

Artículo de Revisión

Nuevas terapias *target* y vías moleculares clínicamente relevantes en carcinoma hepatocelular avanzado

Marcelo Garrido S.¹ y María Varela C.²

¹Departamento de Hemato-Oncología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

²Grupo multidisciplinario de Carcinoma Hepatocelular. Departamento de aparato digestivo. Sección de Hepatología. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

Conflictos de interés
La Dra. María Varela es asesora y conferencista del grupo Bayer.

Recibido: 23 de noviembre de 2015
Aceptado: 29 de abril de 2016

Correspondencia a:

Dr. Marcelo Garrido
Departamento de Hemato-Oncología,
Pontificia Universidad Católica de Chile,
Santiago, Chile.
Teléfono: [+56] 223546919
mgarrido@med.puc.cl

New targeted therapies and molecular routes clinically relevant in advanced hepatocellular carcinoma

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common tumors worldwide. Most cases occur in patients with chronic liver disease who are diagnosed at an advanced stage, and their prognosis is poor. Because HCC is resistant to conventional systemic therapies, molecular therapies have emerged and been established as the standard for advanced forms of the disease. Since the publication of phase III clinical studies on sorafenib, research has searched for new molecular targets. Thus, multiple clinical studies that inhibit relevant molecular pathways have been performed with numerous patients. Many of these trials have had unexpectedly negative results, not only due to patient complexity and the difficulty in evaluating a therapeutic response, quality of life and the survival rate but also because phase II clinical studies, without the selection of molecular targets, have continued on to poor results in phase III studies. This review article aims to evaluate different phase II and phase III clinical studies to understand the clinically relevant molecular pathways and to improve the future management of HCC patients.

Key words: Advanced hepatocellular carcinoma; molecular therapies; sorafenib; molecular pathways; time to progression, overall survival.

Resumen

El carcinoma hepatocelular (CHC) es uno de los tumores más comunes a nivel mundial. La mayoría de los casos ocurre en pacientes con enfermedad hepática crónica, quienes son diagnosticados en un estado avanzado con muy pobre pronóstico. Terapias moleculares orientadas al tratamiento del CHC han sido destacadas; estas pueden afectar la proliferación celular del tumor, diferenciación celular, angiogénesis, invasión y metástasis, entre otros procesos críticos al desarrollo del tumor. El estándar para el CHC avanzado es la terapia *target* usando Sorafenib, sin embargo, nuevas moléculas han sido testeadas en estudios fase III de primera línea, tales como sunitinib, brivanib, erlotinib y linifanib, sin superioridad sobre sorafenib. La investigación de nuevos tratamientos es un desafío para investigadores, hepatólogos y oncólogos. Las principales vías moleculares de CHC con relevancia en estudios clínicos fase II y III son: MAP-kinase (MAPK), PI3K/AKT/mTOR, (HGF)/c-Met, cromatina y regulación epigenética, mantenimiento de telómeros, Notch, Hedgehog, Hippo y vía señalizante Jak/STAT. Las terapias futuras en CHC pueden ser orientadas rutinariamente usando sólo objetivos adecuados para terapias moleculares y seleccionando subgrupos de pacientes sobre la base de la expresión de *targets* moleculares o basados en nuevas clasificaciones definidas por estudios genómicos.

Palabras clave: Carcinoma hepatocelular avanzado; terapias moleculares; sorafenib; vía molecular; tiempo de progresión, sobrevida global.

Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es una patología relevante a nivel mundial, debido a que este tumor representa la sexta causa de mortalidad en mujeres y la segunda mayor mortalidad en hombres¹. Esta enfermedad ha sido diagnosticada más comúnmente

en Asia y África, sin embargo, en la actualidad se ha observado un importante aumento en la incidencia de esta patología en los países de occidente². El CHC es una patología difícil de diagnosticar en etapas tempranas de su desarrollo, se presenta de forma muy agresiva al momento del diagnóstico y tiene pocas alternativas de tratamiento. En la actualidad, la quimioterapia,

el tratamiento estándar para la mayoría de los cánceres avanzados, no ha sido capaz de impedir la progresión del CHC. La baja eficacia de esta terapia puede deberse a la sobreexpresión de algunos genes multi-resistentes a drogas (*multiple drug resistant-MDR*), mecanismos de flujo celular específicos para algunas drogas, altos niveles de toxicidad en la población con CHC debido a la frecuente disfunción hepática, una pobre respuesta objetiva a través de imágenes y un evidente nivel de heterogeneidad pronóstica entre los subgrupos clínicos y biológicos de esta enfermedad.

