkatkan kesintasan”. Semua studi yang dianggap layak lalu ditelaah dengan menggunakan kriteria dari *Center of Evidence Based Medicine (CEBM)*.

Hasil:

Pencarian dengan kata kunci tersebut menghasilkan 2 penelitian yang kami anggap layak untuk dimasukkan dalam telaah ini. Kedua studi mendapatkan hasil signifikan : overall survival lebih tinggi pada grup dengan sorafenib. (Ogasawara et all :OS 25,4 bulan pada grup sorafenib , 11,5 bulan pada grup TACE continues.p<0,003 IKEDA et all :OS 16,4 bulan pada grup sorafenib , 8,6 bulan pada grup cisplatin. P<0,001)

Kesimpulan:

Sorafenib mempunyai peran dalam meningkatkan kesintasan pada pasien HCC yang refrakter terhadap TACE.

Latar Belakang

Hepatocellular carcinoma (HCC) merupakan kanker terbanyak ke 6 dan merupakan penyebab kematian ke 3 akibat kanker di dunia. ¹ Transarterial chemoembolization (TACE) merupakan pilihan terapi pada HCC stadium intermediate. ^{2, 3} TACE biasanya dilakukan berulang, dan kebanyakan kasus TACE tidak menyembuhkan. TACE berulang dapat menimbulkan resistensi dan peningkatan kemungkinan metastasis dan rekurensi. Lebih lagi TACE berulang berhubungan dengan peningkatan efek samping dan kerusakan hati. ⁴

Terdapat beberapa pasien yang refrakter terhadap TACE. Belum ada terapi yang ditetapkan untuk tatalaksana HCC yang refrakter dengan TACE. Belum ada kesepakatan mengenai refrakter terhadap TACE. ⁵ Dari EASL dikatakan refrakter bila penyakit tetap progresif setelah TACE kedua. Asian EPOHCC mengatakan refrakter bila tidak ada respon setelah 3 TACE. Pada JSH dikatakan refrakter bila terdapat lesi intrahepatik baru, peningkatan tumor marker, terdapat penyebaran ekstrahepatik, terdapat invasi makroskopik. ^{4,6}

Sorafenib merupakan agen target molekular yang dipakai untuk terapi HCC stadium lanjut. Sorafenib meningkatkan kesintasan dibandingkan plasebo pada HCC stadium intermediate yang tidak memenuhi syarat untuk TACE. ^{7,8} Sorafenib dipikirkan dapat bermanfaat dalam tatalaksana HCC yang refrakter terhadap TACE.

Kasus Klinis

Pasien adalah seorang pria 67 tahun, dengan keluhan perut membesar sejak 3 bulan. Dari pemeriksaan fisik didapat sklera ikterik, hati teraba 5 jari BAC. Pasien didiagnosis dengan HCC stadium intermediate. Dari CT scan terdapat nodul multipel, tidak ada trombosis vena porta. Pasien dengan hepatitis B kronik. AFP 12.000. Pasien sudah menjalani TACE sebanyak 10 kali di RSPI. Namun tumor tidak ada perbaikan bermakna. Kemudian pasien pindah ke RSCM.

Pertanyaan Klinis

Kami mempertanyakan peran sorafenib dalam meningkatkan kesintasan pada pasien HCC dengan TACE refrakter. Untuk menjawab hal ini kami memformulasikan pertanyaan klinis berikut apakah sorafenib dapat meningkatkan kesintasan pada pasien HCC dengan refrakter TACE.

P : Pasien HCC yang refrakter terhadap TACE

I : Sorafenib

C: tidak diberikan sorafenib

O: Kesintasan

Metodologi

Pencarian jurnal dilakukan dengan menggunakan mesin pencari PubMed pada tanggal 29 Agustus 2015 dengan menggunakan kata kunci “sorafenib and hcc and refractory and tace “tabel 1). Hasil pencarian ditampilkan dalam gambar 1.

