

HEPATOCARCINOMA AVANZADO: ¿QUÉ HAY MÁS ALLÁ DEL SORAFENIB?

ADVANCED HEPATOCELLULAR CARCINOMA: WHAT IS THERE BEYOND SORAFENIB?

M.J. Blanco-Rodríguez, C. Cepero-León, I. Pavón-Guerrero, J.C. Aguilar-Martínez, N. Navarrete-Vega,
A. Ruiz-Guinaldo, J. López-Cepero Andrada

Hospital de Jerez de la Frontera. Cádiz.

Resumen

El hepatocarcinoma (CHC) es la segunda causa de muerte por cáncer a nivel mundial y la octava en España. La historia natural del CHC es muy variable, siendo su principal factor de riesgo la cirrosis hepática y el BCLC el sistema más estandarizado actualmente para su estadiaje y tratamiento. El diagnóstico de un paciente con CHC avanzado puede presentarse por recurrencias de estadios más precoces o por deficiencias en los programas de cribado. El sistema BCLC ofrece diferentes opciones de tratamiento para estadios más precoces del CHC; sin embargo, en estadios más avanzados disponemos aún de pocas opciones de tratamiento y hay cuestiones sin resolver. El sorafenib, un inhibidor multiquinasa, es el único tratamiento aceptado para el CHC avanzado siendo muchas las líneas de investigación y moléculas en estudio para el tratamiento de pacientes que no responden al mismo. En esta revisión intentaremos hacer un repaso de todas estas cuestiones.

Palabras clave: hepatocarcinoma avanzado, cribado, sorafenib.

Abstract

Hepatocarcinoma (HCC) is the second cause of cancer death worldwide and the eighth in Spain. The natural history of HCC is highly variable, with the main risk factor being cirrhosis and BCLC, the most standardized system for staging and treatment. The diagnosis of a patient with advanced HCC may be due to recurrences of earlier stages or deficiencies in screening programs. The BCLC system offers different treatment options for earlier CHC stages; however in more advanced stages we still have few treatment options and there are unresolved issues. Sorafenib, a multikinase inhibitor, is the only treatment accepted for advanced HCC with many lines of research and molecules under study for the treatment of patients who do not respond to sorafenib. In this review we will try to review all these issues.

Keywords: advanced hepatocellular carcinoma, screening, sorafenib.

Introducción

La mortalidad del hepatocarcinoma (CHC) se estima en 700.000 fallecimientos al año a nivel mundial, siendo la segunda causa de muerte por cáncer. Su incidencia es mayor en varones, no sólo influido por factores epidemiológicos sino también probablemente por un efecto trófico androgénico¹. La incidencia en España es de 17/100.000 habitantes en hombres y 6,5/100.000 para mujeres. El CHC es la octava causa de muerte por cáncer en España².

CORRESPONDENCIA

María José Blanco Rodríguez
Hospital de Jerez de la Frontera
C/ Circunvalación, s/n - 11407 Jerez de la Frontera (Cádiz)
majoblaro@hotmail.com

Fecha de envío: 05/09/2017
Fecha de aceptación: 18/10/2017

La historia natural del CHC es muy variable siendo su principal factor de riesgo la cirrosis hepática; aún así, el 10% de los pacientes que tiene un hepatocarcinoma presentan una fibrosis leve. En algunos casos este tumor presenta un largo periodo de tiempo en fase de subclínica hasta que aparece como una masa solitaria detectable en ecografía y otras veces debuta como múltiples nódulos con tasas de crecimiento variables¹.

La clasificación BCLC es el sistema más estandarizado actualmente para el estadiaje y el tratamiento del hepatocarcinoma, teniendo en cuenta información acerca del tumor, de la función hepática y de las condiciones generales del paciente; con estos parámetros proporciona unas recomendaciones de tratamiento. En los estadios iniciales y más precoces ofrece recomendaciones de tratamiento estandarizadas. En los estadios más avanzados son pocas las opciones de tratamiento y aún existe incertidumbre acerca de la mejor alternativa terapéutica. El hepatocarcinoma avanzado corresponde con el estadio C del BCLC, y se caracteriza por ser un CHC con invasión vascular y/o afectación extrahepática y un performance status 1-2. El estadio D del BCLC corresponde a paciente con diagnóstico de hepatocarcinoma sobre hígado con cirrosis hepática con una función hepática C de Child-Pugh, o bien pacientes con mejor función hepática pero un performance status 3-4³.

En este punto nos preguntaríamos, ¿cómo llegamos a estadios avanzados? (Figura 1).

