



PROGRESOS EN HEPATOLOGÍA

Tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado

Alejandro Forner^{a,b,*}, Carlos Rodríguez De Lope^a, María Reig^{a,b} y Jordi Bruix^{a,b}

^aUnidad de Oncología Hepática (BCLC), Servicio de Hepatología, ICMDM, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, CIBERehd, Barcelona, España

Recibido el 5 de diciembre de 2009; aceptado el 12 de diciembre de 2009
Disponibile en Internet el 15 de marzo de 2010

PALABRAS CLAVE

Carcinoma hepatocelular avanzado;
Agentes moleculares;
Tratamiento;
Sorafenib

KEYWORDS

Advanced stage hepatocellular carcinoma;
Molecular agents;
Treatment;
Sorafenib

Resumen

En los últimos años hemos presenciado grandes progresos en el diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC). Esto ha permitido cambiar la visión nihilista que se tenía de esta enfermedad, convirtiendo el CHC en una de las áreas con investigación básica y clínica más activa en los últimos años. Posiblemente, el mayor avance ha sido la demostración de que sorafenib, un inhibidor multiquinasa con acción antiproliferativa y antiangiogénica, constituye un tratamiento eficaz capaz de aumentar la supervivencia de los pacientes afectados de CHC en estadio avanzado. Este hallazgo ha sido la demostración de que estos fármacos que actúan selectivamente sobre las vías moleculares involucradas en la progresión tumoral pueden ser eficaces en el tratamiento del CHC y abre la puerta a la evaluación de estos agentes moleculares, solos o en combinación, en el CHC.

El objetivo de este documento es realizar una revisión del tratamiento del CHC en estadio avanzado, con especial énfasis en los diferentes agentes que están actualmente en evaluación.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Treatment of advanced hepatocellular carcinoma

Abstract

In the last few years, much progress has been made in the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC). Due to these advances, HCC is no longer regarded as a disease with an extremely poor prognosis and has become the focus of some of the most active basic and clinical research in recent years. The most important advance is possibly the demonstration that sorafenib, a multikinase inhibitor with antiproliferative and antiangiogenic properties, is an effective treatment, able to increase survival in patients with advanced-stage HCC. This increased survival has demonstrated that these drugs,

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aforner@clinic.ub.es (A. Forner).

which act selectively on the molecular pathways involved in tumoral progression, can be effective in the treatment of HCC and has opened the door to the evaluation of these molecular agents, alone or in combination, in HCC.

The present article provides a review of the treatment of advanced-stage HCC, with special emphasis on the distinct agents that are currently under evaluation.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

El carcinoma hepatocelular (CHC) ha sido tradicionalmente considerado una enfermedad infrecuente en países desarrollados, que rara vez se detectaba en fases iniciales y su diagnóstico solía asociarse a la presencia de síntomas y un pronóstico ominoso. Esta visión nihilista del CHC ha cambiado radicalmente en los últimos años. Se ha probado que el CHC es una neoplasia prevalente, con más de 500.000 nuevos casos diagnosticados al año, siendo la sexta causa más frecuente de cáncer a nivel mundial¹. Aunque su prevalencia es mayor en países en vías de desarrollo, se ha constatado que la incidencia está aumentando dramáticamente en países industrializados², y el desarrollo de CHC constituye actualmente la causa más frecuente de muerte en pacientes cirróticos³. Asimismo, la implementación de programas de diagnóstico precoz basados en la realización de ecografías abdominales periódicas y los avances en las técnicas de imagen han permitido obtener el diagnóstico de esta enfermedad en fases iniciales en más de la mitad de los casos, cuando es posible aplicar tratamientos eficaces potencialmente curativos⁴. Finalmente, se han realizado grandes avances en el campo del tratamiento: hace 2 décadas, la única opción terapéutica era quirúrgica, aplicable en una minoría de casos. Actualmente, disponemos de múltiples tratamientos locorregionales eficaces que han demostrado un indiscutible aumento de la supervivencia⁵. Sin embargo, el avance más relevante en los últimos años ha sido el desarrollo de un tratamiento eficaz en pacientes afectados de CHC en fase avanzada⁶. En este sentido, el sorafenib, un inhibidor multiquinasa con acción antiproliferativa y antiangiogénica, es el único fármaco que ha demostrado hasta la fecha beneficio en términos de supervivencia^{7,8} y se ha convertido en el tratamiento de referencia en estadios avanzados^{5,6}. Además, la demostración de la eficacia del sorafenib en el CHC ha estimulado el desarrollo y la evaluación de diferentes moléculas con acción sobre alguna de las vías de señalización alteradas en las células neoplásicas, bien como agentes únicos o bien en combinación.

Las opciones terapéuticas actualmente disponibles en el CHC han sido extensamente revisadas en un documento de consenso recientemente publicado e incluido en el catálogo oficial de Guías de práctica clínica del Sistema Nacional de Salud⁹.

El objetivo de este documento es realizar una revisión sobre las diferentes opciones terapéuticas evaluadas en el CHC en estadio avanzado, con especial interés en aquellos nuevos agentes desarrollados a partir del conocimiento de las vías moleculares alteradas en el proceso de carcinogénesis.

