

El carcinoma hepatocelular: Némesis de los especialistas

Avances recientes en quimioterapia sistémica

Ángel E. Alsina, MD, FACS, FAASLD

Ex Director Programa de Trasplante de Hígado y Programa de Cáncer de Hígado
Tampa General Hospital, Tampa, FL
Catedrático Colaborativo, University of South Florida Morsani College of Medicine
Investigador Principal LEAP OO2 and O12 Carcinoma Hepatocelular



Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la presentación más frecuente de cáncer al hígado. Como tal, representa una carga seria a los sistemas de salud, tanto en Puerto Rico como en muchos otros lugares. Las razones principales de esta situación son su incidencia que está en aumento, su alta mortalidad, el impacto de la enfermedad grasa del hígado y la dificultad de controlar el cáncer en casos intermedios y avanzados.

De acuerdo a los registros de cáncer (State Cancer Registry y CDC's National Program of Cancer Registries Cancer Surveillance System, NPCR-CSS), la incidencia de cáncer hepático en la población de Puerto Rico es de 8.3 casos/100,000 habitantes, igual que en los Estados Unidos.¹ La cifra anual es de 388 nuevos casos (datos del periodo 2012-2016). Es importante señalar que los datos de cáncer hepático en registros como SEER, NPCR-CSS y otros combinan el CHC con otros tumores (colangiocarcinoma y otros más raros) que representan un 15% del total de los tumores. La discusión adjunta concierne al CHC.

El CHC puede ser causado por cirrosis, por estados avanzados de fibrosis, por hepatitis (B y C), por hemocromatosis o por alcohol. También se pueden encontrar casos ocultos en pacientes curados de hepatitis C con fibrosis y en personas con esteatohepatitis no alcohólica (NASH). Esta última representa una carga grande a la formación de tumores, más bien por el gran número de

casos con enfermedad grasa, no por el riesgo relativo de cáncer. Un 20% de los CHC en casos con esta enfermedad grasa se ven en pacientes sin cirrosis.

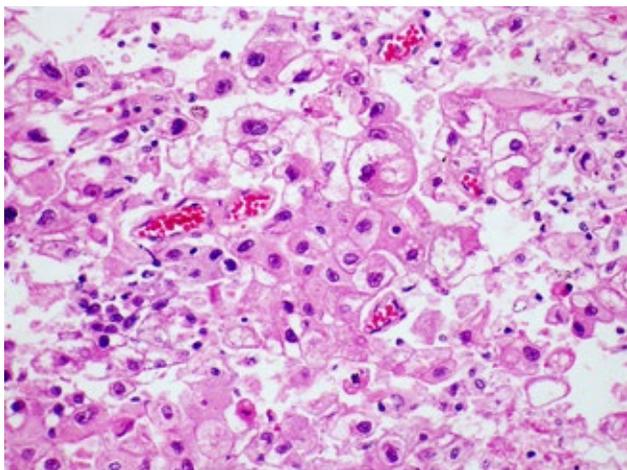
Estadios y tratamientos

Tres factores deciden el tipo de tratamiento para los distintos estadios: el tamaño del tumor, la función hepática y el estado clínico. La hipertensión portal y la invasión macrovascular contraindican la resección y los trasplantes, respectivamente.

Existe también un traslape en los tratamientos de acuerdo a los estadios. Por ejemplo, en estadio O se pueden usar los tratamientos loco-regionales tales como ablación, quimio-embolización o resecciones hepáticas. En estadios A y B pueden usarse resección, trasplante, quimio-embolización, radio-embolización y en estadio C quimio-embolización, radio-embolización y terapias sistémicas.

Abundando más en terapias sistémicas, en los últimos tres años han ocurrido grandes avances después de la aprobación en 2017 de regorafenib –como terapia de segunda línea– 10 años después de sorafenib (2007). La mayoría de las terapias son inhibidores de la tirosina quinasa (ITQ).

Más recientemente se han aprobado también los anticuerpos monoclonales contra el ligando de muerte de célula programada (PD-L1). El bloqueo de este receptor agota las células T y produce actividad antitumoral.



Histopatología de carcinoma hepatocelular metastásico (c.c. 2.0).

En 2007, se introdujo sorafenib (*Nexavar*), el primer fármaco efectivo comparado con (supervivencia de 11 meses en promedio; con tasa de respuesta general de 11%). La mayoría de las respuestas del tumor fueron parciales. En 2017, se aprobó regorafenib (*Styvarga*) como segunda línea en pacientes que progresaron con sorafenib. Esta sustancia añadió una sobrevida promedio de 10 meses luego de progresión a sorafenib.