Por esta razón diversas terapias moleculares han sido desarrolladas para el tratamiento del CHC. Estas pueden interferir en la proliferación celular, la diferenciación celular, la angiogénesis o la invasión y metástasis de células tumorales, entre otros procesos críticos que llevan al desarrollo del tumor³. Sin embargo, una terapia eficiente debe ser específica para las células cancerígenas que provocan el tumor y debe actuar efectivamente sobre las vías moleculares que son relevantes para su supervivencia, esto implica que la molécula a la cual está dirigida la terapia (*target*), debe ser accesible al tratamiento específico.

En el CHC la relevancia de las vías moleculares puede ser considerada desde el punto de vista de la hepatocarcinogénesis⁴ y de la clasificación molecular del CHC derivada de estudios genómicos⁵. El tratamiento estándar utilizado actualmente para el CHC avanzado es la terapia *target* usando Sorafenib, la cual se basa en dos estudios randomizados que han demostrado un efecto benéfico en la supervivencia general (*overall survival-OS*) sobre placebo^{6,7}. Sin embargo, Sorafenib tiene inconvenientes, como por ejemplo el alto costo, la toxicidad asociada al tratamiento y la alta frecuencia de interrupción de la terapia debido a la toxicidad; esto último se observa objetivamente debido a que el tiempo de tratamiento medio es de sólo 5,3 meses. Recientemente, diferentes moléculas *target* han sido testeadas en estudios fase III de primera línea, tales como Sunitinib⁸, Brivanib⁹, Erlotinib¹⁰ y Linifanib¹¹, con resultados negativos y sin superioridad sobre Sorafenib. Del mismo modo, otras moléculas han sido comparadas con placebo en estudios fase III de segunda línea, tales como Brivanib^{12,13} y Everolimus¹⁴, los cuales tampoco han mostrado efectos benéficos en pacientes con progresión o intolerancia a Sorafenib. Estos estudios han expuesto a numerosos pacientes no sólo a nuevos tratamientos sino también a toxicidad. Las posibles explicaciones para estos resultados negativos pueden deberse a los siguientes aspectos: 1) La complejidad de los pacientes, quienes requieren un equipo médico multidisciplinario, debido a que ellos presentan perfiles de toxicidad que difieren de la población general; 2) La heterogeneidad de la población estudiada: esto implica pacientes intolerantes, aquellos que han progresado durante las terapias previas, aquellos con enferme-

dad intra y extra hepática o con cirrosis de diferentes etiologías, las cuales sabemos que tienen historias naturales muy diferentes. Todos ellos son analizados de manera conjunta; 3) La dificultad en la evaluación de una respuesta; la herramienta RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) no es útil para terapias moleculares y no tiene estudios validados y 4) Estudios clínicos fase I, sin la adecuada selección de *targets* moleculares y que han mostrado resultados negativos, han continuado a estudios fase III.

Las situaciones planteadas previamente, hacen que la búsqueda de nuevos tratamientos sea un desafío permanente para investigadores, hepatólogos y oncólogos. El objetivo de este artículo es revisar los principales estudios fase II y fase III en CHC avanzado que afectan algunas vías moleculares relevantes para el desarrollo del CHC y que pueden tener relevancia clínica para pacientes afectados por esta enfermedad.

Terapias moleculares dirigidas sobre las principales vías moleculares del CHC, estudios clínicos fase II y III

1. Vía molecular MAP-kinase (MAPK)

Esta vía es crítica para la supervivencia celular; regula el crecimiento y diferenciación y está involucrada en la señalización intracelular de varios receptores de membrana, tales como el factor de crecimiento vascular endotelial (*Vascular Endothelial Growth Factor-VEGF*) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (*platelet derived growth factor-PDGF*), que activan la vía Raf/MEK/ERK a través de moléculas adaptadoras, como por ejemplo Shc-Grb2-Sos. Esta vía está sobreexpresada en 58% de los casos de CHC y se asocia con estados avanzados de la enfermedad¹⁵. Algunas drogas estudiadas para interferir esta vía han sido: Sorafenib, Vatalanib, Brivanib y Regorafenib, las cuales se mencionan a continuación.

