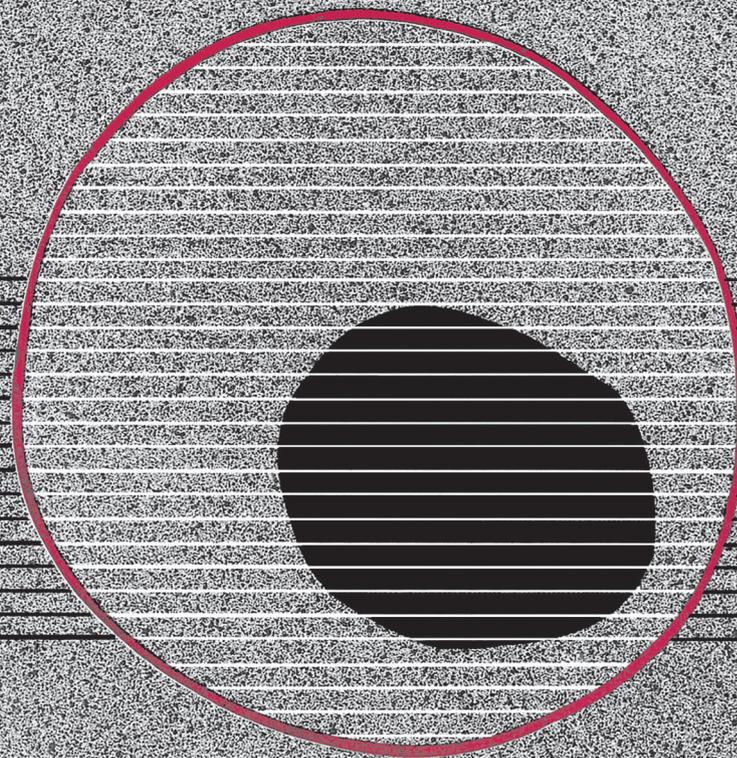


revisiones en

CANCER

CÁNCER DE HÍGADO

VOL. 28, NÚM. 3, 2014



revisiones en

CANCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Prof. E. Aranda (Córdoba)	Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)	Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)	Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)	Prof. A. Matilla (Málaga)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)	Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)	Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Prof. J. Estapé (Barcelona)	Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)	Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)	Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Prof. M. González Barón (Madrid)	Dr. A. Subías (Barcelona)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)	Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)	Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)	Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)	Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)	Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)	

© Copyright 2014. ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.
Depósito Legal: M-19548-1987.

ARÁN EDICIONES, S.L.

28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com

Departamento de Editorial: Telf. 91 782 00 35 - e-mail: edita@grupoaran.com

<http://www.grupoaran.com>



revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 28

NÚM. 3

Epidemiología e historia natural del cáncer de hígado M. Rodríguez Perálvarez, M. de la Mata	97
Tratamiento médico del hepatocarcinoma avanzado D. Gutiérrez, I. Juez	104
Líneas de investigación en hepatocarcinoma B. García Paredes, J. Sastre Valera	111
Tratamiento médico del cáncer extrahepático de vías biliares J.C. Cámara	121
Indicaciones actuales del trasplante hepático en el hepatocarcinoma J. Santoyo Santoyo, J.L. Fernández-Aguilar, B. Sánchez-Pérez, J.A. Pérez-Daga, F.J. León Díaz	128

revisiones en

CANCER

SUMMARY

VOL. 28

No. 3

Epidemiology and natural history of liver cancer M. Rodríguez Perálvarez, M. de la Mata	97
Medical treatment for advanced hepatocellular carcinoma D. Gutiérrez, I. Juez	104
Lines of research in hepatocellular carcinoma B. García Paredes, J. Sastre Valera	111
Medical treatment of biliary tract cancer J.C. Cámara	121
Current indications of liver transplantation for hepatocellular carcinoma J. Santoyo Santoyo, J.L. Fernández-Aguilar, B. Sánchez-Pérez, J.A. Pérez-Daga, F.J. León Díaz	128

Epidemiología e historia natural del cáncer de hígado

M. RODRÍGUEZ PERÁLVAREZ, M. DE LA MATA

Unidad de Gestión de Aparato Digestivo. Sección de Hepatología y Trasplante Hepático. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Córdoba. CIBERehd

RESUMEN

El cáncer de hígado es el quinto tumor más frecuente en varones y el séptimo en mujeres, con una tasa de mortalidad muy elevada. El hepatocarcinoma es el tumor hepático primario más frecuente y suele afectar a pacientes con hepatopatía crónica avanzada. Cualquier factor etiológico capaz de inducir cirrosis aumenta el riesgo de hepatocarcinoma, pero los virus de la hepatitis B y C, junto con la esteatohepatitis no alcohólica, parecen ser los factores de riesgo de mayor relevancia en el momento actual. Su fisiopatología se caracteriza por una sucesión de eventos moleculares que van confiriendo agresividad biológica: inflamación crónica, fibrosis, mutación de oncogenes y genes supresores de tumor, proliferación, angiogénesis, transición epitelio-mesénquima, microinvasión vascular y diseminación a distancia. El diagnóstico precoz es determinante para poder aplicar tratamientos curativos por lo que el cumplimiento de las estrategias de cribado en población de riesgo debe ser una prioridad.

PALABRAS CLAVE: Hepatocarcinoma. Epidemiología. Historia natural. Cirrosis.

ABSTRACT

The liver cancer is the fifth most common malignancy among men and the seventh most common malignancy among women worldwide. Hepatocellular carcinoma is the leading primary liver cancer which usually occurs in patients with underlying cirrhosis. All causes of liver cirrhosis are able to promote hepatocellular carcinoma, but among them, hepatitis B and C viruses and non-alcoholic fatty liver disease, are the most relevant risk factors for tumour development. Hepatocellular carcinoma occurs within a chronic inflammatory environment in which a succession of molecular events confers an aggressive behavior to the tumour: mutations in oncogenes and tumor suppressor genes, uncontrolled proliferation, angiogenesis, epithelial to mesenchymal transition, microvascular invasion and metastases. Early diagnosis is central in order to improve prognosis and to apply a curative treatment, and thus the identification of high risk population and the adherence to the screening programs should be encouraged.

KEY WORDS: Hepatocellular carcinoma. Epidemiology. Natural history. Cirrhosis.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es, junto con las enfermedades cardiovasculares, la principal causa de muerte en países industrializados. Las estrategias de cribado poblacional para tumores seleccionados, así como la mejora en las técnicas diagnósticas y el progreso en nuevas terapias, han permitido que la mortalidad por cáncer haya descendido en Estados Unidos un 20 % desde su pico en 1991 (215 por 100.000 habitantes) hasta 2009 (173 por 100.000 habitantes) (1). Esta tendencia favorable está propiciada por un descenso en las tasas de mortalidad de los cuatro

cánceres más frecuentes (pulmón, colon, mama y próstata). Sin embargo, el cáncer de hígado es una excepción ya que su mortalidad continúa aumentando año a año. Según la *International Agency for Cancer Research* el cáncer de hígado es el quinto tumor más frecuente en hombres (7,9 % del total) y el séptimo tumor más frecuente en mujeres (6,5 % del total) a nivel mundial. En los Estados Unidos se esperan, para el año 2014, 33.190 nuevos casos de cáncer de hígado, y 23.000 pacientes morirán por esta patología (1). La presente revisión se centra en la epidemiología y la historia natural del hepatocarcinoma, que es el tumor primario hepático más frecuente.

EPIDEMIOLOGÍA DEL HEPATOCARCINOMA

La epidemiología del hepatocarcinoma está estrechamente ligada a la epidemiología de la cirrosis y los virus de la hepatitis B y C (2). Es entre 2 y 4 veces más frecuente en hombres y suele aparecer entre los 50 y 70 años. Al igual que los virus de la hepatitis B y C, más del 80 % de los casos aparecen en África subsahariana y Sudeste asiático, donde la tasa de incidencia es superior a 20 casos por 100.000 habitantes/año. Los países situados al sur de Europa, entre los que se incluye España, tienen una incidencia intermedia (10-20 casos por 100.000 habitantes/año), mientras que Norteamérica, Sudamérica, el Norte de Europa y Oceanía muestran una incidencia baja (< 5 casos por 100.000 habitantes/año). Sin embargo, es posible que este mapa geográfico del hepatocarcinoma pueda cambiar en las próximas décadas ya que se espera un aumento de los casos asociados a cirrosis por esteatohepatitis no alcohólica y obesidad (3,4), cuya prevalencia se ha disparado en la población infantil de países industrializados (5).

FACTORES DE RIESGO DEL HEPATOCARCINOMA

La cirrosis hepática de cualquier etiología es el factor de riesgo principal para el desarrollo del hepatocarcinoma, que a su vez es la causa más importante de mortalidad en pacientes con cirrosis. Sin embargo, aunque la cirrosis se encuentra en el 80 % a 90 % de los casos de hepatocarcinoma, la variante histológica fibrolamelar aparece típicamente en pacientes jóvenes con hígado sano (6), y se han descrito múltiples casos de hepatocarcinoma asociado a hepatitis crónica por virus de la hepatitis B sin cirrosis, sobre todo en población asiática. A continuación se discuten los principales factores de riesgo y la evidencia disponible en cuanto a su fuerza de asociación con la aparición de hepatocarcinoma (Tabla I).

TABLA I
FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO
DE HEPATOCARCINOMA

<i>Causas relacionadas con cirrosis hepática</i>	<i>Factores contribuyentes</i>
Hepatitis virales B y C	Tabaco
Alcohol	Alcohol
Esteatohepatitis no alcohólica	Aflatoxinas
Hemocromatosis	Obesidad
Enfermedad de Wilson	Diabetes mellitus
Déficit de alfa-1-antitripsina	
Cirrosis biliar primaria	
Hepatitis autoinmune	
Colangitis esclerosante primaria	
Cirrosis criptogénica	

HEPATITIS C

El virus de la hepatitis C es el principal factor de riesgo de hepatocarcinoma (7). Se estima que el 2 % de la población mundial está infectada por el virus de la hepatitis C, el cual es capaz de inducir fibrosis hepática y cirrosis. El riesgo de hepatocarcinoma en pacientes con hepatitis crónica C se incrementa con el estadio de fibrosis y es máxima en pacientes con cirrosis avanzada. Se estima una tasa anual de desarrollo de hepatocarcinoma del 1 %-4 %, siendo el riesgo acumulado de hepatocarcinoma a los 30 años de la infección de entre 15 % y 35 % (8). El riesgo de hepatocarcinoma es mayor en pacientes con viremia de cualquier cuantía y disminuye cuando el tratamiento antiviral consigue una respuesta viral sostenida. El genotipo 1b es el más frecuente en Europa y Norteamérica y parece ser el más oncogénico, con un riesgo relativo de 1,78 con respecto a los demás genotipos (9). La coinfección con VIH acelera la progresión a cirrosis pero los escasos estudios retrospectivos disponibles no muestran un claro aumento en el riesgo de hepatocarcinoma.

HEPATITIS B

La infección crónica por el virus de la hepatitis B multiplica el riesgo acumulado de padecer hepatocarcinoma entre 15 y 20 veces. La tasa de incidencia estimada de hepatocarcinoma en pacientes con hepatitis B es de 0,2 por 100 personas/año en pacientes con antígeno de superficie positivo y transaminasas persistentemente normales, de 0,6 por 100 personas/año para aquellos con infección crónica pero sin cirrosis, y de 3,7 por 100 personas/año para pacientes con cirrosis por virus B (10). En la inmensa mayoría de los casos de hepatocarcinoma por virus de la hepatitis B existe cirrosis subyacente (70-90 %) (11). La elevada replicación viral medida mediante los niveles de ADN viral o por la positividad del antígeno e del virus aumenta hasta 60 veces el riesgo de hepatocarcinoma (12). Algunas mutaciones en el gen promotor del core (T1762 y A1764) se han asociado con riesgo elevado de este tumor (13), mientras que otras mutaciones que afectan a la región precore (G1896A) parecen disminuir este riesgo (14). Se espera que en las próximas décadas el hepatocarcinoma por virus de la hepatitis B se reduzca a casos anecdóticos en nuestro medio, ya que los programas de vacunación poblacional están demostrando ser sumamente eficaces y se dispone de fármacos antivirales potentes y con elevada barrera genética que son capaces de negatizar el virus en la mayoría de los pacientes.

ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA Y OBESIDAD

La obesidad ha sido etiquetada como la pandemia del siglo XXI en los países desarrollados (15). Diversos

estudios han demostrado que la obesidad es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de hepatocarcinoma (16). Debido a su prevalencia, diversos estudios epidemiológicos sugieren que la contribución de la obesidad al desarrollo de hepatocarcinoma es mayor que la de otros factores etiológicos como los virus de la hepatitis B y C. Sin embargo, el riesgo real de la obesidad para el desarrollo de hepatocarcinoma parece encontrarse asociado al síndrome metabólico. Es en estos pacientes en los que aparece esteatosis, esteatohepatitis y finalmente cirrosis hepática. De nuevo la diabetes tipo 2 y la resistencia a la insulina juegan un papel fundamental. En este contexto se desarrolla un estado proinflamatorio crónico caracterizado por la producción de citoquinas y adipocinas que activan vías prooncogénicas como la vía AMPK-TORC1 y que finalmente generan inestabilidad genética, mutaciones y hepatocarcinoma (4). Se han ensayado diversas actuaciones terapéuticas para interrumpir este ciclo y prevenir la aparición de cirrosis y hepatocarcinoma en estos pacientes. El uso de metformina mejora la resistencia a la insulina y ha demostrado un efecto protector (17). Por otro lado, los inhibidores de mTOR, particularmente everolimus que posee un efecto selectivo sobre el complejo 1 de esta vía, podrían tener un efecto beneficioso pero no se dispone de estudios apropiadamente diseñados para demostrarlo. En cualquier caso la evidencia disponible sugiere que la obesidad y el síndrome metabólico son la causa principal o contribuyente de una gran proporción de casos de hepatocarcinoma y por ello se debe recomendar a los pacientes con hepatopatía crónica, sea cual sea su etiología, que mantengan un peso corporal adecuado mediante la promoción de hábitos de vida saludable incluyendo una dieta equilibrada y ejercicio físico diario.

HEMOCROMATOSIS

La hemocromatosis hereditaria es una enfermedad hereditaria autosómico recesiva que se caracteriza por una mutación en el gen HFE que condiciona una absorción desproporcionadamente elevada de hierro proveniente de la dieta, que a su vez se deposita en el hígado, entre otros órganos. La hemocromatosis es una causa de cirrosis hepática y aumenta el riesgo de hepatocarcinoma. A su vez el hepatocarcinoma es la causa de muerte en hasta el 45 % de los pacientes con hemocromatosis, cifras que parecen ser algo más elevadas que en el resto de causas de cirrosis (18). Parece existir un mecanismo doble para la hepatocarcinogénesis relacionada con hemocromatosis: de un lado el depósito hepático férrico produce un estado proinflamatorio crónico, mientras que por otro lado condiciona la aparición de una resistencia a la insulina que potencia el efecto anterior (19).

OTROS FACTORES DE RIESGO

El *tabaco* incluye más de un centenar de carcinógenos reconocidos. Con respecto al riesgo de hepatocarcinoma se han publicado estudios contradictorios sobre el efecto oncogénico del tabaco. A menudo el hábito tabáquico se asocia en mayor o menor medida al consumo del alcohol, por lo que es difícil separar el efecto de cada factor sobre el riesgo de hepatocarcinoma. Lo que sí ha sido evidenciado en un metaanálisis de estudios observacionales es que el hábito tabáquico es un factor de riesgo añadido en pacientes con hepatitis crónica por virus B, y especialmente en pacientes con hepatitis C en quienes el riesgo de hepatocarcinoma se multiplica en presencia de tabaquismo (20). Además, el pronóstico del hepatocarcinoma es significativamente peor en pacientes fumadores en el momento del diagnóstico (21). Por todo ello se debe insistir en el cese del hábito tabáquico en pacientes con hepatopatía crónica.

En estudios poblacionales se ha objetivado que los pacientes con elevado *consumo de café* (más de dos tazas diarias) presentan una prevalencia más baja de hepatopatía crónica (22). De acuerdo con un metaanálisis de estudios observacionales (6 retrospectivos y 4 prospectivos) el consumo de café se asoció de forma inversa con el riesgo de hepatocarcinoma: OR = 0,54 en estudios retrospectivos y RR = 0,64 en estudios prospectivos, siendo ambos estadísticamente significativos. Se piensa que algunos componentes del café como el cafestol podrían ejercer un efecto protector frente a la fibrosis hepática, especialmente en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica y hepatitis crónica C mediante un descenso de la insulinoresistencia, y de ahí su efecto beneficioso para la prevención del hepatocarcinoma (23). Se precisan más estudios que diluciden las bases moleculares de estas observaciones clínicas para diseñar ensayos clínicos que soporten un consejo adecuado a los pacientes con hepatopatía crónica, y en última instancia, el desarrollo de nuevos fármacos que permitan ejercer el mismo efecto protector del café en un entorno clínico controlado.

Las *aflatoxinas* son tóxicos producidos por ciertas especies de *Aspergillus* que son capaces de infectar el maíz y estar presentes en frutos secos. Se calcula que 4,5 billones de personas consumen en su dieta una cantidad significativa de aflatoxinas (24). Las aflatoxinas son uno de los más potentes hepatocarcinógenos naturales, y han sido clasificadas como carcinógenos de grupo 1 para los humanos. Su mecanismo de acción consiste en su unión al ADN y su capacidad para producir mutaciones en el gen p53, el cual está estrechamente relacionado con el hepatocarcinoma, tal y como se discutirá más adelante. En un metaanálisis de estudios poblacionales, la mayoría en población asiática, se demostró que la exposición a aflatoxinas aumenta el riesgo de hepatocarcinoma con una OR = 6,37 (IC95 % 3,7-10,8). Sin embargo, parece haber un efecto aditivo con el virus de la hepatitis B ya

que cuando ambos factores de riesgo coinciden el riesgo de hepatocarcinoma se multiplica por 73 (IC95 % 36-148) (25).

HISTORIA NATURAL DEL HEPATOCARCINOMA

La fisiopatología del hepatocarcinoma se desarrolla en una sucesión de eventos moleculares que van confiriendo agresividad biológica a las células tumorales y van favoreciendo el crecimiento tumoral y la invasión de tejidos. Paralelamente se produce una progresión del tumor desde el punto de vista clínico que comienza con una enfermedad uninodular, evoluciona hacia un estadio multinodular confinado al hígado y finalmente produce una invasión a distancia. Ambas figuras, fisiopatológica y clínica, son superponibles aunque no sigan una progresión lineal en todos los casos, y sean muy dependientes de la biología tumoral individual (Fig. 1).

FISIOPATOLOGÍA DEL HEPATOCARCINOMA

El hepatocarcinoma se desarrolla en un ambiente de inflamación crónica y fibrosis que inicia el proceso de carcinogénesis mediante mutaciones acumuladas en oncogenes y genes supresores de tumor. Los genes más

frecuentemente afectados son aquellos implicados en las vías RAF/MEK/ERK, PI3K/AKT/MTOR, WNT/ β catenina y factor de crecimiento angiogénico. Estas mutaciones dan lugar a una *proliferación hepatocitaria descontrolada* y a una *inhibición de la apoptosis* (26). El estroma que rodea a estos hepatocitos y que incluye fibroblastos, macrófagos, leucocitos, células estrelladas y células dendríticas, produce citoquinas proinflamatorias y factores de crecimiento que contribuyen al desarrollo tumoral y a su progresión (27). Paralelamente se produce una *angiogénesis* excesiva y aberrante que permite al tumor formar nuevos vasos sanguíneos y obtener los nutrientes y oxígeno necesarios para mantener su elevada actividad metabólica (28). En este estadio es fundamental el papel del sistema inmune, y particularmente la *inmunidad innata*. En un proceso mediado por receptores Toll-like las células NK hepáticas son capaces de identificar las células tumorales y provocar su muerte mediante la secreción de metaloproteinasas y perforinas (29). Sin embargo, las células tumorales con fenotipo evolucionado son capaces de “silenciar” la inmunidad innata mediante múltiples mecanismos, siendo la evasión del sistema inmune uno de los hitos emergentes en el desarrollo y progresión del cáncer (28). En pacientes que han recibido un trasplante hepático por hepatocarcinoma, la utilización de altas dosis de inhibidores de calcineurina en el primer mes postrasplante (tacrolimus > 10 ng/mL

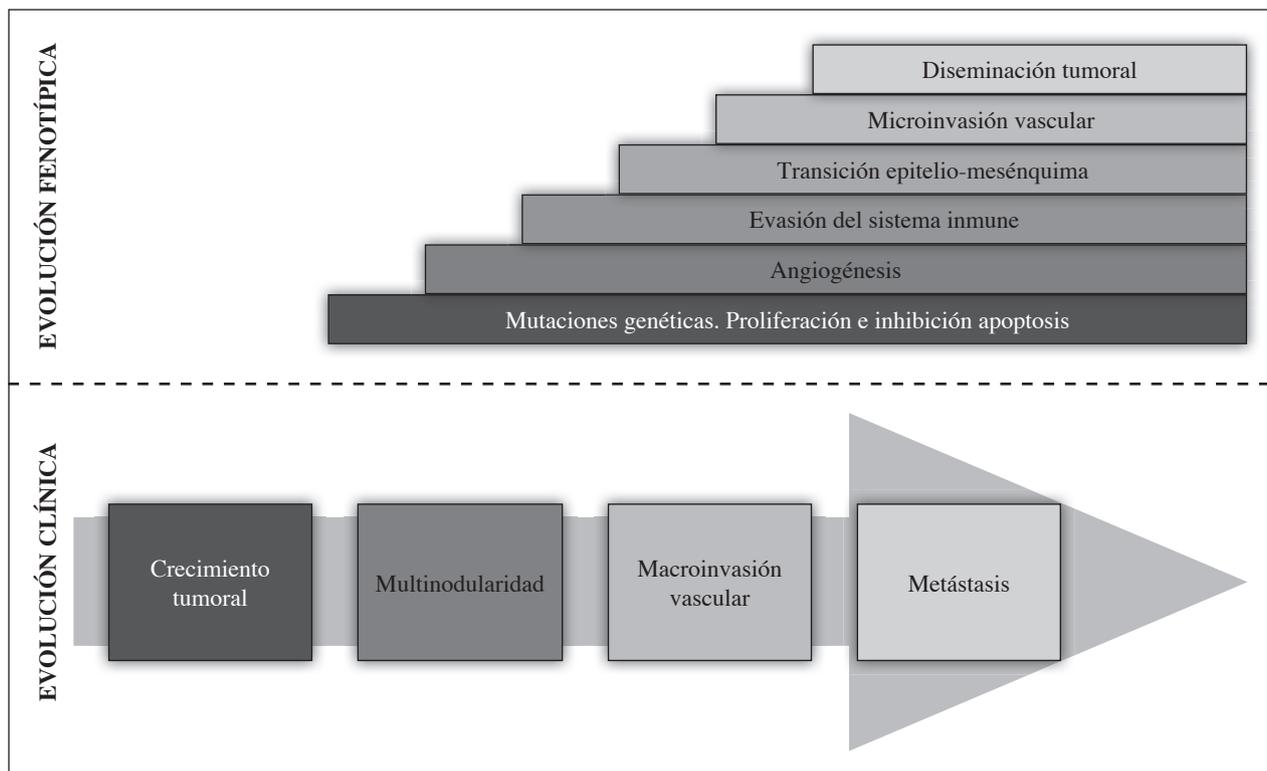


Fig. 1. Historia natural del hepatocarcinoma. Durante su evolución las células tumorales van desarrollando un fenotipo más agresivo (imagen superior), mientras que el tumor progresa y se extiende a estructuras vasculares y órganos a distancia (imagen inferior).

o ciclosporina > 300 ng/mL) triplica el riesgo de recidiva tumoral (30), lo cual apoya el papel antitumoral del sistema inmune (31).