HEPATOCARCINOMA AVANZADO: QUÉ HAY MÁS ALLÁ DEL SORAFENIB



Figura 1 Esquema de los escenarios clínicos que llevan a diagnosticar a pacientes con hepatocarcinoma avanzado.

Aunque actualmente disponemos de tratamientos altamente efectivos para el control inicial del CHC, no están exentos de posibles recurrencias. En el caso de los estadios más precoces, como es el estadio 0 o A según la clasificación BCLC, los tratamientos alcanzan períodos libres de enfermedad a los cinco años hasta del 70%. Sin embargo, en el caso de la resección, se constata recurrencia entre el 40% y el 100% a los cinco años, en el caso del trasplante el 20% a los cuatro años y en el caso de la ablación hasta el 70% a los cinco años. La probabilidad de sufrir una recurrencia está influenciada por las características del tumor, los datos anatomopatológicos o la técnica a empleada⁴⁻⁵.

En el caso del estadio B del BCLC, el tratamiento alcanza una mediana supervivencia de 20 meses, consiguiendo sólo una respuesta parcial o completa en el 15-55% de los pacientes¹⁻².

El diagnóstico tardío del CHC puede deberse a la falta del cribado adecuado. El CHC es un tumor que tiene una fase prolongada subclínica y cumple las características para estar dentro de un programa de cribado; es una enfermedad altamente frecuente, con una elevada morbimortalidad, sabemos cuáles son los factores de riesgo y la población diana y tenemos unas herramientas fáciles para su detección. Sólo un 30% de los pacientes que se diagnostican fuera del programa de cribado pueden optar a tratamientos curativos¹. Actualmente las guías clínicas proponen como programa de cribado la realización de ecografías cada seis meses⁶.

Un estudio de Rodríguez de Lope pone de manifiesto las deficiencias en los programas de cribado. Se trata de un registro de pacientes diagnosticados de CHC en 73 centros españoles, entre 2014 y 2015, que incluyó un total 686 CHC, de los cuales se diagnosticaron fuera del programa de cribado el 53%. Las causas más frecuentes de diagnóstico fuera de los programas de cribados fue la ausencia de conocimiento del diagnóstico de hepatopatía y en segundo lugar la falta de adherencia al cribado.

Al comparar los pacientes incluidos en el seno de programas de cribado con los diagnosticados fuera de estos, se observó que el tamaño del nódulo principal era significativamente menor (28,6 vs. 53,3 mm, $p < 0,001$), el estadio BCLC más frecuentemente precoz (0/A/B/C/D: 16,7/54,3/18,3/6,4,5 frente a 5,8/32,6/20,5/23,9/17,3% $p < 0,001$) y la primera opción de tratamiento con más frecuencia tenía una opción radical (resección, ablación percutánea y trasplante hepático) (53,5 frente a 31,5% $p < 0,001$) respectivamente⁷.

Viendo que no es una excepción la presentación al diagnóstico del CHC en estadio avanzado, repasamos el arsenal terapéutico del que disponemos, así como las cuestiones aún no del todo consensuadas (Figura 2).

HEPATOCARCINOMA AVANZADO: QUÉ HAY MÁS ALLÁ DEL SORAFENIB

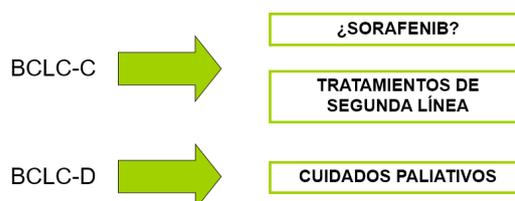


Figura 2 Esquema de tratamiento de pacientes con hepatocarcinoma avanzado.

Como decíamos previamente, el sistema BCLC ofrece unas recomendaciones de tratamiento perfectamente estandarizadas en estadios más precoces del hepatocarcinoma; sin embargo, en estadios avanzados se dispone de poco arsenal terapéutico. Para el estadio C del BCLC el fármaco autorizado y consensuado es el sorafenib, un inhibidor multiquinasa, que actúa en las vías de señalización de la hepatocarcinogénesis y fue tras el estudio SHARP, publicado en *New England Of Medicine* en 2008, donde se evidencia su eficacia y seguridad. Se trata de un estudio en fase III, controlado con placebo, randomizado, que incluyó un total de 602 pacientes y donde se objetivó como los pacientes tratados con sorafenib presentaban un aumento de la supervivencia casi de tres meses (10,7 vs. 7,9 meses, $p < 0,001$). Del mismo modo evidenció diferencias en la progresión radiológica (5,5 vs. 2,8 meses, $p < 0,001$) y no hubo diferencias en la progresión sintomática ($p < 0,77$)⁸.

