

Tratamiento oncológico

Chemotherapy

Luis Gonzalo Guevara Casallas, MD,¹ Jaime Holguín Rojas, MD,² Rolando Ortega Quiroz, MD.³

¹ Director de Gastroenterología-Hepatología, del Hospital Universitario San Vicente de Paul, Medellín, Colombia.

² Director de Hepatología, de la Clínica Imbanaco, Cali, Colombia.

³ Director de Hepatología, de la Clínica General del Norte, Barranquilla, Colombia.

Fecha recibido: 08-10-13

Fecha aceptado: 16-10-13

Resumen

Los esquemas de quimioterapia convencionales no han demostrado ningún beneficio en el tratamiento del paciente con carcinoma hepatocelular (CHC), las tasas de respuesta han sido muy bajas y no se ha observado ningún beneficio en la sobrevida cuando se usan agentes únicos o en combinación de quimioterapia. El advenimiento de nuevas moléculas de acción en sitios más específicos ha brindado una mejor esperanza en la sobrevida con menores efectos adversos.

Palabras clave

Quimioterapia, hepatocarcinogenesis, inhibidor multiquinasa.

Abstract

Conventional chemotherapy has shown no benefit for the treatment of patients with hepatocellular carcinoma (HCC). Response rates have been very low and no survival benefits have been observed for any single agent or combination chemotherapy regime. Nevertheless, the advent of new molecules which act on specific sites has given more hope for better survival with fewer adverse effects from chemotherapy.

Keywords

Chemotherapy, Hepatocarcinogenesis, Multikinase inhibitors.

El CHC se considera un tumor quimiorresistente (1). La doxorubicina sistémica ha sido evaluada en varios estudios clínicos y las tasas de respuesta son inferiores al 10%. Las quimioterapias sistémicas usando la combinación de dos o más agentes han sido evaluadas en varios estudios: cisplatín/interferón- α /doxorubicina/fluoracilo (PIAF) frente a doxorubicina monoterapia mostró tasas de respuesta del 20,9 y 10,5%, respectivamente. La sobrevida media de PIAF y doxorubicina fue de 8,67 y 6,83 meses, respectivamente. La terapia combinada (PIAF) desarrolló más mielotoxicidad comparado con doxorubicina. En el grupo PIAF se reportó una mortalidad del 9%, como resultado de reactivación del virus de la hepatitis B y falla hepática (2).

Otro estudio controlado, aleatorizado, realizado en Asia comparó la eficacia de 5-fluoracilo, ácido folínico y oxaliplatin (FOLFOX), comparado con doxorubicina en monoterapia. Dicho estudio incluyó a 371 pacientes con cirrosis Child B-C y CHC avanzado no operable (BCLC B/C). Hubo una ligera tendencia no significativa que favorecía el grupo Folfox, con una sobrevida media de 6,4 meses frente a 4,9 meses: $P = 0,07$ (3).

Las terapias hormonales no han mostrado ningún beneficio en la sobrevida de los pacientes con CHC. El descubrimiento de receptores de estrógenos y andrógenos en CHC sugirió el uso de tamoxifén, pero los resultados no mostraron efecto benéfico en la sobrevida.

Un metaanálisis de siete estudios aleatorizados y con grupo control comparó el tamoxifén contra manejo conservador; incluyó 898 pacientes y no demostró efecto anti-tumoral ni beneficio en la sobrevida con tamoxifén (4). De manera similar se utilizaron análogos de la somatostatina, el octreotide, sin observar beneficio.

Las terapias dirigidas contra blancos moleculares han cambiado en manejo del cáncer en la última década. Recientemente, un inhibidor multiquinasa, sorafenib, ha mostrado beneficio en la sobrevida de los pacientes con CHC. El mayor conocimiento de los mecanismos moleculares en la patogénesis del CHC ha demostrado el patrón heterogéneo de la biología tumoral, el cual implica alteraciones cromosómicas, genéticas y activación de señales moleculares complejas.

No existe un mecanismo molecular patognomónico o una vía única dominante en la hepatocarcinogénesis; por lo tanto, la acción de un solo agente con un blanco molecular único no logra una respuesta completa en la terapia del CHC. La estrategia es inhibir señales moleculares en diferentes niveles de una vía principal o inhibir dos o tres vías diferentes en forma simultánea.

La hepatocarcinogénesis es un proceso complejo de múltiples pasos, donde varias señales moleculares están alteradas y conducen a un proceso biológico heterogéneo que caracteriza la enfermedad. Dentro de las vías implicadas en la progresión tumoral las más reconocidas son de tipo angiogénico y de tipo proliferativo (5).

El factor de crecimiento vascular del endotelio (VEGF) es la principal señal implicada en la angiogénesis en el CHC. Esta vía puede ser bloqueada por anticuerpos monoclonales dirigidos contra el VEGF, como el bevacizumab, o mediante la inhibición de tirosin cinasa intracelulares, por moléculas como el sorafenib, sunitinib, brivanib, linifanib, vatalinib, cediraniv. Además, existen otras vías de activación angiogénica, como la Ang2 y el FGF.