De forma progresiva las células tumorales van modificando su fenotipo hacia formas más agresivas y adquieren funciones para aumentar su invasividad. La reducción en la expresión de moléculas de adhesión como la E-cadherina debilita la adhesión intercelular que se traduce en una pérdida de la integridad del tejido tumoral, especialmente en la interfase tumor-estroma circundante (32,33). El hepatocarcinoma sustituye la E-cadherina por otras moléculas de adhesión como la cadherinahepato-intestinal, lo que parece aumentar la invasividad el tumor (34). El resultado es otro fenómeno clave en la patogénesis del hepatocarcinoma, y que permite el crecimiento tumoral intrahepático: *transición epitelio-mesénquima* (35). Al entrar en contacto con estructuras vasculares las células tumorales producen metaloproteinasas que degradan la membrana basal. Grupos de células tumorales hernian el endotelio de los vasos sanguíneos y finalmente acceden al torrente sanguíneo rodeados de una capa de células endoteliales que impiden que los hepatocitos aberrantes entren en contacto con las células del sistema inmune (36). Este fenómeno se conoce como *microinvasión vascular* y supone un marcador de alta agresividad tumoral que habitualmente ocurre en casos con tumores de mayor tamaño, multinodulares o con metástasis a distancia (37). En un metaanálisis de estudios observacionales se demostró que en casos en los que existe microinvasión vascular la tasa de recurrencia tumoral es significativamente mayor tanto tras la resección hepática (RR = 1,82; IC95 % 1,6-2,07) como tras el trasplante hepático (RR = 3,41; IC95 % 2,05-5,70), afectando negativamente a la supervivencia (37). Una vez que las células tumorales acceden al torrente sanguíneo pueden causar nuevos focos de hepatocarcinoma en el hígado (a través de la circulación portal), trombo-sar grandes vasos del eje esplenoportal (*macroinvasión vascular*) o causar *metástasis a distancia* (a través de la circulación sistémica).

PRONÓSTICO DEL HEPATOCARCINOMA

El pronóstico del hepatocarcinoma es variable ya que depende no sólo del estadio tumoral, sino de la agresividad biológica individual de cada tumor y de la enfermedad hepática subyacente. La clasificación del hepatocarcinoma más utilizada en la actualidad es la BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer), debido a sus implicaciones pronósticas y terapéuticas (38). Dicha clasificación se basa en la carga tumoral, función hepática, hipertensión portal y afectación del estado general, y contempla 5 estadios, desde enfermedad precoz donde es posible el tratamiento curativo, hasta fases avanzadas en las que sólo es posible el tratamiento sintomático (39).

En el 30 %-40 % de los casos la enfermedad se diagnostica en fase precoz (estadio 0-A) y es posible aplicar tratamientos potencialmente curativos como la ablación local por radiofrecuencia, la resección quirúrgica o el trasplante hepático. La resección hepática y la radiofrecuencia ofrecen buenos resultados con respuesta tumoral completa en la mayoría de los casos, pero la tasa de recurrencia tumoral es muy elevada (hasta del 70 % en algunas series) y la supervivencia a 5 años oscila entre el 40 % y el 70 %. El trasplante hepático es la opción terapéutica con mejores resultados en el momento actual ya que permite curar el tumor y la enfermedad hepática subyacente. A pesar de una tasa de recidiva tumoral postrasplante nada desdeñable (15 %-20 % a los 5 años) ofrece resultados de supervivencia en torno al 70 % a los 5 años (40). Su principal limitación es la selección de pacientes candidatos a trasplante bajo los criterios de Milán (un nódulo menor de 5 cm o hasta 3 nódulos menores de 3 cm) y el número limitado de donantes.

En el 20 % de los pacientes el diagnóstico se realiza en estadio intermedio o estadio B de la BCLC. Se trata de pacientes con enfermedad multinodular no candidatos a trasplante hepático, pero que presentan buena función hepática y estado general conservado. El tratamiento de elección es la quimioembolización con objeto de retrasar la progresión de la enfermedad. La expectativa de supervivencia media en estos casos es de 16-20 meses.

En el 40 %-50 % de los casos la enfermedad se diagnostica en fase avanzada (estadios C-D) y los pacientes no son candidatos a tratamiento potencialmente curativo ni tratamiento loco-regional, siendo el pronóstico francamente pobre. En un metaanálisis en el que se incluyeron los pacientes con hepatocarcinoma incluidos en el brazo control de varios ensayos clínicos, y que sólo habían recibido placebo, se estudió la historia natural de la enfermedad (41). Se encontró que la tasa de supervivencia al año era de 17,5 % y a los 2 años de 7,3 %. Los factores determinantes de un peor pronóstico fueron la mala función hepática definida como Child-Pugh B-C, la trombosis portal, la ascitis y la mala situación física del paciente. El único tratamiento que ha mostrado su eficacia en estos pacientes es el inhibidor multikinasa sorafenib, pero las tasas de supervivencia siguen siendo desalentadoras, con una prolongación de la expectativa media de vida de 3 meses aproximadamente (42).

CONCLUSIÓN

El hepatocarcinoma es el tumor hepático primario más frecuente y supone la tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Su fisiopatología se caracteriza por un estímulo inflamatorio crónico que suele asociarse a cirrosis hepática, y que ocasiona una sucesión de

eventos que van transformando el fenotipo de las células tumorales hacia formas más agresivas y con mayor capacidad de invasión. La mayoría de los pacientes se diagnostican en estadios intermedio o avanzado de la enfermedad, en los que el tratamiento curativo no es posible, lo cual empobrece el pronóstico. Se precisan medidas preventivas a gran escala para prevenir la cirrosis, incluyendo programas de vacunación universal para el virus de la hepatitis B, acceso a terapias antivirales efectivas para el virus de la hepatitis C, y fomento de hábitos de vida saludables para prevenir la obesidad y el síndrome metabólico.

CORRESPONDENCIA:

Manuel de la Mata
 Unidad de Gestión de Aparato Digestivo
 Hospital Universitario Reina Sofía
 Avda. Menéndez Pidal, s/n
 14004 Córdoba
 e-mail: mdlamatagarcia@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:9-29.
- El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: Recent trends in the United States. *Gastroenterology* 2004;127:S27-34.
- Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005;366:1197-209.
- Sun B, Karin M. Obesity, inflammation, and liver cancer. *J Hepatol* 2012;56:704-13.
- Rocchini AP. Childhood obesity and a diabetes epidemic. *N Engl J Med* 2002;346:854-5.
- Liu S, Chan KW, Wang B, Qiao L. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2617-24; quiz 2625.
- Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:S35-50.
- Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, Thorpe M, Von Overbeck J, Lloyd AR, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2001;34:809-16.
- Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, Maisonneuve P. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis. *J Hepatol* 2009;50:1142-54.
- Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008;48:335-52.
- Yang JD, Kim WR, Coelho R, Mettler TA, Benson JT, Sanderson SO, et al. Cirrhosis is present in most patients with hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:64-70.
- Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002;347:168-74.
- Liu CJ, Chen BF, Chen PJ, Lai MY, Huang WL, Kao JH, et al. Role of hepatitis B viral load and basal core promoter mutation in hepatocellular carcinoma in hepatitis B carriers. *J Infect Dis* 2006;193:1258-65.
- Yang HI, Yeh SH, Chen PJ, Iloeje UH, Jen CL, Su J, et al. Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1134-43.
- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-38.
- Nair S, Mason A, Eason J, Loss G, Perrillo RP. Is obesity an independent risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis? *Hepatology* 2002;36:150-5.
- Kourelis TV, Siegel RD. Metformin and cancer: new applications for an old drug. *Med Oncol* 2012;29:1314-27.
- Fracanzani AL, Conte D, Fraquelli M, Taioli E, Mattioli M, Losco A, et al. Increased cancer risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron-related chronic liver disease. *Hepatology* 2001;33:647-51.
- Kew MC. Hepatic iron overload and hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2014;3:31-40.
- Chuang SC, Lee YC, Hashibe M, Dai M, Zheng T, Boffetta P. Interaction between cigarette smoking and hepatitis B and C virus infection on the risk of liver cancer: A meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1261-8.
- Shih WL, Chang HC, Liaw YF, Lin SM, Lee SD, Chen PJ, et al. Influences of tobacco and alcohol use on hepatocellular carcinoma survival. *Int J Cancer* 2012;131:2612-21.
- Saab S, Mallam D, Cox GA, 2nd, Tong MJ. Impact of coffee on liver diseases: A systematic review. *Liver Int* 2014;34:495-504.
- Huxley R, Lee CM, Barzi F, Timmermeister L, Czernichow S, Perkovic V, et al. Coffee, decaffeinated coffee, and tea consumption in relation to incident type 2 diabetes mellitus: A systematic review with meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169:2053-63.
- Williams JH, Phillips TD, Jolly PE, Stiles JK, Jolly CM, Aggarwal D. Human aflatoxicosis in developing countries: A review of toxicology, exposure, potential health consequences, and interventions. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1106-22.
- Liu Y, Chang CC, Marsh GM, Wu F. Population attributable risk of aflatoxin-related liver cancer: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2012;48:2125-36.
- Whittaker S, Marais R, Zhu AX. The role of signaling pathways in the development and treatment of hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2010;29:4989-5005.
- Wu SD, Ma YS, Fang Y, Liu LL, Fu D, Shen XZ. Role of the microenvironment in hepatocellular carcinoma development and progression. *Cancer Treat Rev* 2012;38:218-25.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* 2011;144:646-74.
- Aravalli RN. Role of innate immunity in the development of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2013;19:7500-14.
- Rodríguez-Peralvarez M, Tsochatzis E, Naveas MC, Pieri G, Garcia-Caparrós C, O'Beirne J, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013;59:1193-9.
- Rodríguez-Perálvarez MDIMMBA. Liver Transplantation: Immunosuppression and Oncology. *Curr Opin Organ Transplant* 2014 (In press).
- Fransvea E, Mazzocca A, Antonaci S, Giannelli G. Targeting transforming growth factor (TGF)-betaRI inhibits activation of beta1 integrin and blocks vascular invasion in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009;49:839-50.
- Fransvea E, Angelotti U, Antonaci S, Giannelli G. Blocking transforming growth factor-beta up-regulates E-cadherin and reduces migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology* 2008;47:1557-66.
- Ding ZB, Shi YH, Zhou J, Shi GM, Ke AW, Qiu SJ, et al. Liver-intestine cadherin predicts microvascular invasion and poor prognosis of hepatitis B virus-positive hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2009;115:4753-65.
- Christiansen JJ, Rajasekaran AK. Reassessing epithelial to mesenchymal transition as a prerequisite for carcinoma invasion and metastasis. *Cancer Res* 2006;66:8319-26.

36. Quaglia A, Etessami N, Sim R, Difford J, Dhillon AP. Vascular invasion and herniation by hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A wolf in sheep's clothing? *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:639-44.
37. Rodriguez-Peralvarez M, Luong TV, Andreana L, Meyer T, Dhillon AP, Burroughs AK. A systematic review of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: Diagnostic and prognostic variability. *Ann Surg Oncol* 2013;20:325-39.
38. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329-38.
39. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology* 2011;53:1020-2.
40. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: A retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:35-43.
41. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxi A, Camma C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;51:1274-83.
42. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-90.

Tratamiento médico del hepatocarcinoma avanzado

D. GUTIÉRREZ, I. JUEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital de Fuenlabrada. Madrid

RESUMEN

El hepatocarcinoma es un tumor que presenta múltiples manejos terapéuticos. Cuando las opciones de tratamiento curativo no son posibles, la opción de tratamientos médicos hasta hace unos años ha conseguido escasos beneficios. En la actualidad se están investigando nuevos tratamientos sistémicos o tratamientos dirigidos multidiana a la vez que se va conociendo más sobre la patogénesis que origina esta enfermedad. Esto ha llevado a demostrar beneficio en supervivencia global con sorafenib en el tratamiento en primera línea del hepatocarcinoma irreseccable avanzado.

PALABRAS CLAVE: Hepatocarcinoma avanzado. Tratamientos sistémicos dirigidos multidiana. Sorafenib.

INTRODUCCIÓN

El hepatocarcinoma (HCC) es la neoplasia primaria del hígado más frecuente. En los países cuya incidencia está asociada al virus de la hepatitis C (VHC) y a la esteatohepatitis no alcohólica, la incidencia parece estar aumentando. La aparición de HCC está habitualmente asociada con la cirrosis hepática de cualquier etiología, aunque también puede desarrollarse en pacientes no cirróticos con hígado normal. En nuestro medio la causa más frecuente es la infección por VHC. El fenotipo tisular de HCC es variable y va desde tumores bien diferenciados (hepatocitos similares a los hepatocitos sanos) a pobremente diferenciados (con células gigantes anaplásicas y multinucleadas).

La tasa de supervivencia relativa a 5 años para el HCC es del 7 % y pocos pacientes con enfermedad sintomática presentan supervivencia mayor de 1 año

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma is a tumour with different possible treatments. When curative treatment options are not possible, medical treatments were not enough effective in the past. Now, it is being investigated new systemic treatments or multi-target therapies and the knowledge of hepatocarcinogenesis it is becoming better. This has led to demonstrate an improvement in overall survival with first line sorafenib treatment for unresectable advanced hepatocellular carcinoma.

KEY WORDS: *Advanced hepatocellular carcinoma. Multi-target therapies. Sorafenib.*

(1). Estos decepcionantes datos son debidos, en parte, a las escasas posibilidades terapéuticas fundamentalmente en enfermedad avanzada y a la influencia en el pronóstico de la situación general del paciente y el deterioro de la función hepática. Motivado por los escasos beneficios que produce la quimioterapia, en el momento actual estamos observando un importante esfuerzo de investigación para encontrar dianas terapéuticas y rutas de señalización que identifiquen subtipos concretos de HCC en los que determinadas alteraciones de esas vías puedan tratarse con agentes nuevos que bloqueen esas vías anómalas y permitan cambiar la evolución natural de esta enfermedad. Idealmente, una diana terapéutica en cáncer debe ser “específica” para células tumorales con sobreexpresión asociada al fenotipo tumoral y/o peor pronóstico y la inhibición de esa diana debe ser eficaz mediante pequeñas moléculas o anticuerpos específicos (2).

VÍAS DE SEÑALIZACIÓN EN LA HEPATOCARCINOGENÉISIS

La hepatocarcinogénesis es un proceso complejo que implica cambios genéticos múltiples en hepatocitos y/o *stem cells* que conducen a proliferación, apoptosis, displasia y neoplasia. La mayoría de los HCC están relacionados con infección crónica por virus, sin embargo, el mecanismo etiopatogénico inductor de transformación maligna del virus de la hepatitis B (VHB) y del VHC parece diferir (3,4).

Se han estudiado distintas vías de señalización en HCC que incluyen la vía MAPK (RAS/RAF/MEK/ERK), vía PI3K/AKT/MTOR, vía VEGF/VEGFR, PDGFR, AND FGFR, vía de señalización EGFR, IGF AND HGF/c-MET, vía WNT- β -CATENINA. En la tabla I se recogen los distintos fármacos en investigación según las vías de señalización donde actúan (5).

Más adelante se profundizará en este tema haciendo énfasis en los “fármacos diana” aprobados para el tratamiento del hepatocarcinoma y otros nuevos fármacos en vías de investigación y desarrollo.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS EN EL HEPATOCARCINOMA

Las opciones terapéuticas en HCC están determinadas por la situación basal y comorbilidades del paciente, la gravedad de la hepatopatía de base y por el grado de extensión tumoral. Entre las opciones terapéuticas, disponemos de tratamientos con intención curativa como son el trasplante ortotópico de hígado (6) y la resección quirúrgica, cuyos buenos resultados dependen de una buena selección de los candidatos en función de la ausencia de hipertensión portal (gradiente de presión hepática venosa < 10 mm Hg), una buena función residual hepática, del tamaño de la resección segmentaria hepática y del volumen del hígado remanente (7). Otras opciones terapéuticas con no tan buenos resultados a largo plazo son la ablación por radiofrecuencia (RFA), estándar en estadios muy precoces (tumores < 2 cm con tasas de supervivencia reportadas del 40-70 % a 5 años) (8) y la quimioembolización transarterial (TACE), técnica adecuada para pacientes con función hepática compensada (Child-Pugh B), nódulos únicos de < 5 cm o HCC multifocal sin invasión vascular ni expresión extrahepática (9).

En 2002 se estableció un consenso entre AJCC y la Asociación Americana de Hepato-Bilio-Pancreática utilizando el sistema TNM para poder seleccionar a los pacientes quirúrgicos de los no quirúrgicos (10) (Tabla II). En ausencia de contraindicación por causas del paciente y cuando la situación del tumor lo permite, la resección hepática es la primera opción terapéutica curativa para el HCC (11). Estaría indicada en:

- Tumores únicos hepáticos (en general no hay límite de tamaño como criterio de selección).
- Sin invasión vascular.

TABLA I

DIANAS MOLECULARES Y AGENTES TERAPÉUTICOS EN HEPATOCARCINOMA

<i>Diana molecular</i>	<i>Agente terapéutico</i>
VEGF/VEGFR	Sorafenib Bevacizumab Vatalanib (PTK787) Cediranib (AZD2171) Brivanib Sunitinib Linifanib (ABT869)
EGF/EGFR	Cetuximab Erlotinib Lapatinib
IGF/IGFR	OSI-906 IMC-A12 AVE1642 BIIB022
Ras/Raf/MEK/ERK	Sorafenib Selumetinib (AZD6244)
PI3K/Akt/mTOR	AZD8055 Everolimus Sunitinib Temozolomida
WNT- β -catenina	PFK118-310 PFK115-584 CGP049090
MET	Tivantinib

EGF: Epidermal growth factor; EGFR: EGF receptor; ERK: Extracellular signal-regulated kinase; FGFR: Fibroblast growth factor receptor; IGFR: Insulin-like growth factor (IGF) receptor; VEGF: Vascular endothelial growth factor; VEGFR: VEGF receptor; mTOR: Mammalian target of rapamycin; MET: Met proto-oncogene.

- Sin hipertensión portal.
- Con buena función hepática y bilirrubina normal.

Según el estadio TNM, los pacientes candidatos a cirugía serían los estadios I, II, IIIA, se incluyen los casos de rotura peritoneal, y según la reserva funcional hepática, serían los pacientes Child-Pugh A y en casos controvertidos algunos Child-Pugh B. En estos casos, cuando la selección es adecuada, el objetivo del tratamiento es curativo en 40 %, con supervivencias a 5 años del 50-70 % (12).

El resto de pacientes serían candidatos a otros tratamientos como quimioembolización intraarterial, radiofrecuencia, radioterapia, quimioterapia y tratamientos sistémicos incluyendo nuevos agentes. Con respecto a los nuevos agentes es fundamental también la adecuada selección de pacientes en función de la

TABLA II
 CLASIFICACIÓN TNM PARA EL HEPATOCARCINOMA SEGÚN EL AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER*

<i>Estadificación TNM para el hepatocarcinoma</i>	
<i>Tumor primario (T)</i>	
Tx	Tumor primario que no puede ser verificado
T0	Sin evidencia de tumor primario
T1	Tumor solitario sin invasión vascular
T2	Tumor solitario con invasión vascular, o tumores múltiples ninguno > 5 cm
T3	Tumores múltiples > 5 cm o tumor que afecta a una rama mayor portal o de venas suprahepáticas
T4	Tumores con invasión directa de órganos adyacentes, diferente a la vesícula biliar o que invaden el peritoneo visceral
<i>Ganglios linfáticos regionales (N)</i>	
Nx	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser verificados
N0	Sin metástasis a ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis a ganglios linfáticos regionales
<i>Metástasis a distancia (M)</i>	
Mx	La metástasis a distancia no puede ser verificada
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
<i>Grado de fibrosis (F)**</i>	
F0	Fibrosis grado 0-4 (fibrosis de nula a moderada)
F1	Fibrosis grado 5-6 (fibrosis severa o cirrosis)
<i>Estadios</i>	
Estadio I	T1 N0 M0
Estadio II	T2 N0 M0
Estadio IIIA	T3 N0 M0
Estadio IIIB	T4 N0 M0
Estadio IIIC	Cualquier T N1 M0
Estadio IV	Cualquier T Cualquier N M1

*AJCC Cancer Staging Manual. 6.^a ed. New York: Springer-Verlag; 2002.

**El grado de fibrosis corresponde a la definición de Isaac.

J Hepatol 1995;22:696-9.22 . El grado de fibrosis se considera en este esquema por su valor pronóstico en la supervivencia global, pero no se tiene en cuenta para la definición del estadio.

clasificación Child-Pugh, ya que de esta selección depende el pronóstico y el resultado que obtengamos con los tratamientos (13).