Sin embargo, el empleo del sorafenib ofrece ciertas dudas, la fundamental se refiere a la actitud a seguir si se produce la progresión radiológica durante el tratamiento. Muestra de ello es un estudio de Wada *et al.*, en el que se analizaron 86 pacientes que presentaron progresión radiológica tras tratamiento con sorafenib; 47 de ellos continuaron el tratamiento a pesar de la progresión radiológica y 39 pacientes realizaron una segunda línea de tratamiento. Se pudo comprobar cómo la supervivencia libre de progresión en el grupo que continuaba sorafenib era mejor, 2,6 meses, frente a 1,4 meses en el grupo que discontinuó el tratamiento con sorafenib ($p < 0,01$)⁹. En cuanto a la supervivencia global también se comprobó cómo los pacientes que continuaban tratamiento con sorafenib presentaban una mediana de supervivencia mayor, de 12,9 meses, frente a 4,5 meses en los pacientes que discontinuaron el tratamiento ($p < 0,01$). En el análisis multivariante continuar tratamiento con sorafenib fue un factor predictor independiente de supervivencia⁹.

En contrapartida Nakano *et al.* en un estudio de diseño similar concluyen lo contrario. Estudian una cohorte de 141 pacientes, que también progresaron radiológicamente a pesar del tratamiento con sorafenib y posteriormente 58 pacientes continuaron tratamiento, 70 recibieron otro tipo de tratamiento y 13 pacientes no recibían tratamiento. Cuando se valoró la supervivencia, la cohorte que había recibido otro tratamiento presentaba una mediana de supervivencia mayor de 12,2 meses, frente a 6,1 meses de aquellos pacientes que continuaron tratamiento con sorafenib ($p < 0,001$)¹⁰.

Algunos estudios ponen de manifiesto que la supervivencia se ve influenciada por el patrón de progresión. Y en este sentido la Dra. Reig, estudia y publica en *Hepatology* en el 2013, la correlación entre la progresión tumoral y el patrón de progresión con respecto a la supervivencia global. Comprueba como aquellos hepatocarcinomas que progresan con invasión vascular o con lesiones extrahepáticas tienen una supervivencia peor que cuando la progresión se produce a nivel intrahepático¹¹. Según el esquema de progresión se propone una sub-clasificación del BCLC, de tal manera que los pacientes que progresan a partir de estadios C con nuevas lesiones extrahepáticas e invasión vascular, lo clasifica en BCLCp-C2 y aquellos pacientes que progresan con nuevas lesiones intrahepáticas los clasifica como BCLCp-C1. Cuando compara ambos subgrupos, aquellos que presentan lesiones a nivel

extrahepático o invasión vascular presentan peor supervivencia con respecto al otro subgrupo¹¹.

Otras moléculas han sido investigadas como posibles tratamientos de segunda línea, para aquellos pacientes que progresan después del tratamiento con sorafenib. Son muchas las causas que pueden contribuir en la aparición de hepatocarcinoma y también muchas las dianas terapéuticas sobre las que podemos actuar¹². Son varias las moléculas que se han estudiado, que principalmente inhiben las vías de señalización implicadas en la hepatocarcinogénesis; es el caso de brivanib, everolimus, ramucirumab sin que ninguno hubiera demostrado aumento de la supervivencia en pacientes tratados con sorafenib y que presentarían progresión radiológica¹³⁻¹⁵.

El regorafenib es un inhibidor multiquinasa, que actúa sobre dianas de la angiogénesis y la oncogénesis y es una molécula empleada también para el cáncer de colon y para los tumores GIST. Su posología es cíclica cada cuatro semanas, recibiendo el paciente tres semanas con una dosis de 160 mg/día y una semana sin él. Los efectos secundarios son similares al sorafenib; el síndrome mano-pie, diarrea, náusea, hipertensión. En 2013 se presenta un estudio en fase II sobre el empleo de regorafenib en aquellos pacientes que presentaban progresión radiológica durante el tratamiento con sorafenib. Fue una cohorte de 36 pacientes y en este estudio se comprueba una mediana de supervivencia de 13,8 meses en los pacientes que recibieron regorafenib. A partir de este estudio se valora esta molécula como una posible segunda línea de tratamiento¹⁶.

