



Recidiva postrasplante del carcinoma hepatocelular. ¿Pueden disminuir la recidiva tumoral los regímenes de inmunodepresión con m-TOR?

José Ángel López Baena^{a,*}, José Luis García Sabrido^a, Julio F. Pérez-Ferreiroa Pérez^a y Magdalena Salcedo^b

^aServicio de Cirugía General III, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^bSección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Introducción

El hepatocarcinoma (CHC) representa, en el momento actual, un importante problema de salud mundial. Es el quinto tumor más prevalente, especialmente por su asociación con los virus de la hepatitis B y C, y se ha multiplicado por 4 en los últimos 40 años. Ocupa el tercer lugar en los casos de mortalidad relacionada con cáncer, de ahí los esfuerzos de la comunidad médica y científica en mejorar los conocimientos de su biología y en la búsqueda de tratamientos efectivos.

El mejor conocimiento de las vías translacionales y su implicación en el desarrollo de muchos tumores, han puesto en marcha estudios orientados a la búsqueda de moléculas que intervieran en su desarrollo. Una de estas vías es la AKT/m-TOR, responsable, entre otros, del control de los procesos de proliferación celular. Se ha demostrado que esta vía se altera en una proporción importante de casos de CHC. Esta asociación ha puesto en marcha numerosos estudios, especialmente experimentales, en los que se pretende demostrar la importancia que tienen los fármacos inhibidores de la vía AKT/m-TOR en el tratamiento y la prevención de las recidivas del CHC en pacientes trasplantados.

Material y métodos

El trabajo se basa en una revisión bibliográfica del estado actual de la importancia de los inhibidores de la vía AKT/m-TOR en la prevención de la recidiva del CHC trasplantado. Se ha realizado una búsqueda en PubMed y Cochrane de las publicaciones, estudios clínicos, estudios de investigación y revisiones sistemáticas existentes, cruzando las palabras hepatocarcinoma, recidiva, m-TOR, sirolimus, everolimus y rapamicina.

Resultados

La supervivencia del paciente con CHC está directamente relacionada con la masa tumoral en el momento del diagnóstico y con el tratamiento realizado. El CHC < 3 cm dejado a su evolución natural tiene una supervivencia media de 26 meses. Esta supervivencia me-

dia se ve claramente reducida en caso de asociarse a trombosis portal de origen tumoral. Hoy por hoy, el trasplante hepático es el mejor tratamiento posible para el CHC¹, como se demuestra analizando las series internacionales y el registro nacional de trasplantes, con una supervivencia media global del 65% a los 5 años. Con el trasplante se consiguen 3 objetivos: eliminar el órgano en el que se origina el tumor; reducir la probabilidad de un nuevo tumor ante la persistencia de focos displásicos no detectados, y tratar la enfermedad de base y la cirrosis hepática. Sin embargo, el trasplante es un recurso limitado para la gran demanda de órganos que hay en la actualidad y, en el CHC, se indica en grupos seleccionados de pacientes en los que la supervivencia media estimada a los 5 años sea superior al 50%. La recidiva de la enfermedad postrasplante es de un 20%^{2,3}. En más del 80% de los casos, tiene una localización extrahepática. La hipótesis que se baraja para explicar esta localización se basa en la persistencia de focos microscópicos de CHC extrahepáticos en el momento del trasplante. Lo que está claro es que la recidiva del CHC es el principal factor que interfiere en los resultados finales de supervivencia⁴.

Hay pocas opciones de tratamiento en caso de recidiva. Cuando la lesión es resecable, hay que agotar la vía quirúrgica. El problema reside en los casos no resecables, en los que no se dispone de un arsenal adecuado y efectivo de agentes quimioterápicos válidos como sucede en otros tipos de tumores. Hoy día, la mejor forma que se tiene de luchar contra la recidiva del CHC es la prevención de ésta. Es necesario actual a 3 niveles de prevención: selección adecuada de los pacientes candidatos a trasplante; modificar las pautas de inmunodepresión con fármacos que induzcan menos aparición de tumores tras el trasplante, y uso de terapias adyuvantes en pacientes con criterios de riesgo anatomo-patológicos (tumor > 5 cm, más de 3 nódulos, afectación bilobar, infiltración vascular, satelitosis, alto grado histológico).