TRATAMIENTOS SISTÉMICOS DIRIGIDOS (FÁRMACOS DIANA)

Como resultado de múltiples cambios genéticos en la cascada de señalización se produce un crecimiento descontrolado de hepatocitos. En los últimos años se han diseñado fármacos dirigidos hacia esos pasos críticos alterados en esta cascada que explica la hepatocarcinogénesis.

En el caso del HCC, no existe una vía patogénica única dominante, sino que se ha identificado una sobreexpresión de rutas de señalización múltiples MAPK (RAS/RAF/MEK/ERK), vía PI3K/AKT/mTOR, vía VEGF/VEGFR, PDGFR, AND FGFR, vía de señalización EGFR, IGF AND HGF/c-MET, vía WNT- β -CATENINA, como se ha mencionado anteriormente (14,15). Los nuevos tratamientos pueden bloquear una de las vías en uno o más pasos, y en algunos casos se están diseñando fármacos que bloquean más de una vía.

SORAFENIB

Sorafenib actúa inhibiendo tirosina kinasas en la superficie celular incluyendo VEGFR1, 2, 3, PDGFR-beta, c-KIT, RET, FMS-like tirosina kinasa 3. También inhibe la vía de activación Ras/MAPK cuya activación puede producirse por la mutación del oncogén RAS o por la sobreexpresión de tirosina kinasas de superficie (16).

Entre 2008 y 2009 se publicaron los resultados de dos estudios fase III que comparaban sorafenib con placebo en pacientes con HCC, el estudio SHARP con pacientes con HCC de América y Europa (17) y el estudio NCT00492752 con pacientes con HCC de Asia (18). En ambos estudios los resultados favorecían significativamente a sorafenib. En el estudio SHARP la mediana de supervivencia global era 10,7 meses con sorafenib *versus* 7,9 meses con placebo y en el estudio asiático 6,5 meses para sorafenib *versus* 4,2 meses con placebo. Las principales toxicidades observadas fueron leves, moderadas, predominando la diarrea, astenia y eritrodisestesia palmo-plantar. Estos dos estudios son los que han sentado las bases del uso de sorafenib en HCC tras la aprobación de su uso. Posteriores estudios, dirigidos a identificar que subgrupos de pacientes con HCC se benefician del tratamiento con sorafenib, han demostrado que solo una pequeña proporción de HCC Child-Pugh B se benefician y que el subgrupo que más claramente se beneficia del tratamiento con sorafenib son los pacientes con una buena reserva funcional hepática (Child-Pugh A) (19).

Posteriormente se han realizado estudios con un escaso número de pacientes, orientados a valorar la eficacia

y tolerancia de sorafenib combinado con otros agentes de quimioterapia ya utilizados antiguamente en HCC, como el fase II que utiliza sorafenib más doxorubicina (20) cuyos resultados positivos han originado un estudio fase III que compara sorafenib *versus* sorafenib más doxorubicina (CALGB 80802); otro estudio fase II que combina sorafenib con oxaliplatino y capecitabina (21), y otro estudio fase II italiano que asocia sorafenib a cisplatino y gemcitabina (22).

La eficacia de sorafenib también se ha estudiado en combinación con nuevas moléculas como en el caso del estudio fase III SEARH que incluía 720 pacientes con HCC avanzado PS 0-1 Child-Pugh A y comparaba sorafenib (400 mg/12 h vo) más placebo *versus* sorafenib (400 mg/12 h vo) más erlotinib (150 mg/día vo). Se obtienen diferencias no significativas en la mediana de supervivencia global en el brazo de la combinación de 9,5 meses *versus* 8,5 meses (23). Este estudio no demostró diferencias significativas ni en supervivencia global (SG) ni en tiempo hasta la progresión por lo que sorafenib sigue siendo el tratamiento estándar hasta la fecha.

SUNITINIB

Sunitinib es un fármaco que produce un bloqueo multikinasa con VEGFR y PDGFR como dianas. La eficacia de este fármaco en HCC se investigó en estudios fase II que han originado un estudio fase III que pretendía reclutar 1.073 pacientes con HCC avanzado que comparaba sunitinib con sorafenib y que tuvo que cerrarse de forma precoz por incremento de la toxicidad esperada.

LINIFANIB

Otro inhibidor multikinasa que en este caso sí ha demostrado efectividad en HCC en un estudio fase II con un perfil de toxicidad aceptable (24). Este estudio incluyó 44 pacientes con HCC avanzado (89 % de la muestra eran pacientes asiáticos). El 86 % de los pacientes eran Child-Pugh A y el 61 % tenían infección por VHB. El tiempo medio hasta la progresión fue de 3,7 meses y la mediana de supervivencia global fue de 9,7 meses (10,4 meses para los pacientes Child-Pugh A). Los efectos secundarios de este fármaco son los esperables de un inhibidor tirosina kinasa (hipertensión, diarrea, astenia) sin toxicidades severas destacables.

BRIVANIB

Este fármaco es un inhibidor del receptor del factor de crecimiento fibroblástico y de VEGFR. También ha mostrado actividad prometedora en HCC avanzado en estudios fase II con mediana de supervivencia de 10 meses en primera línea y 9,5 meses en segunda línea (25,26). Sin

embargo, en estudios fase III en segunda línea comparado con placebo no demostró beneficio significativo en la mediana de supervivencia global respecto al grupo placebo. Tampoco ha mostrado beneficio en comparación con sorafenib en primera línea en términos de supervivencia global con peor tolerancia (27,28).

TIVATINIB

Este fármaco oral es un inhibidor del receptor MET tirosina kinasa. En estudios fase I ha mostrado actividad sinérgica asociado a sorafenib (29). Ha mostrado efectividad discreta en segunda línea comparado con placebo. Actualmente existe un estudio en marcha fase III (METIV-HCC trial) para determinar la eficacia y la tolerancia en primera línea en pacientes con HCC no reseccable de la combinación tivantinib más sorafenib *versus* sorafenib.

EVEROLIMUS

Este fármaco es un inhibidor de mTOR que en una fase I/II en pacientes con HCC avanzado irreseccable con o sin tratamiento previo en 28 pacientes ha demostrado obtener una mediana de supervivencia global de 8,4 meses (IC 95 %; 3,9-21,1) (30). Actualmente está en marcha un estudio aleatorizado fase III (EVOLVE 1) en pacientes con HCC irreseccable que han progresado a sorafenib y compara everolimus *versus* placebo para valorar la eficacia de este fármaco.

DESARROLLO DE NUEVOS TRATAMIENTOS Y DISEÑOS DE ESTUDIOS EN HCC

El discreto éxito de los tratamientos actuales indicados para HCC avanzado irreseccable y el escaso beneficio demostrado en los recientes estudios fase III está obligando a rediseñar los ensayos clínicos que busquen dianas moleculares más específicas y cuyo bloqueo permita mejor control de la enfermedad. Desde hace tiempo se conoce que el pronóstico del HCC es diferente dependiendo de si este tumor se desarrolla sobre un hígado sano o sobre un hígado cirrótico. Basándonos en la etiología, estatus y comorbilidades del paciente y biomarcadores podremos diseñar estudios dirigidos a poblaciones de pacientes con HCC mucho más sensibles a tratamientos dirigidos.

En los últimos 20 años la mortalidad en el mundo relacionada con HCC ha aumentado más del 50 % (31). Cuando es posible aplicar tratamientos curativos como la resección quirúrgica o el trasplante hepático se consiguen buenas tasas de supervivencia global a 5 años más allá de 65 %. Sin embargo, la mayoría de pacientes se diagnostican en estadios más avanzados en los que los tratamientos curativos no están indicados (32).

En los últimos 2 años, como se ha visto, nuevos tratamientos (sunitinib, erlotinib, linifanib, brivanib) se han incluido en ensayos clínicos sin demostrar beneficios en términos de supervivencia global en HCC avanzado, por lo que sorafenib se mantiene como el tratamiento estándar en esta patología. Para intentar mejorar los resultados en la investigación del tratamiento del HCC se están realizando una serie de cambios:

- Mejora en el diseño de los estudios (análisis internos, diseño de ensayos adaptados a subgrupos de pacientes con características determinadas).
- Revaluación de los criterios de respuesta en HCC para identificar en estudios fase II signos y factores de respuesta más fiables.
- Identificación de nuevas dianas terapéuticas.
- Mejoras en los criterios de selección de pacientes.

La eficacia en HCC de nuevos fármacos (everolimus, inhibidor de mTOR; ramucirumab y regorafenib, anti-VEGFR; tivantinib, dirigido a la vía MET) se está investigando en nuevos ensayos. Sin embargo, sólo en el caso de tivantinib se están incluyendo pacientes con activación de su diana predictiva de respuesta (receptor MET) (33). El desarrollo de nuevas técnicas está permitiendo desarrollar el estudio de marcadores moleculares y genéticos. En HCC se ha demostrado en diferentes estudios que TP53 y CTNNB1 son marcadores muy prevalentes, son además mutuamente excluyentes. También se están identificando genes que con frecuencia están mutados en HCC como son NFE2L2 y la familia de histonas metiltransferasas (MLL) (34).

Con respecto a los criterios que se utilizan para determinar las respuestas a los nuevos tratamientos, es importante mencionar que estos criterios están cambiando ya que se está observando que los antiguos criterios RECIST, útiles para evaluar la respuesta a la quimioterapia, ya no son igual de eficaces para medir la respuesta de los nuevos tratamientos citostáticos multidiana. En 2008, la American Association for the Study of Liver Disease desarrolló unas guías que incluían una modificación de la evaluación de respuesta por criterios RECIST, apareció un nuevo concepto de “tumor viable” (35,36). En el 2000, un panel de expertos en HCC de la European Association for the Study of Liver (EASL) recomendaba incluir entre los criterios de respuesta la necrosis tumoral inducida por el tratamiento (37). Forner y cols. (38), en una serie de 55 pacientes con HCC tratados con diferentes tratamientos citostáticos multidiana, observaron que la tasa de respuestas global con criterios RECIST era de 21,8 %, mientras que se incrementaba a 81,8 % cuando se utilizaban los criterios de la EASL. Estos avances en la evaluación de respuesta están promovidos por los avances tecnológicos en las distintas técnicas de imagen de evaluación de HCC (resonancia magnética de difusión, tomografía de emisión de positrones) que no solo permiten identificar con mayor fiabilidad el porcentaje de hígado sano, sino que además están permitiendo distinguir

mejor los cambios de vascularización y necrosis intra-tumoral que se producen con los nuevos tratamientos.

CONCLUSIONES

Actualmente el desarrollo de nuevos fármacos y nuevas dianas terapéuticas está generando avances en el tratamiento del cáncer incluido el HCC avanzado irreseccable. Esta es una patología que hasta hace unos años tenía pocas opciones de tratamiento cuando las opciones curativas fracasaban o no tenían indicación, situación que está cambiando con los estudios que se están desarrollando en esta patología. Del estudio comparativo de subgrupos, se deriva que cada vez es más necesaria una adecuada selección de pacientes en función del estatus clínico y de marcadores genéticos que permitan optimizar mejor el tratamiento del cáncer en general y del HCC en particular.

CORRESPONDENCIA:

David Gutiérrez Abad
Servicio de Oncología Médica
Hospital de Fuenlabrada
Camino del Molino, 2
28942 Fuenlabrada - Madrid
e-mail: dgutierrez@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

- Bosch FX, Ribes J, Díaz M, et al. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004;127:S5-S16.
- Sarker D, Molfè R, Evans TR, et al. A phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of TKI258, an oral, multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2008;14:2075-81.
- Minami M, Daimon Y, Mori K, et al. Hepatitis B virus-related insertional mutagenesis in chronic hepatitis B patients as an early drastic genetic change leading to hepatocarcinogenesis. *Oncogene* 2005;24:4340-8.
- Fukutomi T, Zhou Y, Kawai S, et al. Hepatitis C virus core protein stimulates hepatocyte growth: correlation with upregulation of wnt-1 expression. *Hepatology* 2005;41:1096-105.
- Shin JW, Chung YH. Molecular targeted therapy for hepatocellular carcinoma: Current and future. *World J Gastroenterol* 2013;19(37):6144-55.
- Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012;379:1245-55.
- Ruzzenente A, Valdegamberi A, Campagnaro T, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with portal hypertension: is liver resection always contraindicated? *World J Gastroenterol* 2011;17:5083-8.
- Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008;47:82-9.
- Forner A, Llovet JM, Bruix J. Chemoembolization for intermediate HCC: Is there proof of survival benefit? *J Hepatol* 2012;56:984-6.
- Henderson J, Sherman M, Tavill A, et al. AHPBA/AJCC consensus conference on staging of hepatocellular carcinoma: Consensus statement. *HPB (Oxford)* 2003;5:243-50.
- Margarit C, Escartin A, Castells L, et al. Resection for HCC is a good option in Child-Turcotte-Pugh class A patients with cirrhosis who are eligible for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;10:1242-51.
- Forner A, Ayuso C, Isabel Real M, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Conferencia de Consenso. *Med Clin (Barc)* 2009;132:272-87.
- Butt AK, Khan AA, Alam A, et al. Predicting hospital mortality in cirrhotic patients: Comparison of Child-Pugh and Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation (APACHE III) scoring systems. *Am J Gastroenterol* 1998;93(12):2469-75.
- Sahin F, Kannangai R, Adegbola O, et al. mTOR and P70 S6 kinase expression in primary liver neoplasms. *Clin Cancer Res* 2004;10:8421-5.
- Takami T, Kaposi-Novak P, Uchida K, et al. Loss of hepatocyte growth factor/c-Met signaling pathway accelerates early stages of N-nitrosodiethylamine induced hepatocarcinogenesis. *Cancer Res* 2007;67:9844-51.
- Wilhelm S, Carter C, Lynch M, et al. Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:835-44.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390.
- 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.
- Pressiani T, Boni C, Rimassa L, et al. Sorafenib in patients with Child-Pugh class A and B advanced hepatocellular carcinoma: a prospective feasibility analysis. *Ann Oncol* 2013;24(2):406-11.
- Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: A randomized trial. *JAMA* 2010;304:2154-60.
- Yau TCP, Chan P, Cheung FY, et al. Phase II trial of sorafenib with capecitabine and oxaliplatin (SECOX) in patients with locally advanced or metastatic hepatocellular carcinoma. *EJC* 2009;Suppl. 7:20-1.
- Giuliana FAR, Addeo R, Febbraio A, et al. Sorafenib plus cisplatin and gemcitabine in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a phase II study by the Grupo Oncologico Dell'Italia Meridionale (PROT. GOIM 2705). *Cancer Treat Rev* 2010;36(Suppl. 4):S96.
- Zhu AX, Rosmorduc O, Evans J, et al. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). *Ann Oncol* 2012;23(Suppl.):LBA2.
- Toh HC, Chen PJ, Carr BI, et al. Phase 2 trial of linifanib (ABT-869) in patients with unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2013;119:380-7.
- Park JW, Finn RS, Kim JS, et al. Phase II, open-label study of brivanib as first-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2011;17:1973-83.
- Finn RS, Kang YK, Mulcahy M, et al. Phase II, open-label study of brivanib as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2012;18:2090-8.
- Llovet JM, Decaens T, Raoul JL, et al. Brivanib versus placebo in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) who failed or were intolerant to sorafenib: Results from the phase 3 BRISK-PS study. *EASL* 2012;Abstract1398.
- Johnson PJ, Qin S, Park JW, et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: Results from the randomized phase III BRISK-FL study. *J Clin Oncol* 2013;31:3517-24.
- Martell RE, Puzanov I, Ma WW, et al. Safety and efficacy of MET inhibitor tivantinib (ARQ 197) combined with sorafenib in patients (pts) with hepatocellular carcinoma (HCC) from a phase I study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2012;30(Suppl.):Abstract4117.
- Zhu AX, Abrams TA, Miksad R, et al. Phase 1/2 study of everolimus in advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2011;117:5094-102.

31. Murray CJL, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet* 2013;380:2197-223.
32. European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908-43.
33. Villanueva A. Rethinking future development of molecular therapies in hepatocellular carcinoma: A bottom-up approach. *J Hepatol* 2013;59:392-5.
34. Guichard C, Amaddeo G, Imbeaud S, et al. Integrated analysis of somatic mutations and focal copy-number changes identifies key genes and pathways in hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 2012;44(6):694-8.
35. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30:52-60.
36. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:698-711.
37. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421-30.
38. Forner A, Ayuso C, Varela M, et al. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: Are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer* 2009;115:616-23.

Líneas de investigación en hepatocarcinoma

B. GARCÍA PAREDES, J. SASTRE VALERA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

El hepatocarcinoma es uno de los tumores malignos más frecuentes y la segunda causa de muerte por cáncer a nivel mundial, con una supervivencia a 5 años menor del 10 %. Dos de las principales causas de este mal pronóstico son la ausencia de tratamientos eficaces, especialmente en los estadios avanzados, y la alta tasa de recurrencia tras abordajes curativos (cirugía y ablación percutánea). Aunque la patogénesis del hepatocarcinoma es un proceso muy complejo y heterogéneo, el descubrimiento en los últimos años de algunas de las vías moleculares implicadas en la hepatocarcinogénesis ha conducido a la identificación de potenciales dianas terapéuticas, y con ellas, al desarrollo de fármacos destinados a bloquear dichas vías.

PALABRAS CLAVE: Hepatocarcinoma. Vías de señalización molecular. Tratamientos de diana molecular. Sorafenib.

INTRODUCCIÓN

El hepatocarcinoma o carcinoma hepatocelular (CHC) es el tumor maligno primario hepático más común. Según los últimos datos del proyecto GLOBOCAN de la Organización Mundial de la Salud de 2012, constituye la sexta neoplasia más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Asimismo es considerado uno de los cánceres más letales, con un cociente de mortalidad/incidencia de 0,95 y una supervivencia a 5 años menor del 10 %. Este pronóstico ominoso se debe, por una parte, a que la mayoría de los pacientes debutan con enfermedad avanzada y alteraciones de la función hepática subyacente, ya que en más del 90 % de los casos el hepatocarcinoma se desarrolla en el contexto de la cirrosis hepática. Por

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma is one of the most frequent malignant tumors and the second cause of cancer-related mortality worldwide, with a 5-year survival less than 10 %. Two of the leading reasons for the poor prognosis are the lack of effective treatment options, especially for those patients with advanced disease, and the high recurrence rate after curative approaches (surgery and percutaneous ablation). Although the pathogenesis of hepatocellular carcinoma is a complex and heterogeneous process, the discovery in recent years of some of the molecular pathways involved in the hepatocarcinogenesis has led to the identification of potential therapeutic targets, which has driven to the development of drugs designed to block that pathways.

KEY WORDS: *Hepatocellular carcinoma. Molecular signaling pathways. Molecular targeted therapies. Sorafenib.*

otro lado, a la alta tasa de recurrencia en el subgrupo de pacientes sometidos a tratamientos locorregionales curativos (cirugía, ablación por radiofrecuencia y etanolización percutánea), que alcanza el 70 % a 5 años en algunas series (1), así como a la escasez de terapias eficaces para aquellos pacientes con enfermedad recurrente o en estadios avanzados. Hasta el año 2007 no existía ningún tratamiento sistémico que, en el contexto de la enfermedad avanzada, proporcionase un aumento de la supervivencia, ya que tradicionalmente se ha considerado un tumor quimiorresistente. En dicha fecha se aprobó el sorafenib, único fármaco del que disponemos en el momento actual para el tratamiento paliativo de los pacientes incurables. Sin embargo, la mayoría de los pacientes tratados con sorafenib desarrollarán resistencias, con la consiguiente

TABLA I
HEPATOCARCINOGENESIS: VÍAS MOLECULARES
MÁS IMPORTANTES

Vía de la angiogénesis: VEGF/VEGFR, FGF/FGFR y PDGF/PDGFR
Vía PI3K/PTEN/AKT/mTOR
Vía MAPK (RAS/RAF/MEK/ERK)
Vía EGFR
Vía IGFR
Vía del HGF/c-MET
Inhibidores de la histona deacetilasa (HDI)
Deprivación de arginina

pérdida de eficacia del tratamiento, y entre un 20-38 % deberá suspender el fármaco por toxicidad o intolerancia. Por ello, teniendo en cuenta las limitaciones de este tratamiento, existe una necesidad apremiante de disponer de otros abordajes terapéuticos eficaces.

El descubrimiento a lo largo de la última década de algunas de las vías moleculares implicadas en la oncogénesis, proliferación, diferenciación, angiogénesis, invasión, metastatización y resistencia a fármacos del hepatocarcinoma, ha conducido a la identificación de potenciales dianas terapéuticas, y con ellas, al desarrollo de fármacos destinados a bloquear dichas dianas. Las vías y dianas moleculares más importantes implicadas en la patogénesis del hepatocarcinoma se recogen en las tablas I y II.