Sorafenib, el tratamiento estándar en CHC avanzado, afecta a esta vía mediante el bloqueo de Raf-1 kinase y B-raf (nativo y mutado), el bloqueo de receptores tirosina kinasa incluyendo aquellos asociados con la angiogénesis, como por ejemplo el receptor del VEGF (VEGFR), el receptor del PDGF (PDGFR) y el receptor del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR) o bien, bloqueando directamente a tirosinas kinasas, tales como c-kit, flt-3 que se reorganizan durante la transfección (RET)¹⁶. Los principales estudios fase II y fase III que afectan a esta vía, se presentan en la Tabla 1^{6-9,11-13,17-25}. Los resultados de estos estudios muestran una baja respuesta al tratamiento, la cual es constante al ser evaluada por RECIST, y presenta una oscilación de entre 0 y 13%.

Otra droga estudiada, Vatalanib, presentó una respuesta notable al ser co-administrada con Doxo-

Artículo de Revisión

Tabla 1. Estudios clínicos fase II y III de terapias moleculares que inhiben la vía molecular de MAP-kinase (MAPK) en CHC avanzado

Drogas	Fase (nombre)	Línea	Ramas	n	Respuesta (%)	mTTP o PFS (meses)	mOS (meses)	Referencia
Sorafenib	III (SHARP)	Primera	Sorafenib Placebo	299 303	2,0 1,0	5,5 2,8	10,7 7,9	6
Sorafenib	III (Asia-Pacific)	Primera	Sorafenib Placebo	150 76	3,3 1,3	2,8 1,4	6,5 4,2	7
Sunitinib	III	Primera	Sunitinib Sorafenib	530 544	6,5 6,0	4,1 3,8	7,9 10,2	8
Brivanib	III (BRISK-FL)	Primera	Brivanib Sorafenib	577 578	13 9	4,2 4,1	9,5 9,9	9
Brivanib	III (BRISK-PS)	Segunda	Brivanib Placebo	263 132	10 2	4,2 2,7	9,4 8,2	12
Ramucirumab	III	Segunda	Ramucirumab Placebo	283 282	8 1	2,8 2,1	9,2 7,6	13
Cediranid	II	Primera	Cediranid	17	0	5,3	11,7	17
Vandetanib	II	Primera	Vandetanib Placebo	44 23	0 0	1,7 0,95	5,75 4,27	18
Bevacizumab	II	Primera	Bevacizumab	43	14	3	8	19
Vatalanib	II	Primera	Vatalanib/Doxo	27	20	5,4	7,3	20
Linifanib	II	Primera	Linifanib	44	9,1	3,7	9,7	21
Linifanib	III	Primera	Linifanib Sorafenib	517 518	13 6,9	5,4 4,0	9,1 9,8	11
Ramucirumab	II	Primera	Ramucirumab	42	9,5	4	12	22
Regorafenib	II	Segunda	Regorafenib	36	2,7	4,3	13	23
Selumetinib	II	Primera	Selumetinib	19	0	2	NR	24
Refametinib	II	Primera	Refamet/Sor	70	5	4,1	NR	25

N: número de pacientes; mTTP: tiempo medio de progresión; mPFS: sobrevida media libre de progresión; mOS: sobrevida media general; Dox: doxorubicina; Refamet: refametinib; Sor: Sorafenib; Ramas: ramas o grupos de estudios clínicos fase II y III.

rubicina, debido a que mostró una frecuencia de respuesta de 20%. Sin embargo, a pesar de diferencias en la respuesta, el tiempo de progresión (TTP), la sobrevida libre de progresión (PFS) y la sobrevida general (OS) no presentaron mayores diferencias: la TTP media observada fue de entre 1,7 y 5,5 meses, y la OS media se extendió entre 6,5 y 11,7 meses. Por lo tanto, no se observó una relación lineal entre la respuesta y los parámetros de sobrevida, posiblemente porque la sobrevida puede ser afectada por comorbilidades asociadas, específicamente cirrosis hepática y además porque la toxicidad de los tratamientos puede afectar la complacencia y sobrevida de los pacientes. Un ejemplo claro de lo mencionado anteriormente se observa en el estudio BRISK-FL⁹, en el cual al analizar la rama de Brivanib, se observa que el tratamiento fue iniciado en 577 pacientes y 134 de ellos (24%) discontinuaron la terapia debido a eventos adversos

relacionados al tratamiento; de manera similar, en la rama de Sorafenib, este fenómeno fue observado en el 14% de los casos.