Quimioterapia sistémica

En los últimos años se han evaluado múltiples agentes y pautas de quimioterapia, la mayoría de ellas basadas en

doxorrubicina^{10,11}. Sin embargo, a pesar de su evaluación en más de 1.000 pacientes, ninguna pauta se ha demostrado eficaz en prolongar la supervivencia de los pacientes con CHC¹¹⁻¹³. Además, el uso de quimioterapia en pacientes afectados de hepatopatía crónica se asocia a una elevada tasa de efectos adversos severos e incluso muerte asociada directamente al tratamiento¹². Por tal motivo, el uso de quimioterapia sistémica en el CHC está desaconsejada^{4,5,9,14,15}.

Compuestos hormonales

En el pasado, tamoxifeno u otros tratamientos hormonales han sido usados frecuentemente en el CHC avanzado. La presencia de receptores estrogénicos en una gran proporción de CHC avanzados constituyó la base racional para la valoración de estos compuestos. La excelente tolerancia clínica y la publicación de resultados positivos en ensayos clínicos preliminares convirtieron al tamoxifeno en una opción válida. Lamentablemente, múltiples ensayos clínicos, incluyendo un mayor número de pacientes¹⁶⁻¹⁹ y, posteriormente, un metaanálisis¹⁰, han demostrado que estos componentes no tienen ninguna acción sobre el CHC. El octreotide ha sido evaluado en tres ensayos clínicos²⁰⁻²². El resultado global de estos estudios demuestra que, a pesar de su aceptable perfil de toxicidad, el octreotide ha sido incapaz de demostrar impacto en la supervivencia. Otros compuestos, tales como el megestrol²³ y derivados antiandrogénicos^{24,25}, han presentado igualmente resultados negativos. Finalmente, el seocalcitol, un análogo de la vitamina-D con acción antiproliferativa, fue evaluado en un ensayo clínico aleatorizado incluyendo 746 pacientes; lamentablemente, el seocalcitol no demostró aumento de supervivencia comparado con el grupo placebo (9,6 vs. 9,2 meses, respectivamente)²⁶. Teniendo en cuenta todos estos resultados, el uso de estos fármacos no está recomendado en el CHC avanzado^{4,5,9,14,15}.

Tratamientos locorregionales: radioembolización

El CHC es considerado una neoplasia radorresistente. Además, la radioterapia externa se ve limitada por la baja tolerancia a la radiación del parénquima hepático, particularmente, en aquellos pacientes afectados de hepatopatía crónica. En los últimos años se ha desarrollado tecnología basada en el uso de microesferas cargadas de yttrium-90. Este emite radiación beta lo que permite liberar radioactividad a altas dosis a nivel intratumoral con mínima exposición del parénquima no tumoral subyacente. Múltiples estudios de cohortes han evaluado esta estrategia en pacientes afectados de CHC con trombosis portal tumoral con resultados prometedores^{27,28}. Hasta la actualidad no se

ha demostrado de forma concluyente su eficacia en términos de supervivencia en estudios prospectivos y controlados, por lo que su uso debe ser reservado al ámbito experimental. Además, este tratamiento es de elevado coste económico y su ejecución es compleja, lo que limita su aplicabilidad.

Agentes moleculares

Los avances en el conocimiento de la biología del cáncer en general y del CHC, en particular, han aumentado exponencialmente en la última década²⁹⁻³¹. Esto ha permitido el desarrollo de diferentes compuestos, que actúan específicamente sobre diversas «dianas» moleculares, particularmente, en aquellas asociadas a proliferación y neoangiogénesis. A diferencia de la quimioterapia convencional, estos nuevos fármacos actúan de forma selectiva sobre diferentes dianas moleculares específicas de células neoplásicas, minimizando la aparición de efectos adversos y ejerciendo una acción específica sobre dichas células malignas. La demostración en 2002 de la extraordinaria eficacia del imatinib en *gastrointestinal stromal tumors* (GIST, ‘tumores estromales gastrointestinales’)³² y en la leucemia mieloide crónica³³ constituyó el punto de partida para la evaluación de estos agentes moleculares en diferentes neoplasias. Desde entonces, muchos de estos agentes moleculares han demostrado eficacia y su uso en diferentes neoplasias ha sido aprobado por la FDA y/o EMEA (tabla 1)³²⁻⁴⁹.

Tal como se ha expuesto anteriormente, el CHC era una de las pocas neoplasias sólidas en las que no existía ningún tratamiento sistémico eficaz y la única opción disponible en aquellos pacientes diagnosticados en fases avanzadas era participar en diferentes ensayos clínicos para evaluar nuevas terapias^{4,14}. Este escenario cambió radicalmente con la demostración de la eficacia del sorafenib en el CHC avanzado⁷, constituyendo la prueba de que estos agentes moleculares pueden ser potencialmente eficaces en CHC.