Recientemente en *The Lancet* en 2017 se ha publicado el estudio RESORCE, en el que se emplea el regorafenib para pacientes con carcinoma hepatocelular que progresan tras tratamiento con sorafenib. Es un estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo, de 567 pacientes, un grupo reciben regorafenib a las dosis mencionadas anteriormente y el otro recibe placebo. En este estudio se comprueba como hay un aumento de la supervivencia en los pacientes tratados con regorafenib (10,6 vs. 7,8 meses, $p < 0,001$). El tiempo libre de progresión también era más favorable para los pacientes que recibían regorafenib (3,1 vs. 1,5 meses)¹⁷. A partir de este estudio se recomienda y está autorizado por uso compasivo actualmente el empleo de regorafenib para aquellos que progresan radiológicamente a pesar del tratamiento con sorafenib.

Las técnicas radiológicas pueden tener un papel por definir en el tratamiento del CHC avanzado. La radioembolización es una técnica percutánea, transarterial, que consiste en la administración de microesferas tratadas con Itrio-90, utilizada para tumores no reseables a nivel hepático y en el caso del hepatocarcinoma se emplea cuando hay una afectación bilobular o una masa de gran tamaño en candidato subóptimo a quimioembolización o para aquellos casos que presentan infiltración portal. Son muchos los estudios realizados para definir el papel beneficioso o no de la radioembolización en el tratamiento del hepatocarcinoma. En una revisión reciente de la Cochrane, cuyo objetivo fue determinar los beneficios y la seguridad de la radio embolización transarterial, con microesferas de Ytrio-90, en monoterapia o en combinación con otras terapias concluye que actualmente no hay evidencias suficientes para evaluar los posibles efectos beneficiosos o

perjudiciales de la radioembolización para el tratamiento del hepatocarcinoma no reseccable¹⁹. En la actualidad es una técnica que podría emplearse dentro de ensayos clínicos.

Por último y para cerrar esta revisión sobre el manejo del CHC avanzado sería interesante repasar algunos aspectos prácticos en el tratamiento de los pacientes en el estadio D del BCLC o estadio en fase terminal del hepatocarcinoma. En este estadio estaría indicado únicamente el empleo de tratamientos sintomáticos que mejoren la calidad de vida de los pacientes. Aunque nos apoyamos en las unidades de cuidados paliativos para el tratamiento de estos pacientes, con frecuencia los propios pacientes y la familia nos solicitan que sigamos asistiéndoles y atendiéndoles en esta fase terminal de la enfermedad.

Por definición, serán pacientes sintomáticos y con frecuencia va a aparecer un deterioro clínico importante en poco tiempo. Pueden aparecer síntomas asociados a enfermedad hepática descompensada, con la aparición de hemorragia digestiva, ascitis, encefalopatía, en las que los gastroenterólogos y hepatólogos debemos ser protagonistas, así como síntomas asociados a metástasis o síndromes paraneoplásicos.

La enfermedad metastásica aparece en estadios avanzados del CHC en un 14% a 36% de los pacientes. Su localización por orden de frecuencia es pulmonar, ósea, sobre todo en las vértebras, en ganglios linfáticos y otras localizaciones también son la glándula suprarrenal, peritoneo o la piel. En estadios iniciales no está indicado hacer un estudio de extensión, pero en tumores mayores de 5 cm se recomienda realizar TAC torácico y gammagrafía ósea. Los síndromes paraneoplásicos, asociados a un mal pronóstico, dado que implica una mayor carga tumoral, pueden ser sintomáticos como la hipoglucemia, hipercalcemia, eritrocitosis, diarrea acuosa y también pueden aparecer manifestaciones en la piel, como la aparición de dermatomiositis, o porfiria cutánea, pénfigo^{1,20,21}.

El tratamiento sintomático incluye las posibles descompensaciones hepáticas, el dolor, evaluar la necesidad de apoyo psicológico, apoyo nutricional, y conocer las indicaciones de la radioterapia, aunque finalmente sea el oncólogo quien plantee esta indicación con carácter paliativo.

En cuanto al control del dolor, en los pacientes cirróticos debe evitarse el tratamiento con AINEs, dado que son fármacos que favorecen la aparición de hemorragia, ascitis resistente a diuréticos, disfunción renal. En cuanto a los inhibidores de COX-2 con un perfil de seguridad mejor en cuanto a la hemorragia digestiva y en cuanto a la disfunción renal, parece que puede aumentar los eventos cardiovasculares, por lo que no estarían recomendados. Los opioides deben emplearse con precaución en concreto la meperidina debe evitarse porque casi duplica su vida media. Podríamos usar con mayor seguridad, en pacientes con cirrosis hepática con una aceptable función, el fentanilo o la metadona. El paracetamol a dosis habituales es un fármaco seguro y los corticoides se emplean sobre todo para controlar síntomas relacionados con la compresión medular por metástasis óseas.