Selección de los pacientes con hepatocarcinomas trasplantables

La mayoría de los grupos trasplantadores acepta los criterios de Milán para la inclusión en lista de espera de un paciente con CHC. La supervivencia a 5 años de los pacientes trasplantados que cumplen estos criterios es del 70%, con una tasa de recidiva del 15%. La eficacia del trasplante también se ha estimado en grupos de riesgo superior, con criterios de Milán sobrepasados. En estos casos, la supervivencia a 5 años es del 40%.

Si tenemos en cuenta la caída de pacientes de la lista de espera por progresión de la enfermedad (15-20% por año), la supervivencia

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jalopezbaena@gmail.com (J.A. López Baena).

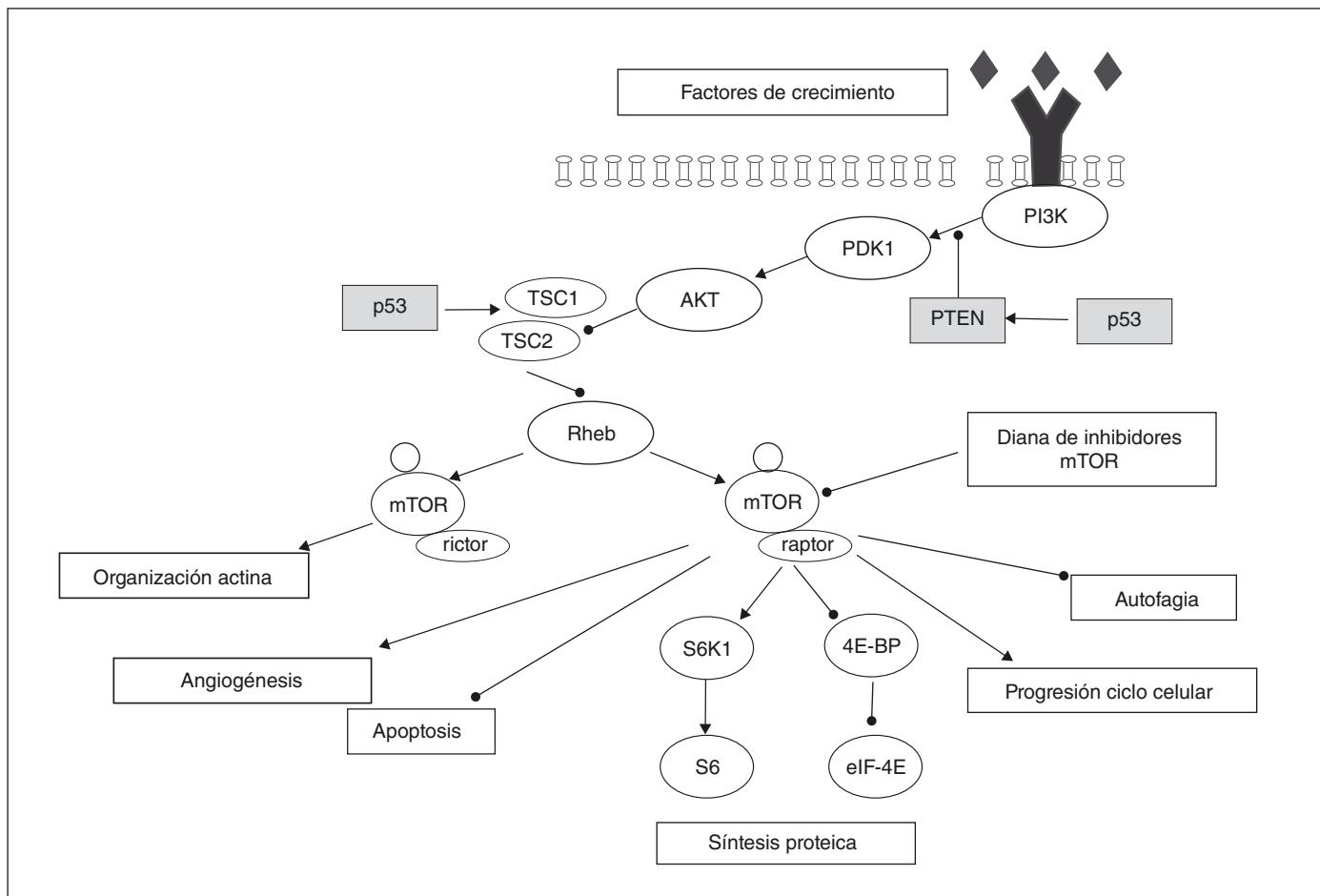


Figura 1. Adaptada del esquema publicado en Cancer Metastasis Rev. 2007;26:611-21.

real por intención de tratamiento en lista de espera es del 55%. En un momento en que los órganos disponibles no satisfacen las necesidades reales, es muy importante la selección de los pacientes trasplantables para obtener buenos resultados, sin olvidar todas las técnicas de tratamiento que suelen utilizarse como puente hasta el trasplante para intentar evitar la progresión de la enfermedad en lista.