Posteriormente se aprobó nivolumab (*Opdivo*) como segunda línea, basado en estudios de fase II, y menos de seis meses después se aprobaron otras tres drogas: lenvatinib (*Lenvima*; en 2018) de primera línea, cabozantinib (*Cabometyx*; en 2019) de segunda línea (ambos ITQ) y pembrolizumab (*Keytruda*; en 2019), también de segunda línea. Lenvatinib demostró una respuesta general de los tumores de un 40%, único en ITQ. Luego ramucirumab (*Cyramza*), bloqueador exclusivo de VEGFR2, se aprobó como segunda línea en pacientes con alfa-feto-proteína mayor de 400 ng/mL. Las drogas de segunda línea añaden en términos generales de 8 a 10 meses de sobrevida. Los dos inhibidores de punto, nivolumab y pembrolizumab, controlan cerca de un 60% de los tumores, con respuestas del tumor de cerca de un 20%.

Luego de esto se aprobaron en base a estudios de fase II algunas combinaciones de inhibidores de punto en combinación con ITQ, tales como: en noviembre de 2019 nivolumab (*Opdivo*)/ipilimumab (*Yervoy*) en noviembre de 2019 y en marzo de 2020 bevacizumab

(*Avastin*) y atezolam (*Tecentric*). Las respuestas generales del tumor son de aproximadamente un 30%. Las respuestas completas son raras en CHC. Es importante destacar que, sin un trasplante, el CHC intermedio o avanzado es incurable.

Conclusión

Los límites de toxicidad, eficacia y aplicación de estas drogas siguen siendo un reto para los oncólogos y los equipos multidisciplinarios que manejan el CHC. La función hepática se deteriora con el avance de la enfermedad y con los tratamientos loco-regionales. En la comunidad, por lo general es raro que los pacientes se parezcan a los que participan en los ensayos clínicos. Por eso mismo, demos recomendar hacer pruebas de detección en pacientes de riesgo, lo que podría ayudar a detectar y encontrar el CHC en una fase más temprana. Es importante enfocarnos en estas pruebas de detección en todos los pacientes cirróticos, incluyendo también los pacientes curados de hepatitis C con historial de fibrosis o cirrosis, y aquellos pacientes con estadios avanzados de fibrosis con esteatohepatitis grasa. Una cooperación con especialistas de centros multidisciplinarios puede resultar en mejores resultados para el CHC.²

Por todo esto; podemos afirmar que el CHC viene a ser la Némesis* de los especialistas en enfermedades del hígado.

Referencias

1. <https://statecancerprofiles.cancer.gov/quick-profiles/index.php?statername=puertorico>
2. Naugler W, Alsina AE, Frenette CT, Rossaro L, Sellers MT. Building a multidisciplinary team for management of patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):827-35.
3. The Life of Greece: The Story of Civilization. Will Durant. Simon and Schuster, New York, 1966.

* ¿Por qué mencionamos a Némesis y quién era ella? En las tragedias de Sófocles, era la diosa de la venganza, despiadada y justiciera; la divinidad, con látigo y daga, que frena las insolencias de los mortales, la vengadora del crimen y la castigadora de la arrogancia. En las tragedias griegas es la imagen de la que uno no puede escapar.³

La rehabilitación oncológica en las diferentes fases de la enfermedad



Isabel Rutzen, MD

Especialista en Medicina Física y Rehabilitación
Subespecialista en Rehabilitación Oncológica
Facultad Médica del Hospital Centro Comprensivo de Cáncer UPR

Rehabilitación en el paciente oncológico

Con todos los avances en los tratamientos contra el cáncer ha aumentado la tasa de curación y supervivencia a largo plazo de los pacientes con enfermedades oncológicas. Sin embargo, muchos de estos sobrevivientes experimentan discapacidades que persisten aun después de haber completado sus tratamientos y que interfieren con su vida diaria y la de sus familiares.

El tratamiento contra el cáncer puede producir complicaciones físicas y también emocionales como dolores musculoesqueléticos, disminución del rango de movimiento, debilidad muscular, neuropatías, linfedema, fatiga, depresión, déficit cognitivo, entre otros. Por tal razón, la rehabilitación oncológica es altamente recomendada para disminuir la discapacidad derivada de los efectos no deseados en el proceso de curación.

