

Buenas perspectivas para ampliar el arsenal terapéutico en cáncer de hígado

Se han celebrado las XV Jornadas en Investigación Traslacional y Neoplasias Digestivas, del IGTP y el ICO

JOSÉ A. RODRÍGUEZ

Barcelona

Acercar los avances más relevantes en el campo de la investigación básica al campo de la clínica es uno de los principales objetivos de las XV Jornadas "Investigación traslacional y neoplasias digestivas", organizadas conjuntamente por el Germans Trias i Pujol Research Institute (IGTP) y el Instituto Catalán de Oncología (ICO).

Una de las intervenciones más relevantes ha sido la protagonizada por Josep Maria Llovet, profesor e investigador Icrea del Grupo Barcelona Clínic Liver Cancer (BCLC) del Hospital Clínic de Barcelona, que ha hecho una puesta al día de las terapias dirigidas en hepatocarcinoma. Durante muchos años, mientras que en otros tumores se producían avances terapéuticos, los investigadores no acertaban a encontrar nuevas terapias en los tumores de hígado. Hasta que, en 2008, se publicó un artículo en *The New England Journal of Medicine* en el que se daba cuenta de que el fármaco sorafenib (Nexavar, de Bayer) lograba una supervivencia global de más de 10 meses, por los 7,9 meses del grupo de placebo.

Una importante novedad, como destacó Josep Maria Llovet, "pero, tras ese estudio, se han realizado 18 ensayos clínicos que han fracasado". Hasta que recientemente se ha comunicado que un ensayo fase 3 muestra que lenvatinib (Lenvima, de Eisai) no es inferior a sorafenib en pacientes con carcinoma hepatocelular irresecable en cuanto a supervivencia general. A la espera de los resultados más detallados, que se presentarán en el próximo congreso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), que se celebrará entre el 2 y el 6 de junio, Llovet señaló que los pacientes que seguro que se beneficiarán de este fármaco son "el 10-15 por ciento que no toleran sorafenib".

Otra de las grandes novedades que se han producido en cáncer de hígado son los buenos resultados comunicados el año pasado con regorafenib en segunda línea. Es la primera vez que un fármaco muestra eficacia en los pacientes que han progresado tras sorafenib en un estudio fase 3. "Aumenta tres meses la supervivencia, por lo que ahora se está planteando un tratamiento secuencial, con sorafenib en primera línea y regorafenib en aquellos pacientes que progresen", destacó Llovet.

Ajuicio de este experto, los dos citados avances son muy relevantes ya que "el de hígado era prácticamente el único tumor sólido para el que disponíamos de un solo fármaco".

Pero el arsenal terapéutico podría aumentar en los próximos años. Llovet



Oriol Casanovas, del ProCURE; Albert Abad, co-director de las Jornadas; Eva Martínez-Balibrea, del ProCURE; Josep Maria Llovet, investigador Icrea del Clínic.

RESISTENCIAS

Otro de los temas clave que se han abordado durante las jornadas ha sido el de la necesidad de **revertir las resistencias** en los tratamientos antitumorales. Como señaló Oriol Casanovas, director del **Programa Contra la Resistencia Terapéutica del Cáncer (ProCURE)**, del Instituto Catalán de Oncología, "en los pacientes con metástasis, en los que la enfermedad está diseminada, el problema de las resistencias es más frecuente". Este experto comentó que en los tumores neuroendocrinos de páncreas, la resistencia a los tratamientos antiangiogénicos es menos frecuente, pero tiene características singulares. "Estos tumores son indolentes, de progresión lenta, y se produce mucha vascularización. El beneficio de los antiangiogénicos es bueno, pero se detiene de forma repentina, porque aparecen resistencias, y los tumores progresan. Estamos trabajando para entender los mecanismos implicados y saber qué hacer en segunda línea", señaló. En cuanto al uso de la **inmunoterapia para combatir las resistencias en cáncer**, "puede ser muy positiva porque toca mecanismos de acción diferentes. La perspectiva sería emplearla como terapia combinada con otros tratamientos en primera línea para **modular las resistencias**. Aunque, seguramente, no las impedirá".

destacó que se ha realizado un estudio fase 2 con nivolumab (Opdivo, de Bristol-Myers Squibb) "con 260 pacientes y que ha arrojado buenos resultados. Ahora ya se cerrado un fase 3 en el que se compara este fármaco con sorafenib y se está a la espera de ver cómo funciona".

En el tratamiento en primera línea, este experto destacó que se ha iniciado un "ambicioso" ensayo clínico con lenvatinib más pembrolizumab (Keytruda, de Merck), un anticuerpo monoclonal dirigido contra la proteína de superficie PD-1 que ya está aprobado en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico.

Otros retos en cáncer de hígado

A pesar de las buenas noticias y perspectivas en el ámbito del cáncer de hígado, Llovet puso el énfasis en que hay importantes retos en los que avanzar. "Uno de los más importantes es el del tratamiento adyuvante después de la resección o la ablación", comentó. Gracias a los programas de cribaje se detectan tumores de hígado en fases más iniciales que hace unos años. Esto permite que se puedan aplicar tratamientos potencialmente curativos como la resección, el trasplante o la ablación por radiofrecuencia. "En concreto, gracias a la resección y la radiofrecuencia, los pacientes logran vivir 5 años más —comentó Llovet—. Así que dan muy buenos resultados. El problema es que, pasado ese

tiempo, se produce una recidiva en el 50-70 de los casos, y no tenemos ningún tratamiento adyuvante para prevenirla". Precisamente, sorafenib se testó como posible tratamiento adyuvante, a la vista de sus buenos resultados en primera línea en patología avanzada. "Hicimos un estudio con 1.200 pacientes pero los resultados fueron muy desilusionantes", añadió Llovet.

Dificultades en cáncer de hígado

Llovet también desgranó cuáles son las principales causas que explican que sea tan complicado desarrollar nuevas terapias contra esta patología. "Se trata de un tumor con muchas etiologías, porque puede estar provocado por el virus de la hepatitis C, el alcohol, la diabetes, la obesidad..." Otro factor muy relevante es que ninguna de las seis principales mutaciones genéticas en cáncer de hígado es susceptible de recibir un tratamiento farmacológico.

Además, enfatizó Llovet, no hay que olvidar que cuando se habla de cáncer de hígado también hay que hablar de cirrosis. "Prácticamente el 90 por ciento de los pacientes presentan una cirrosis de base", agregó. En este sentido, se han testado fármacos como sunitinib (Sutent, de Pfizer), que ya está aprobado en cáncer de riñón, y que también muestra un potente efecto antitumoral en cáncer de hígado, pero que, en cambio, deteriora la cirrosis.