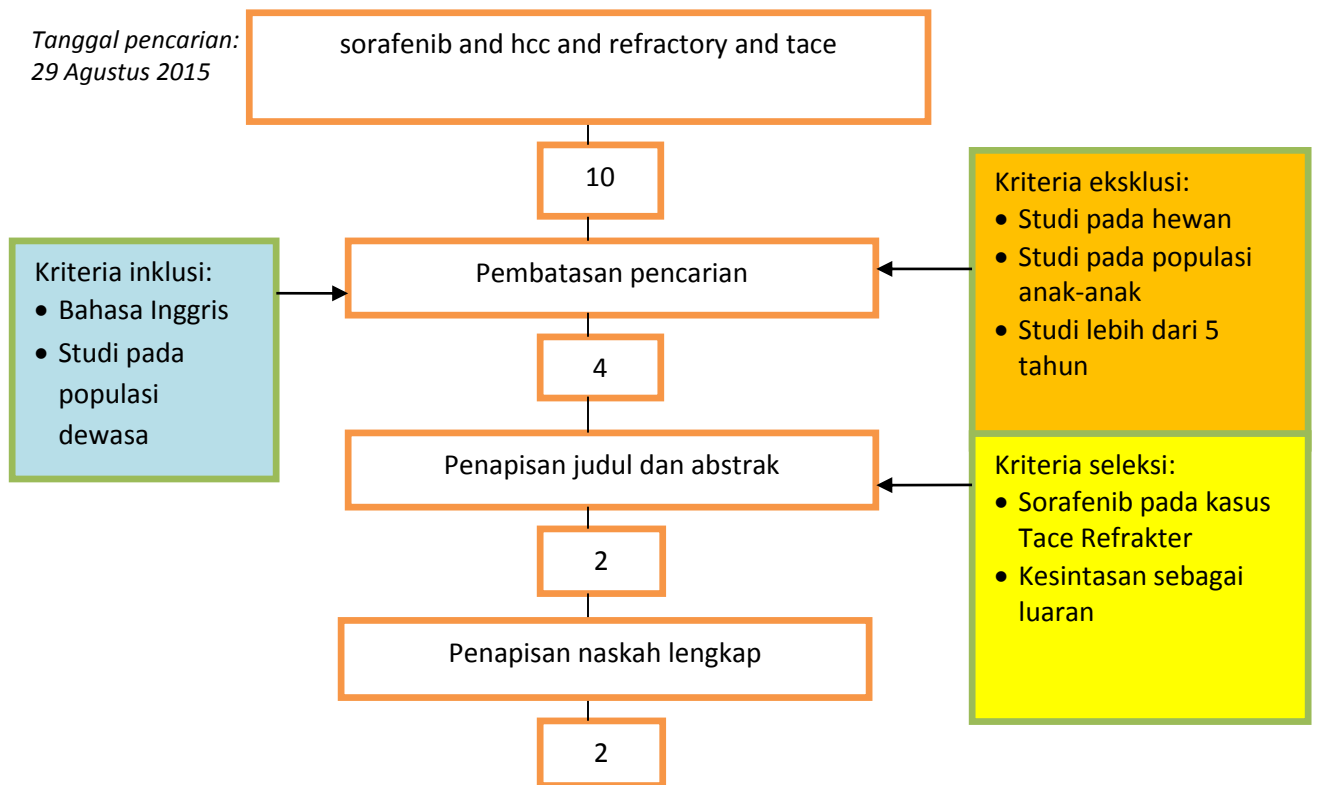
Tabel 1. Strategi Pencarian pada 29 Agustus 2015 dengan Bantuan PubMed

Situs Pencari	Kata Kunci	Hasil
PubMed	sorafenib and hcc and refractory and tace	10

Penapisan awal jurnal dikerjakan dengan memasukkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kami hanya mengikutsertakan studi pada pasien dewasa yang ditulis dalam bahasa Inggris, pada manusia, usia dewasa, studi 5 tahun terakhir. Dari penapisan pertama tersisa empat studi. Penapisan berikutnya dilakukan dengan membaca judul dan abstrak masing-masing artikel untuk menilai apakah studi yang tersebut sesuai dengan pertanyaan klinis. Kemudian kami membaca empat naskah yang tersisa, dua studi dieklusi karena tidak membahas peran sorafenib pada kasus resisten TACE. Pada akhirnya kami menggunakan dua studi dalam artikel ini.

Kedua studi ditelaah dengan menggunakan kriteria validitas dan relevansi dari *Center of Evidence Based Medicine* (CEBM). Hasil akhir penilaian ini dapat dilihat pada tabel 2.