Modificación en la terapia inmunodepresora

Los fármacos inmunodepresores son necesarios para evitar el rechazo postrasplante. Son fármacos que debilitan el sistema inmuno-lógico, y pueden ocasionar una pérdida de la capacidad para reconocer y destruir células tumorales y aumentar el riesgo de infecciones virales prooncogénicas. Son fármacos que, por tanto, aumentan el riesgo de aparición de tumores en los pacientes trasplantados y, por consiguiente, la posible recidiva del CHC. Algunos inmunodepresores tienen además capacidad onco-génica intrínseca, ya demostrada por algunos autores. El tacrolimus parece aumentar el riesgo de carcinoma renal en estudios experimentales. La ciclosporina A reduce la recurrencia del CHC a dosis bajas pero, como demuestra Vivarelli, inhibe la reparación del ADN y promueve la capacidad de invasión de células tumorales.

Terapia adyuvante en pacientes con criterios anatómopatológicos de riesgo

El hallazgo de datos anatómopatológicos de mal pronóstico en las piezas de hepatectomías de pacientes trasplantados por CHC (selec-

cionados según los criterios de Milán) o la demostración de un tumor infravalorado preoperatoriamente con criterios de Milán sobrevalorados en la pieza del explante, aumenta la probabilidad de recidiva del tumor. Hasta hoy, la administración sistémica o intraarterial de fármacos citotóxicos para prevenir o tratar las recidivas del CHC (antraciclinas, oxaliplatin, inhibidores de la tirosincinasa, anticuerpos monoclonales, etc.), ha conseguido respuestas parciales, con reducción de la masa tumoral, pero no ha demostrado mejoría en la supervivencia, además de asociarse a una alta tasa de toxicidad.

Vía AKT/m-TOR de señalización intracelular

Los factores de crecimiento asociados a la insulina actúan a nivel celular activando diferentes vías de transducción que acaban favoreciendo la proliferación celular y la inactivación de los mecanismos de apoptosis.

La unión de estos factores a su receptor de membrana origina la fosforilación del receptor en residuos de tirosina y la fosforilación de proteínas intracelulares. Uno de estos receptores es la cinasa dependiente de fosfatidil inositol, que actúa activando la AKT, responsable de la activación de la vía m-TOR (*mammalian target of rapamycin*)⁵. Es una cinasa de tipo serina/treonina, sensible a la insulina y otro tipo de nutrientes y factores de crecimiento (fig. 1). La vía tiene 2 brazos de actuación, el m-TOR-rictor y el m-TOR-raptor. La vía más importante es la m-TOR-raptor, cuya activación favorece el crecimiento y proliferación de los linfocitos T y B, así como de las células de origen mesenquimal (fibroblastos, células endoteliales y células del músculo liso). Ejercen su acción haciendo que las células progresen de la

Tabla 1

Fármacos inhibidores m-TOR

Principio activo	Nombre comercial	Dosis	Intervalo	Vida media
Sirolimus (RAD; AY-022989)	Rapamune®	3 mg/m ²	24 h	60 h
Everolimus (RAD001)	Certican®	0,75 mg/m ²	12 h	26-38 h
Temsirolimus (CCI-779)	Torisel®	Variable	Variable	15-17 h

fase G1 a la fase S del ciclo celular. La vía m-TOR-riktor favorece otro tipo de acciones dentro de la proliferación celular, especialmente en la organización de las fibras de actina. Pero esta vía alternativa puede ejercer una acción de *feedback* positivo sobre la AKT, en caso de inhibición de la vía m-TOR-raptor por un inhibidor selectivo de la vía m-TOR. Esto puede tener como consecuencia la aparición de resistencias a la acción de estos fármacos inhibidores de la vía m-TOR.

La activación de la vía m-TOR se ha encontrado en muchos tipos de tumores y de localización diversa. De todos ellos, las principales asociaciones que se han podido comprobar son con el cáncer de pulmón, donde la vía puede estar activada hasta en el 50% de los casos; cáncer de colon, activada hasta en el 46% de los casos; cáncer de mama, en un 42%, y carcinoma renal hasta en un 38% de los casos, sin olvidar otros como el carcinoma de tiroides, ovario, próstata, útero, tumores cutáneos, sarcomas de partes blandas, páncreas, tumores de la región orofaríngea y tumores cerebrales.