Sorafenib: tratamiento estándar del CHC avanzado

Sorafenib es una molécula disponible por vía oral con capacidad inhibitoria de diferentes quinasas (b-Raf, p38, VEGFR2, PDGFR, receptor c-Kit), que actúa sobre 2 vías fundamentales asociadas a la hepatocarcinogénesis, bloqueando la proliferación celular a través de la activación de la vía de señalización de Ras/MAPKK (b-Raf) y la neoangiogénesis, mediante la inhibición de VEGFR2 y PDGFR^{50,51}. Estudios preclínicos demostraron eficacia en modelos animales de CHC⁵⁰. Posteriormente, un ensayo clínico fase 2, incluyendo 137 pacientes con CHC avanzado, demostró que sorafenib, a pesar de obtener una respuesta radiológica < 10%, se asoció a una supervivencia mediana de 9,7 meses. Además, fue capaz de retrasar la progresión de la enfermedad, siendo la mediana de tiempo a progresión radiológica de 5,5 meses y permaneciendo la enfermedad estable a los 4 meses en un 35% de los pacientes⁵². Dado estos resultados iniciales prometedores, se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes afectados de CHC avanzado con cirrosis hepática compensada, sin síntomas asociados a su neoplasia y que no hubieran recibido ningún tratamiento sistémico (estudio SHARP). Se incluyeron un total de 602 pacientes; 303 fueron randomizados para recibir sorafenib (400 mg/12 h) y 299 recibieron placebo⁷. El principal objetivo del estudio fue aumentar la supervivencia. El estudio fue prematuramente interrumpido en el segundo análisis intermedio planificado, tras la demostración de beneficio del sorafenib. La supervivencia mediana fue de 10,7 meses para sorafenib y 7,9 para placebo (hazard ratio, 0,69; IC95%, 0,55 a 0,87; p<0,001). A pesar de una práctica ausencia de respuesta radiológica (2,9% en el grupo sorafenib versus 0,7% en el grupo placebo), la mediana de tiempo a progresión fue de 5,5 meses con sorafenib versus 2,8 meses con placebo (hazard ratio, 0,58; IC95%, 0,45 a 0,74;

Tabla 1 Agentes moleculares aprobados en Oncología

Tratamiento	Indicación	Autor y año
Imatinib (Glivec®)	GIST LMC LLA	Demetri et al (2002) ³² Barbany et al (2002) ³³ Ottman et al (2007) ³⁴
Bevacizumab (Avastin®)	CCR metastásico C. pulmón de células no pequeñas C. Mama HER-2+avanzado C. renal avanzado	Hurwitz et al (2004) ³⁵ Sandler et al (2006) ³⁶ Miller et al (2007) ³⁷ Yang et al (2003) ³⁸
Cetuximab (Erbix®)	CCR metastásico C. escamoso de cabeza y cuello	Jonker et al (2007) ³⁹ Bonner et al (2006) ⁴⁰
Erlotinib (Tarceva®)	C. pulmón de células no pequeñas C. páncreas	Shepherd et al (2005) ⁴¹ Moore et al (2007) ⁴²
Trastuzumab (Herceptin®)	C. mama HER2+avanzado	Romond et al (2005) ⁴³
Lapatinib (Tyverb®)	C. mama HER2+avanzado	Geyer et al (2006) ⁴⁴
Sunitinib (Sutent®)	C. renal avanzado GIST	Motzer et al (2006) ⁴⁵ Demetri et al (2006) ⁴⁶
Sorafenib (Nexavar®)	C. renal avanzado CHC avanzado	Escudier et al (2007) ⁴⁷ Llovet et al (2008) ⁷
Temsirolimus (Torisel®)	C. renal avanzado Linfoma de células del manto	Hudes et al (2007) ⁴⁸ Hess et al (2009) ⁴⁹

CCR: carcinoma colorrectal; GIST: gastrointestinal stromal tumor; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMC: leucemia mieloide crónica.

$p < 0,001$). La tasa de efectos adversos fue muy alta en ambos grupos, lo que demuestra la dificultad del manejo clínico de los pacientes con CHC. Los efectos adversos más frecuentemente asociados a sorafenib fueron; diarrea, reacción mano-pie, pérdida de peso e hipofosfatemia. De forma paralela, se realizó otro ensayo clínico de diseño similar en países del sudeste asiático⁸. La mayoría de los pacientes incluidos en este estudio fueron pacientes con

hepatopatía crónica por VHB, y la proporción de pacientes con síntomas, invasión vascular y/o invasión extrahepática fue mayor que en el estudio SHARP, lo que justificó la menor supervivencia en el grupo control (4,2 meses respecto a 7,9 meses en el estudio SHARP). Sin embargo, a pesar del peor pronóstico de los pacientes de este estudio, sorafenib presentó el mismo grado de eficacia que en el estudio SHARP (tabla 2), confirmando la eficacia del sorafenib a

Tabla 2 Resumen de los resultados del estudio de Cheng et al con sorafenib, en CHC, en la región Asia-Pacífico

Estudio	SHARP ⁷		Asia-Pacífico ⁸	
	Sorafenib (800 mg/d)	Placebo	Sorafenib (800 mg/d)	Placebo
N.º de pacientes	303	299	150	76
TTP	5,5 meses	2,8 meses	2,8 meses	1,4 meses
HR (IC 95%)	0,58 (0,45–0,74)		0,57 (0,42–0,79)	
Supervivencia mediana	10,7 meses	7,9 meses	6,5 meses	4,2 meses
HR (IC 95%)	0,69 (0,55–0,87)		0,68 (0,50–0,93)	

HR: hazard ratio; TTP: tiempo a progresión.

