



PROGRESOS EN HEPATOLOGÍA

Pronóstico genómico en el carcinoma hepatocelular

Clara Alsinet^a y Augusto Villanueva^{a,b,*}

^a *Laboratori de Recerca Translacional d'Oncologia Hepàtica, Grupo BCLC, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, España. Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Barcelona, España*

^b *Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España*

Recibido el 29 de septiembre de 2011; aceptado el 9 de octubre de 2011

Disponible en Internet el 16 de diciembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Cáncer hepático;
Biomarcador;
Firma genética;
REMARK

KEYWORDS

Liver cancer;
Biomarker;
Gene signature;
REMARK

Resumen Existe un interés creciente por el carcinoma hepatocelular (CHC) debido a su elevada mortalidad y aumento en su incidencia. A diferencia de otros cánceres, el CHC surge mayoritariamente en el contexto de daño hepático crónico, complicando tanto el manejo clínico como la estimación de su pronóstico. Actualmente la clasificación BCLC proporciona una guía eficiente para el manejo de estos pacientes. Sin embargo, sería útil poder identificar preoperatoriamente los pacientes con mayor riesgo de recurrencia después de la resección, o aquellos que se beneficiarían del trasplante hepático excediendo los Criterios de Milán. El avance en técnicas genómicas de alta densidad, aplicables a tejido parafinado, ha favorecido el desarrollo de múltiples firmas genéticas y otros biomarcadores con fines pronósticos. Ninguno de estos biomarcadores, basados en el transcriptoma, micro-RNAs o metiloma, son utilizados en la práctica clínica, aunque es previsible que en el futuro puedan complementar la capacidad pronóstica que proporcionan las variables clínico-patológicas.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Genomic prognostic markers in hepatocellular carcinoma

Abstract Recently, interest in hepatocellular carcinoma (HCC) has grown due to its high mortality and increased incidence. Unlike other malignancies, HCC mainly arises in the context of chronic liver injury, complicating its management and the prediction of prognosis. The Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging classification currently offers an efficient decision-making guide in these patients. However, preoperative identification of patients with a higher risk of recurrence after resection and of those who could benefit from liver transplantation despite not meeting the Milan criteria would be useful. New high-throughput genomic technologies that can be applied to paraffin-embedded tissue have facilitated the identification of gene

Abreviaturas: BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer classification; FDA, Food and drug administration; HR, hazard ratio; TACE, Transarterial chemoembolization.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: augusto.villanueva@ciberehd.org (A. Villanueva).

signatures and other biomarkers able to predict prognosis in HCC patients. None of these biomarkers, based on transcriptome, microRNAs or metilome, has been incorporated into clinical practice, although in future they may be able to complement the prognostic value of clinical and pathologic variables.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el cáncer hepático primario más frecuente. Además, es el tumor que ha experimentado mayor crecimiento en términos de mortalidad en los EEUU en las últimas dos décadas¹. Las áreas geográficas que concentran mayor incidencia se localizan en el África subsahariana y en Asia, particularmente en China y Mongolia². Esta elevada incidencia se asocia a elevadas tasas de infección por el virus de la hepatitis B y exposición al carcinógeno aflatoxina B1. A diferencia de la mayoría de tumores sólidos, más del 80% de los pacientes con CHC presentan lesión hepática subyacente, principalmente cirrosis o hepatitis crónica. En EE.UU. y Europa occidental, la infección por el virus de la hepatitis C es el principal factor etiológico para el desarrollo de CHC. Diferentes estimaciones sugieren que la esteatohepatitis no alcohólica, enfermedad asociada a la obesidad y al síndrome metabólico, tendrá un papel etiológico muy relevante en las próximas décadas³.

A pesar de la recomendación de implementar programas de cribado^{4,5}, la mayoría de los pacientes con CHC se siguen diagnosticando en estadios intermedio/avanzado según la clasificación del grupo *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC)⁶. Esto imposibilita la aplicación de terapias potencialmente curativas (por ejemplo, resección, trasplante o ablación tumoral percutánea) y se traduce en un reducido pronóstico vital. Recientemente, el ensayo clínico en fase 3 con el inhibidor multiquinasa sorafenib demostró un incremento significativo en la supervivencia en pacientes con CHC en estadio avanzado⁷. Su aprobación por parte de la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency marcó un hito, ya que es el primer fármaco sistémico aprobado para esta indicación. El impacto de este estudio fue doble: por un lado estableció un nuevo tratamiento estándar para los pacientes en estadio avanzado; y por otro sirvió para afianzar el diseño racional de fármacos, concepto que prima el conocimiento de la patogenia molecular del cáncer como base para el desarrollo de nuevos fármacos⁸.