En la actualidad existe un particular interés en la frecuencia de sobrevida alcanzada en el estudio de fase II con Regorafenib. Esta molécula es multi dirigida a diferentes *targets* lo cual implica que afecta a la vía molecular y las células tumorales, pero también al estroma del tumor; por esta razón son muy esperados los resultados de los estudios fase III de segunda línea, que actualmente están en progreso.

2. Vía molecular PI3K/AKT/mTOR

Esta señal está involucrada en el crecimiento celular y sobrevida y también es vital para el metabolismo de la célula tumoral y la apoptosis. Esta vía molecular regula la señal intracelular de los receptores del factor de crecimiento insulínicos (IGF) y el factor de crecimen-

to epidermal (EGF), los cuales a través de la activación de las kinanas PI3K, PIP3b y AKT, pueden fosforilar a mTOR y BCL-2. Esta vía está regulada negativamente por el gen homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN), el cual es además un conocido supresor de tumores. En tumores de CHC la expresión de IGF, EGF y mTOR está sobre-regulada y la actividad de PTEN está reducida²⁶⁻²⁸ en 50% de los casos²⁸. Los principales estudios fase II y fase III que afectan negativamente a esta vía se presentan en la Tabla 2^{10,13,29-35}. Se puede observar que con este grupo de drogas, la respuesta de los pacientes ha sido extremadamente baja y varía entre 0 y 8%, además, el TTP no fue afectado por el uso de tratamiento de primera o segunda línea, varió entre 1,9 y 4,2 meses. No obstante, el valor de la OS se mantuvo de manera similar a lo observado en el grupo que recibió tratamiento antiangiogénico (Tabla 1), oscilando entre 6,5 y 12,6 meses. Es importante destacar la baja actividad de las drogas que bloquean al receptor de EGF, lo cual sugiere que la sobre-actividad de esta vía que lleva al desarrollo tumoral se puede iniciar posteriormente a la interacción ligando-receptor. El uso de drogas combinadas que afecten a los receptores de EGF y VEGF no fue benéfico para los objetivos de este estudio³¹; la interferencia del bloqueo conjunto se debe a que en la rama de tratamiento del estudio SEARCH¹⁰, el TTP y la OS fue similar la rama placebo del estudio SHARP⁶.

3. Vía molecular del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF)/c-Met

La sobreactivación del receptor Met, ya sea por la sobreexpresión del ligando HGF o mutaciones del gen Met, lleva a una cascada de señales intracelula-

res que afectan la transición mesénquima epitelial (EMT) y producen un aumento en el potencial efecto migratorio-proliferativo necesario para metástasis³⁶. En muestras obtenidas de tejidos de CHC, la transcripción dec-Met está aumentada entre 30 a 100% en comparación con el tejido hepático que lo rodea. A nivel de proteína, c-MET está sobreexpresada entre 25 a 100% en muestras de CHC comparadas con muestras obtenidas de hígado no tumoral, lo cual le confiere un potencial papel en el desarrollo de esta neoplasia^{37,38}. Los principales estudios clínicos fase II de drogas que bloquean esta vía, se han iniciado recientemente (primer reporte en 2012) y se presentan en la Tabla 3^{39,40}. Los resultados muestran una baja respuesta (3%), a pesar de ello, estas drogas se consideran un prometedor tratamiento alternativo de segunda línea para el CHC avanzado. Particularmente interesante es la diferencia observada en TPP, PFS y OS en el subgrupo con la intención de tratar, entre los pacientes MET positivos y MET negativos³⁹, lo cual plantea la importancia de la adecuada selección de los pacientes sometidos a terapias moleculares. Un punto importante a considerar es la toxicidad observada en este estudio; por ejemplo, Tivantinib produjo neutropenia en 25,4% de los pacientes. No obstante, estos resultados han servido de base para el desarrollo del estudio fase III Metiv-HCC, el cual se encuentra actualmente en progreso y evaluará el efecto de Tivantinib *versus* placebo como una terapia de segunda línea.

