



## HÍGADO

# Actualidades en cáncer de hígado

M. S. González-Huezo

Centro Médico ISSEMyM

Recibido el 14 de mayo de 2017; aceptado el 8 de junio de 2017

A continuación se comentarán tres temas relevantes sobre el carcinoma hepatocelular (CHC) que fueron presentados recientemente: CHC en pacientes tratados para hepatitis C, aspectos relacionados con esteatohepatitis no alcohólica y nuevos tratamientos para el CHC.

### Uso de antivirales de acción directa (AAD) y carcinoma hepatocelular en hepatitis C

**Recurrencia.** En 2016 el grupo de Barcelona publicó una recurrencia del CHC en 16 de 58 pacientes (27%) que fueron tratados con AAD para la infección por el VHC, lo cual se tomó como una señal de alerta.<sup>1</sup> En el reciente congreso europeo para el estudio del hígado, el mismo grupo presentó de manera oral sus resultados actualizados con 77 pacientes, todos con respuesta completa al tratamiento del CHC y sin evidencia de nódulos no característicos previo al tratamiento antiviral; los autores observaron recurrencia en 21 (27.3%) en un seguimiento a 8 meses y refirieron un patrón de recurrencia más agresivo y con rápido crecimiento.<sup>2</sup> Un grupo multicéntrico europeo con 56 pacientes también documentó una recurrencia elevada: 19% a 1 año y 44% a 2 años.<sup>3</sup> Por el contrario, varios grupos con mayor población estudiada presentaron sus resultados. El grupo italiano

RESIST-HCV,<sup>4</sup> en 185 pacientes con cirrosis compensada y respuesta completa al CHC que fueron sometidos a diferentes esquemas de AAD, con vigilancia de 9.9 meses, la tasa cruda de recurrencia fue de 24/185 (13%) y a 6 y 12 meses de 7.9% y 16.3%, respectivamente, por lo que concluyen que esta asociación no incrementa el riesgo de recurrencia. En un estudio retrospectivo, el grupo de UCLA<sup>5</sup> analizó a 178 pacientes en lista de espera para trasplante por CHC y VHC con respuesta completa a terapias locorregionales y uso de AAD comparados con los que no recibieron AAD y no observó diferencia en la recurrencia: 45% y 49% respectivamente. Finalmente, Waziry y colaboradores, de Australia,<sup>6</sup> realizaron una revisión sistemática, meta-análisis y meta-regresión de 41 estudios con 13,875 pacientes para determinar la frecuencia de desarrollo de CHC *de novo* y recurrencia en VHC tratados con IFN/Riba (interferon pegilado/ribavirina) comparado con AAD; incluyeron 26 estudios para análisis de CHC *de novo* (IFN = 17, AAD = 9) y 15 para recurrencia (IFN = 7, AAD = 8) con periodos de vigilancia de 5.5 vs. 1 año y 5 vs. 1.3 años, respectivamente. Cuando ajustaron para el tiempo de vigilancia y la edad, no encontraron diferencia en el riesgo de recurrencia entre los que recibieron AAD vs. los que recibieron IFN. Este mismo grupo y el grupo de Bélgica<sup>7</sup> identificaron características basales asociadas con mayor

Correspondencia de Autor: Av. Baja Velocidad 284, Col. San Jerónimo Chicahualco, Metepec, Estado de México, México. C. P. 52140. Teléfono: (722) 275-6300, exts. 2160 y 2129. Correo electrónico: saraigh69@yahoo.com (M. S. González-Huezo)

recurrencia en el grupo de AAD; incluyen efecto de cohorte (vigilancia acortada), mayor edad y mayor frecuencia de F4 en el grupo de AAD en comparación con pacientes que recibieron esquemas basados en interferón.<sup>6,7</sup>