La rehabilitación oncológica es un área de la fisioterapia que se enfoca en mejorar el funcionamiento físico, cognitivo, emocional, social y laboral de los pacientes con cáncer, con el fin de mejorar su calidad de vida en todos los estadios de la enfermedad. Se compone e integra a un equipo multidisciplinario que establece un plan de rehabilitación individualizado de acuerdo con cada tipo de condición, con protocolos basados en evidencia.

Rehabilitación durante diferentes fases de la enfermedad

Las intervenciones de la rehabilitación oncológica se pueden clasificar en cuatro categorías generales: preventiva, restaurativa, de apoyo y paliativa.

Rehabilitación preventiva

Comienza poco después del diagnóstico de cáncer. Se puede realizar antes de las intervenciones de tratamiento, en lo que se conoce como la prehabilitación, una estrategia multimodal que tiene por objetivo incrementar la reserva funcional preoperatoria del paciente, generando una recuperación funcional mayor y una menor incidencia de complicaciones postoperatorias.

En esta etapa incluimos las intervenciones de rehabilitación que se realizan inmediatamente después de los tratamientos –como cirugía, quimioterapia o radioterapia– para mejorar el funcionamiento físico y para poder retornar a su estado funcional premórbido lo más pronto posible. En este nivel de intervención aún no hay discapacidad funcional o limitaciones, y el propósito es prevenir impedimentos.

Rehabilitación restaurativa

Durante el proceso de tratamiento contra el cáncer los pacientes tienden a desarrollar debilidad física como

resultado de efectos adversos como náuseas/vómitos, mielosupresión o neuropatías periféricas. El objetivo en esta etapa es lograr una recuperación máxima de la función en pacientes con función restante y en aquellos que ya han desarrollado alteraciones de la función o disminución de sus habilidades. Se espera que el paciente vuelva a su estado funcional premórbido sin un déficit residual significativo.

Rehabilitación de apoyo

En aquellos pacientes que han tenido progresión del cáncer y cuyas alteraciones funcionales han ido declinando, las intervenciones de rehabilitación se enfocan en aumentar la capacidad de autocuidado y la movilidad utilizando métodos eficaces de adaptación (equipos adaptivos, conservación de energía, simplificación de tareas) y en prevenir las secuelas por síndrome de descondicionamiento físico como contracturas, atrofia muscular, pérdida de fuerza y úlceras de presión.

Rehabilitación paliativa

En esta etapa, las intervenciones de rehabilitación pueden permitirles a los pacientes en la fase terminal llevar una mejor calidad de vida física, psicológica y social, respetando sus deseos. Tiene el propósito de aliviar sintomatología como dolor, dificultad respiratoria, edema, contracturas o úlceras de presión a través de modalidades terapéuticas y equipos adaptivos.

Importancia de la actividad física en el paciente de cáncer

Se han realizado varios estudios con relación a la necesidad de intervenciones de rehabilitación en pacientes con cáncer. Estos estudios demuestran una alta incidencia de impedimentos funcionales en esta población, que en la mayoría de los casos no es atendida directamente.

Un estudio identificó que hasta un 87% de los pacientes reportaba algún tipo de déficit funcional y solamente un 18% de los casos fue referido al servicio de medicina física. En muchas oportunidades, esto se debe a la falta de identificación de los impedimentos, al desconocimiento del concepto de rehabilitación en esta población o a la falta de disponibilidad de los servicios especializados.

Se ha demostrado que los ejercicios no solo mejoran la condición física, sino que también reducen la fatiga, ayudan en el manejo de la depresión, mejoran la calidad de vida, aumentan la tolerancia a las actividades diarias y aumentan la capacidad del paciente de retornar a sus labores.

Actualmente se recomienda participar de ejercicio aeróbico moderado, 30 minutos por 5 veces a la semana, ejercicios de fortalecimiento 2 veces por semana y de flexibilidad de 2 a 3 veces por semana, de no haber alguna contraindicación.

Comentario

La rehabilitación en sobrevivientes de cáncer es altamente recomendada para disminuir la discapacidad derivada de los efectos no deseados en el proceso de curación.

A través de la rehabilitación, podemos brindarles una mejor calidad de vida a los pacientes y darles la oportunidad de retornar a sus actividades del diario vivir tanto en su hogar como en la comunidad y en el trabajo. 

