



# REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

[www.elsevier.es/rgmx](http://www.elsevier.es/rgmx)



## HÍGADO

# Actualidades en cáncer de hígado

J. F. Sánchez-Ávila

*Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"*

Recibido el 9 de junio de 2016; aceptado el 1 de julio de 2016

## Introducción

El carcinoma hepatocelular (HCC) es la tercera causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial, con un estimado de 700,000 muertes por año.<sup>1</sup> El principal factor de riesgo asociado con su desarrollo es la presencia de cirrosis hepática, principalmente las relacionadas con hepatitis virales C y B, y más recientemente a la creciente epidemia de esteatohepatitis no alcohólica. Menos del 46% de los casos de HCC son diagnosticados en etapas tempranas, por lo que la mayoría de los sujetos no pueden recibir terapias potencialmente curativas.

En este documento abordaremos algunos de los trabajos presentados en los últimos foros internacionales relacionados con escrutinio y vigilancia, sistemas pronósticos de supervivencia y potencial efecto de las nuevas terapias contra el virus de la hepatitis C (VHC) con los agentes antivirales de acción directa (AAD) en pacientes con HCC.

## Escrutinio y vigilancia

El ultrasonido (US) de hígado cada 6 meses es el método recomendado para escrutinio y vigilancia en HCC.<sup>2</sup> Su uso logra detectar HCC de tamaño pequeño; sin embargo, la

sensibilidad es variable. Así, en manos expertas, el US identifica a los pacientes con HCC con una sensibilidad del 80% en tanto que el global es cercana al 65%.<sup>2,3</sup> Se han propuesto modelos predictores de riesgo para el desarrollo de HCC, la mayoría en poblaciones específicas, pero aún no están listos para su uso generalizado.

Addissie BD y cols.<sup>4</sup> presentaron la validación de uno de estos sistemas de predicción, denominado GALAD, en un centro de tercer nivel de Estados Unidos y lo compararon contra US. El modelo incluye dos variables demográficas (edad y sexo) y tres biomarcadores (alfafetoproteína, des-gamma carboxiprotrombina [DCP] y la fracción L3% de alfafetoproteína [AFP-L3%]) con la siguiente fórmula:  $-10.08 + 1.67 \times (\text{sexo} [1 \text{ hombre}, 0 \text{ mujer}] + 0.09 \times [\text{edad}] + 0.04 \times [\text{AFP-L3\%}] + 2.34 \times \log [\text{AFP}] + 1.33 \times \log [\text{DCP}])$ . Incluyeron 137 pacientes con cirrosis: 71 sin HCC y 65 con HCC. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo con el sistema de estadiaje de la clínica de cáncer hepático de Barcelona (BCLC, por sus siglas en inglés). El 42% contaban con estadio temprano o muy temprano, 43% estadio intermedio y 15% estadio avanzado o terminal. Globalmente, el área bajo la curva con el punto de corte de  $-0.48$  fue del 0.96 con sensibilidad (S) y especificidad (E) del 91 y 87%. En pacientes en estadios temprano o muy temprano, el sistema GALAD mostró S y E de 95 y 75%,

respectivamente, con un punto de corte de  $-1.70$ . En comparación, la S y E del US en cualquier estadio fueron de 80 y 79%, y disminuyó a 74 y 79% en los casos con estadio temprano o muy temprano. Con lo anterior, los autores, concluyen que el sistema GALAD tiene un mejor desempeño en la predicción de HCC que el uso de los biomarcadores aislados y tiene S y E superiores a las del US. Lo anterior hace atractivo a este sistema predictivo de escrutinio; sin embargo, requiere de validación prospectiva y evaluación costo-eficacia en cada medio antes de su aplicación de manera rutinaria.

## Esquemas pronósticos de mortalidad en HCC

Actualmente, el sistema estándar de estadiaje en HCC es el BCLC; sin embargo, hay gran variabilidad en términos de supervivencia global (OS) entre los diferentes estadios. Esto puede deberse a que en el BCLC se emplea la escala de Child-Pugh, que incluye variables subjetivas como encefalopatía o ascitis. Algunos autores han propuesto al modelo denominado "ALBI grade" como un sistema más objetivo de la reserva hepática en pacientes con HCC. Pinato y cols.<sup>5</sup> evaluaron la capacidad pronóstica del sistema ALBI para la supervivencia en los diferentes estadios de BCLC. Realizaron un estudio con 2,543 pacientes reclutados en siete centros en Europa, América y Asia. El diagnóstico de HCC se basó en los criterios de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL). Incluyeron variables clinicopatológicas, demográficas y el estadio de Child-Pugh. El ALBI grade se calculó con la siguiente fórmula:  $(\log_{10} \text{bilirrubina} \times 0.66 + [\text{albúmina} \times -0.085])$ . Todas las variables fueron evaluadas para la predicción de la OS, tanto en análisis univariado como multivariado. La distribución del estadio de HCC fue: Temprano (A) en 587 pacientes (23%), intermedio (B) en 1,535 (60%) y avanzado (C) en 421 (17%). Los tratamientos primarios respectivos para HCC incluyeron: Resección, quimioembolización (TACE) o sofenib. La mediana de la OS fue de 56 meses (estadio A), 36 meses (Estadio B) y 9.6 meses (Estadio C). El ALBI grade pretratamiento estratificó el pronóstico de manera significativa entre los diferentes estadios de BCLC ( $p < 0.001$ ). El análisis clinicopatológico en un subgrupo de pacientes con BCLC-B ( $n = 686$ ) mostró que un puntaje alto de ALBI grande se correlaciona con trombocitopenia ( $p < 0.001$ ), tiempo de protrombina prolongado ( $p < 0.001$ ) y anemia ( $p < 0.001$ ), lo que fortalece la asociación con un fenotipo más agresivo de la enfermedad. Con este estudio de validación, los autores concluyen que el ALBI es un sistema predictor útil de supervivencia y que refina la capacidad pronóstica del BCLC, por lo que podría considerarse su empleo para la estratificación de OS en la práctica e investigación clínica.<sup>5</sup> El sistema ALBI está siendo evaluado por varios grupos de investigación incorporándolo al sistema BCLC, en combinación con otros modelos pronósticos y en subgrupos terapéuticos específicos de HCC.

