



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



XXXV CONGRESO ANUAL DE LA FUNDACIÓN/ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO

Tratamiento del carcinoma hepatocelular

A. Villanueva^a y J.M. Llovet^{a,b,*}

^aLaboratori de Recerca Translacional d'Oncologia Hepàtica, Grupo BCLC, Unidad de Hepatología, IDIBAPS, CIBERehd, Hospital Clínic, Barcelona, España

^bMount Sinai Liver Cancer Program, Division of Liver Diseases, Mount Sinai School of Medicine, New York, EE.UU.

La incidencia del carcinoma hepatocelular (CHC) sigue creciendo en el mundo y constituye un problema sociosanitario de primer orden¹. Durante los últimos años, se han producido importantes avances en el manejo de esta patología^{2,3}. Como resultado de los programas de vigilancia se ha observado un aumento continuado en el número de pacientes diagnosticados con tumores únicos < 2 cm, lo que permite la aplicación de tratamientos radicales con intención curativa. Los criterios diagnósticos radiológicos no invasivos propuestos por la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)⁴ han sido validados de forma prospectiva⁵ y su utilización se ha generalizado. Simultáneamente, se han propuesto criterios diagnósticos moleculares para el diagnóstico de CHC inicial, sin que todavía hayan trascendido a la práctica clínica⁶. La clasificación de Barcelona-BCLC (fig. 1), que divide el CHC en 5 estadios clínicos asociando una estrategia terapéutica^{7,8}, también se ha consolidado internacionalmente. De hecho, este sistema ha sido respaldado por las asociaciones americana (AASLD) y europea (EASL) para el estudio del hígado, y también ha sido asumida por diversas sociedades científicas del país⁹. Esta clasificación fue generada siguiendo criterios que priman el diseño y la calidad científica de los estudios publicados que evalúan diferentes terapias en el manejo del CHC (tabla 1). Por otro lado, recientemente se han publicado distintas clasificaciones moleculares del CHC, sin que ninguna de ellas haya sido aún validada¹⁰. La importancia del establecimiento de una clasificación molecular del CHC es dual; por un lado, influirá en la predicción pronóstica de los pacientes con CHC y, por otro, facilitará el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas¹¹. Asimismo, la aplicación de tecnologías genómicas sofisticadas (p. ej., *arrays* de expresión, ultrasecuenciación

a gran escala, etc.) en el estudio patogénico del CHC tiene por objetivo último la implantación de estrategias de medicina personalizada para esta enfermedad.

La resección hepática, el trasplante y el tratamiento ablativo han demostrado ser opciones altamente eficaces en el manejo del CHC en estadios iniciales, consiguiendo supervivencias a los 5 años de alrededor del 70% en pacientes bien seleccionados. Recientemente, los criterios de selección para resección propuestos en nuestro centro¹² han sido confirmados con los estudios japoneses, en los que se demuestra que en los pacientes con hipertensión portal la resección tumoral limita notablemente la supervivencia a largo plazo¹³. El tratamiento adyuvante sigue siendo una necesidad sanitaria de primera magnitud, puesto que no hay ninguna terapia antitumoral que haya demostrado clara efectividad en este escenario. En la actualidad, hay ensayos clínicos controlados con placebo que evalúan la eficacia de terapias moleculares (p. ej., sorafenib) en este contexto. En el trasplante hepático se ha publicado un estudio exhaustivo que analiza más de 1.500 explantes hepáticos en pacientes trasplantados con CHC¹⁴. En este estudio se identifican 3 variables fundamentales para predecir la supervivencia en estos pacientes: tamaño del nódulo principal, número de tumores y presencia de invasión vascular. En ausencia de invasión vascular, se proponen nuevos criterios de expansión (p. ej., *up to seven*) que requerirán validación preoperatoria utilizando técnicas diagnósticas de imagen¹⁴. En cuanto al tratamiento ablativo, la radiofrecuencia se ha consolidado como la terapia más efectiva en el control local de la enfermedad en comparación con el tratamiento con alcoholización¹⁵⁻¹⁸. La efectividad, en términos de respuesta tumoral local, es superior en tumores < 3 cm¹⁹. En este sentido, el tratamiento con radiofrecuencia ha demostrado su superioridad para el control local de la enfermedad.

El tratamiento con quimioembolización transarterial (TACE) está indicado en pacientes en estadios intermedios

*Autor para correspondencia

Correo electrónico: jmllovet@clinic.ub.es (J.M. Llovet).