HEPATOCARCINOGENESIS: VÍAS MOLECULARES
EN INVESTIGACIÓN

La patogénesis del hepatocarcinoma es un proceso largo y complejo que incluye distintas fases desde la inflamación crónica hasta la transformación neoplásica, pasando por la hiperplasia y la displasia. Durante dicho proceso se suceden una serie de alteraciones genéticas y

TABLA II
HEPATOCARCINOGENESIS: DIANAS MOLECULARES

<i>Dianas moleculares</i>	<i>Papel en hepatocarcinoma</i>
VEGF	<ul style="list-style-type: none"> – Papel clave en el desarrollo del hepatocarcinoma – Altos niveles de expresión (a nivel tisular y sérico) se han relacionado con el grado tumoral, el estadio tumoral avanzado, la mayor tasa de recurrencia y la pobre supervivencia libre de enfermedad y global tras la resección quirúrgica, la invasión vascular y la presencia de trombosis portal
FGF	<ul style="list-style-type: none"> – Resistencia adquirida o señal compensatoria durante el tratamiento con inhibidores del VEGF – FGF-2 está relacionado con la densidad de la microvascularización tumoral y la tasa de recidiva postoperatoria
Angiogenina	<ul style="list-style-type: none"> – Su expresión se relaciona con densidad de la microvascularización tumoral y la presencia de altos niveles con una disminución de la supervivencia a 5 años
PTEN	<ul style="list-style-type: none"> – Su expresión está reducida en el 50 % de los pacientes con hepatocarcinoma y se ha relacionado con el grado tumoral, el estadio tumoral avanzado y una reducción de la supervivencia global
Vía MAPK	<ul style="list-style-type: none"> – La activación de esta vía es un predictor de mal pronóstico – Se ha relacionado con la aparición de hepatocarcinoma en personas obesas (activación mediada por la leptina) – Los virus de la hepatitis (VHB Y VHC) también emplean esta vía para el control de la supervivencia de los hepatocitos y la replicación viral
Spred-1/Spred-2	<ul style="list-style-type: none"> – Su expresión está disminuida en hepatocarcinoma con respecto al tejido hepático adyacente y se correlaciona inversamente con la incidencia de invasión tumoral y metástasis – La sobreexpresión de este receptor se ha relacionado con el estadio tumoral avanzado, el incremento de la proliferación celular, y el grado de diferenciación tumoral
EGFR	<ul style="list-style-type: none"> – La activación de la vía EGFR es un factor pronóstico en hepatocarcinoma – Los pacientes cirróticos con altos niveles séricos de EGF tienen mayor riesgo de desarrollar hepatocarcinoma que aquellos que tienen unos niveles comparables a los sujetos sanos

epigenéticas que conducen, en último lugar, a la disfunción de distintas vías moleculares, sin haberse descrito hasta el momento ninguna vía disfuncional dominante. Existen varias alteraciones comunes a la mayoría de los tumores que les confieren una capacidad replicativa ilimitada, insensibilidad a las señales antiproliferativas, capacidad angiogénica y disrupción de los puntos de control del ciclo celular. Sin embargo, varios estudios han demostrado que existe una gran heterogeneidad genética en esta neoplasia, habiéndose observado diferentes subtipos de tumores, con distintas alteraciones moleculares relacionadas con la proliferación y la supervivencia de las células neoplásicas. Algunas de las vías moleculares más estudiadas en el hepatocarcinoma se mencionan a continuación.

VÍA DE LA ANGIOGÉNESIS: VEGF/VEGFR, FGF/FGFR Y PDGF/PDGFR

El hepatocarcinoma es un tumor altamente vascularizado, jugando el proceso de angiogénesis un papel clave en la hepatocarcinogénesis, el crecimiento y la diseminación tumoral, por lo que se ha convertido en la diana terapéutica más estudiada de este tumor (2,3).

Se han descrito varios factores de crecimiento que inducen una señal angiogénica mediante la activación de diferentes vías de señalización que incluyen RAF/MEK/ERK, PI3K/AKT/mTOR y JAK. De ellos, el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y sus receptores (VEGFR) juegan un importante papel regulador de la neovascularización en el hepatocarcinoma, por lo que muchos de los fármacos desarrollados para tratar esta neoplasia están dirigidos a inhibir, entre otras, la señal mediada por VEGF. Además de esta molécula, la familia del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y sus receptores (FGFR) también han sido implicados en el proceso de crecimiento y angiogénesis tumoral (4), existiendo interacciones sinérgicas con la familia del VEGF, así como en el desarrollo de resistencias adquiridas a los fármacos antiangiogénicos (5).

El *sorafenib*, único fármaco aprobado a día de hoy para el tratamiento de primera línea de pacientes con enfermedad avanzada, función hepática conservada y buen *performance status*, es un inhibidor de varias tirosina quinasas (VEGFR-1, 2 Y 3, PDGFR-B, RAF quinasa y c-kit) con actividad antiangiogénica y antiproliferativa. Dos estudios fase III frente a placebo, uno de ellos en población asiática, demostraron un aumento tanto de la supervivencia global (SG) como del tiempo a la progresión (TTP) (6,7). Sin embargo, aparte de estos datos, es importante tener en cuenta la toxicidad del fármaco, que puede afectar significativamente a la calidad de vida de los pacientes.

Además del sorafenib, se han evaluado en ensayos fase III otros inhibidores tirosín quinasa con efecto antiangiogénico, todos ellos con resultados negativos.

Sunitinib es un inhibidor de varias tirosina quinasas implicadas en los procesos de regulación del crecimiento, angiogénesis y metastatización como VEGFR-1 y 2, PDGFR- α y β , c-KIT, FLT-3 y RET. A pesar de los prometedores resultados de dos estudios fase II, con una tasa de estabilizaciones del 35 % y 50 % y una supervivencia de 8 y 9,8 meses respectivamente (8,9), el estudio fase III en primera línea frente a sorafenib (SUN1170) fue prematuramente cerrado tras reclutar 1.074 pacientes debido a la mayor incidencia de eventos adversos grado 3-4 en la rama de sunitinib (principalmente hemorragias, trombocitopenia y neutropenia). Además, la supervivencia global, objetivo primario del estudio, fue significativamente superior en el brazo de sorafenib (7,9 vs. 10,2 meses; $p = 0,0014$), con un tiempo a la progresión equiparable en ambas ramas (4,1 vs. 3,8 meses; $p = 0,8312$) (10).

Brivanib es un inhibidor dual selectivo de VEGFR y FGFR, con una actividad antiangiogénica más potente que sorafenib en modelos animales, y la capacidad de contrarrestar el mecanismo de resistencia desarrollado durante el bloqueo de la vía VEGFR. Al igual que sucedió con sunitinib, los resultados obtenidos en los estudios fase II no se confirmaron en dos estudios fase III: uno en primera línea frente a sorafenib (estudio BRISK-FL de no inferioridad) (11), y otro en segunda línea frente a placebo (BRISK-PS) (12), con una peor tolerancia y mayor tasa de discontinuación del tratamiento. Están pendientes de publicar los resultados de un tercer estudio fase III en segunda línea, en población asiática (estudio BRISK-APS, NCT01140347).

Linifanib es un potente inhibidor selectivo de las quinasas de las familias VEGFR y PDGFR, bloqueando la angiogénesis y la permeabilidad vascular en modelos experimentales de hepatocarcinoma. En base a la actividad clínica encontrada en un estudio fase II llevado a cabo principalmente en pacientes asiáticos, que fueron tratados con el fármaco en primera línea (82 % de pacientes) o segunda línea (tasa de respuestas -TR- 9,1 %, TTP 3,7 meses y SG 9,7 meses) (13), se realizó un estudio fase III frente a sorafenib. Al igual que sucedió con los fármacos previamente comentados, el objetivo primario del estudio, la supervivencia global, favoreció a la rama de sorafenib (9,1 vs. 9,8 meses; HR 1,046), con menor tasa de eventos adversos y de discontinuación con este fármaco (14). Sin embargo, tanto el tiempo a la progresión como la tasa de respuesta, objetivos secundarios del estudio, fueron significativamente superiores en el brazo de linifanib (TTP 5,4 vs. 4,0 meses; HR 0,759; $p = 0,001$; TR 13 % vs. 6,9 %).

Del mismo modo que ha sucedido con este último fármaco, los resultados preliminares del estudio fase III en segunda línea de *ramucirumab*, un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra el dominio extracelular del VEGFR-2, frente a placebo (estudio REACH), son negativos en cuanto al objetivo primario de supervivencia global, según comunicó en

junio de 2014 la compañía Lilly, promotores del estudio. A pesar de ello, los datos de los objetivos secundarios (supervivencia libre de progresión -SLP-, tiempo a la progresión y tasa de respuesta) parecen alentadores. Además de este estudio en segunda línea, se llevó a cabo un estudio fase II en primera línea, consiguiéndose una tasa de control de la enfermedad (TCE) del 69 %, TR del 9,5 %, SLP de 4 meses y SG de 12 meses (15).

Otros fármacos con actividad antiangiogénica testados en estudios fase I y II con resultados prometedores son *cediranib*, *TSU-68 (orantinib)*, *pazopanib* y *lenvatinib* (actualmente en investigación en un estudio fase III en primera línea frente a sorafenib, NCT01761266).

VÍA PI3K/PTEN/AKT/MTOR

Esta cascada molecular constituye otra de las vías clave en la proliferación y la supervivencia celular, el metabolismo y los mecanismos anti-apoptosis. La unión de varias moléculas efectoras, como el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento similar a insulina (IGF) a sus respectivos receptores, activa la proteína fosfoinositol-3-quinasa (PI3K) y esta a su vez, a la serina/treonina quinasa AKT. Esta enzima es la encargada de fosforilar varias proteínas citoplasmáticas, principalmente mTOR (diana de la rapamicina en mamíferos) y la molécula BAD (promotor de apoptosis asociado a la familia de proteínas BCL-2). La activación de mTOR supone un estímulo para la proliferación celular y la angiogénesis, y la inhibición de BAD una disminución de la apoptosis y un aumento de la supervivencia celular. En condiciones normales esta vía está regulada negativamente por la proteína codificada por el gen supresor tumoral PTEN, que actúa desfosforilando la molécula PI3K.

Se han descrito varias alteraciones que producen una activación o hiperestimulación de esta vía, y que aparecen hasta en el 50 % de los pacientes con hepatocarcinoma según algunos estudios de mutaciones. Entre ellas podemos mencionar la sobreexpresión de IGF y EGF y sus respectivos receptores, las anomalías en PTEN (reducción de la expresión del gen), o la señalización aberrante mediada por mTOR (16).

Estos datos sugieren que la activación de esta vía molecular juega un importante papel en la patogénesis del hepatocarcinoma, y por tanto constituye una óptima diana terapéutica. Se han llevado a cabo distintos estudios con inhibidores de PI3K (*RG7321*), de AKT (*perifosine*; *LY29004*; *MK-2206*), y fundamentalmente de mTOR, como *sirolimus* (aún en investigación), *temsirolimus* y *everolimus*. Varios estudios fase I/II en pacientes muy politratados, dos con everolimus (17,18) y dos con temsirolimus (19,20), además de establecer la dosis máxima tolerada de ambos fármacos, comunicaron resultados alentadores.

Sin embargo, estos datos tampoco se han confirmado en los estudios fase III. En el último congreso de ASCO 2014 se presentaron los resultados del estudio EVOLVE-1: everolimus frente a placebo en pacientes con intolerancia o progresión a sorafenib, no alcanzándose el objetivo de supervivencia global (7,56 vs. 7,33 meses para everolimus y placebo respectivamente; HR 1,05; $p = 0,675$) (21).

VÍA MAPK (RAS/RAF/MEK/ERK)

La vía de las proteínas quinasas activadas por mutágenos (vía MAPK) está implicada en el crecimiento, la supervivencia y la diferenciación celular. En respuesta a una variedad de estímulos extracelulares que se unen a distintos receptores de la superficie celular (EGFR, IGFR, VEGFR, C-MET, PDGFR) se activa una cascada de quinasas mediante procesos de fosforilación/desfosforilación, en la que las proteínas RAS y RAF juegan un papel regulador clave, activando a las MAP quinasas MEK 1 y MEK2, que a su vez son responsables de la fosforilación de las moléculas finales de la vía, las quinasas reguladas por señales extracelulares ERK1 y ERK2. Estas últimas, al translocarse dentro del núcleo, activan diferentes factores de transcripción, regulando de este modo el crecimiento y la apoptosis celular.

Se ha documentado hiperactivación de la vía MAPK en el 100 % de los especímenes de CHC analizados en algunos estudios (22), y se han descrito algunos de los mecanismos responsables de dicha activación, como la supresión mediante metilación de genes que inhiben la expresión de RAS (*RASSF1A*, *NORE1A*), la disminución de los inhibidores de RAS *Sprouty*, *Spre-1* y *Spre-2*, así como *RAF RKIP*, alteraciones en las señales iniciadas a través de los receptores IGFR y EGFR, y, por último, la inducción a través de proteínas de los virus de hepatitis (la proteína X del virus de hepatitis B -VHB- y la proteína del *core* del virus de hepatitis C -VHC-).

El bloqueo de esta vía, por lo tanto, se ha convertido en uno de los abordajes terapéuticos del hepatocarcinoma más prometedores. Dentro de los fármacos inhibidores de la misma destaca el *sorafenib*, potente inhibidor de RAF, que ya se comentó antes dentro del apartado de la vía de la angiogénesis.

Además se han llevado a cabo estudios con fármacos dirigidos contra otras proteínas de la vía, como es el caso de *selumetinib* (*AZD6244*), un inhibidor de las quinasas activadas por mitógenos MEK1 Y MEK2, que no consiguió demostrar ningún beneficio clínico en un estudio fase II en monoterapia (23) pese a los buenos resultados en los estudios preclínicos (24). Con el objetivo de optimizar la eficacia del selumetinib en hepatocarcinoma se está testando su combinación con rapamicina y sorafenib, con resultados, por el momento, prometedores.

VÍA EGFR

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es un receptor transmembrana con actividad tirosin quinasa que pertenece a la familia de los receptores del factor de crecimiento epidérmico humano (HER). Tras la unión de una amplia variedad de ligandos (EGF, TGF- α , epigenina, anfiregulina, epiregulina, etc.), se produce una dimerización del EGFR que activa su autofosforilación y con ella, varias cascadas de señales intracelulares, incluyendo las vías PI3K/AKT/mTOR y MAPK, que, como ya hemos comentado, juegan un importante papel en la hepatocarcinogénesis. Se ha observado un aumento del riesgo de desarrollar hepatocarcinoma en aquellos pacientes cirróticos con niveles plasmáticos elevados de EGF (25). Además, la alta frecuencia con la que se detecta sobreexpresión de esta vía en los estudios de hepatocarcinoma (26), y su relación con la proliferación celular, el grado de diferenciación, el estadio y el pronóstico del tumor (27) han conducido a la realización de varios ensayos clínicos testando diferentes abordajes terapéuticos (anticuerpos dirigidos contra la porción extracelular del receptor -*cetuximab*- o inhibidores del dominio tirosin quinasa del mismo -*erlotinib*, *gefitinib* o *lapatinib*-), con resultados decepcionantes (TR 0-9 %; SLP 1,4-3,2 meses y SG 6,2-13 meses) (28-32).

Por esta razón se han llevado a cabo estudios fase II de combinación de estos fármacos con agentes citotóxicos (gemcitabina-oxaliplatino y cetuximab; docetaxel y erlotinib) (33,34), y con otros fármacos de diana molecular (erlotinib y bevacizumab), con resultados contradictorios como comentaremos más adelante (35-37). Además, un estudio fase III (SEARCH) que comparó sorafenib más erlotinib frente a sorafenib más placebo, no encontró diferencias entre las dos ramas ni en supervivencia global (objetivo primario: 9,5 vs. 8,5 meses respectivamente), tiempo a la progresión o tasa de respuestas (que incluso fueron peores en el brazo de combinación) (38).

VÍA IGF1R

La activación constitutiva de la vía del receptor del factor similar a insulina (IGF1R) también parece desempeñar un papel relevante en el desarrollo del hepatocarcinoma, estando asociada con el estadio, la presencia de metástasis y el pronóstico (39). Actuando a través de varias cascadas intracelulares de señales como las vías PI3K/AKT/mTOR y MAPK, estimula la proliferación celular y tiene efectos antiapoptóticos. El proceso se desencadena con la unión de ligandos circulantes (IGF-I y II) al receptor tipo I del IGF (IGF-1R), lo que produce un cambio conformacional del mismo y su fosforilación, dando lugar al reclutamiento de una serie de efectores (sustratos del receptor de insulina-IRS- y/o proteínas Shc), y la consecuente activación de las vías previamen-

te mencionadas. Se ha observado que la alteración de esta vía ocurre fundamentalmente debido a la sobreexpresión del ligando IGF-II, que ocurre en el 16-40 % de los hepatocarcinomas humanos (40). Además, parece ser responsable del desarrollo de este tumor en ratones obesos y diabéticos, y una de las vías activadas en pacientes con infecciones por virus de hepatitis B y C.

Se han desarrollado varias estrategias de bloqueo de esta cascada de señales que han sido evaluadas en ensayos clínicos, y que incluyen anticuerpos monoclonales dirigidos contra el IGF-1R -*Cixutumumab* (*IMC-A12*) en monoterapia; *BIIB022* y *AVE1642* en combinación con sorafenib) o inhibidores tirosin quinasa (*OSI-906*). Algunos de estos estudios fueron cerrados prematuramente por el espónsor del fármaco y otros tuvieron resultados desalentadores (41,42).

VÍA DEL HGF/C-MET

El factor 1 de transición epitelio-mesénquima (c-MET) es un receptor de membrana con actividad tirosin quinasa, esencial para la remodelación del tejido hepático tras sufrir determinados daños, y cuyo único ligando conocido es el factor de crecimiento hepatocitario (HGF). Se ha detectado sobreexpresión de c-MET en el 20-48 % de los hepatocarcinomas humanos (43), constituyendo un factor de mal pronóstico, ya que está implicado en los procesos de proliferación, invasión y metástasis. La inactivación de dicha molécula produce regresión e inhibición del crecimiento tumoral en modelos animales y en líneas celulares de hepatocarcinoma (44). En base a estos hallazgos, se están llevando a cabo estudios con dos fármacos orales, *tivantinib* y *cabozantinib*, inhibidores tirosin quinasa de c-MET y de VEGFR-2 (sólo cabozantinib).

Teniendo en cuenta los buenos resultados de un estudio fase II en segunda línea de tivantinib frente a placebo (TTP 1,6 vs. 1,4 meses, $p = 0,04$), especialmente en el grupo de pacientes con sobreexpresión de c-MET (TTP 2,7 vs. 1,4 meses, HR 0,38, 95% IC 0,18-0,81, $p = 0,01$) (45), se está llevando a cabo en el momento actual un estudio fase III tras progresión a sorafenib en este subgrupo de pacientes (NCT01755767). Su combinación con sorafenib también parece prometedora.

De igual modo, hay en marcha un estudio fase III de cabozantinib frente a placebo en segunda línea en pacientes con hepatocarcinoma que va a testar de manera prospectiva el valor predictivo de la activación de c-MET en tejido tumoral (NCT01908426). Este ensayo se basa en los impactantes datos de un estudio fase II en el que, pacientes en respuesta tras 12 semanas de tratamiento con el fármaco, fueron randomizados a continuar con él o con placebo, obteniéndose en la rama de cabozantinib una supervivencia libre de progresión de 4,4 meses y de supervivencia global de 15,1 meses (46).

INHIBIDORES DE LA HISTONA DEACETILASA (HDI)

La modificación de las histonas mediante los procesos de acetilación o deacetilación constituye uno de los principales mecanismos epigenéticos de regulación de la transcripción génica, importante en el caso de los genes supresores de tumores. La acetilación reduce la capacidad de estas moléculas para unirse al ADN lo que permite la expansión de la cromatina y la transcripción génica de una región cromosómica. Por el contrario, las histonas deacetilasas, al eliminar los grupos acetilo de las histonas, incrementan la carga positiva de las mismas y su afinidad por el ADN, lo que condensa su estructura e impide la transcripción. En base a modelos preclínicos en los que el tratamiento con inhibidores de las histonas deacetilasas induce apoptosis en líneas celulares de hepatocarcinoma (47), se ha llevado a cabo un estudio fase I/II con *belinostat* en pacientes muy pretratados, con unos resultados alentadores (47,6 % de estabilización y SLP de 2,64 meses). Además, un análisis exploratorio de ese estudio ha sugerido la existencia de un posible predictor de respuesta al tratamiento, ya que los niveles elevados de la proteína HR23B parecen asociarse con mayor tasa de estabilizaciones (48).

DEPRIVACIÓN DE ARGININA

Las células de los carcinomas hepatocelulares son deficitarias en varias enzimas necesarias para la síntesis de arginina, lo que conduce a la depleción celular de este aminoácido y la consiguiente muerte celular, constituyendo por tanto un mecanismo citotóxico selectivo de las células tumorales y una posible diana terapéutica (49).

Hasta la fecha, se han estudiado dos clases de enzimas de degradación de arginina, *ADI-PEG 20* (arginina deiminasa), cuyos resultados prometedores en dos estudios fase II (50,51) han llevado a la realización de un estudio fase III internacional, en segunda línea frente a placebo (NCT01287585), y *PEG-BCT-100* (arginasa), en teoría más potente que la primera, aunque aún no disponemos de los resultados de los estudios fase II en marcha.

OTRAS VÍAS MOLECULARES EN INVESTIGACIÓN

Además de todas las vías moleculares que hemos comentado, se han descrito otras cascadas de señales intracelulares que parecen tener importancia en la hepatocarcinogénesis, y que por tanto, pueden llegar a constituir nuevas dianas terapéuticas, aún en fase de investigación (Tabla III).

ESTRATEGIAS DE COMBINACIÓN DE TRATAMIENTOS

Un área de creciente interés en el tratamiento del CHC lo constituye la combinación de diferentes agentes o

modalidades de tratamiento con el objetivo de potenciar el beneficio clínico obtenido con cada terapia de manera individual. Esta estrategia de tratamiento se fundamenta en una serie de premisas, entre las que merece la pena mencionar: a) la heterogeneidad biológica del hepatocarcinoma, pudiendo coexistir alteraciones de varias vías moleculares en la hepatocarcinogénesis y en el desarrollo de un mismo tumor, por lo que el bloqueo de una vía a diferentes niveles o de varias vías simultáneamente, así como el empleo de fármacos con actividad sinérgica, podría optimizar los resultados; b) la baja tasa de respuestas obtenida con los diferentes agentes estudiados hasta la fecha; c) la corta supervivencia de los pacientes con CHC en comparación con otros tumores sólidos, lo que limita la posibilidad de recibir tratamientos en monoterapia de manera secuencial; y d) la aparición de resistencias debidas a las interacciones entre las diferentes vías de señalización implicadas en el desarrollo de estos tumores. Por otra parte, uno de los principales obstáculos a la hora de llevar a cabo esta estrategia en muchos pacientes, y que debe ser adecuadamente evaluado en los ensayos clínicos, es el deterioro de la función hepática asociado con la cirrosis subyacente, que puede incrementar de manera importante la toxicidad de los tratamientos. Se han testado varias estrategias de combinación que se exponen a continuación.