## Efecto de los nuevos agentes antivirales directos (AAD) contra el VHC en carcinoma hepatocelular

El tratamiento de la infección crónica por VHC ha evolucionado rápidamente, con tasas de respuesta viral sostenida (RVS) del 95 al 97% en pacientes con cirrosis hepática compensada y superiores al 85% en aquellos con hepatopatía avanzada con

las diferentes combinaciones de AAD.<sup>6</sup> Diversos estudios de seguimiento han demostrado que la RVS con regímenes basados en interferón (IFN) disminuye, pero no elimina, el riesgo de desarrollar HCC, por lo que todos los cirróticos aun con RVS deben continuar en programa de vigilancia con US cada 6 meses.<sup>2,6</sup>

La obtención de la RVS con los nuevos AAD en los sujetos con HCC es un tema aún en investigación. Buonfiglioli y cols.<sup>7</sup> analizaron una cohorte de 344 pacientes cirróticos por VHC, sin coinfección por VIH, tratados con diferentes esquemas de AAD, y evaluaron si la erradicación del VHC afecta el desarrollo de HCC. La aparición de HCC fue determinada por ultrasonografía con contraste y resonancia magnética (IRM)/tomografía computada (TC) durante los 6 meses de seguimiento postratamiento. La edad promedio fue 63 años (29-85), el 60% hombres. El 69% contaban con genotipo 1 y el 55% fueron falla a PegIFN/Riba. El 17% (59 sujetos) tenían historia de HCC tratados con TACE y/o ablación por radiofrecuencia y ninguno contaba con enfermedad neoplásica pretratamiento con AAD (IRM/TC). La RVS fue del 89%. Durante las 24 semanas postratamiento, se detectó HCC en 26 pacientes (7.6%), siendo mayor en aquellos con historia de HCC 17/59 (29%). Entre los cirróticos sin historia de HCC, se detectó HCC en nueve casos (3.2%). Por lo tanto, en esta cohorte de pacientes se observó una alta tasa de recurrencia de HCC post-RVS con AAD en un tiempo relativamente corto de seguimiento (24 semanas). Los autores sugieren un monitoreo muy estrecho tras del tratamiento y dejan abierta la investigación del significado biológico de estos hallazgos. En ese mismo mes, el grupo de Barcelona<sup>8</sup> publicó un extenso artículo que describe una inesperada alta recurrencia de HCC (27.6%) en 58 pacientes con HCC asociado con VHC, en los que se había obtenido respuesta completa tras una terapia curativa, sin evidencia de enfermedad neoplásica activa antes de ser tratados con AAD. La RVS de semana 12 por protocolo se obtuvo en 39/40 (97.5%); el resto se encontraba en tratamiento, había terminado o aún no llegaba a las 12 semanas de seguimiento. El periodo de seguimiento fue de 5.7 meses. En ese momento, 55 pacientes estaban vivos, tres habían fallecido y 16 desarrollaron recurrencia radiológica tumoral. El tiempo promedio de inicio de AAD y recurrencia del HCC fue de 3.5 meses. Como explicación posible a los hallazgos, los autores proponen que la supresión viral abrupta lograda con los AAD se acompaña, entre otras cosas, por cambios en la respuesta inmunológica de una disminución de las vías de señalización inflamatorias, entre las que se encuentra una regulación negativa en el hígado de los IFN tipo I y III, sus receptores y de los genes estimulados por IFN (ISG), lo que podría tener un impacto negativo en el control inmune del cáncer. Los datos encontrados deben ser tomados con precaución y requieren de una evaluación cuidadosa a gran escala para confirmar o refutar esta inesperada asociación.

## Financiamiento

Ninguno.

## Conflicto de intereses

No existe ningún conflicto de interés relacionado con la presente publicación.

## Referencias

1. Singal AG, El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma from epidemiology to prevention: Translating knowledge into practice. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:2140-51.
2. 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.
3. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2016;150:835-53.
4. Addissie BD, Yang JD, Ward M, et al. Validation of the GALAD score for prediction of hepatocellular carcinoma at a US tertiary referral center and comparison of its performance to liver ultrasound. [abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S1041.
5. Pinato DJ, Sharma R, Yen C, et al. The ALBI GRADE provides objective hepatic reserve phenotyping across each BCLC stage of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016;64(2 suppl):S196.
6. AASLD/IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Available at: <http://www.hcvguidelines.org/full-report-view>. Acceso 08/jun/2016.
7. Buonfiglioli F, Conti F, Andreone P, et al. Development of hepatocellular carcinoma in HCV cirrhotic patients treated with direct acting antivirals. *J Hepatol* 2016;64(2 suppl):S215.
8. Reig M, Mariño Z, Perelló C, et al. Unexpected early tumor recurrence in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma undergoing interferon-free therapy: A note of caution. *J Hepatol* 2016 Apr 12. pii: S0168-8278(16)30113-1. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.008.