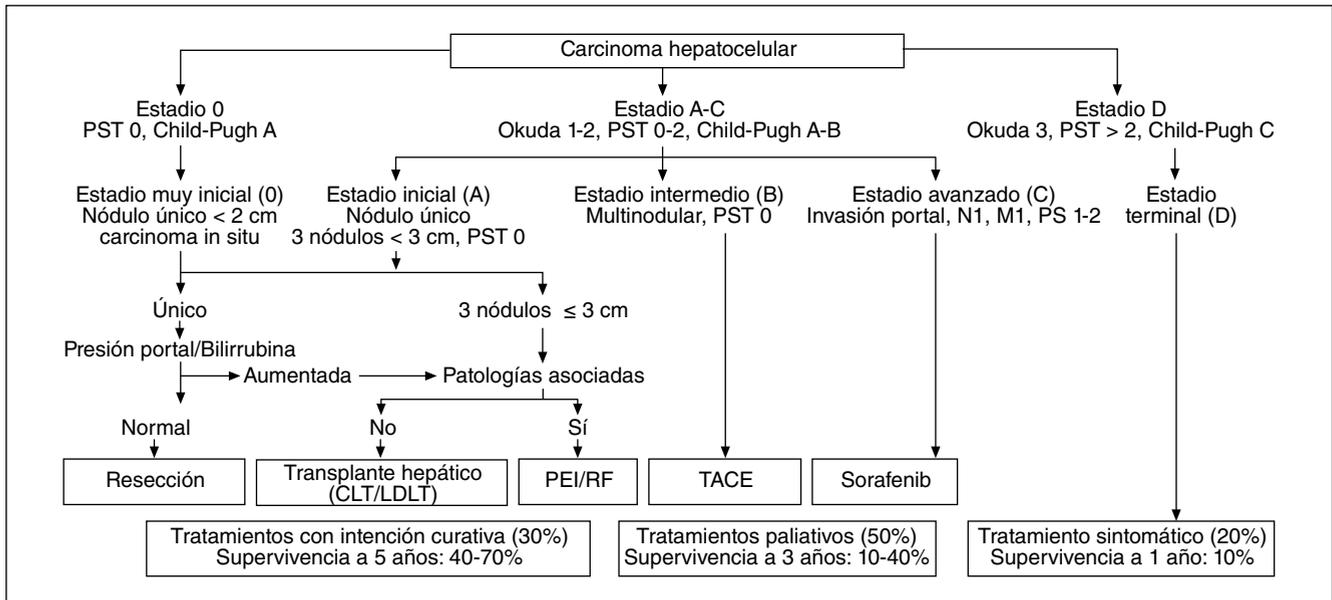


Figura 1 Algoritmo pronóstico y terapéutico del carcinoma hepatocelular según el grupo BCLC. CLT/LDLT: *cadaveric liver transplantation/living donor liver transplantation*; PEI/RF: *percutaneous ethanol injection/radiofrecuencia*; TACE: *quimioembolización transarterial*. Adaptada de Llovet et al⁸.

Tabla 1 Beneficios de los tratamientos del carcinoma hepatocelular de acuerdo a los niveles de evidencia científica

Tratamiento evaluado	Beneficio	Nivel de evidencia	Estadio BCLC
Tratamiento quirúrgico			
Resección quirúrgica	Aumenta supervivencia	3iiA	0-A
Tratamiento adyuvante	Controvertido	1A-D	
Transplante hepático	Aumenta supervivencia	3iiA	A
Tratamiento neo-adyuvante	Respuesta terapéutica	3Diii	
Tratamientos locorregionales			
Ablación percutánea	Aumenta supervivencia	3iiD	0-A
Radiofrecuencia	Mejor control local	1iiD	
Embolización/quimioembolización	Aumenta supervivencia	1iiA	B
Lipiodolización	Respuesta terapéutica	3iiDiii	
Radiación interna (I131, Y90)	Respuesta terapéutica	3iiDiii	
Tratamientos sistémicos			
Sorafenib	Aumenta supervivencia	1iA	C
Agentes hormonales	No beneficio en supervivencia	1iA	
Tamoxifeno			
Agentes antiandrogénicos			
Quimioterapia sistémica	No beneficio en supervivencia	1iiA	
Inmunoterapia	No beneficio en supervivencia	1iiA	

Niveles de evidencia adaptados del NCI: www.cancer.gov.

Diseño del estudio: ensayo aleatorizado controlado, metaanálisis = 1 (doble ciego: 1i; no enmascarado: 1ii). Ensayos no aleatorizados = 2. Series de casos = 3 (estudios poblacionales: 3i; estudios consecutivos no poblacionales: 3ii; estudios no consecutivos no poblacionales: 3iii).

Objetivo primario: supervivencia (A); mortalidad causa-específica (B); calidad de vida (C); indicadores indirectos (D); supervivencia libre de enfermedad (Di); supervivencia libre de progresión (Dii); respuesta tumoral (Diii).