COMBINACIONES DE FÁRMACOS DE DIANA MOLECULAR

En la actualidad hay más de 20 ensayos clínicos diseñados para evaluar la combinación de varios agentes de diana molecular, muchos de los cuales incluyen el sorafenib como uno de los fármacos de la combinación. Sin embargo, algunos de estos ensayos no han podido superar las fases iniciales de investigación debido a la presencia de efectos secundarios que establecían la dosis máxima tolerada de algunos de los fármacos muy por debajo de la dosis terapéutica, como por ejemplo, las combinaciones de sorafenib con inhibidores de la vía mTOR (everolimus y temsirolimus) (52,53).

Por otra parte, otras combinaciones como erlotinib y bevacizumab han mostrado resultados contradictorios en diferentes estudios fase II (35-37), y el único estudio fase III de combinación (sorafenib y erlotinib) del que tenemos resultados, el estudio SEARCH, que ya se ha mencionado previamente, es negativo (38).

COMBINACIONES DE FÁRMACOS DE DIANA MOLECULAR Y QUIMIOTERAPIA

Teóricamente, la adición de un agente citotóxico podría potenciar el beneficio de fármacos con propiedades citostáticas como los agentes de diana molecular. Para testar esta hipótesis se han llevado a cabo varios estudios, algunos como los que han combinado bevacic

TABLA III

<i>Vía molecular en investigación</i>	<i>Papel que desempeña en el carcinoma hepatocelular (CHC)</i>
Vía WNT-beta-catenina	<ul style="list-style-type: none"> – La anormal regulación de la transcripción del factor β-catenina, clave en la vía WNT, parece ser un evento carcinogénico temprano e importante en el desarrollo del CHC (la acumulación de este factor en el citoplasma y su traslocación al núcleo activa la expresión de genes relacionados con la proliferación y la apoptosis) – Se han detectado mutaciones de β-catenina hasta en un 40% de pacientes con CHC e infección por VHC; activación de la molécula en pacientes con VHB a través de la expresión de la proteína HBx; acumulación de la misma en relación con la supra-regulación del receptor FZD7 (lo que sucede en el 90 % de los CHC)
Vía Hedgehog (Hh)	<ul style="list-style-type: none"> – Esta compleja vía es esencial en el desarrollo embriogénico y la diferenciación de los tejidos, estando inactiva en los adultos – Algunos estudios han demostrado que la activación aberrante de esta vía está implicada en la hepatocarcinogénesis – Esta vía está implicada en múltiples funciones celulares como proliferación, diferenciación y apoptosis
Vía JAK/STAT	<ul style="list-style-type: none"> – A diferencia del tejido hepático sano, se ha detectado fosforilación de las tirosina quinasas Janus (Jak 1, 2 y 3 y Tyk2), y la consiguiente activación de las proteínas Stat 1,3 y 5 (pStat-3 implica peor pronóstico) en CHC – Se están testando algunos inhibidores de JAK2 como AZD1480 en tumores sólidos (entre ellos en HCC)
Vía de la inflamación	<ul style="list-style-type: none"> – El CHC es un tumor asociado con la inflamación, de modo que se ha sugerido que la respuesta inmune local puede constituir un factor pronóstico de la enfermedad – Varios estudios han demostrado que juegan un papel fundamental en la iniciación y progresión del CHC
Alteraciones epigenéticas y microRNA	<ul style="list-style-type: none"> – Las alteraciones epigenéticas son modificaciones adquiridas de la cromatina del DNA o de las histonas mediante metilación y/o acetilación, que dan lugar, por ejemplo, a la silenciación de genes supresores de tumores – Los microRNA son pequeñas moléculas de RNA no codificante que regulan la expresión de varios genes diana. Determinados microRNA están aberrantemente expresados y desempeñan papeles como genes supresores de tumores o como oncogenes durante la hepatocarcinogénesis. Restaurar la normal expresión de estos microRNA podría ser una prometedora estrategia terapéutica en los CHC

zumab con diferentes esquemas de quimioterapia, con modesta actividad (54-56), y otros con resultados más prometedores, como el estudio fase II randomizado que comparó la combinación de doxorubicina y sorafenib frente a doxorubicina en monoterapia, y que comunicó un incremento de la tasa de respuestas, supervivencia libre de progresión y global a favor de la rama de combinación (57).

Sin embargo, y teniendo en cuenta que el brazo comparador debería ser sorafenib, puesto que es el único fármaco aprobado a día de hoy para el tratamiento de primera línea, el grupo CALGB ha puesto en marcha un estudio fase III que compara la rama de combinación del estudio anterior frente a sorafenib en 480 pacientes

con hepatocarcinoma en primera línea de tratamiento (NCT01015833).

COMBINACIÓN DE FÁRMACOS DE DIANA MOLECULAR Y QUIMIOEMBOLIZACIÓN ARTERIAL

Como ya se ha comentado, el hepatocarcinoma es un tumor altamente vascularizado, por lo que la quimioembolización arterial (técnica empleada como tratamiento paliativo del CHC en estadio intermedio), al inducir hipoxia tumoral, puede estimular la producción de factores angiogénicos como VEGF o FGF, y, en último término, la angiogénesis tumoral, disminuyendo de este

modo la eficacia de la técnica. Por tanto, la asociación de fármacos antiangiogénicos, al inhibir dicho proceso, podría mejorar los resultados obtenidos con la quimioembolización. Además, se ha descrito un incremento significativo de la supervivencia en pacientes cuyos niveles plasmáticos de VEGF descienden tras un tratamiento de quimioembolización, en comparación con aquellos cuyos niveles continúan siendo altos (58).

En base a estos datos, varios ensayos han testado la eficacia de este abordaje terapéutico. Los primeros estudios realizados emplearon sorafenib como agente antiangiogénico. Sin embargo, a pesar de los buenos resultados del estudio fase II inicial, que comunicó una tasa de control de la enfermedad del 95 % y de respuesta del 58 % (59), un estudio posterior fase II randomizado (SPACE), con 307 pacientes, que comparó la quimioembolización con microesferas de doxorubicina en combinación con sorafenib o placebo, no consiguió demostrar un beneficio significativo a favor del sorafenib ni en tasa de respuesta ni en supervivencia global, aunque hubo un discreto incremento del tiempo a la progresión radiológica de la enfermedad (objetivo primario del estudio) con el fármaco (169 días vs. 166 días; HR 0,797; $p = 0,072$) (60).

Quizás los resultados de dos estudios fase III randomizados, el ECOG 1208 (NCT01004978) y el estudio TACE-2 de un grupo inglés (NCT01324076), logren definir finalmente el papel del sorafenib en combinación con la quimioembolización arterial.

Además del sorafenib, se han llevado a cabo estudios con otros fármacos antiangiogénicos en este escenario, como axitinib (NCT01352728), brivanib (estudio BRISK-TA, NCT00908752), y orantinib (NCT1465464) cuyos resultados están pendientes de comunicar.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

El carcinoma hepatocelular constituye una compleja y heterogénea enfermedad, tanto en su etiología como en sus manifestaciones clínicas y en su patogénesis, que implica la alteración de varias vías de señales intracelulares implicadas en los procesos de proliferación celular, apoptosis, vascularización, etc. La aprobación en el año 2007 del sorafenib para el tratamiento del CHC avanzado representó un cambio en el paradigma de manejo de tumor. La limitada eficacia del fármaco y el descubrimiento en la última década de otras vías moleculares implicadas en la hepatocarcinogénesis, ha dado lugar al desarrollo de nuevos agentes terapéuticos, así como a la combinación de diferentes abordajes de tratamiento, con el objetivo final de bloquear moléculas claves de señalización celular, evitando así las vías de escape y venciendo las posibles resistencias al tratamiento. Sin embargo, a pesar de los intensivos esfuerzos que se han realizado en los últimos años, los resultados de los estudios fase III han sido constantemente negativos,

alcanzándose un *plateau* en la mediana de supervivencia en torno a los 9-10 meses. Sin embargo, aunque estos resultados puedan resultar decepcionantes en cierto modo, debe realizarse una lectura positiva de los mismos y sacar conclusiones que nos ayuden a diseñar ensayos con una mejor selección de los pacientes, adecuadamente estratificados según factores pronósticos, y en base a la presencia de determinadas alteraciones moleculares a las que cada tumor es "adicto", para lo cual sería crucial obtener muestras del mismo previo a la inclusión de los pacientes en ensayos clínicos. Además debemos intensificar nuestros esfuerzos para tratar de comprender los mecanismos de resistencia a los fármacos, identificar factores de respuesta a los mismos y definir adecuadamente los métodos de evaluación de respuesta a los agentes de diana molecular, ya que la validez de los criterios RECIST, actualmente utilizados para este cometido, está siendo cada vez más cuestionada. Todo ello con el objetivo primordial de ofrecer a los pacientes una puerta de esperanza para luchar contra esta compleja y letal enfermedad.

CORRESPONDENCIA:

Beatriz García Paredes
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Clínico San Carlos
C/ Doctor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: begarpa@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 2003;38(2):200-7.
2. Semela D, Dufour JF. Angiogenesis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2004;41(5):864-80.
3. Sanz-Cameno P, Trapero-Marugán M, Chaparro M, et al. Angiogenesis: from chronic liver inflammation to hepatocellular carcinoma. *J Oncol* 2010;2010:272170.
4. Huang X, Yu C, Jin C, et al. Ectopic activity of fibroblast growth factor receptor 1 in hepatocytes accelerates hepatocarcinogenesis by driving proliferation and vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis. *Cancer Res* 2006;66(3):1481-90.
5. Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nat Rev Cancer* 2008;8(8):592-603.
6. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359(4):378-90.
7. 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(1):25-34.
8. Faivre S, Raymond E, Boucher E, et al. Safety and efficacy of sunitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: an open-label, multicentre, phase II study. *Lancet Oncol* 2009;10(8):794-800.

9. Zhu AX, Sahani DV, Duda DG, et al. Efficacy, safety, and potential biomarkers of sunitinib monotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: A phase II study. *J Clin Oncol* 2009;27(18):3027-35.
10. Cheng AL, Kang YK, Lin DY, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2013;31(32):4067-75.
11. Johnson PJ, Qin S, Park JW, et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study. *J Clin Oncol* 2013;31(28):3517-24.
12. Llovet JM, Decaens T, Raoul JL, et al. Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed: results from the randomized phase III BRISK-PS study. *J Clin Oncol* 2013;31(28):3509-16.
13. Toh HC, Chen PJ, Carr BI, et al. Phase 2 trial of linifanib (ABT-869) in patients with unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2013;119(2):380-7.
14. Cainap C, Qin S, Huang WT, et al. Phase III trial of linifanib versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2013;31 Suppl 4: abstr 249.
15. Zhu AX, Finn RS, Mulcahy M, et al. A phase II and biomarker study of ramucirumab, a human monoclonal antibody targeting the VEGF receptor-2, as first-line monotherapy in patients with advanced hepatocellular cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19(23):6614-23.
16. Villanueva A, Chiang DY, Newell P, et al. Pivotal role of mTOR signaling in hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;135(6):1972-83, 1983.e1-11.
17. Zhu AX, Abrams TA, Miksad R, et al. Phase 1/2 study of everolimus in advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2011;117(22):5094-102.
18. Blazzkowsky L, Abrams T, Miksad R, et al. A phase I/II study of everolimus in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2010;28 Suppl.:abstr e14542.
19. Chan SL, Mo F, Hui EP, et al. A phase I study of temsirolimus as novel therapeutic drug for patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2013;31 Suppl.:abstr e15048.
20. Yeo W, S L. C, Mo F, et al. A phase I/II study of mTOR inhibitor temsirolimus in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *Ann Oncol* 2013;24 Suppl. 4:32.
21. Zhu AX, Kudo M, Assenat E, et al. EVOLVE-1: Phase 3 study of everolimus for advanced HCC that progressed during or after sorafenib. *J Clin Oncol* 2014;32: Suppl. 3; abstr 172.
22. Zhu AX, Kudo M, Assenat E, et al. EVOLVE-1: Phase 3 study of everolimus for advanced HCC that progressed during or after sorafenib. *J Clin Oncol* 2014;32: Suppl. 3; abstr 172.
23. O'Neil BH, Goff LW, Kauh JS, et al. Phase II study of the mitogen-activated protein kinase 1/2 inhibitor selumetinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2011;29(17):2350-6.
24. Huynh H, Soo KC, Chow PK, et al. Targeted inhibition of the extracellular signal-regulated kinase pathway with AZD6244 (ARRY-142886) in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer Ther* 2007;6(1):138-46.
25. Abu Dayyeh BK, Yang M, Fuchs BC, et al. A functional polymorphism in the epidermal growth factor gene is associated with risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011;141(1):141-9.
26. Buckley AF, Burgart LJ, Sahai V, et al. Epidermal growth factor receptor expression and gene copy number in conventional hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2008;129(2):245-51.
27. Ito Y, Takeda T, Sakon M, et al. Expression and clinical significance of erb-B receptor family in hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2001;84(10):1377-83.
28. Zhu AX, Stuart K, Blazzkowsky LS, et al. Phase 2 study of cetuximab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2007;110(3):581-9.
29. Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, et al. Phase II study of Erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(27):6657-63.
30. Thomas MB, Chadha R, Glover K, et al. Phase 2 study of erlotinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2007;110(5):1059-67.
31. Ramanathan RK, Belani CP, Singh DA, et al. A phase II study of lapatinib in patients with advanced biliary tree and hepatocellular cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64(4):777-83.
32. Bekaii-Saab T, Markowitz J, Prescott N, et al. A multi-institutional phase II study of the efficacy and tolerability of lapatinib in patients with advanced hepatocellular carcinomas. *Clin Cancer Res* 2009;15(18):5895-901.
33. Asnacios A, Fartoux L, Romano O, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) combined with cetuximab in patients with progressive advanced stage hepatocellular carcinoma: Results of a multicenter phase 2 study. *Cancer* 2008;112(12):2733-9.
34. Chiorean EG, Ramasubbaiah R, Yu M, et al. Phase II trial of erlotinib and docetaxel in advanced and refractory hepatocellular and biliary cancers: Hoosier Oncology Group GI06-101. *Oncologist* 2012;17(1):13.
35. Thomas MB, Morris JS, Chadha R, et al. Phase II trial of the combination of bevacizumab and erlotinib in patients who have advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(6):843-50.
36. Kaseb AO, Garrett-Mayer E, Morris JS, et al. Efficacy of bevacizumab plus erlotinib for advanced hepatocellular carcinoma and predictors of outcome: final results of a phase II trial. *Oncology* 2012;82(2):67-74.
37. Philip PA, Mahoney MR, Holen KD, et al. Phase 2 study of bevacizumab plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular cancer. *Cancer* 2012;118(9):2424-30.
38. Zhu AX, Rosmorduc O, Evans J, et al. SEARCH: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). *Ann Oncol* 2012;23:Abstract LBA2.
39. Scharf JG, Braulke T. The role of the IGF axis in hepatocarcinogenesis. *Horm Metab Res* 2003;35(11-12):685-93.
40. Cariani E, Seurin D, Lasserre C, et al. Expression of insulin-like growth factor II (IGF-II) in human primary liver cancer: mRNA and protein analysis. *J Hepatol* 1990;11(2):226-31.
41. Abou-Alfa GK, Gansukh B, Chou JF, et al. Phase II study of cixutumumab (IMC-A12, NSC742460; C) in hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2011;29:Abstract 4043.
42. Faivre S, Fartoux L, Bouattour M, et al. A phase I study of AVE1642, a human monoclonal antibody-blocking insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R), given as a single agent and in combination with sorafenib as first-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2011;29:Abstract 270.
43. Osada S, Kanematsu M, Imai H, et al. Clinical significance of serum HGF and c-Met expression in tumor tissue for evaluation of properties and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepato-gastroenterology* 2008;55:544-9.
44. You H, Ding W, Dang H, et al. c-Met represents a potential therapeutic target for personalized treatment in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2011;54:879-89.
45. Santoro A, Rimassa L, Borbath I, et al. Tivantinib for second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14:55-63.
46. Verslype C, Cohn A, Kelley R, et al. Activity of cabozantinib (XL184) in hepatocellular carcinoma: Results from a phase II randomized discontinuation trial (RDT). *J Clin Oncol* 2012;30 Suppl.: abstr 4007.
47. Ma BB, Sung F, Tao Q, et al. The preclinical activity of the histone deacetylase inhibitor PXD101 (belinostat) in hepatocellular carcinoma cell lines. *Invest New Drugs* 2010;28(2):107-14.
48. Yeo W, Chung HC, Chan SL, et al. Epigenetic therapy using belinostat for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A multicenter phase I/II study with biomarker and pharma-

- cokinetic analysis of tumors from patients in the Mayo Phase II Consortium and the Cancer Therapeutics Research Group. *J Clin Oncol* 2012;30(27):3361-7.
49. Delage B, Fennell DA, Nicholson L, et al. Arginine deprivation and argininosuccinate synthetase expression in the treatment of cancer. *Int J Cancer* 2010;126(12):2762-72.
 50. Yang TS, Lu SN, Chao Y, et al. A randomised phase II study of pegylated arginine deiminase (ADI-PEG 20) in Asian advanced hepatocellular carcinoma patients. *Br J Cancer* 2010;103(7):954-60.
 51. Glazer ES, Piccirillo M, Albino V, et al. Phase II study of pegylated arginine deiminase for nonresectable and metastatic hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2220-6.
 52. Finn RS, Poon RT, Yau T, et al. Phase I study investigating everolimus combined with sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013;59(6):1271-7.
 53. Kelley RK, Nimeiri HS, Munster PN, et al. Temsirolimus combined with sorafenib in hepatocellular carcinoma: A phase I dose-finding trial with pharmacokinetic and biomarker correlates. *Ann Oncol* 2013;24(7):1900-7.
 54. Hsu CS, Yang TS, Hsu C, et al. Efficacy and tolerability of bevacizumab plus capecitabine as first-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2010;102(6):981-6.
 55. Sun W, Sohal D, Haller DG, et al. Phase 2 trial of bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin in treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2011;117(14):3187-92.
 56. Zhu AX, Blaszkowsky LS, Ryan DP, et al. Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(12):1898-903.
 57. Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: A randomized trial. *JAMA* 2010;304(19):2154-60.
 58. Sergio A, Cristofori C, Cardin R, et al. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): The role of angiogenesis and invasiveness. *Am J Gastroenterol* 2008;103(4):914-21.
 59. Pawlik TM, Reyes DK, Cosgrove D, et al. Phase II trial of sorafenib combined with concurrent transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2011;29(30):3960-7.
 60. Lencioni R, Llovet R, Han G, et al. Sorafenib or placebo in combination with transarterial chemoembolization (TACE) with doxorubicin-eluting beads (DEBDOX) for intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC): Phase II, randomized, double-blind SPACE trial. *J Clin Oncol* 2012;30 Suppl.4:abstr LBA154.

Tratamiento médico del cáncer extrahepático de vías biliares

J.C. CÁMARA

Unidad de Oncología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

RESUMEN

El cáncer de vía biliar es una enfermedad poco frecuente y de mal pronóstico, a pesar de los avances en el tratamiento local.

La administración de quimioterapia y quimio-radioterapia tras la cirugía puede disminuir el riesgo de recidiva de la enfermedad, especialmente en los pacientes con metástasis ganglionares o resección R1. El esquema de quimioterapia o quimio-radioterapia más adecuado aún no está establecido, recomendándose la inclusión en un ensayo clínico o el uso de los habituales en la enfermedad avanzada.

En caso de enfermedad irreseccable o recidiva, la administración de quimioterapia ha demostrado mejorar el pronóstico de los pacientes, por lo que se debe considerar su uso siempre que el estado general y la situación del paciente lo permitan. El esquema de referencia es la combinación de cisplatino y gemcitabina. La adición a la quimioterapia de fármacos biológicos no ha demostrado hasta la fecha mejorar significativamente la supervivencia de los pacientes. Tampoco se dispone de evidencia a favor del uso de quimioterapia o agentes biológicos en segunda o sucesivas líneas de tratamiento, por lo que la inclusión en un ensayo clínico debe ser preferente siempre y cuando esté disponible.

PALABRAS CLAVE: Cáncer biliar. Colangiocarcinoma. Tratamiento adyuvante. Quimioterapia.

INTRODUCCIÓN

El término colangiocarcinoma hace referencia a todos los tumores malignos originados del epitelio de la vía biliar. La histología más frecuente (90 %) es la de adenocarcinoma y clásicamente se dividen en colangiocarcinomas de vía biliar intrahepática y extrahepática. Los tumores extrahepáticos son los más frecuentes y se clasifican, a su vez, en colangio-

ABSTRACT

Biliary tract cancer is a rare disease with a poor prognosis despite advances in local treatment.

Given the difficulty of conducting clinical trials in this setting the evidence is weak, but chemotherapy and chemo-radiation after surgery appears to reduce the risk of disease recurrence, especially in patients with lymph node metastases or R1 resection. The most appropriate scheme of chemotherapy or chemo-radiation is not yet established, recommending the inclusion in a clinical trial or the use of standard in advanced disease.

In case of unresectable or recurrent disease, chemotherapy improves the prognosis of patients, so their use should be considered if the overall condition of the patient is adequate. The combination of cisplatin and gemcitabine is, today, the reference scheme in first line setting. Adding biological drugs to chemotherapy has not demonstrated to date significantly improve in survival. Neither is there evidence to support the use of chemotherapy or biological agents in second or subsequent lines of treatment, so inclusion in a clinical trial should be preferred whenever it is available.

KEY WORDS: *Biliary tract cancer. Cholangiocarcinoma. Adjuvant treatment. Chemotherapy.*

carcinomas hiliares (localizados alrededor de la bifurcación de la vía biliar) y distales. La localización del tumor dentro de la vía biliar es clave a la hora de decidir y planificar el tratamiento quirúrgico, especialmente en los tumores hiliares, lo que ha motivado el desarrollo de diversos sistemas de clasificación. Los más extendidos son la clasificación TNM de la AJCC (1) y las clasificaciones de Bismuth-Corlette (2) y Blumgart (3) (Tabla I).