Desarrollo de CHC *de novo*. El mismo meta-análisis australiano<sup>6</sup> comparó el riesgo de desarrollo de CHC en pacientes tratados con AAD vs. los tratados con IFN/Riba que lograron respuesta virológica sostenida (RVS) y no encontró un mayor riesgo para su desarrollo en el grupo que recibió AAD. Un grupo chino<sup>8</sup> evaluó de manera prospectiva a 330 individuos con respuesta viral sostenida (RVS), 165 tratados con AAD y 165 con IFN/Riba, que fueron pareados para variables como edad, género, genotipo y estatus de cirrosis y fueron vigilados por una media de 14 meses ( $r = 5-35$ ); no encontró diferencia en la frecuencia de desarrollo del CHC ( $p = 0.26$ ) y determinó que el principal factor de riesgo asociado con la ocurrencia de CHC fue la presencia o ausencia de RVS. El grupo italiano RESIST-HCV<sup>9</sup> evaluó el riesgo de desarrollo de CHC en 3,447 pacientes que recibieron AAD y fueron vigilados por una media de 34.2 semanas ( $r = 8-72$ ): 26 de 1,752 individuos con RVS presentaron CHC (1.48%), mientras que 10 de 249 que no alcanzaron RVS desarrollaron CHC (4%) ( $p = 0.0089$ ). Cuando se estratificó de acuerdo con gravedad de la enfermedad hepática, el desarrollo del CHC fue más frecuente a mayor gravedad de la enfermedad hepática, como a continuación se detalla: hepatitis crónica 0.13%, Child-Pugh A 1.69% y Child-Pugh B 4.37% ( $p < 0.001$ ). El grupo francés ANRS CO12 CirVir<sup>10</sup> identificó de manera prospectiva otros factores de riesgo para el desarrollo de CHC, además de la falta de RVS, en una cohorte de 179 pacientes con cirrosis que desarrollaron CHC de una muestra de 1,253 vigilados en un seguimiento medio de 54.2 meses, tales como edad mayor a 50 años, historia de consumo de alcohol, cuenta de plaquetas menor de 150,000 mm y alfa fetoproteína y GGT elevadas. El grupo del Reino Unido<sup>11</sup> reconoció como factores de riesgo, además de la edad y la plaquetopenia: estadio de Child-Pugh B/C, genotipo 3, tratamiento previo y mayor puntaje de Fibroscan en 862 pacientes tratados. Con base en estos hallazgos podríamos inferir que el riesgo de CHC en este grupo de pacientes parece estar determinado por la gravedad de la enfermedad hepática y la respuesta o no al régimen de tratamiento administrado.

## CHC y enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA)

Continúa presentándose evidencia de la transición temporal hacia el alza del CHC secundario a hígado graso no alcohólico y la disparidad racial asociada, con predominio en hispanos y afroamericanos.<sup>12</sup> Un cartel distinguido del grupo de El-Serag y presentado en la DDW 2017 evalúa el riesgo absoluto de desarrollar CHC en una cohorte retrospectiva de 237,683 individuos con enfermedad por hígado graso no alcohólico que fueron pareados con 237,683 individuos sanos, todos del hospital de veteranos de los Estados Unidos en el lapso de 2004 a 2008.<sup>13</sup> Los individuos con hígado graso no alcohólico fueron más frecuentemente hispanos (4.8% vs. 3.3%), obesos (48.9% vs. 33.4%), con diabetes (26.8% vs. 20.1%), hipertensos (70.7% vs. 57.2%), con dislipidemia (69.6% vs. 55.5%) y diagnóstico de cirrosis (0.5% vs. 0.2%)