Gambar 1. Alur Pencarian dan Seleksi Artikel



Tabel 2. Telaah Kritis Studi yang Diikutsertakan

Kriteria		ogasawara et al	ikedada et al
Validitas	Randomisasi	-	-
	Kelompok setara	+	+
	Penyamaran	-	-
	Diperlakukan sama	+	+
	Semua dianalisis	+	+
Total nilai validitas		3	3
Hasil	NNT	NA	NA
Aplikabilitas	Karakteristik pasien mirip	+	+
	Terapi tersedia di indonesia	+	+
Total nilai aplikabilitas		2	2

Hasil

Kami menemukan dua studi . Kedua studi ini merupakan studi retrospektif dan dipublikasikan dalam 5 tahun terakhir. Rangkuman kedua studi ini dapat dilihat di tabel 3.

Tabel 3. Rangkuman Studi yang Dianalisis

Variabel	ogasawara et al (2014)	ikedada et al (2013)
Jumlah Peserta	56 pasien	104 pasien
Intervensi	20 pasien dengan sorafenib 2x400mg	48 pasien dengan sorafenib 2x400mg
Kontrol	36 Pasien tidak diberikan	66 pasien Tidak diberikan
Domain	Pasien refrakter TACE	Pasien refrakter TACE
Randomisasi	Tidak Dikerjakan	Tidak dikerjakan
Pemantauan	Dilakukan MRI-CT setiap 1-2 bulan	Dilakukan CT/MRI setiap 2 bulan

Tabel 4 Data Demografi

	ogasawara et al (2014)		ikeda et al (2013)	
	intervensi	kontrol	Intervensi	Kontrol
jumlah	20	36	48	66
umur	<71 : 13 >71:7	<71:17 >71:19	Median 71	Median 69
Sex				
Pria	17	28	43	52
wanita	3	8	5	14
Child pough	5:16 6:3 7:1	5:21 6:8 7:7	A 32 B 16	A 36 B 30
Hbsag pos	3	0	7	8
Anti hcv pos	13	25	32	45
Number of tumor				
<3	4	7	9	13
>3	16	28	40	53
AFP				
<400	15	25	Median 70,3	Median 324
>400	5	11		
TACE sebelumnya				
<2	11	22	Median 4	Median 4
>2	9	14		
Diameter Max tumor	<3cm :10 >3cm :10	23 13	30,5 mm	40 mm

Penelitian Ogaswara et al dipublikasikan pada tahun 2014. Studi ini menggunakan metode kohort retrospektif pada pasien dengan terapi TACE pada January 2002 -December 2011 di RS *Chiba*,Jepang. Didapatkan 56 pasien yang dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok A (20

pasien) mendapatkan sorafenib 2x400mg, kelompok B (36 pasien) tidak mendapat sorafenib namun mendapat TACE continues. Pemantauan dilakukan setiap 1-2 bulan dengan CT/MRI. Pada kelompok sorafenib berdasarkan RESCIST , 1 pasien mendapat partial respons, 15 mendapat stable disease, 3 mendapat progressive disease, dan 1 mendapat no evaluation. Berdasarkan mRECIST 1 pasien mendapat complete response, 1 pasien PR, 14 SD, 3 PD dan 1 NE. Median Time to progresion 7,5 bulan. Pada kelompok tanpa sorafenib (TACE kontinu) berdasarkan RSCIST, 9 mendapat stable disease, 20 mendapat progressive disease, dan 7 mendapat no evaluation. Berdasarkan mRECIST 5 pasien PR, 4 SD, 20 PD dan 7 NE. Median Time to progresion 2,9 bulan. Dari 56 pasien 44 meninggal, 8 survived, 4 lost folow up. Median kesintasan 12,4 bulan. Median kesintasan pada grup sorafenib lebih tinggi dibanding grup kontrol [25.4 (95% CI 9.3–41.5) dan 11.5 (95% CI 8.3–14.8); p = 0.003]. Waktu untuk disfungsi hati dan stadium advance lebih pendek pada sorafenib dibanding kontrol 29,8(95% CI 21.7–38.0) dan 17.0 (95% CI 8.3–25.7) , 26.7 (95% CI 20.2–33.3) dan 7.9 (95% CI 8.3–25.7) , (p = 0.030 and p = 0.001. Median TTDP lebih sedikit pada grup TACE kontinu dibanding sorafenib (7.7 months; 95% CI 5.6–9.9), (22.3 months; 95% CI 7.0–37.4; p = 0.001).

Penelitian Ikeda et al dipublikasikan pada tahun 2013. Studi ini menggunakan metode kohort retrospektif pada pasien dengan terapi TACE pada April 2009 dan December 2011 di RS EAST,Jepang. Didapatkan 104 pasien yang dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok A (48 pasien) mendapatkan sorafenib 2x400mg, kelompok B (66 pasien) tidak mendapat sorafenib namun mendapat TACE continues. Pemantauan dilakukan setiap 2 bulan dengan CT/MRI.