TABLA I
CLASIFICACIÓN DE LA AJCC, DE BISMUTH Y BLUMGART DE LOS TUMORES HILIARES

AJCC 2010	BISMUTH		BLUMGART
Tis Carcinoma <i>in situ</i>	Tipo I: el tumor no alcanza la bifurcación		T1: afectación de la confluencia biliar +/- extensión unilateral a radicales biliares de 2.º orden
T1 T. confinado a la pared de la vía biliar			
T2a T. sobrepasa la pared y se extiende a la grasa adyacente	Tipo II: invasión de la confluencia de vía biliar derecha e izquierda		
T2b Invasión del parénquima hepático adyacente			
T3 Invasión unilateral de ramas de la porta o arteria hepática	Tipo III: el tumor ocluye el conducto hepático común y se extiende por el hepático derecho (IIIa) o izquierdo (IIIb)		T2: afectación de la confluencia biliar +/- extensión unilateral a radicales biliares de 2.º orden Y afectación portal ipsilateral +/- atrofia lobar hepática ipsilateral
T4 Invasión de la porta principal, afectación bilateral de sus ramas, invasión de la a. hepática común			
N0 No metástasis ganglionares	Tipo IV: tumores multicéntricos o que ocluyen ambas ramas de la vía biliar		T3: afectación de la confluencia biliar + extensión bilateral a radicales biliares de 2.º orden, o extensión unilateral a radicales biliares de 2.º orden + afectación portal contralateral, o extensión unilateral a radicales biliares de 2.º orden + atrofia lobar contralateral, o invasión portal bilateral o de porta principal
N1 Metástasis regionales (cístico, vía biliar común, a. hepática y v. porta)			
N2 Metástasis ganglionares periaórticas, pericavas, a. mesentérica sup. o tronco celiaco			

El único tratamiento curativo del cáncer de vía biliar extrahepático es la resección quirúrgica con márgenes libres. Desafortunadamente, esto no es posible en la mayoría de los casos y la recidiva local o a distancia son prácticamente la norma tras la cirugía. Globalmente, la supervivencia a 5 años es de sólo el 20-40 % para los tumores hiliares y de un 16-50 % para los tumores distales (4). A lo largo de los años se ha tratado de desarrollar diferentes estrategias de tratamiento médico complementario con quimioterapia y radioterapia con el fin de mejorar el pronóstico de estos pacientes. Por otra parte, la quimioterapia sistémica es prácticamente la única opción terapéutica para aquellos pacientes con enfermedad irreseccable o diseminada.

QUIMIOTERAPIA Y QUIMIO-RADIOTERAPIA ADYUVANTES

La tasa de resecciones R1 supera el 71 % en algunas series y más de la mitad de los pacientes en los que es posible realizar una resección R0 sufrirán una recidiva local/regional tras la cirugía (5). Adicionalmente, la recaída sistémica se produce hasta en el 75 % de los colangiocarcinomas distales y en el 41 % de los hiliares (6). Los principales factores de mal pronóstico para la recidiva son el estadio avanzado, la presencia de metástasis ganglionares, el grado histológico y la afectación de los márgenes quirúrgicos de resección (5,7,8). En estas circunstancias, la eventual administración de un trata-

miento postoperatorio con quimioterapia o radioterapia ha sido objeto de interés y estudio desde hace años. Sin embargo, debido a la escasa incidencia de estas neoplasias, la eficacia del tratamiento postoperatorio se ha evaluado fundamentalmente en series retrospectivas, con escaso número de pacientes y una gran heterogeneidad en los criterios de selección.

En el único estudio en fase III realizado hasta la fecha se incluyeron un total de 508 pacientes con tumores hepatobiliares (140 con cáncer de vesícula biliar y 139 con colangiocarcinoma) (9). Los pacientes se aleatorizaron a recibir quimioterapia con mitomicina C y 5-fluorouracilo u observación tras la cirugía. Entre los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante únicamente el subgrupo de pacientes con carcinoma de vesícula obtuvo un beneficio en supervivencia libre de recidiva a los 5 años (20,3 % vs. 11,6 %, $p = 0,021$). No se encontraron diferencias significativas en los pacientes con colangiocarcinoma.

En las diversas series retrospectivas de pacientes los resultados han sido poco concluyentes y, en ocasiones, contradictorios, con resultados a favor del tratamiento adyuvante en los colangiocarcinomas hiliares y no en los tumores de vesícula biliar (5) o incluso sin evidencia de beneficio alguno a favor del tratamiento complementario (10).

En una reciente revisión y metanálisis de los estudios disponibles hasta la fecha, el análisis de los datos de más de 6.700 pacientes mostró un beneficio en supervivencia

global, no estadísticamente significativo, tanto en pacientes con tumores de vesícula como en colangiocarcinomas (OR 0,74; 95 % CI 0,55-1,01; $p = 0,06$) (11). El mayor beneficio de la administración de quimioterapia adyuvante se observó entre los pacientes con afectación ganglionar (OR 0,49; 95 % CI 0,30-0,80; $p = 0,004$), mientras la radioterapia sólo parecía beneficiar a los pacientes con resección quirúrgica incompleta (OR 0,33; 95 % CI 0,14-0,81; $p = 0,01$) e incluso podría ser perjudicial entre los pacientes con resección R0 (OR 1,26; 95 % CI 0,88-1,79; $p = 0,20$).

A la vista de estos datos, la recomendación actual es ofrecer tratamiento adyuvante con quimioterapia o quimio-radioterapia basada en fluoropirimidinas a los pacientes con afectación ganglionar o márgenes positivos sometidos a resección con intención curativa. Para aquellos pacientes con resección R0 y sin metástasis ganglionares el beneficio es mucho más dudoso, se recomienda la observación o la inclusión en ensayos clínicos.

Tampoco está establecido el régimen de quimioterapia o quimio-radioterapia ideal en este contexto. Ante la ausencia de estudios comparativos al respecto se asumen como aceptables (por extrapolación de la enfermedad avanzada) la administración de quimioterapia con fluoropirimidinas o gemcitabina en monoterapia o las combinaciones de gemcitabina/cisplatino, gemcitabina/oxaliplatino, gemcitabina/capecitabina, capecitabina/oxaliplatino, etcétera.

TRATAMIENTO MÉDICO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA

Desafortunadamente, la mayoría de los pacientes son irresecables desde el inicio o bien acaban por presentar recidiva localregional o sistémica de su enfermedad. La población incluida en los ensayos clínicos realizados es bastante heterogénea e incluye pacientes con enfermedad localmente avanzada o metástasis a distancia, así como distintas localizaciones tumorales (colangiocarcinomas intrahepáticos y extrahepáticos, carcinomas de vesícula biliar e incluso tumores ampulares), por lo que no es fácil extraer de los estudios realizados una conclusión clara respecto a cuál es el tratamiento quimioterápico de referencia para estos pacientes.

La primera evidencia a favor del uso de la quimioterapia se obtuvo en un estudio que aleatorizó a 90 pacientes con cáncer pancreático o biliar (37 pacientes) a ser tratados con una combinación de 5-fluorouracilo, leucovorin y etopósido frente al mejor tratamiento de soporte, con una mediana de supervivencia de 6 vs. 2,5 meses, respectivamente (12).

Desde ese momento, numerosos estudios en fase II han mostrado eficacia con distintas combinaciones de quimioterapia, sobre todo basadas en fluoropirimidinas, gemcitabina y platinos. Un metanálisis de 104 de estos estudios que incluyeron 2.810 pacientes mostró cómo las mejores tasas de respuesta y de control de la enfermedad

se obtuvieron en los estudios que incluían gemcitabina o combinaciones de cisplatino (13).

En otro estudio aleatorizado realizado en pacientes sin tratamiento previo se vio que la combinación de capecitabina y mitomicina C fue superior a gemcitabina a dosis altas, con mejor tasa de respuestas (31 vs. 20 %) y supervivencia global (9,25 vs. 6,7 meses) (14).

En el estudio 40955 de la EORTC la combinación de cisplatino y 5-fluorouracilo demostró ser más eficaz que el 5-fluorouracilo a altas dosis, con mejor supervivencia global (8 vs. 5 meses) y tasa de respuestas (19 vs. 7 %) (15).

La mayor evidencia disponible hasta la fecha a favor del uso de la quimioterapia en pacientes con cáncer de vía biliar proviene de los resultados de dos ensayos aleatorizados realizados con la combinación de cisplatino y gemcitabina. En el estudio ABC-2 se incluyeron 410 pacientes con cáncer biliar diseminado o localmente avanzado (242 con colangiocarcinomas, 140 carcinomas de vesícula y 20 ampulomas) que se aleatorizaron a recibir tratamiento con gemcitabina en monoterapia (1.000 mg/m² días 1, 8 y 15, cada 28 días) o la combinación de cisplatino (25 mg/m²) y gemcitabina (1.000 mg/m²) en días 1 y 8, cada 21 días (16). Con una mediana de seguimiento de 8,2 meses, la combinación de cisplatino y gemcitabina se mostró superior, con una supervivencia global de 11,7 vs. 8,1 meses (HR 0,64; 95 % CI 0,52-0,80; $p < 0,001$), una supervivencia libre de progresión de 8 vs. 5 meses (HR 0,63; 95 % CI 0,51-0,77; $p < 0,001$) y una tasa de control de la enfermedad del 81,4 vs. 71,8 % ($p = 0,049$). Ambos tratamientos fueron bien tolerados, con un incremento no significativo de neutropenia grado 3-4 en la combinación y una mayor incidencia de toxicidad hepática en el grupo de monoterapia con gemcitabina.

En otro estudio de similar diseño y menor tamaño realizado en Japón se incluyeron 84 pacientes con neoplasias avanzadas de vía biliar (47 colangiocarcinomas, 32 carcinomas de vesícula biliar y 4 ampulomas) y se aleatorizaron (en un diseño fase II aleatorizado) a recibir idéntico tratamiento al estudio ABC-2. La tasa de control de la enfermedad fue, de nuevo, superior para la combinación (68,3 vs. 50 %) y la supervivencia global (11,2 vs. 7,7 meses) y libre de progresión (5,8 vs. 3,7 meses) también fueron mejores, de manera análoga a lo evidenciado en población occidental en el estudio ABC-2 (17).

Más recientemente, se han comunicado los resultados de un metaanálisis de los dos estudios que confirma una reducción significativa del riesgo de progresión (HR 0,64; 95 % CI 0,53-0,76; $p < 0,001$) y muerte (HR 0,65; 95 % CI 0,54-0,78; $p < 0,001$) a favor de la combinación (18).

A la luz de estos resultados, la combinación de cisplatino y gemcitabina se considera como el tratamiento de primera línea de elección para aquellos pacientes con enfermedad metastásica o localmente avanzada con adecuado estado general.

Se han estudiado otras combinaciones de quimioterapia (gemcitabina-capecitabina, gemcitabina-oxaliplatino, oxaliplatino-capecitabina, gemcitabina-irinotecan, etc.), con diferentes resultados de eficacia, aunque ninguna de ellas se ha comparado entre sí o con el estándar de cisplatino-gemcitabina en un diseño aleatorizado. En la tabla II se resumen los resultados de algunas de estas combinaciones.

En los últimos años se han llevado a cabo diversos estudios para evaluar el papel de los nuevos fármacos biológicos en el tratamiento de los pacientes con cáncer de vías biliares. La monoterapia con erlotinib, sorafenib, lapatinib o selumetinib ha mostrado resultados más bien discretos (Tabla III). La combinación de este tipo de fármacos con distintos regímenes de quimioterapia ha mostrado resultados algo más prometedores. En un estudio fase II realizado en 30 pacientes (27 de ellos con colangiocarcinoma) se probó la combinación del anticuerpo monoclonal cetuximab con gemcitabina y oxaliplatino (GEMOX). En 19 pacientes (63 %) se obtuvo una respuesta objetiva, con una mediana de supervivencia global de 15,2 meses (19). Recientemente se han publicado los resultados de otro estudio fase II con el mismo esquema de quimioterapia en combinación con el anticuerpo monoclonal anti-EGFR panitumumab. Se trataron 31 pacientes con carcinoma de vía biliar o vesícula con Kras nativo, obteniéndose un 45 % de respuestas objetivas y una mediana de supervivencia global de 20,3 meses (20).

Desafortunadamente, estos resultados no se vieron confirmados en un estudio fase II aleatorizado en el que se aleatorizaron 150 pacientes para recibir tratamiento con el esquema GEMOX con o sin cetuximab (500 mg m² cada 14 días) (21). En este estudio, tanto la tasa de respuestas como la supervivencia libre de progresión y global fueron similares en ambos brazos de tratamiento. Continuando con la vía del EGFR, en un estudio fase III se evaluó la adición del inhibidor de tirosina kinasa erlotinib (a la dosis de 100 mg/día de forma continuada) al esquema GEMOX. En este estudio se incluyeron 268 pacientes con colangiocarcinoma, carcinoma de vesícula biliar y ampulomas. Aunque la tasa de respuestas fue significativamente mejor en el brazo de tratamiento con erlotinib, no se encontraron diferencias significativas en supervivencia libre de progresión (objetivo principal del estudio) ni en supervivencia global (22). En la mayor parte de estos estudios el estado mutacional del gen ras es desconocido por lo que en el momento actual su influencia en la eficacia de los fármacos anti-EGFR en el tratamiento del cáncer biliar es desconocida.

El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) con frecuencia se encuentra sobreexpresado en estos tumores y sus niveles de expresión se han relacionado con peor supervivencia y mayor riesgo de recurrencia o metástasis (23,24). Se han realizado dos estudios en fase II con el anticuerpo monoclonal anti-VEGF bevacizumab. En el primero de ellos se incluyeron 35 pacientes

TABLA II
PRINCIPALES COMBINACIONES DE QUIMIOTERAPIA QUE HAN MOSTRADO ACTIVIDAD COMO TRATAMIENTO INICIAL EN PACIENTES CON CÁNCER BILIAR AVANZADO

<i>Estudio</i>	<i>Fármacos</i>	<i>n</i>	<i>Diseño</i>	<i>TCE/TR (%)</i>	<i>SLP (meses)</i>	<i>SG (meses)</i>	<i>Signif.</i>
Kornek (2004) (14)	Mit C-Cape vs. Mit C-Gem	51	Fase II R	31 vs. 20	5,3 vs. 4,2	9,3 vs. 6,7	No
Ducreaux (2005) (15)	Cis-5FU vs. 5FU (AD)	58	Fase II R	19 vs. 7,1	3,3 vs. 3,3	8,0 vs. 5,0	No
Knox (2005) (37)	Gem-Cape	45	Fase II	31 (TR) 73 (TCE)	7	14	-
Riechelmann (2007) (38)	Gem-Cape	75	Fase II	29 (TR)	6,2	12,7	-
Hong (2007) (39)	Cis-Cape	32	Fase II	40,6 (TR)	3,5	12,4	-
Nehls (2008) (40)	XELOX	65	Fase II	27 (TR)	-	12,8 (*)	-
Andre (2008) (41)	GEMOX	67	Fase II	15 (TR)	3,4	8,8	-
Jang (2010) (42)	GEMOX	53	Fase II	18,9 (TR)	4,8	8,3	-
Valle (2010) (16)	Cis-Gem vs. Gem	410	Fase III	81 vs. 72	8 vs. 5	11,7 vs. 8,1	p < 0,001
Okusaka (2010) (17)	Cis-Gem vs. Gem	84	Fase II R	68 vs. 50	5,8 vs. 3,7	11,2 vs. 7,7	No

TCE: tasa de control de la enfermedad; TR: tasa de respuestas; SLP: supervivencia libre de progresión (mediana); SG: supervivencia global (mediana); Signif: significación estadística; Fase II R: fase II aleatorizado; MitC: mitomicina C; Cape: capecitabina; Gem: gemcitabina; 5FU: 5-fluorouracilo; 5FU AD: 5-fluorouracilo altas dosis; Cis: cisplatino; (*) para pacientes con carcinoma de vesícula y tumores extrahepáticos.

TABLA III
FÁRMACOS BIOLÓGICOS EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE PACIENTES CON CÁNCER DE VÍA BILIAR

<i>Estudio</i>	<i>Fármacos</i>	<i>n</i>	<i>Diseño</i>	<i>TR (%)</i>	<i>SLP (meses)</i>	<i>SG (meses)</i>
Philip (2006) (43)	Erlotinib	42	Fase II	7,1	2,6	7,5
Ramanathan (2009) (44)	Lapatinib	17	Fase II	0	1,8	5,2
Bengala (2010) (45)	Sorafenib	46	Fase II	2,2	2,3	4,4
Bekaii-Saab (2011) (46)	Selumetenib	28	Fase II	12	3,7	9,8
El-Khoueiry (2012) (47)	Sorafenib	31	Fase II	0	3,0	9,0
Gruenberger (2010) (19)	GEMOX + cetuximab	30	Fase II	63,3	8,8	15,2
Malka (2012) (20)	GEMOX vs. GEMOX + cetuximab	150	Fase II R	29,0 23,1	5,3 6,0 (1)	12,4 11 (1)
Hexel (2014) (21)	GEMOX + panitumumab	31	Fase II	45	10,6	20,3
Lee (2012) (22)	GEMOX vs. GEMOX + erlotinib	268	Fase III	15,8 29,6 (2)	4,2 5,8 (1)	9,5 9,5 (1)
Zhu (2010) (25)	GEMOX + bevacizumab	35	Fase II	40	7,0	12,7
Valle (2014) (27)	Cis-Gem vs. Cis-Gem + cediranib	113	Fase III	19 44 (2)	7,4 8 (1)	11,9 14,1 (1)

TR: tasa de respuestas; SLP: supervivencia libre de progresión (mediana); SG: supervivencia global (mediana); Fase II R: fase II aleatorizado; Cis: cisplatino; Gem: gemcitabina; (1)p: no significativa; (2)p < 0,05.

que recibieron tratamiento con la combinación de gemcitabina, oxaliplatino y bevacizumab (10 mg/kg en días 1 y 15) (25). La tasa de respuestas fue del 40 % y la supervivencia libre de progresión y supervivencia global de 7 y 12,7 meses, respectivamente. En otro estudio fase II se probó la combinación de bevacizumab y erlotinib (sin quimioterapia) en 53 pacientes con cáncer de vía biliar avanzado. Se obtuvo una tasa de respuestas del 12,2 %, una supervivencia libre de progresión de 4,4 meses y una supervivencia global de 9,9 meses (26). Muy recientemente se han comunicado los resultados preliminares del estudio fase III ABC-03 que ha comparado en 124 pacientes con cáncer biliar avanzado (preferentemente colangiocarcinoma) el estándar de cisplatino-gemcitabina con o sin cediranib (un paninhibidor de tirosina-kinasa del receptor de VEGF) (27). En este estudio se obtuvo una mejor tasa de respuestas (44 vs. 19 %; p = 0,0036), aunque sin diferencias significativas en el objetivo principal de supervivencia libre de progresión (8 vs. 7,4 meses, HR 0,93 95 % CI: 0,65-1,35; p = 0,72) y con una tendencia no significativa en supervivencia global (14,1 vs. 11,9 meses; HR 0,86; 95 % CI: 0,58-1,27; p = 0,44).

En la actualidad existen diversos ensayos clínicos en marcha que tratan de establecer la utilidad de adicionar al tratamiento estándar con cisplatino y gemcitabina

diversos fármacos biológicos: selumetenib, el inhibidor de la proteína-kinasa CK2 CX-4945, sorafenib y panitumumab (www.clinicaltrials.gov).

El papel de la quimioterapia como tratamiento de segunda línea está aún menos claro. Ante la ausencia de estudios comparativos frente al mejor tratamiento de soporte, únicamente se dispone de diversos estudios en fase II y series de pacientes tratados con diversos esquemas de quimioterapia, principalmente basada en gemcitabina (28,29) y fluoropirimidinas (30,31). La tasa de respuestas en estos estudios oscila entre el 0 y el 20 %, con una supervivencia libre de progresión de 1-5 meses y una supervivencia global de 4-6 meses (Tabla IV). En una serie retrospectiva de 378 pacientes con cáncer biliar avanzado tratados en Canadá, sólo el 25 % recibió tratamiento de segunda línea. La tasa de respuestas en esta serie fue del 9 %, la supervivencia libre de progresión de 2,8 meses y la mediana de supervivencia global de 7,5 meses (32).

Respecto al empleo de fármacos biológicos tras fracaso a una terapia previa, los resultados son también bastante pobres. Se han realizado estudios con sorafenib, sunitinib, everolimus y erlotinib administrados en monoterapia, sin apenas respuestas objetivas y con cifras de supervivencia libre de progresión de 1-3 meses y supervivencia global de 4-5 meses (33-35) (Tabla IV). Se han comunicado resul-

TABLA IV
ESTUDIOS SELECCIONADOS CON QUIMIOTERAPIA Y FÁRMACOS BIOLÓGICOS TRAS FRACASO DE LA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER BILIAR AVANZADO

<i>Estudio</i>	<i>Fármacos</i>	<i>n</i>	<i>Líneas previas</i>	<i>TR (%)</i>	<i>SLP (meses)</i>	<i>SG (meses)</i>
Oh (2011) (28)	Gemcitabina	32	1	6,9	1,6	4,1
Sasaki (2011) (29)	Cisplatino + gemcitabina	20	1	0	3,6	6,9
Suzuki (2010) (30)	S-1	40	1	7,5	2,5	7,3
Sasaki (2012) (31)	S-1	22	1	22,7	5,4	13,5
Philip (2006) (35)	Erlotinib	42	0-1	8	2,6	7,5
Bengala (2010) (45)	Sorafenib	46	1	2,2	2,3	4,4
Buzzoni (2011) (34)	Everolimus	39	1	5	3,0	-
Yi (2012) (33)	Sunitinib	56	1	8,9	1,7	4,8
Paule (2007) (36)	GEMOX + cetuximab	9	1	33	4,0	7,0

TR: tasa de respuestas; SLP: supervivencia libre de progresión (mediana); SG: supervivencia global (mediana).

tados algo mejores en un estudio fase II con cetuximab en combinación con quimioterapia (GEMOX), aunque en un número muy limitado de pacientes (36).

A la vista de estos datos se recomienda una cuidadosa selección de los pacientes con mejor estado general a la hora de plantear una segunda línea de tratamiento, siendo la opción prioritaria la inclusión en un ensayo clínico.

CONCLUSIONES

El cáncer de vía biliar extrahepático continúa siendo una enfermedad poco frecuente y de mal pronóstico, a pesar de los avances en el tratamiento local.