4. Nuevas vías moleculares en CHC

Cada vez hay más conciencia de la importancia de buscar nuevas vías moleculares para el tratamiento eficaz del CHC. Al respecto, existen algunos estudios

Tabla 2. Estudios clínicos fase II y III de terapias moleculares de que bloquean la vía molecular PI3K/AKT/mTOR en CHC avanzado

Droga (s)	Fase (nombre)	Línea	Ramas	n	Respuesta (%)	mTTP o PFS (meses)	mOS (meses)	Referencia
Cetuximab	II	Primera	Cetuximab	30	0	4,2	9,6	29
Erlotinib	II	Primera	Erlotinib	40	0	NR	10,75	30
Erlotinib Bevacizumab	II	Primera	Erlotinib Bevacizumab	27	3,8	3	9,5	31
Erlotinib Sorafenib	III (SEARCH)	Primera	Erlotinib+Sor Sor+Placebo	362 358	NR	3,2 4,0	9,5 8,5	10
Lapatinib	II	Primera	Lapatinib	46	0	1,9	12,6	32
Cixutumab	II	Primera	Cixutumab	24	0	NR	8	33
Sirolimus	II	Primera	Sirolimus	25	8	3,75	6,5	34
Everolimus	II	Segunda	Everolimus	28	4	3,8	8,4	35
Everolimus	III (EVOLVE-1)	Segunda	Everolimus Placebo	362 184	NR	2,96 2,6	7,56 7,33	14

Ramas: ramas o grupos de estudios clínicos fase II y III.

Artículo de Revisión

Tabla 3. Estudios clínicos fase II de terapias moleculares que bloquean la vía molecular de HGF/c-Meten en CHC avanzado

Droga	Fase (nombre)	Línea	Ramas	n	Respuesta (%)	mTTP o PFS (meses)	mOS (meses)	Referencia
Tivantinib	II	Segunda	Tivantinib	71	3	2,7*	7,2*	39
				36	0	1,4	3,8	
Cabozantinib	II	Segunda	Cabozantinib	41	3	4,2	NR	40

*Población de datos con alta expresión de MET; Ramas: ramas o grupos de estudios clínicos fase II.

clínicos con inhibidores selectivos, que actualmente se encuentran en desarrollo; son los siguientes:

4.1. Vías remodelantes de cromatina y regulación epigenética

Una expresión aumentada de histonas deacetiladas (HDAC) están presentes en más de 51,2% de los casos de CHC; múltiples inhibidores han sido testeados, incluyendo Panobinostat, Vorinostat, Resminostat,

LBH589 y Belinostat⁴¹⁻⁴³. De particular interés es la combinación de Panobinostat con Sorafenib, la cual ha mostrado una alta actividad antitumoral y baja toxicidad, al menos en modelos preclínicos. Se ha observado por ejemplo, que el tratamiento con Sorafenib aumenta los niveles de CDH1 a través de la vía Raf-MAPK, y que los inhibidores de HDAC pueden suprimir directamente la expresión de CDH1, explicando de esta manera el efecto aditivo del tratamiento combinado⁴⁴. Es importante mencionar que los inhibidores de HDAC pueden además, bloquear múltiples procesos celulares y afectar la homeostasis a nivel de la angiogénesis y apoptosis con baja toxicidad; estas razones hacen muy atractiva esta terapia para ser testada en estudios fase II como agentes individuales o combinados con Sorafenib.

4.2. Anormalidades de vías relacionadas con la mantención de telómeros

Existen varias alteraciones que contribuyen a generar y mantener el CHC y son especialmente relevantes porque algunas no son influenciadas por las diferentes causas de CHC⁴⁵. Al respecto, existen nuevas terapias con Sirtuinas 1, 5-aza-2-deoxicitidine y adenovirus oncológicos que afectan la actividad telomerasa en células de CHC, pero se encuentran en fase inicial⁴⁶⁻⁴⁸.