Tabla 3 Nuevas terapias moleculares, según función y diana terapéutica

Función	Diana	Fármaco (tipo de fármaco)
Angiogénesis		
Receptor factor de crecimiento	VEGFR (1–3)	(TKI)=Brivanib, Sunitinib, Sorafenib, TSU 68, Cediranib, Valatanib, análogos de la talidomida
	PDGFR	(TKI)=Sunitinib, Sorafenib, Imatinib, TSU-68
Factor de crecimiento	VEGF	(MAB)=Bevacizumab, IMC1121B
Permeabilidad vascular	AminopeptidasaN/CD13	NGR-hTNF actúa sobre aminopeptidasaN/CD13 afectando la permeabilidad vascular.
Apoptosis		
Vía intrínseca	BCL2	(TKI)=Imatinib, Oblimersen, GX15-070
Vía Extrínseca	Apo2L/TRAIL	(MAB)=Mapatumumab, Apomab, rhApo/TRAIL, (TKI)=AMG-655
Transducción de señal		
Receptor factor de crecimiento	EGFR1	(TKI)=Gefitinib, Erlotinib, Lapatinib, (MAB)=Cetuximab, Panitumumab
	EGFR2	(TKI)=Lapatinib/ (MAB)=Trastuzumab
	PDGFR	(TKI)=Lestaurtinib, PKC 412, Sunitinib, Imatinib
	FLT3	(TKI)=Imatinib, Sunitinib, Sorafenib
	IGF-1R	(MAB)=IMC-A12
	c-Met/HGF	(TKI)=SU11274, JNJ38877605, ARQ197
	c-Kit	(TKI)=Dasatinib, Imatinib, Sorafenib
Señalización Intracelular	Ras	(TKI)=Tipifarnib –Inhibidor de Farnesyl transferasa-
	Raf	(TKI)=Sorafenib
	MEK	(TKI)=Vandetanib, AZD6244
	P13k	(TKI)=wortmannin, LY294002
	AKT	(TKI)=alkylphospholid perifosine
	MTor	(TKI)=Temozolimumus, Everolimus, Rapamicin
Ciclo celular	CDKs	(CDKI)=Flavopiridol
	Histona deacetilasa	(HDAC inhibitor)=belinostat (PXD101)
	Función de microtúbulo	Epothilone patipilone
Migración e Invasión	SRC	(TKI)=Dasatinib, XL558
Recambio proteico	Proteosoma	(TKI)=Bortezomib –también otras dianas-

nivel mundial, independientemente de la etiología de la hepatopatía crónica subyacente⁵³. Por último, diferentes análisis post hoc han mostrado que sorafenib mantiene su eficacia en diferentes subgrupos de pacientes, por lo que hasta la fecha no se ha podido identificar ningún subgrupo de pacientes que no se puedan beneficiar del tratamiento con este fármaco.

Los resultados de estos dos estudios han supuesto un gran avance en el manejo de esta enfermedad: sorafenib es, hasta la fecha, el único tratamiento sistémico que ha demostrado aumento de supervivencia en el CHC y, tras su aprobación por la FDA y la EMEA, constituye en el momento actual el tratamiento de referencia para el CHC avanzado. Asimismo, estos resultados positivos constituyen la prueba de que las terapias moleculares son eficaces en el CHC y abren la puerta para la investigación de nuevos agentes, como agentes únicos o combinados con sorafenib, y para la evaluación del sorafenib en otros escenarios, como es en adyuvancia tras la aplicación de tratamientos potencialmente curativos como la ablación o la resección quirúrgica, o asociado a quimioembolización en pacientes con CHC intermedio.

Nuevos agentes moleculares en el CHC

En los últimos años se han evaluado múltiples agentes moleculares en el CHC, con resultados en algunos casos prometedores (tabla 3).

Inhibidores de la vía EGFR/Ras/Raf/MAPK: esta vía es una de las mejor caracterizadas y está activada en una alta proporción de pacientes³⁰. En la actualidad disponemos de

múltiples agentes que bloquean esta vía a diferentes niveles (fig. 1). Además del sorafenib, que inhibe la vía Ras/Raf/MAPK y ha sido ampliamente expuesto en el anterior apartado, otra estrategia para inhibir esta vía es bloquear el receptor del factor de crecimiento, bien mediante anticuerpos monoclonales como cetuximab, o bien mediante inhibidores de la actividad tirosina-quinasa de los receptores como el erlotinib, gefitinib y lapatinib. De todos estos agentes, disponemos de ensayos fase 2 con resultados variables⁵⁴⁻⁵⁷. La inclusión heterogénea de pacientes en diferentes estadios impide una correcta evaluación de la eficacia en términos de supervivencia.