Las señales que gobiernan la producción del factor de crecimiento epidérmico (EGF) frecuentemente están sobreexpresadas en el CHC, de tal manera que dichas señales se pueden inhibir mediante anticuerpos monoclonales, como el cetuximab, o mediante moléculas que inhiban la tirosin cinasa intracelular, como erlotinib, gefitinib o lapatinib.

El factor de crecimiento de la insulina (IGF), o *insulina-like factor*, es una señal esencial para el crecimiento y desarrollo del tumor. Niveles muy altos de IGF1R e IGF-II han sido informados en el CHC, y algunos inhibidores IGF 1R se encuentran en investigación clínica.

Respecto a Ras MAPK, la activación de esta vía es dependiente de la expresión de ligandos y de la hipermetilación de promotores de supresión tumoral, la cual induce genes de transcripción de la familia de AP-1, como el c-Fos y c-Jun, que están relacionados con la proliferación y la dife-

renciación. No hay un bloqueador específico Ras/ERK/MAPK, y solo el sorafenib y el regorafenib muestran algún efecto parcial.

La vía mTOR controla la proliferación celular, el ciclo celular y la apoptosis. Varios compuestos, como rapamicina, everolimius y temsirolimus, han sido evaluados en estudios fases II y III. Otras vías moleculares están activadas en la patogénesis del CHC: la vía de la Wnt/B-catenina, JAK/STAT, TGF, Hedgehog y HGF/cMET.

Vías de señalización y factores de crecimiento que son objetivos terapéuticos en CHC:

- Ras/Raf/ MEK-ERK
- P13K/PTEN/Akt/ mTOR
- Wnt/ B-catenina
- c-MET
- Hedgehog
- Angiogenic señal
- Epidermal growth factor receptor (EGFR)
- Vascular endothelial growth factor (VEGF)
- Insulin-like growth factor
- Telomerasa
- Platelet-derived growth factor (PDGF)

También el rol potencial del oncoMIRs, relevante como objetivo molecular, que deberá confirmarse a través de investigaciones clínicas (5).

El hígado es un órgano único en la respuesta a la lesión, ya que activa simultáneamente vías regenerativas y fibrogénicas. El CHC ocurre en el contexto de estas dos respuestas divergentes, que conducen por diferentes vías a la hepatocarcinogenesis. La activación de las células estrelladas conduce a la fibrogenesis, al cambiar la composición de la matriz extracelular y proveer factores de crecimiento que promueven la angiogénesis. La fibrosis también modula la actividad de las células inflamatorias, disminuyendo la actividad de las células *T natural killer* y las células *natural killer*, lo cual reduce la vigilancia tumoral. Esto sinergiza con las señales inflamatorias, que incluyen activación de telomerasas y liberación de especies de oxígeno reactivo, que conducen al cáncer (6).

Hasta hace muy poco tiempo no existía una terapia que mostrara beneficios para los pacientes con CHC avanzado; es decir, con compromiso vascular o diseminación extrahepática y con buena función hepática (Child Pugh A). Ni la quimioterapia, ni los agentes con actividad antiandrogénicas o antiestrogénicas, ni el interferón mostraron beneficios en la sobrevida de estos pacientes.

Sorafenib, un inhibidor multiquinasa que bloquea la proliferación celular tumoral inhibiendo la vía RAF/MEk/ERk, ejerce un efecto antiangiogénico a través del bloqueo de la tirosin cinasa de VEGFR, y del PDGFR. En dos estudios controlados, el sorafenib mostró beneficio en la sobre-

vida de pacientes con enfermedad hepática avanzada y con función hepática preservada.

En un primer estudio, SHARP (Sorafenib Hepatocelular Carcinoma Assessment Randomized Protocol), placebo controlado fase III, incluyó pacientes con enfermedad avanzada y una función hepática preservada (Child-Pugh A). En este estudio, la sobrevida media se prolongó aproximadamente tres meses, comparado con el grupo placebo, $P < 0,001$.

El incremento en la sobrevida no se acompañó de una respuesta radiológica, pero sí mostró una diferencia significativa en el tiempo de la progresión de la enfermedad entre el grupo placebo y el grupo con sorafenib, que fue de 2,8 y 5,5 meses, respectivamente, con un HR (sorafenib/placebo) de 0,58 (95% CI: 0,45-0,74). Por esta razón, el concepto de ausencia radiológica de criterios de respuesta (RECIST) no significa que la terapia sea inefectiva (7).

Un segundo estudio con diseño similar al Sharp evaluó el sorafenib en pacientes asiáticos con mayor compromiso tumoral (mayor número de lesiones, metástasis extrahepáticas y mayor compromiso del estado general); en ellos, el sorafenib mostró mayor sobrevida media comparado con el placebo, 6,5 meses en el grupo sorafenib frente a 4,2 meses en el grupo placebo (HR = 0,68; CI, 0,50-0,93; $p = 0,014$) (8).