En 2001 se publicó el primer borrador del Proyecto Genoma Humano⁹. Este ambicioso estudio perseguía obtener la secuencia nucleotídica completa del ADN humano, y supuso el inicio de una nueva era en la investigación biomédica. Esta nueva etapa se caracteriza, entre otros, por un modelo de obtención de datos genómicos basado en tecnologías de alta densidad (por ejemplo, *microarrays*). Estas plataformas permiten conocer los niveles de expresión génica, la secuencia de nucleótidos o los cambios epigenéticos de forma simultánea en decenas de miles de genes que, en ocasiones, pueden llegar a abarcar el genoma completo del individuo. Su aplicación en medicina translacional ha significado el desarrollo de firmas genéticas que caracterizan un determinado fenotipo. En el CHC se han descrito numerosas firmas genéticas con potencial

impacto pronóstico, pero hasta la fecha ninguna ha sido incorporada en las guías de práctica clínica. Esta revisión analizará el estado actual de los marcadores pronósticos genómicos en el CHC, y proporcionará algunas claves para su futura implementación en el manejo de estos pacientes.

Evaluación pronóstica en el carcinoma hepatocelular

En general, un sistema ideal de estadificación debería proporcionar información pronóstica, permitir una óptima asignación terapéutica y facilitar la homogeneización de criterios de inclusión en protocolos de investigación. De manera singular con respecto a otros tumores, en la mayoría de pacientes con CHC coexisten 2 enfermedades potencialmente letales: cáncer y cirrosis. Ello obliga a que cualquier algoritmo pronóstico en CHC deba contener variables que capten información referente al grado de disfunción hepatocelular. Existen diferentes sistemas pronósticos en el CHC, que incluyen variables relacionadas con la carga tumoral, la disfunción hepática y la sintomatología¹⁰. Un estudio comparativo demostró que el sistema BCLC, que clasifica a los pacientes en 5 estadios, presentaba la mayor capacidad discriminativa pronóstica en pacientes con CHC en países occidentales¹¹. Actualmente, este algoritmo diagnóstico y terapéutico ha sido adoptado por el Ministerio de Sanidad como guía de práctica clínica¹².

Según el algoritmo BCLC, las terapias con intención curativa (por ejemplo, resección, trasplante y ablación percutánea) se reservan a pacientes en estadios iniciales (BCLC 0-A), obteniendo supervivencias a los 5 años en torno al 70%¹³. La resección está indicada en pacientes con tumores únicos y ausencia de hipertensión portal clínicamente significativa. La recurrencia tumoral es un factor limitante ya que alcanza el 70% a los 5 años. Existen 2 patrones de recurrencia en el CHC. Uno es debido a la presencia de metástasis no detectadas tras la resección del tumor principal (recurrencia temprana) y otro relacionado con el desarrollo de un nuevo tumor metacrónico en el contexto de la cirrosis hepática (recurrencia tardía). Se ha establecido un criterio temporal arbitrario de 2 años tras la resección para diferenciarlas, y existen diferentes variables clínico-patológicas que orientan hacia el desarrollo de una u otra¹⁴. De todas formas, el criterio de clonalidad que permitiría diferenciarlas de forma inequívoca no se aplica en la práctica clínica. No obstante, la distinción entre ambos tipos de recurrencia no tiene fines exclusivamente académicos. Es muy probable que la aplicación de terapias personalizadas exija conocer con precisión la naturaleza de la recurrencia, ya que la patogenia molecular responsable de cada una puede ser diferente. Numerosos estudios han evaluado las variables clinicopatológicas que determinan el riesgo de recurrencia tumoral (tabla 1)¹⁴⁻²². Como

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3288342>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3288342>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)