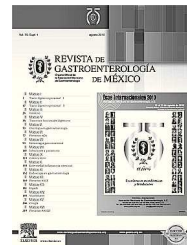




REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Plenarias AASLD

Avances en el hepatocarcinoma

María Sará González Huevo

Centro Médico Issemym. Metepec, Estado de México.

El carcinoma hepatocelular (HCC) ha emergido como una complicación importante y frecuente en pacientes con cirrosis hepática. Una mayor supervivencia de este grupo de pacientes ha permitido que la evolución natural del paciente con cirrosis progrese a una fase en la cual es el desarrollo de hepatocarcinoma ha ocupado un lugar como causa de muerte muy frecuente en esta población; y es la principal causa de muerte en cirróticos en centros de alta especialidad.¹ A continuación se describen los trabajos más relevantes relacionados con el tema de la 60 Convención de la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD) llevada a cabo del 30 de octubre al 3 de noviembre de 2009 en la ciudad de Boston, Mass.

■ Impacto de la vigilancia en el diagnóstico temprano

Tres trabajos presentados enfatizan la importancia de la vigilancia y el diagnóstico temprano para una mejor supervivencia de estos pacientes. El primero fue un estudio prospectivo de una cohorte de 446 individuos con cirrosis sometidos a escrutinio de acuerdo con las guías vigentes² y realizado en la universidad de Michigan.³ Con vigilancia promedio de 2.5 años, se diagnosticaron 33 HCC (incidencia, 2.9%), 26 de los cuales (78.8%) se diagnosticaron en estadio temprano, de acuerdo a la clasificación de la clínica de Barcelona (BCLC A) susceptibles de tratamiento curativo. Mediante análisis multivariado, los niveles elevados de fosfatasa alcalina, estadio de Child avanzado y el sexo masculino fueron factores predictivos para su desarrollo. Un estudio multicéntrico español con 60 centros hospitalarios participantes⁴ registró los casos nuevos

de HCC en un lapso de cuatro meses y documentó 701 casos. Sólo 332 (47%) se diagnosticaron mediante un programa de vigilancia formal y de éstos 76% se encontraron en etapas tempranas de la enfermedad. El 47.5% de éstos fueron sometidos a tratamiento curativo, mientras que de los controles sólo el 24.6% ($p < 0.001$). También fue más frecuente la valoración para trasplante hepático en el grupo sometido a vigilancia en comparación con los controles (30.9% vs. 12%). Un tercer estudio prospectivo de cohortes realizado en California,⁵ con 557 pacientes con cirrosis o hepatitis B crónica en mayores de 45 años y sometidos a vigilancia por espacio de 61 meses (12 a 184), documentó 76 casos de HCC, con apego a la vigilancia de 60%. Los diagnosticados mediante vigilancia se sometieron a tratamiento potencialmente curativo con más frecuencia y tuvieron mejor supervivencia a cinco años que los no vigilados (21% vs. 12%; 100% vs. 32%; $p = 0.0001$). Por último, un grupo asiático⁶ documentó que en el HCC temprano, el retraso mayor de cinco semanas en la aplicación de la terapia definitiva (ablación por radiofrecuencia, ARF), la ausencia de ablación completa en la primera sesión y el estadio B de Child (en comparación con Child A) afectan en grado significativo y de manera negativa la supervivencia de los pacientes cirróticos.

■ Tratamiento en estadios tempranos (BCLC A)

El tratamiento en estadios tempranos incluye abordajes con intención curativa y se espera una expectativa de vida de 50% a 75% a cinco años con tratamiento.² Estos abordajes comprenden resección, trasplante hepático y ablación local, de acuerdo

con las características del tumor, presencia o no de comorbilidades o hipertensión portal. Los siguientes fueron estudios relevantes sobre el tratamiento en esta etapa de la enfermedad, de acuerdo a la clasificación de la clínica de Barcelona (BCLC A).