Inhibidores de la vía PI3K/Akt/mTOR: es otra de las vías mejor definidas en la patogenia del CHC⁵⁸. La diana más atractiva para interferir esta vía es mTOR. Los inhibidores de mTOR, rapamicina y sus análogos everolimus (RAD001) y temsirolimus son usados como agentes inmunosupresores en el trasplante de órganos sólidos y como tratamiento del carcinoma renal avanzado⁴⁸. El uso de inhibidores de mTOR ha mostrado eficacia in vitro y en modelos animales⁵⁸⁻⁶¹ y, en el momento actual, se está evaluando su utilidad y seguridad en pacientes cirróticos con CHC avanzado.

Inhibidores de la angiogénesis: la angiogénesis es un proceso fundamental para el desarrollo y progresión tumoral²⁹. Además, el CHC es una neoplasia altamente vascularizada, por lo que la inhibición de la neoangiogénesis constituye una diana muy atractiva para el tratamiento del CHC. Como hemos comentado anteriormente, sorafenib tiene una potente acción antiangiogénica mediante la inhibición de VEGFR2 y PDGFR, y su contrastada eficacia en el CHC avanzado constituye un excelente ejemplo de la idoneidad del bloqueo de la neoangiogénesis para el

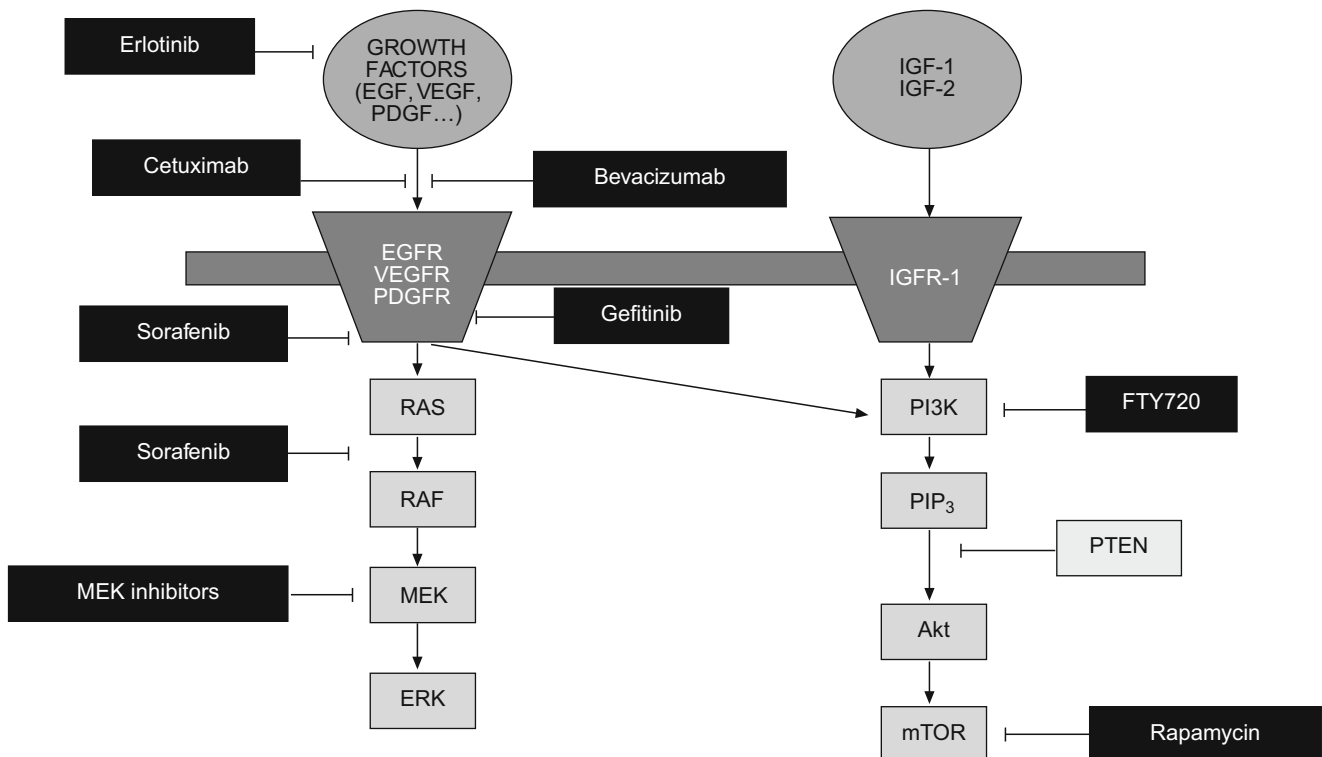


Figura 1 Representación esquemática de la vía EGFR/Ras/Raf/MAPK.

tratamiento del CHC. En el momento actual existen múltiples inhibidores de la angiogénesis evaluándose en estudios clínicos fase 2 y 3, destacando los siguientes:

