



MESA REDONDA I: HEPATOCARCINOMA

Inhibidores de mTOR y sorafenib**Augusto Villanueva Rodríguez***Laboratori de Recerca Translacional d'Oncologia Hepàtica, Grupo BCLC, IDIBAPS, CIBEREHD, Hospital Clínic, Barcelona, España*

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la tercera causa de muerte relacionada con cáncer a nivel mundial y la primera causa de mortalidad en los pacientes con cirrosis hepática. La incidencia del CHC se ha incrementado en las últimas décadas, debido fundamentalmente a un incremento paralelo en las tasas de infección por el virus de la hepatitis C¹. Desgraciadamente, sólo un 30% de los pacientes se diagnostica en estadios iniciales de la enfermedad, cuando son candidatos a terapias con intención curativa (p. ej., resección, trasplante o ablación percutánea). Es previsible que la implementación de programas de cribado en pacientes cirróticos incremente el número de pacientes diagnosticados en estadios más precoces, subsidiarios de recibir dichas terapias.

Los resultados de un reciente ensayo clínico en fase III mostraron mejoría significativa en la supervivencia de los pacientes que recibían sorafenib (inhibidor multicitosina de BRAF, PDGFR y VEGFR) estableciendo un nuevo estándar para el tratamiento de aquellos pacientes en estadios avanzados/BCLC-C (p. ej., invasión vascular macroscópica y/o diseminación a distancia²). Asimismo, este estudio demostró la eficacia antitumoral de las terapias moleculares dirigidas, abriendo una nueva era de investigación en este campo. Los avances en el conocimiento de la patogenia molecular del CHC han facilitado la identificación de distintas vías de señalización celular y su implicación durante la hepatocarcinogénesis humana. Entre ellas destacan la vía de WNT/βcatenin, RAS/MAPK, mTOR, HGF/MET, IGF-IR y angiogénesis³. Existen diferentes mecanismos responsables en la activación de estas vías, destacando mutaciones puntuales, alteraciones en la expresión génica, aberraciones cromo-

sómicas y modificaciones epigenéticas. El análisis integral de estas alteraciones ha permitido el desarrollo de clasificaciones moleculares del CHC, algunas de ellas con relevantes implicaciones pronósticas⁴.

La vía de señalización de mTOR se encuentra activada entre el 20-40% de los pacientes con CHC⁵. Esta vía regula importantes procesos relacionados con la síntesis proteica y la transición celular en el ciclo celular. Dentro de los mecanismos de activación destacan la sobreexpresión de ligandos (p. ej., EGF, IGF2), la infraexpresión de proteínas transportadoras (p. ej., IGFBP3) y la metilación aberrante. El bloqueo selectivo de mTOR mediante análogos de la rapamicina (p. ej., everolimus/RAD001) ha demostrado tener efectos antitumorales en modelos experimentales de CHC (p. ej., líneas celulares y xenoinjertos en ratones). La combinación del bloqueo mTOR y EGFR potencia el efecto antineoplásico de ambos por separado⁶. Existen también datos preliminares que sugieren la implicación de la vía de mTOR en modular angiogénesis⁶, por lo que su bloqueo podría potenciar el efecto antiangiogénico obtenido con otras terapias ya establecidas. Actualmente hay en marcha ensayos clínicos en fase II evaluando la toxicidad y eficacia preliminar de inhibidores de mTOR en CHC.

Bibliografía

1. Llovet J, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2003;362:1907-17.
2. Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2008;359:378-90.

-
3. Villanueva A, Newell P, Chiang DY, Friedman SL, Llovet JM. Genomics and signaling pathways in hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2007;27:55-76.
 4. Hoshida Y, Toffanin S, Lachenmayer A, Villanueva A, Mínguez B, Llovet JM. Molecular classification and novel targets in hepatocellular carcinoma: recent advancements. *Semin Liver Dis.* 2010;30:35-51.
 5. 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.
 6. Semela D, Piguet AC, Kolev M, et al. Vascular remodeling and antitumoral effects of mTOR inhibition in a rat model of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2007;46:840-8.