Resección vs. trasplante.⁷ Un grupo de Nueva York analizó la supervivencia de 205 pacientes consecutivos sometidos a resección o trasplante hepático en HCC secundario a VHC, bajo los criterios de Milán y de acuerdo con el sistema de asignación de MELD para HCC. Ciento cuarenta y cinco se incluyeron en lista para trasplante, 103 se sometieron al trasplante (71%) y 64 a resección. Los resecados se caracterizaron por tener lesiones únicas, estadio A de Child y ausencia de signos de hipertensión portal. La supervivencia general y la supervivencia libre de enfermedad a cuatro años fueron similares. Los meta-análisis publicados con anterioridad refieren una tendencia a la mayor recurrencia con la resección y mayor supervivencia global con el trasplante hepático.⁸

Ablación por radiofrecuencia (ARF) vs. resección.⁹ Un grupo coreano analizó de manera retrospectiva la supervivencia a largo plazo (40 meses) de pacientes con HCC temprano sometidos a ARF ($n = 255$) en comparación con resección ($n = 215$). La única diferencia entre grupos fue la edad mayor en sujetos sometidos a ARF (57 vs. 51 años; $p < 0.001$). Encontraron asimismo una mayor recurrencia local y remota en pacientes sometidos a ARF respecto de la resección (17.3% y 45.5% vs. 1.9% y 27.5% respectivamente; $p < 0.001$). La supervivencia acumulada a uno, tres, cinco y siete años fue mayor en el grupo sometido a cirugía (100%, 98%, 94% y 94% vs. 98%, 92%, 87% y 76%; $p = 0.002$). Estudios prospectivos publicados previamente que compararon ambas modalidades terapéuticas sugirieron resultados similares en cuanto a la supervivencia;¹⁰⁻¹³ la ablación tiene la ventaja de ser un procedimiento de mínima invasión.

Tratamiento locorregional para reducción tumoral con fines de trasplante (*down-staging*).¹³ El grupo de la Universidad de San Francisco en California, que una década antes sugirió que la expansión de los criterios tradicionales de Milán descritos por Mazzaferro sobre el tamaño tumoral no afectaba los resultados de trasplante, describió los criterios extendidos de la Universidad de San Francisco en California¹¹ y publicó previamente buenos

resultados con la aplicación de terapias locorregionales para obtener una reducción tumoral que permitiera incluir a pacientes como elegibles previo a trasplante hepático.¹² En esta ocasión presentó los resultados en 88 pacientes sometidos a diversos tratamientos locorregionales (quimioembolización transarterial, ARF, resección o terapias combinadas).¹³ Este objetivo se logró en 70.5% (62/88) de los pacientes; de ellos, 50 (56.8%) recibieron el trasplante y 11 seguían en lista de espera al momento del análisis. El seguimiento promedio de los pacientes trasplantados fue de 34 meses y las tasas de supervivencia por análisis con intención de tratamiento, de acuerdo con las curvas de Kaplan-Meier a uno y cinco años, fueron de 84.1% y 61.3% respectivamente. La supervivencia postrasplante a uno y cinco años fue de 97.6% y 83.8%, respectivamente. Grupos europeos han señalado una falta de validación externa de esta medida y la falta de homologación de criterios de respuesta para la implementación de esta estrategia terapéutica como recomendación sistemática.¹⁴

■ Tratamiento en estadios intermedio y avanzado (BCLC B y C)

Estos estadios se caracterizan por tumores no resecables y la diferencia entre el estadio intermedio y avanzado la determinan en esencia la presencia o ausencia de trombosis portal, que limita la posibilidad de quimioembolización transarterial para el estadio intermedio. La terapia de elección en el estadio avanzado es el inhibidor multicinasas de administración oral sorafenib. Ambas opciones requieren una reserva hepática aceptable y un estado funcional conservado.¹⁴ Los siguientes fueron estudios relevantes sobre el tratamiento en esta etapa de la enfermedad.