Pada kelompok sorafenib berdasarkan RESCIST , 1 pasien mendapat complete respons, 2 pasien mendapat partial respons, 26 mendapat stable disease, 16 mendapat progressive disease, dan 3 mendapat no evaluation. Median Time to progresion 3,9 bulan. Pada kelompok tanpa sorafenib (TACE kontinu) berdasarkan RSCIST, 1 complete respons, 18 mendapat stable disease, 39 mendapat progressive disease, dan 8 mendapat no evaluation. Median Time to progresion 2 bulan Median kesintasan pada grup sorafenib lebih tinggi dibanding grup kontrol [16.4 dan 8,6; p = 0.001].

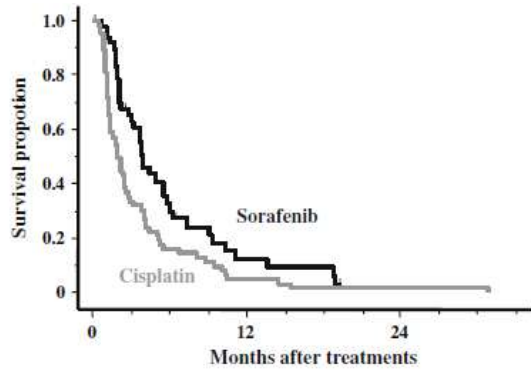
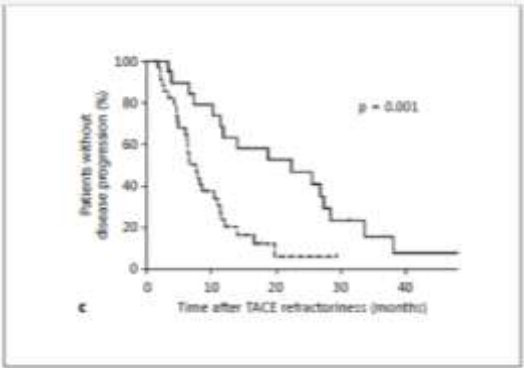
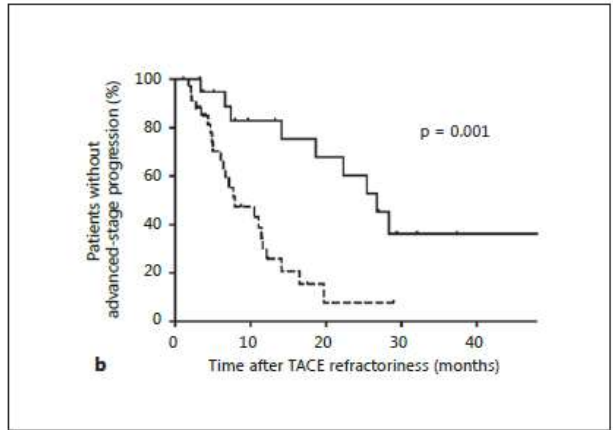
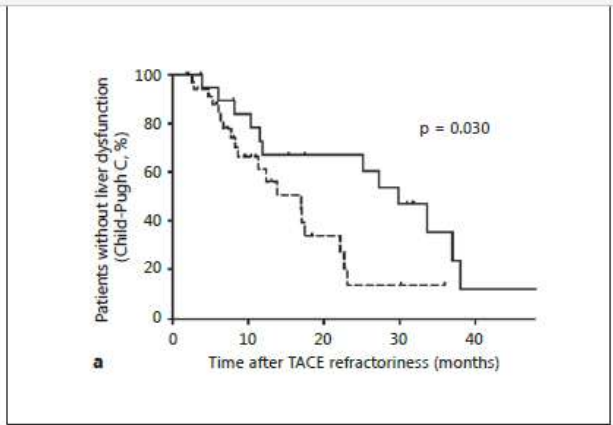
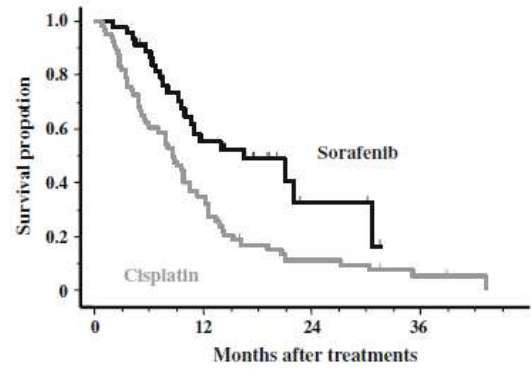