En cuanto al papel de la radioterapia, aunque como decíamos previamente, indicará el oncólogo, más familiarizado con este tipo de tratamiento, es importante conocer sus indicaciones. Es un tratamiento efectivo para las metástasis óseas, aunque no prolonga la supervivencia. Se emplea en caso de que existan para evitar la lesión medular y para el alivio del dolor. Se consigue el control del dolor totalmente en el 50% de los pacientes y hasta en el 90% de manera parcial. La radioterapia también puede emplearse para el alivio de los síntomas en las metástasis de ganglios linfáticos y en el caso de metástasis cerebrales, sólo en casos muy seleccionados porque estaríamos hablando de estadios ya muy avanzados.

Por último también debemos tener en consideración el soporte nutricional, ayudándonos de fármacos como el acetato de megestrol y ofrecer apoyo psicológico, tanto a la familia como a los pacientes. Las benzodiazepinas están limitadas en los pacientes cirróticos, pero de usarlas es preferible el lorazepam. Pueden aparecer otros síntomas como el prurito, el estreñimiento o las náuseas, que serán de manera habitual²².

Bibliografía

1. Pin Vieito N, Guerrero Montañes A, Delgado Blanco M. Hepatocarcinoma: estado actual. *Gaceta Médica de Galicia* 2014; 75 (4):171-181.
2. Sastre J, Díaz-Beveridge R, García-Foncillas J, et al. Clinical guidelines SEOM: hepatocellular carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2015; 17:988-995.
3. Bruix J, Reig M and Sherman M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol* 2016; 150:835-853.
4. Cho JY, Choi MS, Lee GS, et al. Clinical significance and predictive factors of early massive recurrence after radiofrequency ablation in patients with a single small hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol* 2016; 22 (4):477-486.
5. Murillo A, Artigas V, González JA, et al. Resección hepática por hepatocarcinoma: estudio comparativo entre pacientes menores y mayores de 70 años. *Cir Esp* 2013; 91(4):224-230.
6. European Association For The Study Of The Liver. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012 Apr; 56(4):908-43.
7. Rodríguez de Lope C, et al. Características clínicas del carcinoma hepatocelular en España. Comparación con el periodo 2008-2009 y análisis de las causas del diagnóstico fuera de cribado. Estudio de 686 casos en 73 centros. *Med Clin (Barc)*. 2017
8. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359:378-90.
9. Wada Y, Takami Y, Tateishi M, et al. The efficacy of continued sorafenib treatment after radiologic confirmation of progressive disease in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Plos One* 2016; Jan 8;11(1).

10. Nakano M, Tanaka M, Kuromatsu R, et al. Alternative treatments in advanced hepatocellular carcinoma patients with progressive disease after sorafenib treatment: a prospective multicenter cohort study. *Oncotarget* 2016; Sep 27;7(39):64400-64409.
11. Reig M, Rimola J, Torres F, et al. Postprogression survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: rationale for second-line trial design. *Hepatology* 2013 Dec; 58(6):2023-31.
12. Dutta R, Mahato R. Recent advances in hepatocellular carcinoma Therapy. *Pharmacol Ther* 2017 May;173:106-117
13. Llovet JM, Decaens T, Raoul JL, et al. Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed: results from the randomized phase III BRISK-PS study. *J Clin Oncol*. 2013 Oct 1;31(28):3509-16.
14. Zhu AX, Kudo M, Assenat E, et al. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA* 2014 Jul 2;312(1):57-67.
15. Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015 Jul;16(7):859-7.
16. Bruix J, Tak WY, Gasbarrini A, et al. Regorafenib as second-line therapy for intermediate or advanced hepatocellular carcinoma: Multicentre, open-label, phase II safety study. *Eur J Can* 2013; 49: 3412-3419.
17. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017 Jan 7;389(10064):56-66.
18. González M, Echenagusía M. Tumores hepáticos. Radioembolización en el hepatocarcinoma. *Radiología* 2014; 56: 1740.
19. Abdel-Rahaman OM. Yttrium-90 microsphere radioembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma (Review). *Cochrane Library* 2016
20. Chang P E, Ong WC, Lui HF. Epidemiology and prognosis of paraneoplastic syndromes in hepatocellular carcinoma. *ISRN Oncol* 2013 Dec 11;2013:684026.
21. Natsuizaka M, Omura T, Akaike T, et al. Clinical features of hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastases. *J Gastroenterol Hepatol* 2005 Nov; 20(11):1781-7.
22. Kumar M, Panda D. Role of supportive care for terminal stage hepatocellular carcinoma. *J Clin Exp Hepatol* 2014; 4 (53);S130-S139.