La administración de quimioterapia (con radioterapia en determinadas situaciones) tras la cirugía puede disminuir el riesgo de recidiva de la enfermedad, especialmente en los pacientes con metástasis ganglionares o resección R1. El esquema de quimioterapia o quimio-radioterapia más adecuado aún no está establecido, recomendándose el uso de aquellos que han mostrado eficacia en la enfermedad avanzada.

Cuando la enfermedad es inoperable o recae tras la cirugía, la administración de quimioterapia ha demostrado mejorar el pronóstico de los pacientes, por lo que se debe considerar su uso siempre que el estado general y la situación del paciente lo permitan. En este contexto el esquema de referencia es la combinación de cisplatino y gemcitabina, con supervivencias medianas algo por debajo del año. La adición a la quimioterapia de fármacos biológicos anti-EGFR o antiangiogénicos no ha demostrado hasta la fecha mejorar significativamente la supervivencia de los pacientes, por lo que hasta hoy debe seguir siendo una aproximación experimental. Tampoco se dispone de evidencia a favor del uso de quimioterapia

o agentes biológicos en segunda o sucesivas líneas de tratamiento, por lo que de nuevo la opción de inclusión en un ensayo clínico debe ser preferente siempre y cuando esté disponible.

CORRESPONDENCIA:

Juan Carlos Cámara Vicario
Unidad de Oncología
Hospital Universitario Fundación Alcorcón
C/ Budapest, 1
28922 Alcorcón - Madrid
e-mail: juan.c.camara@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 7ª ed. New York: Springer; 2010.
- Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1992;215:31-38.
- Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2001;234:507-17.
- Akamatsu N, Sugawara Y, Hashimoto D. Surgical strategy for bile duct cancer: Advances and current limitations. *World J Clin Oncol* 2011;2:94-107.
- Jarnagin WR, Ruo L, Little SA, et al. Patterns of initial disease recurrence after resection of gallbladder carcinoma and hilar cholangiocarcinoma: Implications for adjuvant therapeutic strategies. *Cancer* 2003;98:1689-700.
- Smeenk HG, van Eijck CH, Hop WC, et al. Long-term survival and metastatic pattern of pancreatic and periampullary cancer after adjuvant chemoradiation or observation: long-term results of EORTC trial 40891. *Ann Surg* 2007;246:734-40.
- Murakami Y, Uemura K, Sudo T, et al. Prognostic factors after surgical resection for intrahepatic, hilar, and distal cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011;18:651-8.

8. Quiao QL, Zhang TP, Guo JC, et al. Prognostic factors after pancreatoduodenectomy for distal bile duct cancer. *Ann Surg* 2011;77:1445-8.
9. Takada T, Amano H, Yasuda H, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 2002;95:1685-95.
10. Glazer ES, Liu P, Abdalla EK, et al. Neither neoadjuvant nor adjuvant therapy increases survival after biliary tract cancer resection with wide negative margins. *J Gastrointest Surg* 2012;16:1666-71.
11. Horgan AM, Amir E, Walter T, Knox JJ. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:1934-40.
12. Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996;7:593.
13. Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: A pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* 2007;96:896-902.
14. Kornek GV, Schuell B, Laengle F, et al. Mitomycin C in combination with capecitabine or biweekly high-dose gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer: A randomised phase II trial. *Ann Oncol* 2004;15:478-83.
15. Ducreaux M, Van Cutsem E, Van Laethem JL, et al. A randomised phase II trial of weekly high-dose 5-fluorouracil with and without folinic acid and cisplatin in patients with advanced biliary tract carcinoma: results of the 40955 EORTC trial. *Eur J Cancer* 2005;41:398-403.
16. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Eng J Med* 2010;362:1273-81.
17. Okusaka T, Nakachi K, Fukumoti A, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: A comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer* 2010;103:469-74.
18. Valle J, Furuse J, Jitlal M, et al. Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: A meta-analysis of two randomised trials. *Ann Oncol* 2014;25:391-8.
19. Gruenberger B, Schueller J, Heubrandtner U, et al. Cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients with unresectable advanced or metastatic biliary tract cancer: A phase 2 study. *Lancet Oncol* 2010;11:1142-8.
20. Hezel AF, Noel MS, Allen JN, et al. Phase II study of gemcitabine, oxaliplatin in combination with panitumumab in KRAS wild-type unresectable or metastatic biliary tract and gallbladder cancer. *Br J Cancer* 2014;111:430-6.
21. Malka D, Fartoux L, Rousseau V, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) alone or in combination with cetuximab as first-line treatment for advanced biliary cancer: Final analysis of a randomized phase II trial (BINGO). *J Clin Oncol* 2012;30(15Supl.):abstr 4032.
22. Lee J, Park SH, Chang HM, et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without erlotinib in advanced biliary-tract cancer: A multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13:181-8.
23. Tang D, Nagano H, Yamamoto H, et al. Angiogenesis in cholangiocellular carcinoma: Expression of vascular endothelial growth factor, angiopoietin-1/2, thrombospondin-1 and clinicopathological significance. *Oncol Rep* 2006;15:525-32.
24. Yoshikawa D, Ojima H, Iwasaki M, et al. Clinicopathological and prognostic significance of EGFR, VEGF, and HER2 expression in cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* 2008;98:418-25.
25. Zhu AX, Meyerhardt JA, Blaszkowsky LS, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and bevacizumab in advanced biliary-tract cancers and correlation of changes in 18-fluorodeoxyglucose PET with clinical outcome: A phase 2 study. *Lancet Oncol* 2010;11:48-54.
26. Lubner SJ, Mahoney MR, Kolesar JL, et al. Report of a multicenter phase II trial testing a combination of biweekly bevacizumab and daily erlotinib in patients with unresectable biliary cancer: A phase II Consortium study. *J Clin Oncol* 2010;28:3491-7.
27. Valle J, Wasan H, Jitlal M, et al. ABC-03: A randomized phase II trial of cediranib (AZD2171) or placebo in combination with cisplatin/gemcitabine (CisGem) chemotherapy for patients (pts) with advanced biliary tract cancer (ABC). *J Clin Oncol* 2014;32:5s(Supl.):abstr 4002).
28. Oh SY, Jeong CY, Hong SC, et al. Phase II study of second line gemcitabine single chemotherapy for biliary tract cancer patients with 5-fluorouracil refractoriness. *Invest New Drugs* 2011;29:1066-72.
29. Sasaki T, Isayama H, Nakai Y, et al. Feasibility study of gemcitabine and cisplatin combination chemotherapy for patients with refractory biliary tract cancer. *Invest New Drugs* 2011;29:1488-93.
30. Suzuki E, Ikeda M, Okusaka T, et al. A multicenter phase II of S-1 in gemcitabine-refractory biliary tract cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28(15 Supl.):abstr 4145.
31. Sasaki T, Isayama H, Nakai Y, et al. Multicenter phase II study of S-1 monotherapy as second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer refractory to gemcitabine. *Invest New Drugs* 2012;30:708-13.
32. Walter T, Horgan AM, McNamara M, et al. Feasibility and benefits of second-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer: A large retrospective study. *Eur J Cancer* 2013;49:329-335.
33. Yi JH, Thongprasert S, Lee J, et al. A phase II study of sunitinib as a second-line treatment in advanced biliary tract carcinoma: A multicentre, multinational study. *Eur J Cancer* 2012; 48: 196-201.
34. Buzzoni R, Pusceddu S, Biondani P, et al. Efficacy and safety of RAD001 as second line therapy in biliary tract cancer patients: A phase II I.T.M.O. Group study. *Ann Oncol* 2011;47(abst 6726).
35. Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, et al. Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer. *J Clin Oncol* 2006;25:3069-74.
36. Paule B, Herelle M, Rage E, et al. Cetuximab plus gemcitabine-oxaliplatin (GEMOX) in patients with refractory advanced intrahepatic cholangiocarcinomas. *Oncology* 2007;72:105-10.
37. Knox JJ, Hedley D, Oza A, et al. Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: A phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23:2332.
38. Riechelmann RP, Townsley CA, Chin SN, Pond GR, Knox JJ. Expanded phase II trial of gemcitabine and capecitabine for advanced biliary cancer. *Cancer* 2007;110:1307.
39. Hong YS, Lee J, Lee SC, et al. Phase II study of capecitabine and cisplatin in previously untreated advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;60:321-8.
40. Nehls O, Oettle H, Hartmann JT, et al. Capecitabine plus oxaliplatin as first-line treatment in patients with advanced biliary system adenocarcinoma: A prospective multicentre phase II trial. *Br J Cancer* 2008;98:309.
41. Andre T, Reyes-Vidal JM, Fartoux L, et al. Gemcitabine and oxaliplatin in advanced biliary tract carcinoma: A phase II study. *Br J Cancer* 2008;99:862-7.
42. Jang JS, Lim HY, Hwang IG, et al. Gemcitabine and oxaliplatin in patients with unresectable biliary cancer including gall bladder cancer: A Korean Cancer Study Group phase II trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;65:641-7.
43. Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, et al. Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3069-74.
44. Ramanathan RK, Belani CP, Singh DA, et al. A phase II study of lapatinib in patients with advanced biliary tree and hepatocellular cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64:777-83.
45. Bengala C, Bertolini F, Malavasi N, et al. Sorafenib in patients with advanced biliary tract carcinoma: A phase II trial. *Br J Cancer* 2010;102:68-72.
46. Bekaii-Saab T, Phelps MA, Li X, et al. Multi-institutional phase II study of selumetinib in patients with metastatic biliary cancers. *J Clin Oncol* 2011;29:2357-63.
47. El-Khoueiry AB, Rankin CJ, Ben-Josef E, et al. SWOG 0514: A phase II study of sorafenib in patients with unresectable or metastatic gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma. *Invest New Drugs* 2012;30:1646-51.

Indicaciones actuales del trasplante hepático en el hepatocarcinoma

J. SANTOYO SANTOYO, J.L. FERNÁNDEZ-AGUILAR, B. SÁNCHEZ-PÉREZ, J.A. PÉREZ-DAGA, F.J. LEÓN DÍAZ

Unidad de Cirugía HPB y Trasplantes. Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. UGC Intercentros de Cirugía General, Digestiva y Trasplantes. Hospitales Universitarios Regional y Virgen de la Victoria. Málaga

RESUMEN

El hepatocarcinoma es una de las principales causas de la mortalidad relacionada con el cáncer en el mundo, y es la principal causa de muerte en pacientes con cirrosis. El enfoque de tratamiento actual varía dependiendo de los recursos locales, la experiencia y la disponibilidad de las diferentes técnicas. El trasplante de hígado es teóricamente la mejor opción terapéutica, ya que trata simultáneamente el tumor y la cirrosis subyacente. Sin embargo, está limitada por la escasez de órganos, por lo que es necesario contar con estrictos criterios de selección y políticas rigurosas de asignación de órganos para el trasplante. Los límites más aceptados para la selección de los pacientes son los Criterios de Milán y los modelos más extendidos para la priorización se basan en la puntuación MELD. Existen áreas de controversia sobre el papel del tratamiento del hepatocarcinoma en lista de espera y el *downstaging* en casos que exceden los criterios de Milán. Asimismo, hay un fuerte debate bioético y científico en torno a la utilización del donante vivo en casos más avanzados.

PALABRAS CLAVE: Trasplante hepático. Hepatocarcinoma. Cirrosis hepática.

INTRODUCCIÓN

El hepatocarcinoma (HC) es una de las principales causas de mortalidad por cáncer en el mundo y es la principal causa de mortalidad actual en los pacientes con cirrosis hepática. Más del 90 % de todos los HC se desarrollan sobre hígados con cirrosis por enfermedad viral (VHB, VHC), alcohólica y otras etiologías. De hecho, casi un 30 % de los cirróticos acabará desarrollando un HC. La información actual sugiere que la enfermedad hepática asociada al creciente síndrome metabólico (*non alcoholic steato-hepatitis -NASH-*) también está aumen-

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma is one of the leading causes of cancer related mortality worldwide, and is the main cause of death in patients with cirrosis. The management approach varies depending upon local resources, expertise, availability of the different techniques and center guidelines. Liver transplantation is theoretically the best option because it treats simultaneously the tumor and the underlying cirrhosis. However, it is limited by the organs shortage, so it is necessary to have strict selections criteria and rigorous prioritizations and allocations policies for transplantation. The most accepted limits for selection are the Milano Criteria and the most extended models for prioritization are based in the MELD score. There are areas of controversy over the role of treatment of hepatocellular carcinoma on the waiting list and the downstaging in cases that exceed the Milano criteria. There is also a strong bioethical and scientific debate surrounding the use of living donors in more advanced cases.

KEY WORDS: Liver transplantation. Hepatocellular carcinoma. Liver cirrhosis.

tando incidencia de HC (1). Se estima que la incidencia de HC en España es de 10 y 2,5 casos por 100.000 habitantes entre hombres y mujeres respectivamente, con un pico de edad en torno a los 70 años (2).

Los programas de seguimiento y *screening* sistemático en esta población de pacientes cirróticos, mediante ecografía cada 6 meses, permiten diagnosticar un mayor número de casos de tumores en estadios más precoces (nódulos incluso entre 1 y 2 cm de diámetro), y por tanto con una mayor probabilidad de tratamiento potencialmente curativo (3).

Entre las opciones de *tratamiento curativo* hoy en día se encuentran la resección hepática, las técnicas de ablación o destrucción tumoral percutáneas y el trasplante hepático. La selección entre una u otra dependerá de la disponibilidad de las mismas, la experiencia, los protocolos locales del centro, y en el caso del trasplante hepático, de la existencia de un programa activo, así como de las guías clínicas del programa y del tipo de donantes disponible (donante cadavérico o donante vivo). Además, estas tres opciones terapéuticas pueden integrarse de forma complementaria y secuencial para tratar un determinado paciente por equipos multidisciplinarios formados por cirujanos, hepatólogos, radiólogos, etc. (4). El tratamiento quirúrgico mediante resección hepática parcial, las diferentes modalidades técnicas de destrucción percutánea (RF, alcoholización, micro-ondas, radioembolización, etc.), así como el tratamiento con sorafenib y otros esquemas de quimioterapia, serán tratados de forma más detallada en otros artículos de esta monografía.

Existe muchísima información científica reciente relativa al manejo de los pacientes con HC, aunque faltan estudios robustos de alta evidencia que nos aclaren muchas áreas de controversia y de incertidumbre actuales. De igual forma, aunque se están produciendo ciertos avances en el conocimiento de la biología molecular de estos tumores, su impacto real en la práctica clínica son aún muy limitados (2). En la siguiente revisión sobre el papel del trasplante hepático como tratamiento del HC, sobre todo referido al cirrótico, se considerarán las recomendaciones actuales de las guías clínicas de consenso más relevantes (5-7). En todo caso, el objetivo del tratamiento del HC es aumentar la supervivencia del paciente con la mejor calidad de vida posible, y por tanto la selección del tratamiento debe basarse, no sólo en la factibilidad de una determinada técnica, sino en un análisis riguroso del riesgo-beneficio para el paciente y su impacto para otros pacientes que pueden competir por un determinado recurso como son los órganos para trasplante.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN DEL HC PARA TRASPLANTE HEPÁTICO

Para el diagnóstico del HC es esencial disponer de métodos de imagen dinámicos preoperatorios de muy alta calidad (*TC dinámico, RM con contraste*), ya que las decisiones sobre el manejo de estos pacientes se basarán fundamentalmente en criterios morfológicos, como el número, el tamaño, en la localización y en la distribución intrahepática de los nódulos (relaciones vasculares) (8). No obstante, a pesar de la alta calidad de los estudios de imagen actuales, hasta en un 25 % de los casos puede existir una infra o sobre-estadificación tumoral en relación con el análisis patológico definitivo de la pieza de explante hepático. Los nódulos inferiores a 2 cm (T1) suponen un desafío diagnóstico, y no siempre pueden

caracterizarse de forma concluyente como HC (captación arterial precoz y lavado en fase portal) (9) (Fig. 1). Las publicaciones más recientes que comparan el TC con la RM no encuentran superioridad de una técnica de imagen sobre la otra, siempre y cuando se realicen de forma correcta según los protocolos actuales validados (cantidad y velocidad de la inyección de contraste, adquisición y reconstrucción de las imágenes, etc.) (10).

Una vez alcanzado el diagnóstico inequívoco de HC, la siguiente fase es estadificarlo correctamente. La finalidad de un sistema de estadificación tumoral es poder predecir un pronóstico y establecer unas recomendaciones de tratamiento. En el caso del HC, además se debe considerar el estado general del paciente (PS, co-morbilidades), el grado de insuficiencia hepática (evaluado mediante el sistema Child-Pugh, MELD, la BT, grado de hipertensión portal), así como el estadio tumoral (número y tamaño de los nódulos). Aunque se han descrito muchos sistemas de estadificación, el más ampliamente aceptado en la práctica clínica en todo el mundo es el BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) (Fig. 2). Este sistema de estratificación en 5 estadios (0, A, B, C y D) relaciona las variables antes descritas con recomendaciones específicas de tratamiento según el estadio, lo que es útil para diseñar estudios homogéneos de tratamiento de acuerdo con el grupo asignado. Esta clasificación ha sido extensamente validada y adoptada por muchas sociedades científicas y programas de trasplante hepático (3,5-7).

El sistema *TNM* es un sistema de estadificación postoperatoria ya que incorpora características patológicas de la pieza de explante, tales como el número y tamaño de los nódulos, la distribución de los mismos, la invasión vascular (macro y microscópica), la satelitosis y la invasión ganglionar. Toda esta información es relevante de cara al pronóstico, pero dado que no es conocida previamente, no puede ser incorporada para la toma de decisiones prequirúrgicas (11).

En relación con la *gammagrafía ósea* o el *PET-TC* para la estadificación del HC, no existe información sólida que justifique su uso de forma generalizada en la estadificación de HC para trasplante hepático (7). En pacientes con niveles séricos de *alfa-fetoproteína (AFP)* muy elevados (> 200 o incluso 1.000 ng/ml) puedan tener una mayor utilidad.

Finalmente, respecto al papel de la *biopsia* tumoral, dada la precisión diagnóstica de los métodos de imagen no invasivos, y el riesgo asociado de diseminación tumoral en el trayecto de punción (cerca al 2-3 %), se considera que no está indicada en la evaluación pretrasplante de un paciente con HC, excepto en casos muy seleccionados con un comportamiento equívoco en los estudios de imagen (p. ej., sospecha de colangiocarcinoma) (5-7). No obstante, algunos grupos aconsejan un uso más liberal de la misma para casos dudosos, sin que afecte de forma adversa al pronóstico (12).

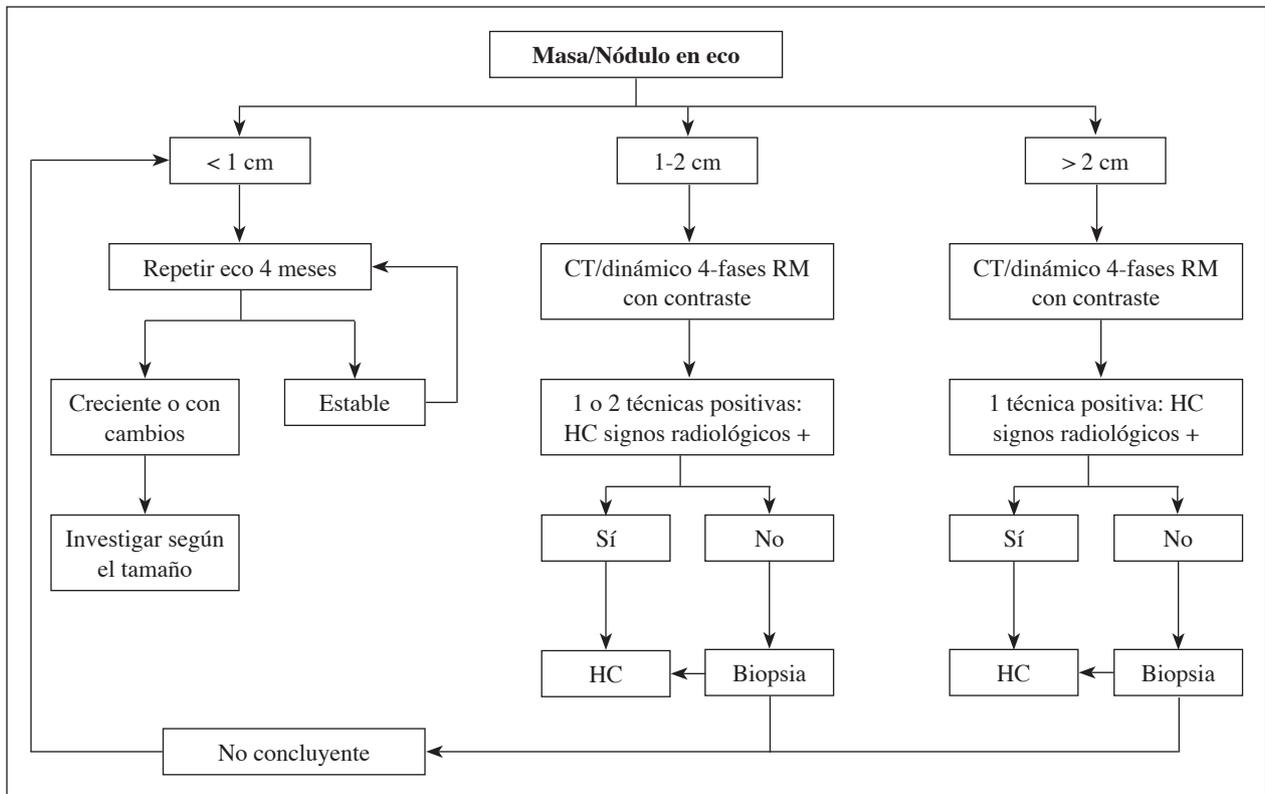


Fig. 1. Flujo diagnóstico de sospecha de HC en el cirrótico (adaptado de ref. 6).