Quimioembolización transarterial con partículas liberadoras de fármaco (QETA-DEB). Fueron dos los principales trabajos presentados que valoraron la respuesta a la administración de quimioembolización con partículas liberadoras del fármaco. El mayor de estos estudios fue multicéntrico europeo¹⁵ e incluyó a 212 pacientes en estadio intermedio que se aleatorizaron para recibir quimioembolización transarterial convencional con doxorrubicina (QETA-D) o quimioembolización transarterial con partículas liberadoras de doxorrubicina (QETA-DEB). El objetivo principal fue la respuesta tumoral a seis meses. El tratamiento

con QETA-DEB mostró mayor frecuencia de respuesta completa, respuesta objetiva y control de la enfermedad respecto de la QETA-D convencional (27% vs. 22%, 52% vs. 44%, y 63% vs. 52%, respectivamente; $p > 0.05$). Si bien no señalan una supervivencia promedio de los pacientes tratados, sí refieren una diferencia significativa en la presencia de efectos secundarios (toxicidad) en favor del grupo que recibió QETA-DEB ($p = 0.0001$). El segundo trabajo¹⁶ incluyó a 56 pacientes italianos en estadios BCLC A y B y el fármaco utilizado fue la epirrubicina. Los resultados del análisis en el subgrupo en estadio BCLC B mostraron mortalidad anual de 27% y supervivencia promedio para este grupo de 26 meses.

Radioembolización con Itrio-90 (Y-90). Fueron tres los trabajos presentados que estudiaron la respuesta a la aplicación selectiva de microesferas de resina marcadas con itrio-90 en individuos con tumores irrecesables. El primero fue un protocolo multicéntrico europeo con 165 pacientes¹⁷ que demostró una supervivencia promedio en los individuos sometidos a radioembolización en estadio BCLC B de 23 meses y en los pacientes en estadio BCLC C de 10 meses. La estadificación asignada de acuerdo con la clínica de Barcelona (BCLC) y la presencia de tumor multifocal fueron los principales indicadores de respuesta. El segundo trabajo analizado lo condujo un grupo alemán¹⁸ y comprendió a 108 individuos con HCC en estadio avanzado sometidos a esta modalidad terapéutica; los autores describieron una respuesta completa en 9%, respuesta parcial en 35%, enfermedad estable en 53% (según los criterios del EASL). El tiempo de progresión de la enfermedad fue de 11 meses y la supervivencia promedio del grupo de 16.4 meses. Describieron el procedimiento como seguro y señalaron que preserva la calidad de vida, incluso en presencia de compromiso de la reserva hepática. El tercer trabajo fue de tipo exploratorio y se realizó en la Universidad de Chicago con 291 pacientes con diferentes estadios del HCC;¹⁹ en esta investigación se obtuvo una respuesta global en 42% (criterios de la OMS) y 57% (criterios del EASL). El tiempo de progresión de la enfermedad fue de 7.9 meses. La supervivencia para individuos en estadio A de Child fue de 17.2 meses, Child B de 7.7 meses ($p = 0.002$), Child B sin trombosis de la vena porta de 14.8 meses y con trombosis de 5.6 meses.

Por último, se presentaron varios trabajos que analizaron moléculas dirigidas a inhibir el crecimiento tumoral, entre ellas el brivanib, un inhibidor selectivo del VEGFR (receptor del factor de crecimiento endotelial vascular) y FGFR (la tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos);^{20,21} el pazopanib, un inhibidor del VEGFR y PDGFR (receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas y c-Kit).²² el bortezumib (inhibidor de proteasomas);²³ y el también antiangiogénico alfibercept,²⁴ entre otros. Se requiere un mayor número de estudios clínicos para demostrar la utilidad de estos fármacos en diferentes estadios de la enfermedad.