Fig. 1 Comparison of time to progression between sorafenib and hepatic arterial infusion chemotherapy using cisplatin in patients who were refractory to transcatheter arterial chemoembolization (TACE)



ogasawara et al (2014)	ikeda et al (2013)
------------------------	--------------------

Diskusi

Hepatocellular carcinoma (HCC) merupakan kanker terbanyak ke 6 dan merupakan penyebab kematian ke 3 akibat kanker di dunia.¹ Transarterial chemoembolization (TACE) merupakan pilihan terapi pada HCC stadium intermediate.^{2, 3} TACE biasanya dilakukan berulang, dan kebanyakan kasus TACE tidak menyembuhkan. TACE berulang dapat menimbulkan resistensi dan peningkatan kemungkinan metastasis dan rekurensi. Lebih lagi TACE berulang berhubungan dengan peningkatan efek samping dan kerusakan hati.

Terdapat beberapa pasien yang refrakter terhadap TACE. Belum ada terapi yang ditetapkan untuk tatalaksana HCC yang refrakter dengan TACE. Belum ada kesepakatan mengenai refrakter terhadap TACE.⁵ Dari EASL dikatakan refrakter bila penyakit tetap progresif setelah TACE ke2. Asian EPOHCC mengatakan refrakter bila tidak ada respon setelah 3 TACE. Pada JSH dikatakan refrakter bila terdapat lesi intrahepatik baru, peningkatan tumor marker, terdapat penyebaran ekstrahepatik, terdapat invasi makroskopik.^{4,6}

Sorafenib merupakan agen target molekular yang dipakai untuk terapi HCC stadium lanjut. Sorafenib meningkatkan kesintasan dibandingkan plasebo pada HCC stadium intermediate yang tidak memenuhi syarat untuk TACE.^{7,8} Sorafenib dipikirkan dapat bermanfaat dalam tatalaksana HCC yang refrakter terhadap TACE.

Pada telaah ini kami menemukan 2 studi yang menilai peran dalam meningkatkan kesintasan pada pasien HCC dengan TACE refrakter. Seluruh studi yang ditelaah merupakan studi retrospektif dan dilakukan pada populasi Asia. Kedua studi memiliki tingkat validitas yang serupa, semuanya memiliki kelemahan dengan tidak melakukan penyesuaian untuk faktor-faktor perancu, dan tidak adanya randomisasi serta penyamaran.

Hasil yang didapat pada kedua studi ini sama yaitu terdapat peningkatan kesintasan pada pasien yang mendapat intervensi (sorafenib 2x400mg) dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Dua studi yang dimasukkan dalam telaah ini cukup bisa diterapkan dalam populasi pasien di Indonesia. Populasi pada semua studi ini didominasi populasi Asia yang secara genetik cukup dekat dengan populasi Indonesia. Penggunaan sorafenib telah diterapkan di Indonesia dan ketersediaan obat ini juga sudah cukup baik namun belum masuk dalam golongan obat yang dijamin oleh BPJS (badan penyelenggara jaminan kesehatan) di Indonesia.

Kesimpulan

Pada artikel ini kami menyajikan satu kasus pasien dengan HCC intermediate dengan TACE refrakter. Kami melakukan telaah pada 2 studi dengan hasil yang kami dapatkan menunjukkan bahwa sorafenib berperan dalam meningkatkan kesintasan yang signifikan pada HCC yang refrakter terhadap HCC. Dapat disimpulkan pemberian sorafenib dapat direkomendasikan pada kasus dengan TACE refrakter.

Daftar Pustaka

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM: Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893–2917.
2. Bruix J, Sherman M: Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208–1236.
3. Bruix J, Sherman M: Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020–1022.
4. Kudo M, Izumi N, Kokudo N, Matsui O, Sakamoto M, Nakashima O, et al: Management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-Based Clinical Practice Guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 updated version. *Dig Dis* 2011; 29: 339–364.
5. Kadalayil L, Benini R, Pallan L, et al: A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for hepatocellular cancer. *Ann Oncol* 2013; 24: 2565–2570.
6. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer: EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908–943.
7. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al; SHARP Investigators Study Group: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 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, placebocontrolled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25–34.