- **Bevacizumab:** se trata de un anticuerpo monoclonal de administración endovenosa dirigido contra VEGF aprobado para los carcinomas colorrectal metastático, renal avanzado, pulmón no microcítico y mama avanzado HER-2+. Bevacizumab ha sido evaluado en el CHC tanto como agente único como en asociación con otros fármacos, como erlotinib. Los datos disponibles en la actualidad sugieren que bevacizumab es capaz de inducir una mayor respuesta tumoral que el sorafenib, pero su impacto en términos de supervivencia es desconocido^{62,63}. Además, bevacizumab tiene menos aplicabilidad que otros agentes, ya que su uso está contraindicado en pacientes con patología cardiovascular o renal. Por último, su uso se asocia a una mayor tasa de efectos secundarios, destacando el riesgo de hemorragia gastrointestinal que en algunos casos ha conducido a la muerte del paciente⁶².
- **Sunitinib:** es una molécula disponible por vía oral que inhibe múltiples receptores tirosina-quinasa; PDGFR, VEGFR1-2, FLK, c-kit y FTL-3. Al igual que sorafenib, sunitinib tiene una acción dual antiproliferativa y antiangiogénica. Los resultados de ensayos fase 2 (uno realizado principalmente en Europa con ciclos de 4 semanas con 50 mg/día y 2 semanas sin tratamiento⁶⁴, y otro realizado en EE.UU. con 37,5 mg/día⁶⁵), indican que sunitinib induce una mayor respuesta radiológica que el sorafenib. El estudio evaluando la dosis de 50 mg/día demostró un tiempo a progresión radiológica de 5,3 meses, muy similar al sorafenib. Lamentablemente, se asoció a una alta tasa de efectos adversos y a un 10% de muertes directamente relacionadas con el tratamiento⁶⁴. La dosis de 37,5 mg/día fue mejor tolerada, pero a costa de reducir su eficacia, con un tiempo a progresión radiológica de 4,1 meses⁶⁵, sensiblemente inferior al inducido por sorafenib⁶⁶. En el momento actual está en marcha un estudio fase 3, no doble ciego, comparando directamente sunitinib 37,5 mg/día (4 semanas con medicación y 2 sin medicación) contra sorafenib a la dosis convencional (400 mg/12 h).
- **Brivanib:** inhibidor multiquinasa disponible por vía oral con acción específica contra el VEGFR y el FGFR. En el momento actual se está evaluando esta molécula en el tratamiento del CHC avanzado tanto en primera como en segunda línea tras fracaso con sorafenib⁶⁷.
- **Talidomida:** su mecanismo de acción no es del todo conocido, pero tiene una clara acción antiangiogénica mediante inhibición de VEGFR y el FGFR y antiproliferativa. Talidomida ha sido evaluado en pacientes con CHC, pero su administración se ve limitada por la presencia de efectos secundarios tales como fatiga y somnolencia⁶⁸.

Perspectivas de futuro

Los resultados positivos de sorafenib han constituido una prueba de concepto de que los agentes moleculares son potencialmente eficaces en esta neoplasia refractaria a

otras terapias sistémicas, lo que unido al mejor conocimiento de las vías moleculares asociadas al inicio y progresión del tumor y al desarrollo de múltiples agentes moleculares han determinado que en los últimos años se hayan iniciado una gran cantidad de ensayos clínicos, que evalúan estos agentes en humanos. Conceptos clásicos en Oncología, como la necesidad de disminuir la carga tumoral para lograr impacto en supervivencia, se han demostrado obsoletos y deberán establecerse nuevos criterios de respuesta para detectar posible eficacia que justifique evaluación a gran escala en estudios fase 3. En este sentido, sorafenib es capaz de aumentar de forma significativa la supervivencia sin apenas inducir respuesta radiológica convencional, de acuerdo con el cambio de tamaño de las lesiones, mientras que se vislumbró su utilidad mediante la determinación del tiempo a progresión radiológica. Posiblemente, técnicas radiológicas avanzadas, como la difusión o la perfusión sustituirán en un futuro a las medidas actuales, aunque su validación será laboriosa. Obviamente, urge desarrollar biomarcadores que nos permitan identificar buenos candidatos a tratamiento o fracaso al tratamiento indicado, lo que nos permitiría aplicar un tratamiento personalizado *a la carte*.

Otro aspecto importante es el manejo de efectos secundarios. No cabe duda que estos agentes biológicos, a pesar de su mecanismo de acción específico sobre las células neoplásicas, no están exentos de efectos adversos. Además, no debemos olvidar que la mayoría de los pacientes afectados de CHC padecen una cirrosis hepática asociada, dificultando aún más el manejo de estos fármacos.

También habría que destacar el posible papel que en un futuro puedan tener las terapias génicas. En este sentido, en los últimos años ha habido una investigación activa sobre el rol de los microRNA (miRNA) en el desarrollo de neoplasias^{69,70} y su potencial aplicabilidad terapéutica en modelos animales⁷¹.