Inhibidores de la vía m-TOR

La rapamicina (RAD; AY-022989) fue el primer inhibidor de la vía m-TOR, descubierto en 1969 (en la isla de Rapa Nui) a partir de *Streptomyces hirsutus*. Inicialmente, se comprobó que tenía actividad intrínseca antifúngica y antiproliferativa. Es un inhibidor selectivo de la vía m-TOR al actuar bloqueando el brazo efector de la vía (m-TOR-raptor).

Posterior a la rapamicina, han ido aparecido en el mercado nuevos inhibidores de la vía m-TOR, como everolimus (RAD001), temsirolimus (CCI-779) o deforolimus (AP23573), a los que se les ha atribuido nuevas capacidades: inmunodepresora, antitumoral, antiangiogénica, antifibrótica y favorecedora de necrosis tumoral (tabla 1). La actividad inmunodepresora la realizan bloqueando la acción de la IL-2 e IL-15 así como inhibiendo la proliferación de linfocitos T y B. La actividad antitumoral se ha podido demostrar por una menor incidencia de aparición de tumores cutáneos, no melanocíticos, en pacientes sometidos a trasplante renal y por la remisión de casos de sarcoma de Kaposi desarrollados en pacientes con trasplante renal con una inmunodepresión basada en inhibidores de la calcineurina (ICN). La actividad antiangiogénica la ejercen inhibiendo al factor de crecimiento endotelial (VEGF) y la vía celular del VEGF, induciendo la apoptosis celular por la vía de las caspasas. La actividad antifibrótica es realizada por la inhibición directa de los fibroblastos. La actividad favorecedora de la necrosis tumoral es atribuida a su capacidad protrombótica, lo que durante mucho tiempo ha sido un factor limitante en su aplicación clínica en el trasplante por temor a la trombosis arterial, aunque cada vez son más las aportaciones en la bibliografía que no demuestran una mayor incidencia de trombosis arteriales.

La farmacodinámica varía de unas moléculas a otras. La vida media oscila entre las 40 h del everolimus y las 60 del sirolimus, aunque todos tienen eliminación por metabolización hepática a través del citocromo P450-3A4.

Aunque son moléculas que presentan importantes ventajas frente a otros tipos de inmunodepresores, en lo que se refiere a los efectos adversos, la realidad es que el grupo de los inhibidores de la vía m-TOR también presentan efectos indeseables, algunos de ellos importantes. Con mucho, las discrasias de las células sanguíneas son los más frecuentes e importantes, llegando a producir citopenias de diferentes grados en forma de anemias, leucopenias y trombocitopenias.

Otro efecto indeseable frecuente son las alteraciones del metabolismo lipídico, originando hipercolesterolemias e hipertrigliceridemias.

Su efecto antifibroblástico se ha asociado a un aumento de las dehiscencias de heridas quirúrgicas, por lo que se recomienda retrasar su administración hasta transcurridas 4-6 semanas desde la última intervención.

Como ya se ha mencionado antes, la aparición de trombosis arteriales asociadas al uso de rapamicina ha limitado su uso, aunque es un efecto indeseable cada vez más cuestionable.

Relación de la vía m-TOR en el desarrollo del hepatoma

La mayoría de los tumores sólidos se desarrolla por alteración de al menos 3 vías intracelulares: mutaciones puntuales que activan oncogenes; inactivación de genes supresores, y cambios epigenéticos. En los tumores hepáticos hay alteraciones comunes en su origen: trastornos en la regulación del ciclo celular favoreciendo la proliferación; alteraciones en la angiogénesis, y activación de mecanismos de evasión de las vías de apoptosis celular.

En el CHC, el principal mecanismo que se altera para su desarrollo es una disrupción del ciclo celular que va a favorecer la proliferación indiscriminada de líneas celulares. Sin embargo, no hay una única vía intracelular de regulación de la proliferación. Algunas de las vías identificadas son la del Raf/MEK/ERK; PI3K/AKT/m-TOR; Wnt/β-catenin; vía de la angiogénesis⁶. De todas ellas, la vía PI3K/AKT/m-TOR está claramente alterada y se está convirtiendo en una diana de actuación molecular en la lucha contra el CHC.

Se han identificado otras vías que pueden explicar el poder de invasión y de metastatizar de estos tumores, como la disrupción nm23-H1 y las vías de las metaloproteínas 9 y 14.