Adaptada de Llovet y Bruix².

de la enfermedad (BCLC-B), ya que consigue aumentar la mediana de supervivencia de 16 a 20 meses²⁰. Recientemente, se han introducido mejoras en la técnica de embolización, mediante la utilización de esferas embolizantes que

permiten la liberación selectiva del agente quimioterápico en el tumor sin producir toxicidad sistémica clínicamente significativa²¹. Diferentes ensayos clínicos están valorando la efectividad y toxicidad del uso combinado de TACE con

distintas terapias moleculares (p. ej., sorafenib, brivanib). Asimismo, la irradiación con Y-90 ha emergido como potencial tratamiento competitivo con la quimioembolización^{22,23}, pero todavía no hay ensayos controlados que justifiquen su uso en la práctica clínica.

Uno de los avances más relevantes en el área del manejo del CHC ha sido la identificación de un inhibidor multikinasa (sorafenib) como la primera terapia molecular capaz de incrementar de forma significativa la supervivencia en pacientes con enfermedad avanzada²⁴ (BCLC-C). Sorafenib a dosis de 800 mg/día, en comparación con placebo, mejoró la supervivencia de 8 a 10,7 meses con un *hazard ratio* de 0,69, e indujo un incremento significativo en el tiempo a progresión tumoral de unos 3 meses. Esta mejoría se produce en pacientes con enfermedad sintomática, invasión vascular o extrahepática, beneficiando a todos los subgrupos de pacientes analizados. La magnitud del beneficio es comparable a la obtenida con otras terapias moleculares en otras neoplasias, como erlotinib en cáncer de pulmón, o cetuximab o bevacizumab en cáncer de colon metastático². A raíz de este avance se está experimentando un incremento marcado en el número de ensayos clínicos con terapias moleculares, tanto en primera línea terapéutica como en segunda. Estos tratamientos utilizan anticuerpos monoclonales o pequeñas moléculas que bloquean distintos oncogenes críticos para la progresión tumoral, como VEGF, EGFR, RAF, IGF1R, FGF o mTOR^{2,10,25}. Se estima que el conocimiento exhaustivo de las alteraciones moleculares dominantes durante el desarrollo y progresión del CHC permita desarrollar nuevos fármacos contra esta enfermedad. En este sentido, una pieza clave será la identificación de lesiones moleculares *gatekeeper* y fenómenos de adicción oncogénica. Tal y como ha pasado en otros cánceres (p. ej., mama, colon, pulmón), estas lesiones juegan un papel determinante a la hora de desarrollar terapias dirigidas de alta efectividad¹⁰.

Por último, la AASDL ha propuesto un documento de consenso internacional resumiendo las recomendaciones y guías principales para el diseño de ensayos clínicos en el área del CHC⁸. Entre otros mensajes, este documento incorpora los avances necesarios para identificar los potenciales beneficios de las nuevas terapias.

Bibliografía

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*. 2005;55:74-108.
2. Llovet J, Bruix J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2008;48:1312-27.
3. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol*. 2008;48 Suppl 1: S20-37.
4. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42:1208-36.
5. Forner A, Vilana R, Ayuso C, 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.
6. Llovet JM, Chen Y, Wurmbach E, et al. A molecular signature to discriminate dysplastic nodules from early hepatocellular carcinoma in HCV cirrhosis. *Gastroenterology*. 2006;131:1758-67.
7. Llovet J, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet*. 2003;362:1907-17.
8. Llovet J, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:698-711.
9. Forner A, Ayuso C, Isabel Real M, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:272-87.
10. Villanueva A, Minguez B, Forner A, Reig M, Llovet J. Hepatocellular carcinoma: novel molecular approaches for diagnosis, prognosis and therapy. *Annu Rev Med*. 2010. In press.
11. Villanueva A, Toffanin S, Llovet JM. Linking molecular classification of hepatocellular carcinoma and personalized medicine: preliminary steps. *Curr Opin Oncol*. 2008;20:444-53.
12. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology*. 1999;30:1434-40.
13. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008;134:1908-16.
14. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, 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.
15. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology*. 2005;234:961-7.
16. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or = 4 cm. *Gastroenterology*. 2004;127:1714-23.
17. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut*. 2005;54:1151-6.
18. Shiina S, Teratani T, Obi S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2005;129:122-30.
19. Sala M, Llovet J, Vilana R, et al. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2004;40:1352-60.
20. Llovet J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003;37:429-42.
21. Varela M, Real MI, Burrel M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol*. 2007;46:474-81.
22. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology*. 2008;47:71-81.
23. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology*. 2009.
24. Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359:378-90.
25. Villanueva A, Chiang DY, Newell P, et al. Pivotal role of mTOR signaling in hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008;135:1972-83.