que los controles. Con un seguimiento a 9.1 años, hubo 469 CHC en HGNA y 54 en los controles. El riesgo de desarrollar CHC en pacientes con HGNA fue 6.7 veces mayor que en los controles. Si bien el riesgo de desarrollar CHC fue sustancialmente más alto en individuos con cirrosis ( $n = 223$ , 42.6%), la mayoría de los casos se presentó en individuos con HGNA sin cirrosis ( $n = 300$ , 57.4%). El grupo de la Universidad de Stanford<sup>14</sup> investigó retrospectivamente si la presencia de factores metabólicos modificaba el riesgo de CHC en 3,503 pacientes con cirrosis por VHC; 62% eran hombres con edad promedio de 54 años y hubo 261 CHC en la cohorte. Los pacientes con CHC fueron más frecuentemente diabéticos (41% vs. 26%,  $p < 0.001$ ), hipertensos (56% vs. 40%,  $p < 0.001$ ), con síndrome metabólico según criterios del ATP III (22 vs. 13%,  $p < 0.001$ ) y también tuvieron enfermedad hepática más avanzada, con Child-Pugh B/C (74% vs. 54%,  $p < 0.001$ ). La incidencia de CHC se incrementó con el número de factores de riesgo metabólico ( $p = 0.006$ ) e índice de masa corporal elevado ( $p = 0.046$ ). Los pacientes hispanos con síndrome metabólico tuvieron una incidencia de CHC incrementada cuando fueron comparados con los no hispanos (26% vs. 14%,  $p = 0.028$ ). Finalmente, un grupo japonés presentó un interesante trabajo en forma de cartel en la DDW 2017<sup>15</sup> en el que evalúa las características clínicas y bioquímicas de 80 CHC surgidos en pacientes con diabetes sin otra patología agregada y correlaciona los hallazgos de 2,083 individuos con diabetes sometidos a ultrasonido abdominal. Los autores encontraron que en pacientes de la tercera edad ( $> 65$  años) con un índice de Fib-4 elevado ( $\geq 4$ ), el CHC estuvo presente en 5% comparado con 0.2% en el grupo control y 1.7% en pacientes de la tercera edad solamente. Por lo anterior concluyen que los pacientes diabéticos añosos con Fib-4 elevado deben ser sometidos a vigilancia para CHC.

## Nuevos fármacos

Después de más de una década sin ninguna novedad en terapia sistémica, en abril del 2017 la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el uso de regorafenib en individuos con CHC avanzado con progresión o intolerancia a sorafenib. El regorafenib es un potente inhibidor multicinasas de administración oral aprobado para su administración en cáncer colorrectal metastásico y tumores del estroma gastrointestinal. El estudio pivote RESORCE, publicado ya en extenso en Lancet,<sup>16</sup> incluye a 573 individuos con cirrosis Child-Pugh A (379 regorafenib/194 placebo) y su objetivo principal es la supervivencia global. La supervivencia para el grupo de regorafenib fue de 10.6 meses vs. 7.8 para el grupo placebo ( $p < 0.0001$ ), 100% del grupo con regorafenib experimentó eventos adversos vs. 93% del grupo placebo y sus características fueron muy similares a las presentadas con sorafenib. Si bien estos hallazgos traducen una mejora marginal, ya se cuenta con otra opción de tratamiento aprobada para este subgrupo de pacientes. Por otro lado, en cuanto a inmunoterapia, en el congreso europeo para el estudio del hígado se presentaron los resultados preliminares del estudio CheckMate 040 con nivolumab,<sup>17</sup> un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado inhibidor del receptor de muerte celular programada-1 (PD-1) aprobado para emplearse en melanoma avanzado, cáncer pulmonar de células no pequeñas y carcinoma

renal de células claras. Se incluyeron 145 pacientes intolerantes ( $n = 12$ ) o con progresión ( $n = 132$ ) a sorafenib. Se observó una supervivencia global de 16.7 meses y la supervivencia a 12 meses fue de 59.9%; 16.6% presentó eventos adversos grado 3/4. Se concluye que nivolumab demuestra respuesta durable en este grupo de pacientes.

## Conclusiones

El uso de AAD no parece incrementar la incidencia de CHC, aunque debe considerarse que este grupo de pacientes presenta una enfermedad hepática más avanzada, lo que puede condicionar un mayor riesgo; otro factor determinante es la presencia o ausencia de RVS. En recurrencia, la información es contradictoria; los factores de riesgo metabólico *per se* pueden incrementar el riesgo de CHC en individuos con hepatitis C y queda por definir si los pacientes diabéticos con alto riesgo ( $> 65$  años,  $\text{Fib-4} > 4$ ) deberán ser vigilados. Finalmente, un nuevo fármaco sistémico ha sido aprobado para CHC avanzado, aunque vale la pena esperar resultados de estudios en curso con inmunoterapia.

## Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este estudio.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de interés para la realización de este trabajo.