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES CON HC PARA TRASPLANTE HEPÁTICO

El trasplante hepático es teóricamente la mejor opción de tratamiento para los pacientes con HC, ya que trata no sólo el tumor sino la cirrosis subyacente que lo ha originado. Sin embargo, el trasplante es una opción de tratamiento que, a diferencia de otras, debe considerar que los recursos disponibles (órganos) son escasos, y que además compete con otras indicaciones de trasplante en las que se obtienen buenos resultados, por lo que es necesario tener en consideración el beneficio colectivo de muchos receptores por encima del beneficio individual de un determinado paciente (13,14). En este escenario de escasez de órganos, está resurgiendo el papel de la resección hepática, sobre todo si puede realizarse por vía laparoscópica, como la mejor opción de tratamiento para HC pequeños con función hepática bien conservada (estadio TNM T1-2 o BCLC 0) (15).

Los criterios actuales para la selección de los receptores con HC son más restrictivos que hace varias décadas, en los inicios del trasplante hepático. Aunque existen algunos grupos que propugnan una expansión de las indicaciones, los límites tumorales más ampliamente consensuados desde el año 1996 son los de *criterios de Milán*, que incluyen pacientes con 1 nódulo único inferior a 5 cm de diámetro, o hasta un máximo de 3 nódulos inferiores a 3 cm de diámetro (16). Con estos criterios, y

por tanto con esta carga tumoral, la supervivencia actual es superior al 70 % a los 5 años y una recidiva inferior al 10 %. Estos resultados son comparables a otras indicaciones de trasplante con las que compete el HC.

No obstante, algunos estudios sugieren que puede existir un margen para ampliar estos límites, aun manteniendo unas cifras de supervivencia aceptables del 60-70 % a los 5 años. Dicha expansión de criterios como los de la Universidad de California S. Francisco (UCSF) (17), la Clínica Universitaria de Navarra (CUN) (18), o los criterios "up to seven" (19), implica que habrá un mayor número de receptores en lista de espera, y por consiguiente un mayor riesgo de progresión de la enfermedad tumoral y salida de la misma ("drop out") durante la permanencia en lista hasta el trasplante. La tasa de exclusión de la lista puede ser de hasta el 25 % si el tiempo en la misma es de 12 meses. Este hecho hace que la supervivencia global cuando se calcula mediante "intención de tratamiento" sea muy inferior a la óptima (inferior al 50 % a los 5 años, o incluso menor). Por tanto, como se comentaba antes, la expansión o no de criterios debe tener en cuenta la propia dinámica de la lista de espera según el centro de acuerdo con la disponibilidad de donantes.

De los biomarcadores estudiados para predecir el pronóstico y seleccionar la mejor estrategia terapéutica para los pacientes con HC, el más usado es la concentración sérica de *alfa-fetoproteína (AFP)*, pero no se ha precisado cuál es el límite de corte predictivo pronósti-

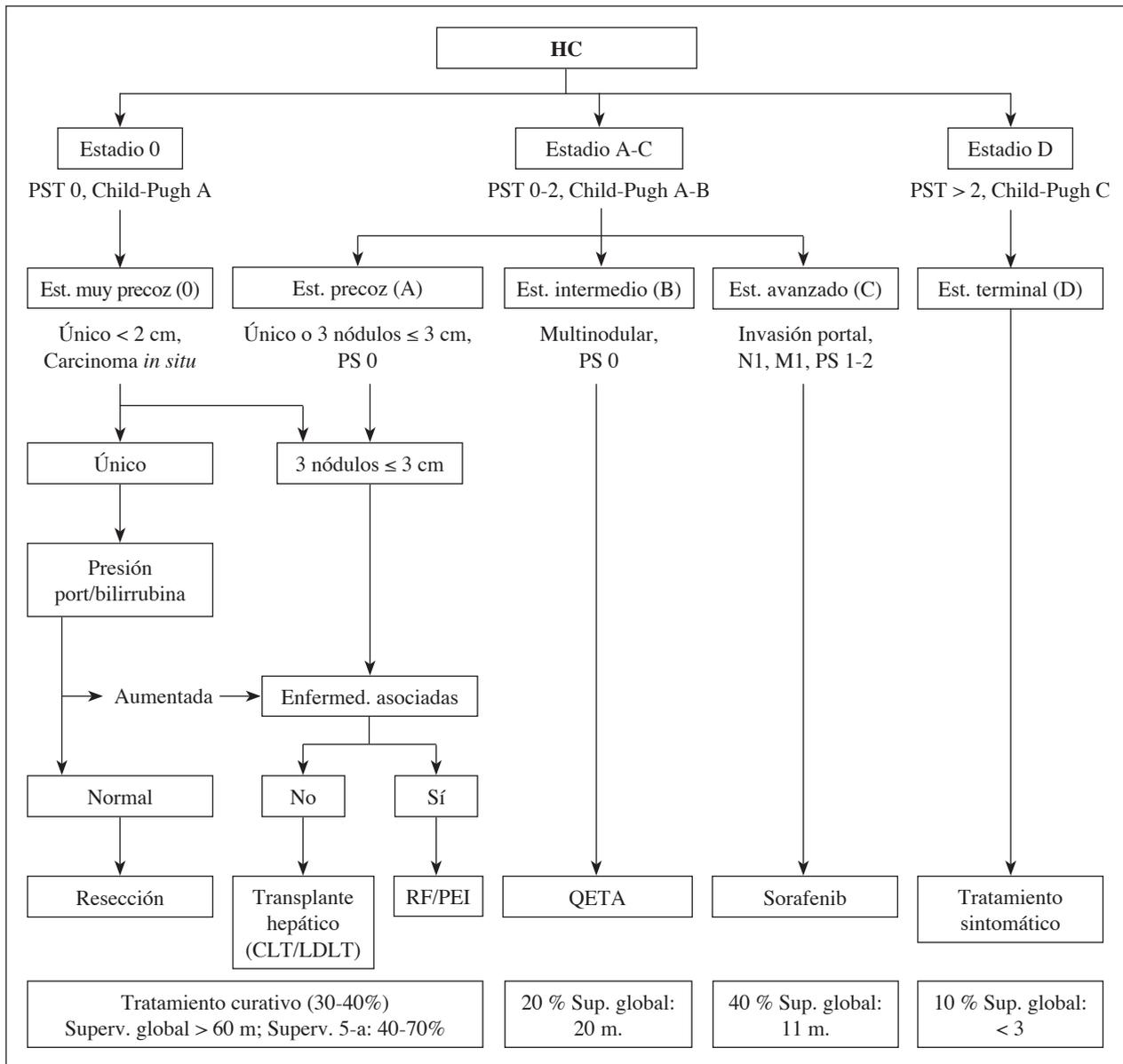


Fig. 2. Clasificación BCLC del HC sobre cirrosis (adaptado de ref. 6).

co, situándose entre 200 y 1.000 ng/ml (20). Algunos scores recientes combinan los datos morfológicos del tumor (número y tamaño máximo de los nódulos) o el volumen tumoral total (< 115 ml) con el nivel de AFP, para indicar o no el trasplante hepático. No obstante, su uso no se ha generalizado de una forma tan extensa como los criterios de Milán.

La invasión vascular macroscópica detectada en los estudios dinámicos de imagen preoperatorios supone una contraindicación para trasplante para la mayoría de los grupos. La invasión microscópica sólo puede ser conocida tras el examen histopatológico de la pieza, por lo que no puede ser usada para la toma de decisiones clínicas. Sin embargo, tiene una importante significación pronóstica que puede ser considerada para modificar

los protocolos de tratamiento postoperatorios (modificación de la inmunosupresión, mayor vigilancia en el seguimiento postrasplante, inclusión en estudios clínicos controlados, etc.). De hecho, en casos de HC tratados mediante resección hepática parcial, si existe este dato de mal pronóstico (invasión vascular microscópica, sateletosis) en la pieza, se puede plantear el trasplante como una opción de rescate para casos seleccionados (*salvage transplantation*) (4-7).

PRIORIZACIÓN DEL HC EN LISTA DE ESPERA PARA TRASPLANTE

Un aspecto clave del manejo de los pacientes con HC incluidos la en lista de espera de trasplante es cómo prio-

rizar la asignación de órganos de forma competitiva con las otras indicaciones de trasplante. En la actualidad, el modelo más ampliamente usado para gestionar la lista de espera de trasplante hepático es mediante algún sistema que mida la gravedad de la enfermedad hepática, de manera que se trasplanta primero el paciente que más lo necesita (criterio de gravedad) y no el más antiguo en la lista (criterio de antigüedad). Para medir dicha gravedad hepática se utiliza el *sistema MELD*, un sistema de puntuación que valora tres parámetros objetivos como son la bilirrubina total, la creatinina sérica y el INR (21). Incluyendo estos tres parámetros en una fórmula matemática validada obtenemos una puntuación MELD. A mayor puntuación, mayor gravedad y por tanto mayor prioridad para trasplante. No obstante, este sistema mide el grado de insuficiencia hepática, por lo que no es adecuado para algunas indicaciones de trasplante en las que la indicación no es el grado de insuficiencia hepática, como el HC. EL HC y otras indicaciones (metabolopatías, ascitis refractarias, colangitis, etc.) suponen excepciones del MELD, por lo que es necesario otorgarles puntos extras según el tiempo en lista con objeto de permitir alcanzar una puntuación con acceso al trasplante. Este modelo es variable entre países e incluso entre regiones o centros de un mismo país.

En España este sistema se ha ido adoptando por la mayoría de los centros de trasplante. En Andalucía, los grupos de trasplante hepático incorporamos en el 2002 el sistema MELD para la priorización y asignación de órganos para trasplante hepático (22). En el caso del HC, en la actualidad los pacientes que cumplen los criterios de Milán son incluidos en lista de espera con una puntuación MELD de 15 puntos, asignándoles 1 punto extra por mes de permanencia en lista, hasta un máximo de 23 puntos. Esto posibilita que prácticamente todos los pacientes pueden ser trasplantados antes de los 6 meses, con una salida de la lista por progresión de la enfermedad inferior al 7 %.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES CON HC EN HÍGADO NO CIRRÓTICO PARA TRASPLANTE HEPÁTICO

La información disponible en estos casos es mucho menor ya que menos del 10 % de todos los HC, incluidos los casos de la variante fibrolamelar, aparecen en esta situación (23). El tratamiento ideal para estos pacientes es la resección quirúrgica, pudiendo realizarse resecciones hepáticas submasivas (70-80 % del hígado). En casos de tumores anatómica y/o funcionalmente no resecables, en los que no existe enfermedad a distancia ni invasión vascular macroscópica, puede contemplarse el trasplante. También puede contemplarse el trasplante hepático como un tratamiento adecuado para recurrencias limitadas al hígado no resecables mediante hepatectomía parcial.

En estos casos de HC sobre hígados no cirróticos no son aplicables los criterios de Milán. La supervivencia

en casos bien seleccionados es similar a los HC sobre cirrosis, alcanzando el 60 % a los 5 años (23).

PAPEL DEL *DOWNSTAGING* DEL HC

La finalidad del *downstaging* es disminuir el estadio tumoral del HC que no cumple criterios para ser trasplantado (Milán, UCSF, etc.), ya sea por el tamaño o por el número de los nódulos (24). Esto se puede conseguir mediante resección hepática parcial (*bridge transplantation*), o mediante algún método de destrucción percutánea (alcoholización, radiofrecuencia -RF-, quimioembolización transarterial -QETA-, radioembolización -RETA-). Con todos estos métodos se puede conseguir un *downstaging* adecuado, no existiendo uno claramente superior a otro. Falta por definir cuáles son los límites para comenzar a aplicar el *downstaging*, el papel de la variación de los niveles de AFP antes y después de aplicar la técnica, y cuánto tiempo esperar para incluir al paciente en lista de trasplante tras el *downstaging* (3-6 meses de observación tras la estabilización del tumor).

TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON HC EN LISTA DE ESPERA

Debido al aumento de los tiempos en lista de espera para trasplante existe el riesgo de progresión de la enfermedad durante este periodo. Por ello es necesario monitorizar periódicamente la evolución de la enfermedad al menos cada 3 meses mediante TC o RM, y asegurar que la enfermedad permanece dentro de los criterios aceptados. Asimismo, un aumento progresivo de los niveles de AFP es un indicador de un pronóstico desfavorable, por lo que también debe ser medida con regularidad (7).

Diferentes estudios han demostrado que tratamientos locorregionales mediante RF, QETA o RETA, de forma aislada o combinados, son útiles y coste-efectivos para controlar la progresión de la enfermedad tumoral, siempre y cuando el tiempo en lista de espera sea superior a 6 meses. No existe superioridad demostrada de alguno de ellos, y lo que sí parece establecido es la no necesidad de realizar estos tratamientos en lista de espera para tumores únicos inferiores a 2 cm (T1) y si el tiempo de permanencia en lista es inferior a 3-6 meses (5-7).

TRASPLANTE HEPÁTICO DE DONANTE VIVO PARA EL HC

El trasplante hepático procedente de donante vivo, ya sea con el hígado derecho o con el izquierdo, es la única posibilidad de trasplante en algunos países, sobre todo en Asia, donde no existe o es mínima la donación cadavérica. En Occidente este tipo de trasplante es mucho menor, y la principal limitación es la seguridad del donante (la tasa de complicaciones es del 20-40 % y la mortalidad

puede alcanzar el 0,3-0,5 %). Aun hoy día existe un debate extenso sobre aspectos éticos que enfrentan el beneficio del paciente frente al riesgo del donante (7).

En cualquier caso, los resultados del trasplante para el HC con un injerto de donante vivo parecen ser superponibles a los del donante cadavérico, aunque en algunos estudios se ha observado una mayor tasa de recurrencia (25), posiblemente debida a que la rápida aplicación del trasplante haya incluido a pacientes con un tumor biológicamente más agresivo que con un mayor tiempo de espera no se habrían trasplantado por la rápida progresión tumoral. Por ello, algunos aconsejan esperar un tiempo de observación (p. ej., 3 meses) para poder evaluar la agresividad biológica del tumor.

Otro tema de debate no resuelto es si, dado que la donación es altruista, dirigida hacia un paciente concreto y que no compite con otros pacientes en lista de trasplante, pueden ampliarse las indicaciones del HC por encima de los criterios de Milán u otros. Y más allá de esto, si fuera necesario un retrasplante en este escenario, si debe usarse un órgano convencional, que ya sí compite con otros pacientes. No existe una respuesta unánime y debe ser consensuada y sometida a la consideración de paneles de expertos integrados por médicos, juristas, bioéticos, y otros agentes, y tras una información adecuada y rigurosa a los pacientes y a las familias.

MANEJO DEL PACIENTE TRASPLANTADO POR HC

La principal preocupación de un receptor trasplantado por un HC es el riesgo de recidiva tumoral (asociada a menudo a la recidiva de la enfermedad hepática de base, sobre todo por VHC). Esta recidiva ocurre en torno al 10-20 % de los casos y se detecta fundamentalmente en los 2 primeros años postrasplante. Hasta el momento actual no hay ninguna estrategia del manejo inmunosupresor que haya demostrado claramente una disminución en la recurrencia. Teóricamente los inmunosupresores de clase mTOR (sirolimus y everolimus) por su efecto anti-proliferativo podrían jugar un papel significativo en la prevención de la recurrencia. Sin embargo, con esta estrategia de tratamiento, que es la práctica habitual en muchos protocolos de trasplante hepático, sobre todo en casos con datos histológicos de mal pronóstico (tumores mal diferenciados, satelitosis, microinvasión vascular), no se ha demostrado su eficacia, aunque existen estudios que lo están evaluando en la actualidad. Por otra parte, algunas evidencias señalan que la minimización de la inmunosupresión en los primeros meses postrasplante sí podría disminuir la recidiva precoz del HC (26).

La recurrencia aislada intrahepática puede tratarse mediante alguna técnica de destrucción percutánea (RF, QETA, etc.) e incluso mediante resección hepática limitada. Para recurrencias más extensas, no tratables locoregionalmente, podría emplearse el sorafenib, aunque

en este caso la evidencia sobre su beneficio potencial también es débil. Estas estrategias también se están analizando en la actualidad dentro de estudios controlados.

EXPERIENCIA NACIONAL DEL TRASPLANTE HEPÁTICO PARA EL HEPATOCARCINOMA

En nuestro país se realizan anualmente más de 1.000 trasplantes hepáticos, con una meseta mantenida en los últimos años de unos 1.100. Más del 90 % son trasplantes con órganos de origen cadavérico. Aunque existe un documento de consenso nacional promovido por la Asociación Española de Enfermedades Hepáticas (AEEH) y la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH) sobre el papel del trasplante hepático en el HC (27), las decisiones clínicas y los protocolos son variables de un centro a otro o de una región a otra de acuerdo con la práctica de los comités locales. No obstante, sí existe una cierta adherencia al documento de consenso, y la selección de pacientes se realiza según los criterios de Milán, y con priorización basada en la puntuación MELD. Según datos de la última Memoria del Registro Español de Trasplante Hepático (RETH) (28), y en la que se incluyen más de 4.000 casos de trasplante por HC, este supone más del 25 % de las indicaciones de trasplante hepático, con una supervivencia a 5, 10 y 20 años global del 66 %, 52 % y 31 %, respectivamente. Estos son datos globales de más de 20 años de registro, pero la tendencia más reciente, tanto en la tasa de indicaciones como en la mejora de los resultados, son crecientes de forma progresiva.

CORRESPONDENCIA:

Julio Santoyo Santoyo
UGCI de Cirugía
Hospitales Universitarios Regional y Virgen de la Victoria
Campus de Teatinos, s/n
29010 Málaga
e-mail: julio.santoyo.sspa@juntadeandalucia.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Bruix J, Gores GJ, Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma: Clinical frontiers and perspectives. *Gut* 2014;63:844-55.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
3. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet* 2012;379:1245-55.
4. Bolondi L, Cillo U, Colombo M, Craxì A, Farinati F, Giannini EG, et al.; fo the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Panel. Position paper of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF): The multidisciplinary clinical

- cal approach to hepatocellular carcinoma. *Digestive and Liver Disease* 2013;45:712-23.
5. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology* 2011;53:1020-2.
 6. EASL-EORTC clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908-43.
 7. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PMM, Gores GJ, Langer B, Perrier A; and on behalf of the OLT for HCC Consensus Group. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: An international consensus conference report. *Lancet Oncology* 2012;13:e11-e22. doi:10.1016/S1470-2045(11)70175-9
 8. Pomfret EA, Washburn K, Wald C, Nalesnik MA, Douglas D, Russo M, et al. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Liver Transpl* 2010;16:262-78.
 9. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Sole M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;47:97-104.
 10. Min Lee J, Trevisani F, Vilgrain V, Wald C. Imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma. *Liver Transplantation* 2011;17:S34-S43.
 11. Olthoff K, Forner A, Hübscher S, Fung J. What is the best staging system for hepatocellular carcinoma in the setting of liver transplantation? *Liver Transplantation* 2011;17:S26-S33.
 12. Fuks D, Cauchy F, Fusco G, Paradis V, Durand F, Belghiti J. Preoperative tumour biopsy does not affect the oncologic course of patients with transplantable HCC. *J Hepatol* 2014;61:589-93.
 13. Tabrizian P, Roayaie S, Schwartz ME. Current management of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014;20(30):10223-37.
 14. Navasa M, Bruix J. Multifaceted perspective of the waiting list for liver transplantation: The value of pharmacokinetic models. *Hepatology* 2010;51:12-5.
 15. Sapisochin G, Castells L, Dopazo C, Bilbao I, Minguez B, Lázaro JL, et al. Single HCC in cirrhotic patients: Liver resection or liver transplantation? Long-term outcome according to an intention-to-treat basis. *Ann Surg Oncol* 2013;20:1194-2202.
 16. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
 17. Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *American Journal of Transplantation* 2007;7:2587-96.
 18. Herrero JI, Sangro B, Pardo F, Quiroga J, Iñárraiegui M, Rotellar F, et al. Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma across Milan criteria. *Liver Transpl* 2008;14(3):272-8.
 19. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: A retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncology* 2009;10:35-43.
 20. Hameed B, Mehta N, Sapisochin G, Roberts JP, Yao FY. Alpha-fetoprotein level > 1000 ng/mL as an exclusion criterion for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria. *Liver Transpl* 2014;20(8):945-51. doi: 10.1002/lt.23904
 21. Colmenero J, Castro-Narro G, Navasa M. The value of MELD in the allocation of priority for liver transplantation candidates. *Gastroenterol Hepatol* 2010;33:330-6.
 22. Santoyo J, Sanchez B, de la Mata M, Fernández-Aguilar JL, Lopez-Ciller P, Pascasio JM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Results of a multicenter study with common prioritization criteria. *Transplantation Proceedings* 2009;41:1009-11.
 23. Mergental H, Adam R, Ericzon BG, Kalicinski P, Kalicinski P, Mühlbacher F, Höckerstedt K, et al. Liver transplantation for unresectable hepatocellular carcinoma in normal livers. *J Hepatol* 2012;57:297-305.
 24. Lencioni R, Crocetti L, De Simone P, Filippini F. Loco-regional interventional treatment of hepatocellular carcinoma: Techniques, outcomes, and future prospects. *Transpl Int* 2010;23:698-703.
 25. Grant RC, Sandhu L, Dixon PR, Greig PD, Grant DR, McGilvray ID. Living vs. deceased donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant* 2013;27:140-7.
 26. Rodríguez-Perálvarez M, De la Mata M, Burroughs AK. Liver transplantation: Immunosuppression and oncology. *Curr Opin Organ Transplant* 2014;19:253-60.
 27. Forner A, Ayuso C, Isabel Real M, Sastre J, Robles R, Sangro B, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Med Clin (Barc)* 2009;28:132:272-87.
 28. Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH). Memoria del RETH 2012. Disponible en <http://www.sethepatico.org/memgenRETH.php>

Ya están disponibles nuestros libros en formato electrónico



www.grupoaran.com

XVIII SIMPOSIO DE REVISIONES EN CÁNCER

“Tratamiento médico del cáncer en el año 2015”

Simposio organizado por:

Centro de Investigaciones en Oncología

Coordinador Científico: Prof. Eduardo Díaz-Rubio

Cátedra y Servicio de Oncología Médica (Hospital Clínico San Carlos. Madrid)



SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica



Madrid, 11, 12 y 13 de febrero de 2015



**Hotel NH
Eurobuilding**

grupo **ARAN** de comunicación



Solicitados créditos



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL
E IGUALDAD

Declarado de Interés Sanitario por el
Ministerio de Sanidad, Política So-
cial e Igualdad

www.revisionesencancer.com