Referencias

- Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance and diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010;30:3-16.
- Bruix J, Sherman M. AASLD Practice Guideline: management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-1236.
- Singal A, Hari S, Conjeevaram, et al. Risk factors for the development of hepatocellular carcinoma (HCC) in a prospective cohort of 446 american patients with cirrhosis undergoing surveillance. [abstract] *Hepatology* 2009;50(4 Suppl 1):A-1666.
- Varela M, Reig ME, Mata M, et al. Stage and treatment approach of hepatocellular carcinoma (HCC) in Spain. An analysis in 60 units including 701 patients. [abstract] *Hepatology* 2009;50(4 Suppl 1):A-1669.
- Wong CR, Trinh HN, et al. Adherence to screening, incidence, predictors, and prognosis for hepatocellular carcinoma (HCC) in a cohort of US patients with cirrhosis and chronic hepatitis B (CHB) with-out cirrhosis. [abstract] *Hepatology* 2009;50(4 Suppl 1):A-1686.
- Fernandes ML, Limquiaco J, Lin CC, et al. Delay in treatment of early-stage hepatocellular carcinoma using radiofrequency ablation impacts the survival of cirrhotic patients in a surveillance program. [abstract] *Hepatology* 2009;50(4 Suppl 1):A-1754.
- Sogawa H, Bassi D, Roayaie S, et al. Outcomes of resection and transplantation for hepatitis C related hepatocellular carcinoma meeting Milan criteria under de MELD allocation system. [abstract] *Hepatology* 2009;50(4 Suppl 1):A-138.
- Wong LL. Current status of liver transplantation for hepatocellular cancer. *Am J Surg* 2002;183(3):309-16.
- Yun WK, Choi MS, Yoo BC, et al. Long-term outcome after surgery is superior to that after radiofrequency ablation in Child-Pugh Class A patients with single small hepatocellular carcinoma. [abstract] *Hepatology* 2009;50(4 Suppl 1):A-1677.
- Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006;243(3):321-328.
- Yao FY, Ferrel L, Bass NM, et al. Liver Transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33(6):1394-1403.
- Yao FY, Kerlan RK, Hirose R, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: An intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2008;48(8):19-27.
- Fix OK, Kerlan R, Hirose R, et al. Five-year intention to treat outcome of down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. [abstract] *Hepatology* 2009;50(4 Suppl 1):A-7.
- Forner A, Reig ME, Rodriguez de Lope C, et al. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis* 2010;30:61-74.
- Lencioni R, Malagari K, Vogl T, et al. A Randomized phase II trial of a drug eluting bead in the treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial chemoembolization [abstract]. *Hepatology* 2009;50(4 Suppl 1):A-1667.
- Nicolini A, Sangiovanni A, Lavarone M, et al. Chemoembolization with epirubicin drug eluting beads to treat early and intermediate hepatocellular carcinoma [abstract]. *Hepatology* 2009;50(4 Suppl 1):A-1767.

17. Sangro B, Cianni R, Ezziddin S, et al. Predictors of survival following radioembolization using 90Y-labeled resin microspheres in unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): results from a European multi-center evaluation. [abstract] *Hepatology* 2009;50(4 Suppl 1):A-1712.
18. Hilgard P, Antoch G, El Fouly AH, et al. Radioembolization with Y-90 glass microspheres in advanced hepatocellular carcinoma: safety, response and survival in a european cohort of 108 patients. [abstract] *Hepatology* 2009;50(4 Suppl 1):A-1680.
19. Kulik L, Riaz A, Lewandowski R, et al. Radioembolization with Yttrium-90 for hepatocellular carcinoma: who benefits? Analysis of a 291 patient cohort. [abstract] *Hepatology* 2009;50(4 Suppl 1):A-1670.
20. Park JW, Kong SY, Lee NO, et al. Cell-dependent response of BMS-582664 (Brivanib) in hepatocellular carcinoma cells: gene expression profiling study. [abstract] *Hepatology* 2009;50(4 Suppl 1):A-1668.
21. Finn RS, Park JW, Kang YK, et al. Time-to-progression analysis of second-line treatment with brivanib in patients with unresectable, locally advanced, or metastatic hepatocellular carcinoma. [abstract] *Hepatology* 2009;50(4 Suppl 1):A-1683.
22. Yau T, Chen PJ, Curtis CM, et al. Phase I study of pazopanib (paz) in hepatocellular carcinoma: determination of mtd and evaluation of clinical activity, pharmacokinetics (pk), and pharmacodynamic (pd) changes in dynamic contrast enhanced MRI (DCE-MRI). [abstract] *Hepatology* 2009;50(4 Suppl 1):A-1774.
23. Saeki I, Terai S, Fujisawa K, et al. Bortezomib specifically inhibits the proliferation of hepatocellular carcinoma. [abstract] *Hepatology* 2009;50(4 Suppl 1):A-1793.
24. Torimura T, Ueno T, Iwamoto H, et al. Mechanisms of antiangiogenic effect of VEGF Trap (alibercept) for hepatocellular carcinoma in mice. [abstract] *Hepatology* 2009;50(4 Suppl 1):A-1794.