Gracias a los avances en los últimos años, el CHC ya no debe verse como una enfermedad sin tratamiento con un pronóstico pésimo a corto plazo, sino todo lo contrario. Actualmente, el CHC es un área de la hepatología con una investigación básica y clínica muy activa⁷², y en los próximos años seremos testigos de grandes avances en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.

Conflicto de intereses

Alejandro Forner recibe una beca del Instituto Sanitario Carlos III (FI05/00645).

Carlos Rodríguez de Lope recibe una beca del Instituto Sanitario Carlos III (FI09/00510) y de la fundación BBVA.

María Reig está parcialmente subvencionada por la fundación BBVA.

El grupo de Oncología Hepática (BCLC) está subvencionada por el CIBER para el área temática de enfermedades digestivas (CIBERehd).

Bibliografía

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74–108.

2. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med*. 1999;340:745–50.
3. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*. 2006;43:1303–10.
4. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42:1208–36.
5. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:698–711.
6. Bruix J, Llovet JM. Major achievements in hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2009;373:614–6.
7. Llovet J, 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.
8. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:25–34.
9. Forner A, Ayuso C, Isabel Real MI, Sastre J, Robles R, Sangro B, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:272–87.
10. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003;37:429–42.
11. Lopez PM, Villanueva A, Llovet JM. Systematic review: evidence-based management of hepatocellular carcinoma—an updated analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:1535–47.
12. Yeo W, Mok TS, Zee B, Leung TW, Lai PB, Lau WY, et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1532–8.
13. Gish RG, Porta C, Lazar L, Ruff P, Feld R, Croitoru A, et al. Phase III randomized controlled trial comparing the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with nolatrexed or doxorubicin. *J Clin Oncol*. 2007;25:3069–75.
14. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, 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.
15. Jelic S. Hepatocellular carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009;20(Suppl 4):41–5.
16. Castells A, Bruix J, Bru C, Ayuso C, Roca M, Boix L, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with tamoxifen: a double-blind placebo-controlled trial in 120 patients. *Gastroenterology*. 1995;109:917–22.
17. CLIP Group (Cancer of the Liver Italian Programme). Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1998;352:17–20.
18. Liu CL, Fan ST, Ng IO, Lo CM, Poon RT, Wong J. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with tamoxifen and the correlation with expression of hormone receptors: a prospective randomized study. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:218–22.
19. Barbare JC, Bouche O, Bonnetain F, Raoul JL, Rougier P, Abergel A, et al. Randomized controlled trial of tamoxifen in advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:4338–46.
20. Yuen MF, Poon RT, Lai CL, Fan ST, Lo CM, Wong KW, et al. A randomized placebo-controlled study of long-acting octreotide for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002;36:687–91.
21. Becker G, Allgaier HP, Olschewski M, Zahringer A, Blum HE. Long-acting octreotide versus placebo for treatment of advanced HCC: a randomized controlled double-blind study. *Hepatology*. 2007;45:9–15.
22. Barbare JC, Bouche O, Bonnetain F, Dahan L, Lombard-Bohas C, Faroux R, et al. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with long-acting octreotide: a phase III multicentre, randomised, double blind placebo-controlled study. *Eur J Cancer*. 2009;45:1788–97.
23. Villa E, Ferretti I, Grottola A, Buttafoco P, Buono MG, Giannini F, et al. Hormonal therapy with megestrol in inoperable hepatocellular carcinoma characterized by variant oestrogen receptors. 2001; 84: 881–5.
24. Grimaldi C, Bleiberg H, Gay F, Messner M, Rougier P, Kok TC, et al. Evaluation of antiandrogen therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer multicentric double-blind trial. *J Clin Oncol*. 1998;16:411–7.
25. Randomized trial of leuprorelin and flutamide in male patients with hepatocellular carcinoma treated with tamoxifen. *Hepatology*. 2004;40:1361–9.
26. Beaugrand M, Sala M, Degos F, Sherman M, Bolondi L, Evans T, et al. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma by seocalcitol (a vit D analogue): an International randomized double-blind placebo-controlled study in 747 patients. *J Hepatol*. 2003;42:17A.
27. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Atassi B, Ryu RK, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology*. 2008;47:71–81.
28. Sangro B, Bilbao JI, Boan J, Martinez-Cuesta A, Benito A, Rodriguez J, et al. Radioembolization using 90Y-resin microspheres for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66:792–800.
29. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100:57–70.
30. Villanueva A, Newell P, Chiang DY, Friedman SL, Llovet JM. Genomics and signaling pathways in hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2007;27:55–76.
31. Farazi PA, DePinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nat Rev Cancer*. 2006;6:674–87.
32. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*. 2002;347:472–80.
33. Barbany G, Hoglund M, Simonsson B. Complete molecular remission in chronic myelogenous leukemia after imatinib therapy. *N Engl J Med*. 2002;347:539–40.
34. Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H, Giagounidis A, Stelljes M, Duhrsen U, et al. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Cancer*. 2007;109:2068–76.
35. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:2335–42.
36. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:2542–50.
37. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:2666–76.
38. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:427–34.
39. Jonker DJ, O’Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcberg JR, Tu D, Au HJ, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:2040–8.

40. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2006;354:567–78.
41. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:123–32.
42. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 2007;25:1960–6.
43. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer Jr CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1673–84.
44. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:2733–43.
45. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Jama.* 2006;295:2516–24.
46. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368:1329–38.
47. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:125–34.
48. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:2271–81.
49. Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, Verhoef G, Crump M, Gisselbrecht C, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:3822–9.
50. Liu L, Cao Y, Chen C, Zhang X, McNabola A, Wilkie D, et al. Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5. *Cancer Res.* 2006;66:11851–8.
51. Wilhelm S, Carter C, Lynch M, Lowinger T, Dumas J, Smith RA, et al. Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5:835–44.
52. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, Amadori D, Santoro A, Figer A, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:4293–300.
53. Reig M, Bruix J. Sorafenib for hepatocellular carcinoma: global validation. *Gastroenterology.* 2009;137:1171–3.
54. Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, Thomas J, Pitot HC, Kim G, et al. Phase II study of Erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:6657–63.
55. Zhu AX, Stuart K, Blaskowsky LS, Muzikansky A, Reitberg DP, Clark JW, et al. Phase 2 study of cetuximab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2007;110:581–9.
56. O'Dwyer P, Giantonio B, Levy D, Kauh J, Fitzgerald D, Benson III A. Gefitinib in advanced unresectable hepatocellular carcinoma: results from the Eastern Cooperative Oncology Group's Study E1203. *J Clin Oncol.* 2006;24(June 20 Suppl.):2135.
57. Ramanathan RK, Belani CP, Singh DA, Tanaka M, Lenz HJ, Yen Y, et al. Phase II study of lapatinib, a dual inhibitor of epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase 1 and 2 (Her2/Neu) in patients (pts) with advanced biliary tree cancer (BTC) or hepatocellular cancer (HCC). A California Consortium (CCC-P) Trial. *Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1 Vol 24, No 18S (June 20 Supplement).* 2006;4010.
58. Villanueva A, Chiang DY, Newell P, Peix J, Thung S, Alsinet C, et al. Pivotal role of mTOR signaling in hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2008;135:1972–83 e1–11.
59. Huynh H, Chow KP, Soo KC, Toh HC, Choo SP, Foo KF, et al. RAD001 (everolimus) inhibits tumor growth in xenograft models of human hepatocellular carcinoma. *J Cell Mol Med.* 2008.
60. Piguet AC, Semela D, Keogh A, Wilkens L, Stroka D, Stoupis C, et al. Inhibition of mTOR in combination with doxorubicin in an experimental model of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2008;49:78–87.
61. Newell P, Toffanin S, Villanueva A, Chiang DY, Minguez B, Cabellos L, et al. Ras pathway activation in hepatocellular carcinoma and anti-tumoral effect of combined sorafenib and rapamycin in vivo. *J Hepatol.* 2009;51:725–33.
62. Siegel AB, Cohen EI, Ocean A, Lehrer D, Goldenberg A, Knox JJ, et al. Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008;26:2992–8.
63. Thomas MB, Morris JS, Chadha R, Iwasaki M, Kaur H, Lin E, et al. Phase II trial of the combination of bevacizumab and erlotinib in patients who have advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:843–50.
64. Faivre S, Raymond E, Boucher E, Douillard J, Lim HY, Kim JS, et al. Safety and efficacy of sunitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: an open-label, multicentre, phase II study. *Lancet Oncol.* 2009;10:794–800.
65. Zhu AX, Sahani DV, Duda DG, di Tomaso E, Ancukiewicz M, Catalano OA, et al. Efficacy, safety, and potential biomarkers of sunitinib monotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: a phase II study. *J Clin Oncol.* 2009;27:3027–35.
66. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Sunitinib and the benefits of a negative study. *Lancet Oncol.* 2009;10:743–4.
67. Raoul J, Finn R, Kang Y, Park J, Harris RM, Coric V, et al. Phase 2 study of first- and second-line treatment with brivanib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). *ILCA meeting.* 2009.
68. Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, Nooka AK, Schnirer II, Zeldis JB, et al. Thalidomide in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma: a phase II trial. *Cancer.* 2005;103:749–55.
69. Mott JL. MicroRNAs involved in tumor suppressor and oncogene pathways: implications for hepatobiliary neoplasia. *Hepatology.* 2009;50:630–7.
70. Ji J, Shi J, Budhu A, Yu Z, Forgues M, Roessler S, et al. MicroRNA expression, survival, and response to interferon in liver cancer. *N Engl J Med.* 2009;361:1437–47.
71. Kota J, Chivukula RR, O'Donnell KA, Wentzel EA, Montgomery CL, Hwang HW, et al. Therapeutic microRNA delivery suppresses tumorigenesis in a murine liver cancer model. *Cell.* 2009;137:1005–17.
72. Gores GJ. Hepatology: a home for hepatocellular cancer publications. *Hepatology.* 2009;50:1–2.