Efectos de los inhibidores de la vía m-TOR en el tratamiento y control del hepatocarcinoma

La eficacia de los inhibidores m-TOR se ha comprobado ampliamente en pacientes trasplantados renales en los que ha disminuido la incidencia de tumores, especialmente cutáneos no melanocíticos. Su utilidad en pacientes trasplantados por CHC con intención de disminuir la tasa de recidivas está por demostrar.

Cuando se hace una revisión de la bibliografía existente, no se encuentran revisiones sistemáticas ni evidencias científicas al respecto y la mayoría de los datos de que actualmente disponemos provienen de estudios experimentales con animales, estudios moleculares con tejidos y pocas series clínicas con pacientes. La primera serie prospectiva con pacientes fue publicada en *Liver Transplantation*, de octubre de 2004, por el grupo de Norman M. Kneteman de la universidad de Alberta (Edmonton, Canadá)⁷. Es una serie prospectiva de 40 pacientes recogidos en un período de 6 años (diciembre 1996-diciembre 2002). El estudio se basaba en la utilización del sirolimus como inmunodepresor en pacientes trasplantados por CHC. Incluyeron 19 pacientes con CHC que cumplían los criterios de Milán y 21 con criterios extendidos. No hubo diferencias significativas en las características de los pacientes incluidos en cada grupo. Se encontró una recidiva en el grupo de Milán y 4 en el grupo de criterios expandidos. La supervivencia de cada grupo al año y a los 4 años de seguimiento fue del 94 y el 90%, respectivamente, en el grupo de Milán y del 90 y el 82% en el grupo de criterios expandidos. El porcentaje de

enfermos libres de enfermedad al año y a los 4 años fue del 94 y el 81% en el grupo de Milán y del 90 y el 76% en el grupo de criterios expandidos. Las conclusiones finales a las que se llegaron en el estudio fueron 2: la primera fue que, a diferencia de lo que cabría esperar a favor del grupo con los criterios de Milán, no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia a 1 y 4 años entre los 2 grupos; la segunda fue que el sirolimus en monoterapia podría tener un efecto beneficioso en disminuir la tasa de recidiva del CHC postrasplante e influir en la supervivencia.

Otros estudios han ido aportando datos al respecto. Destacar el publicado por el grupo de Jian Zhou de la universidad de Shanghai, China⁸. Es un estudio retrospectivo con 36 pacientes trasplantados por CHC y con reconversión de la inmunodepresión desde anticalcineurínicos a sirolimus asociado a menor dosis de anticalcineurínicos. Valoran 3 grupos: un grupo A de 11 pacientes con CHC avanzado antes del trasplante; uno B de 18 pacientes con CHC recidivado o metastásico, y un grupo C con 7 pacientes en los que se valora la nefrotoxicidad inducida por los anticalcineurínicos. Los resultados demostraron que en el grupo A se presentó sólo una recidiva en el injerto asociada a metástasis pulmonares con una supervivencia de 14 meses y 10 pacientes permanecieron sin evidencia de tumor durante 12 meses. En el grupo B la tasa de recidivas fue del 62%, con un 66,7% de enfermedad metastásica y con supervivencia media de 1 año. En el grupo C se observó menor tasa de neuropatía asociada al grupo con sirolimus frente al grupo con anticalcineurínicos. Las conclusiones finales fueron que el sirolimus previene la recidiva local y la aparición de metástasis; puede prolongar la supervivencia y permite reducir la dosis de los ICN reduciendo su nefrotoxicidad.