## Referencias

1. Reig M, Mariño Z, Perelló C, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol* 2016;65:719-26.
2. Reig M, Mariño Z, Perelló C, et al. Tumour recurrence after interferon-free treatment for hepatitis C in patients with previously treated hepatocellular carcinoma discloses a more aggressive pattern and faster tumor growth [abstract]. *J Hepatol* 2017;66:S20 (PS-031).
3. Kolly P, Waidmann O, Vermeheren J, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence after direct antiviral agent treatment: a European multicentric study [abstract]. *J Hepatol* 2017;66:S621 (SAT-080).
4. Cabibbo G, Cacciola I, Cannavo MR, et al. Risk of hepatocellular carcinoma recurrence in hepatitis C cirrhotic patients treated with direct acting antivirals [abstract]. *J Hepatol* 2017;66:S218 (THU-096).
5. Huang AC, Mehta N, Dodge JL, et al. Direct-acting antivirals for hepatitis C do not increase the risk of hepatocellular carcinoma recurrence after locoregional therapy for liver transplant wait-list dropout [abstract]. *J Hepatol* 2017;66:S97 (LBP-508).
6. Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, et al. No evidence for higher risk of hepatocellular carcinoma occurrence or recurrence following direct-acting antiviral HCV therapy: a systematic review, meta-analyses, and meta-regression [abstract]. *J Hepatol* 2017;66:S12 (PS-160).
7. Bielen R, Moreno C, Van Vlierberghe H, et al. The risk of early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C infected patients treated with direct acting antivirals with and without pegylated interferon: a Belgian experience [abstract]. *J Hepatol* 2017;66:S23-24 (SAT-086).
8. Ji D, Wang C, Shao Q, et al. No increase in the occurrence rate of hepatocellular carcinoma in Chinese treated by direct-acting antivirals compared to interferon after eradication of hepatitis C virus: a long-term follow-up [abstract]. *J Hepatol* 2017;66:S23 (PS-037).
9. Calvaruso V, Cabibbo G, Cacciola I, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus related liver disease treated with direct-acting antivirals [abstract]. *J Hepatol* 2017;66:S23-24 (PS-038).
10. Audureau E, Bourcier V, Layese R, et al. Identifying residual risk of hepatocellular carcinoma following hepatitis C eradication in compensated cirrhosis: decision-tree and random forest models developed in the French multicenter prospective ANRS C012 CirVir cohort [abstract]. *J Hepatol* 2017;66:S21 (PS-034).
11. Innes H, Barclay ST, Hayes PC, et al. Among cirrhotic patients with a hepatitis C sustained viral response, the risk of de-novo hepatocellular carcinoma relates to baseline factors and not the use of direct acting antivirals: results from nationwide cohort [abstract]. *J Hepatol* 2017;66:S22-23 (PS-35).
12. Kim NG, Nguyen P, Ladenheim, M et al. Temporal trends in etiology of liver disease, tumor characteristics, and long-term survival of patients with hepatocellular carcinoma (HCC): Results of a Single-Center US cohort from 1997-2016. Sesión de carteles presentada en DDW; 2017 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo 1408.
13. Kramer JR, Lin M, Feng H et al. Absolute risk of hepatocellular carcinoma in a large, geographically and ethnically diverse cohort of patients with non-alcoholic fatty liver disease. Sesión de carteles presentada en DDW; 2017 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo 1455.
14. Kutsenko A, Le A, Trinh S, et al. Metabolic risk factors increase the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis [abstract]. *J Hepatol* 2017;66:S125-6 (THU-017).
15. Ochi M, Hiraoka A, Hirooka M, et al. Proposal of high risk group for hepatocellular carcinoma in Japanese patients with diabetes mellitus: need for extensive surveillance with ultrasonography. Sesión de carteles presentada en DDW; 2017 mayo 6-9; Chicago, IL. Sa 1472.
16. Bruix J, Qin S, Merle F, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:56-66.
17. Sangro B, Yau T, Kudo M, et al. Nivolumab in sorafenib-experienced patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) with or without chronic viral hepatitis: CheckMate 040 study [abstract]. *J Hepatol* 2017;66:S34-35 (GS-010).