Aunque la magnitud de la sobrevida ganada puede parecer modesta, el beneficio logrado con esta terapia, medido por *hazard ratio*, es de la misma intensidad que el conseguido con terapias moleculares en otras neoplasias. Este tratamiento es la primera terapia con blancos moleculares que ha mostrado resultados favorables en CHC, y tal como sucede en otras neoplasias, se espera que en un futuro cercano nuevas moléculas o combinación de ellas mejoren la sobrevida de estos pacientes (9,10).

Sorafenib ha sido aprobado por los organismos reguladores como EMEA (European Medicines Agency) en octubre del 2007 y también fue aprobada en Estados Unidos por la Food and Drug Administration (FDA), en noviembre de 2007.

Entonces, el uso de sorafenib es recomendado como tratamiento sistémico de primera línea para pacientes con CHC y función hepática preservada (Child A) BCLC-C, que no se benefician de trasplante hepático, resección o quimioembolización TACE (11). No hay recomendación clara en pacientes Child B, aunque estudios de cohorte han mostrado un efecto benéfico similar (12). Actualmente se encuentra en estudio su potencial utilidad como adyuvancia en pacientes posresección o en combinación con quimioembolización TACE para estadios intermedios (13).

El uso adyuvante de sorafenib no aumenta la respuesta radiológica o histopatológica de la radioembolización con Ytrio 90, evaluado por criterios de RECIST, mRE-

CIST, entre otros (14). Otros medicamentos con acción antiproliferativa e inhibidores de factores de crecimiento tumoral en la terapia para los pacientes con CHC avanzado están en investigación como indicación de segunda línea en estudios fase III. La rapamicina (sirolimus), el temsirolimus y el everolimus, agentes que bloquean las señales mTOR, son los más prometedores en resultados de estudios clínicos (15).

Los inhibidores de los receptores de factores de crecimiento epidérmico (EGFR) también hacen parte aún de estudios clínicos: erlotinib, gefitinib, cetuximab y lapatinib. Bevacizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento vascular del endotelio (VEGF), ha sido estudiado en pacientes con CHC, con tasas de respuesta del 10% y un tiempo medio de progresión de 6,5 meses (16-19).

REFERENCIAS

1. Taieb J, Barbare JC, Rougier P. Medical treatments for hepatocellular carcinoma (CHC): What's next ? Ann Oncol. 2006;10:308-14.
2. Yeo W, Mok TS, Zee B, et al. A randomized phase III study of Doxorubicin vs Cisplatin/interferon alfa 2b/doxorubicin/ Fluourouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2005;97:1532-8.
3. Qin S, Bai Y, Ye S, et al. Phase III study of oxaliplatin plus 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOX 4) versus doxorubicin as palliative systemic chemotherapy in advanced HCC in Asian patients. J Clin Oncol. 2010;28:4008.
4. Barbare JC, Bouche O, Bonnetaud F, et al. Randomised controlled trial of tamoxifen in advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol. 2005;23:4338-46.
5. Roberts LR, Gores GJ. Hepatocellular carcinoma: molecular pathways and new therapeutic targets. Sem Liver Dis. 2005;25:212-25.
6. Zhang D, Friedman S. Fibrosis-dependent mechanisms of hepatocarcinogenesis. Hepatology. 2012;56:769-75.
7. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sharp investigators study group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2008;359:378-90.
8. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: A phase III randomised double blind, placebo controlled trial. Lancet Oncol. 2009;10:25-34.
9. Peck-radosavljevic M, Greten F, Lammer J, et al. Consensus on the current use of sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010;22:391-8.
10. Young H, Heo J. Sorafenib in liver cancer. Expert Opin Pharmacol. 2011;13:1059-67.
11. Forner A, Llovet J, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2012;379:1245-55.
12. EASL-EORTC. Clinical Practice Guidelines. J Hepatol. 2012;56:908-43.

13. Dofour JF. Continuous administration of Sorafenib in combination with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncologist*. 2010;15:1198-220.
14. Vouche M, Kulik L, Atassi R, et al. Radiological-pathological analysis of WHO, RECIST, EASL, mRECIST and DWI: imaging analysis from a prospective randomized trial of Y90 + sorafenib. *Hepatology*. 2013. doi: 10.1002/hep.26487.
15. Bhat M, Sonenber N, Gores G. The mTOR pathway in hepatic malignancies. *Hepatology*. 2013;58:810-8.
16. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology*. 2011;53:1020-1022.
17. Zhu A. New agents on the horizon in hepatocellular carcinoma. *Ther Adv Med Oncol*. 2013;5:41-50.
18. Villanueva A, Hernández-Gea V, Llovet J. Medical therapies for hepatocellular carcinoma: a critical view of the evidence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:32-42.
19. Finn R. Emerging targeted strategies in advanced hepatocellular carcinoma. *Sem Liver Dis*. 2013;33:511-19.