En el trabajo de Sieghart et al⁹ se recogieron 166 muestras de tejido de hígados de pacientes trasplantados por CHC (estudio *in vitro*). En el estudio se determinó la expresión de las diferentes proteínas implicadas en la vía m-TOR y su correlación con los hallazgos clínico-patológicos. Se comprobó que: en el 47% de los casos se expresaba el gen *PTEN*; el 94% expresaba la proteína p-AKT; el 41%, la proteína p-m-TOR; el 49%, la proteína p-p70S6K, y el 37%, la proteína p-4EBP1. En un modelo de regresión logística se pudo observar una relación positiva entre *PTEN* y la expresión de p-m-TOR, no pudiéndose establecer otras correlaciones entre el gen *PTEN* y el resto de las proteínas de la vía m-TOR. También se observó una relación positiva entre p-AKT y 4EBP-1, y p-m-TOR y p-p70S6K. Además, se encontraron correlaciones negativas entre: *PTEN* y el tamaño tumoral; entre p-AKT y el tamaño tumoral; y entre p-m-TOR y la edad del receptor. También estudiaron la respuesta a la doxorrubicina encontrando una correlación positiva entre *PTEN* y respuesta a la doxorrubicina. En el análisis multivariante tampoco se encontró significación estadística al estudiar la influencia de la activación de la vía m-TOR en la supervivencia global ni en el período libre de enfermedad. También se estudió la capacidad del everolimus para inhibir *in vitro* el crecimiento celular. Se escogieron 2 líneas celulares que expresaban el *PTEN* (SNU398; Hep3B). Comprobaron que, añadiendo everolimus a estas líneas celulares, disminuía la expresión de las proteínas finales de la vía m-TOR. La mayoría de las células se detenía en fase G1. Si a estas líneas celulares se les añadía doxorrubicina en monoterapia, se bloqueaba el ciclo celular aumentando el número de células en fase G2. Cuando se hacía terapia combinada con everolimus y doxorrubicina se conseguía un bloqueo mayor en G1 que con el everolimus o doxorrubicina en monoterapia, un mayor bloqueo en G2 que el everolimus en monoterapia pero menos que la terapia con doxorrubicina y, sobre todo, un incremento del número de células en fase S. Con todo ello, el estudio concluye que el everolimus, en monoterapia, es capaz de interrumpir el ciclo celular en el CHC pero que, además, tiene una acción sinérgica con otros citotóxicos, aumentando la sensibilidad de la célula tumoral.

Los resultados anteriores se han conseguido en otros estudios experimentales. Ka Ho Tam et al¹⁰, en un estudio *in vivo* (con ratones), comparan el efecto del cisplatino en monoterapia frente al everoli-

mus en monoterapia, y la terapia combinada con cisplatino y everolimus frente a un grupo control. Observan que el efecto sobre el tamaño tumoral es máximo en la terapia combinada frente al cisplatino y everolimus en monoterapia, aumentando el índice de apoptosis de las células tumorales frente a los otros grupos. Concluyen que el everolimus es capaz de inhibir el crecimiento de células de CHC *in vivo* pero, además, aumenta la sensibilidad de las células tumorales *in vivo* e *in vitro* a la citotoxicidad inducida por el cisplatino.

Zimmerman et al¹¹ publicaron también su serie retrospectiva de pacientes trasplantados por CHC. Incluye un total de 97 pacientes, 45 con inmunodepresión basada en sirolimus con dosis bajas de ICN; 52 con inmunodepresión convencional mediante ICN y esteroides asociando en ocasiones micofenolato. No había diferencias significativas en los 2 grupos. La recidiva global de la serie fue del 12,4% (12 pacientes: 3 en el grupo con sirolimus y 9 en el grupo con inmunodepresión convencional). La supervivencia al año y a los 5 años fue del 93 y el 79%, respectivamente, en el grupo con sirolimus, y del 75 y el 54% en el grupo convencional. La tasa de complicaciones fue similar en los 2 grupos, pero donde sí se encontró diferencias estadísticamente significativas fue en los valores de creatinina, siendo mucho más favorable en el grupo con sirolimus ($p < 0,0001$). Las conclusiones finales del estudio fueron 2: por un lado, el sirolimus parece tener un efecto beneficioso en la supervivencia libre de enfermedad; por otro, los pacientes con inmunoterapia basada en la combinación de sirolimus con bajas dosis de ICN parecen preservar mejor la función renal.

También ha sido importante la aportación del trabajo de Villanueva et al del Hospital Clínic de Barcelona¹², incluyendo un total de 351 muestras de tejido de CHC frente a un grupo control. En un primer apartado, publica los resultados (*in vitro*) de las consecuencias de la activación de la vía m-TOR y su correlación con la activación de otros factores, como el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento derivado de la insulina (IGF), demostrando la sobre-expresión de estos genes en casos de CHC avanzado. Encontró que, en muestras de tejido con CHC, hay una activación del p-AKT en el 31% de los casos, de la p-RPS6 en el 47% y del IGF-IR en el 20%, con valores superiores al tejido sano circundante ($p < 0,01$) y una elevación del EGF del 48%, aunque esta última sin significación estadística. Pudo demostrar que la expresión de la proteína p-RPS6 se asociaba con una activación del EGF ($p = 0,02$) y del IGF ($p = 0,003$). Además, la activación de la proteína p-RSS6 se asoció con tumores de moderado/bajo grado de diferenciación y con valores elevados de α -fetoproteína. En el grupo control, la proteína p-RPS6 se mostró como un predictor de la recurrencia ($p = 0,01$). El tiempo medio de la recurrencia fue de 50 meses para los que no la expresaban y de 25 meses para los que sí la expresaban, con una $p = 0,004$. Por todo ello, la primera conclusión importante es que la activación de la vía m-TOR sugiere un potencial valor pronóstico para determinar la probabilidad de recidiva en pacientes con CHC. Un segundo apartado del estudio muestra los resultados (*in vivo*) de la asociación de everolimus a un antifactor epidérmico en la supervivencia por CHC, encontrando mejores resultados en la asociación del everolimus con el antifactor epidérmico. La conclusión final es que la terapia frente a varias dianas intracelulares puede ser el futuro en el tratamiento del CHC.

En esta misma línea de actuación frente a múltiples dianas intracelulares han ido apareciendo nuevos trabajos. Destacar el de Zheng Wang et al, de la Universidad de Shanghai¹³. Es un trabajo con ratones de la línea BALB/ca nude mice. Incluye un total de 28 casos, divididos en un grupo control, uno tratado con rapamicina, otro con sorafenilo (inhibidor milticinasa) y otro con la asociación de rapamicina y sorafenilo. Las dosis usadas demostraron, mediante la determinación de los valores de proteínas fosforiladas, inhibir las 2 vías translacionales estudiadas. Tras estudiar el tamaño tumoral de los 4 grupos, se encontró que la mayor reducción en el crecimiento tumoral se consiguió con la terapia combinada de rapamicina y sorafenilo. La combinación también produce una mayor reducción en el índice proliferativo, una

mayor reducción en la angiogénesis, pero no mejora el índice de apoptosis conseguido con la rapamicina en monoterapia.

Discusión

Son pocas las evidencias científicas en las que poder tomar referencias a la hora de decidir utilizar este tipo de fármacos en la prevención de la recidiva del CHC. No hay ningún estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego en la bibliografía consultada. Actualmente, hay un estudio en marcha de estas características llamado estudio SILVER (www.clinicaltrials.gov) aunque los resultados iniciales aún no se conocen. A pesar de todo, los estudios observacionales de series, los datos de estudios experimentales *in vivo* e *in vitro* y los estudios moleculares parecen abrir una vía importante para la utilización de estos fármacos en pacientes seleccionados en los que haya una sobreexpresión de la vía m-TOR, pudiendo jugar un papel importante en el futuro en el control de la enfermedad.

Lo que sí es importante, y parece demostrado, es la seguridad en la utilización de estos fármacos. La baja incidencia de complicaciones y el efecto protector sobre la función renal abre un gran abanico de posibilidades para su uso en pacientes trasplantados. Nuestro grupo hizo una comunicación inicial de los resultados que se obtuvieron con la utilización del everolimus como inmunodepresor en pacientes trasplantados que desarrollaron tumores¹⁴⁻¹⁶. Se compararon los resultados de 10 pacientes con tumores (2 con CHC) frente a un grupo control (14 pacientes) de la serie histórica previa con características similares. La probabilidad de supervivencia estimada en el grupo de casos frente al grupo control a los 6, 12 y 24 meses fue del 100 frente al 50%, del 90 frente al 29% y del 72 frente al 14%, respectivamente. Del grupo de casos, 7 pacientes están vivos, 5 de ellos con remisión completa de la enfermedad y 2 con enfermedad estabilizada. El número de complicaciones observadas fue escaso, siendo las más relevantes los 4 casos de sepsis graves (listeriosis, aspergilosis pulmonar, neumonía espirativa sin germen aislado y una sepsis de origen biliar) y las 4 complicaciones hematógenas en forma de pancitopenias², anemia y leucopenia. Por el contrario, se observó una mejoría en la función renal en 7 de los pacientes que previamente habían tenido un régimen de inmunodepresión basado en ICN.

Actualmente, los inhibidores de la vía m-TOR se utilizan en nuestro grupo en los pacientes que desarrollan neoplasias postrasplantes, en pacientes con CHC con criterios de Milán sobrepasados en la pieza de hepatectomía y en los casos de recidiva comprobada. El número de pacientes incluidos aún no permite obtener conclusiones válidas. Hasta que en la bibliografía no haya estudios de mayor solidez, será difícil saber el papel de estos fármacos en la prevención de la recidiva.

Conclusiones

La disregulación de la vía m-TOR origina una pérdida de control del crecimiento y proliferación celular. Hay evidencias claras de la activación de la vía m-TOR en el desarrollo de muchos tipos de tumores, incluyendo una alta proporción de CHC. Los estudios experimentales han demostrado que los inhibidores de la vía m-TOR modifican la capacidad de proliferación y la supervivencia de células tumorales. La experiencia con estos fármacos es amplia en los pacientes con trasplante renal pero limitada en los pacientes con trasplante hepá-

tico. Los primeros resultados indican que la monoterapia con inhibidores m-TOR retardan el crecimiento de las células obtenidas de hígados con CHC, pero no consiguen detener completamente la proliferación y, por tanto, tienen un mecanismo de actuación como citostáticos y no como citotóxicos. La combinación de inhibidores m-TOR con citotóxicos ha mostrado mejores resultados en estudios experimentales frente a la monoterapia de cada uno de ellos de forma independiente, por lo que se puede pensar que la terapia combinada de un inhibidor m-TOR y uno o varios citotóxicos sea la combinación del futuro para el tratamiento del CHC y la posible adyuvancia que permita reducir las tasas de recidiva.

Hoy por hoy todo está por demostrarse. No hay estudios con un nivel de evidencia suficiente que lo demuestren, aunque la impresión es que enlentecen el curso de la enfermedad, necesitándose nuevos estudios controlados y aleatorizados para llegar a conclusiones válidas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Broelsch C, Frilling A, Malago M. Hepatoma-resection or transplantation. *Surg Clin North Am.* 2004;84:495-511.
2. Escartin A, Sapisochin G, Bilbao I, Vilallonga R, Bueno J, Castells L, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2007;39: 2308-10.
3. Zimmerman M, Mark R, Tong MJ, Hiatt JR, Cameron AM, Hong J, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation. A review of preoperative and postoperative prognostic indicators. *Arch Surg.* 2008;12:182-8.
4. Roayaie S, Schwartz J, Sung M, Emre S, Miller C, Gondolesi E, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplant: patterns and prognosis. *Liver Transpl.* 2004;10:534-40.
5. Seeliger H, Guba M, Kleespies A, Jauch K, Bruns C. Role of mTOR in solid tumor systems: a therapeutical target against primary tumor growth, metastases, and angiogenesis. *Cancer Metastasis Rev.* 2007;26:611-21.
6. Llovet J, Bruix J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2008;48:1312-27.
7. Kneteman N, Oberholzer J, Al Saghuier M, Meeberg G, Blitz M, Ma M, et al. Sirolimus-based immunosuppression for liver transplantation in the presence of extended criteria for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2004;10:1301-11.
8. Zhou J, Fan J, Wang Z, Wu Z, Qiu S, Huang X, et al. Conversion to sirolimus immunosuppression in liver transplantation recipients with hepatocellular carcinoma: report of an initial experience. *World J Gastroenterol.* 2006;12:3114-8.
9. Sieghart W, Fuereder T, Schmid K, Cejka D, Werzowa J, Wrba F, et al. Mammalian target of rapamycin pathway activity in hepatocellular carcinoma of patients undergoing liver transplantation. *Transplantation.* 2007;83:525-32.
10. Ka Ho T, Zhen Fan Y, Chi Keung L, Chi Tat L, Pang R, Poon R. Inhibition of mTOR enhances chemosensitivity in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett.* 2009;273: 201-9.
11. Zimmerman M, Trotter J, Wachs M, Bak T, Campsen J, Skibba A, et al. Sirolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2008;14:633-8.
12. Villanueva A, Chiang D, Newell P, Peix J, Thung S, Alsinet C, et al. Pivotal role of m-TOR signaling in hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2008;135:1972-83.
13. Wang Z, Zhou J, Fan J, Qiu S, Yu Y, Huang X, et al. Effect of rapamycin alone and in combination with sorafenib in an orthotopic model of human hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2008;14:5124-9.
14. Gómez-Camarero J, Salcedo M, Rincón D, Lo Iacono O, Ripoll C, Hernández A, et al. Use of everolimus as a rescue immunosuppressive therapy in liver transplant patients with neoplasms. *Transplantation.* 2007;84:786-91.
15. Tabernero J, Rojo F, Calvo E, Burris H, Judson I, Hazell K, et al. Dose- and schedule-dependent inhibition of the mammalian target of rapamycin pathway with everolimus: a phase I tumor pharmacodynamic study in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol.* 2008;26:1603-10.
16. Monaco AP. The Role of mTOR Inhibitors in the Management of Posttransplant Malignancy. *Transplantation.* 2009;87:157-63.