4.3. Vías de señalización Notch⁴⁹, Hedgehog⁵⁰ y Hippo⁵¹

Esta vía molecular está implicada en múltiples eventos durante el desarrollo embrionario y sus moléculas señalizantes también han sido propuestas como moléculas clave en el desarrollo de varios tipos de tumores, entre ellos el CHC. Por ejemplo, se ha demostrado que las proteína kinasas Mst1 y Mst2, el tipo de Ortólogo de Hippo, están divididas y consti-

tutivamente activadas en el hígado; por lo tanto, la deficiencia de Mst 1-2 da como resultado la pérdida de la fosforilación inhibitoria de Ser 127, provocando crecimiento masivo y CHC. GDC-0449 ha sido usado en modelos preclínicos de CHC.

4.4. Vía de señalización Wnt/beta-catenin⁵²

Esta vía controla procesos bioquímicos relacionados con la diferenciación celular. Se ha observado que la alteración de esta vía molecular se asocia al desarrollo de tumores como el CHC o hepatoblastoma. Al respecto, hepatocitos que presentan translocación nuclear de beta catenina han mostrado una alta capacidad de auto renovación, proliferación celular anormal, expresan proteínas de membrana relacionadas con el CHC, presentan un ambiente metastásico y poseen células madre cancerígenas. En la actualidad, existen drogas de la vía Wnt/beta-catenin bajo investigación para el CHC, éstas incluyen los estudios PFK118-310, PFK115-584 y CGP049090.

4.5. Vía de señalización Jak/STAT⁵³

La metilación aberrante, consistente en la hipometilación del ADN y/o de la hipermetilación del gen CpG, y ha sido asociada al desarrollo de una gran variedad de tumores sólidos incluyendo el CHC. Al respecto, el inhibidor de JAK2, AZD1480, se encuentra actualmente bajo evaluación en pacientes con CHC.

4.6. Inmunoterapia

La inmunoterapia es particularmente atractiva para el CHC porque este es un cáncer típicamente asociado a inflamación y por esta razón, puede ser inmunogénico. Además, se han reportado algunos casos de CHC donde se ha observado regresión espontánea, la cual se ha relacionado a respuestas sistémicas inflamatorias. Adicionalmente, la mayoría de los pacientes con CHC sufre cirrosis de etiología viral, alcoholismo o esteatohepatitis. Debido a que las drogas de inmunoterapia no son metabolizadas por el hígado, pueden ser una excelente alternativa en pacientes cirróticos. En la actualidad existen algunos datos clínicos preliminares con Tremelimumab (bloqueante de CTLA-4) y con Nivolumab (anti- PD1), los cuales han mostrado eficacia y seguridad en estudios fase I-II⁵⁴.

Conclusión

De los resultados analizados en los estudios clínicos que existen actualmente para el CHC, se puede deducir que esta enfermedad es altamente heterogénea, no sólo desde el punto de vista molecular sino también desde el punto de vista geográfico. Ambos aspectos han sido demostrados por las recientes clasificaciones moleculares publicadas, con resultados muy diferentes obtenidos en distintas áreas del mundo. Por otra parte, hay que considerar la selección de pacientes estudiados, la cual está determinada por la reserva hepática, la presentación clínica y la función general del paciente. Varias vías moleculares han sido estudiadas para crear terapias específicas orientadas al tratamiento de esta patología, donde Sorafenib ha sido

establecido como el tratamiento estándar; sin embargo, tratar de conocer qué pacientes se beneficiarán es un desafío, el uso de la evolución de alfa feto proteína (AFP) (Tiempo a la Progresión de AFP, TPA), se plantea como una alternativa⁵⁵. Es necesario continuar los esfuerzos en investigaciones clínicas para establecer el verdadero rol de nuevas moléculas tales como Tivantinib, Regorafenib y los anti-PD1, entre otras. Las principales modificaciones deberían orientarse al desarrollo de terapias moleculares con reducida toxicidad para evitar eventos adversos, discontinuación y reducir la mortalidad durante la terapia. Los próximos estudios deberían seleccionar subgrupos de pacientes sobre la base de la expresión de *target* moleculares, o bien, basados en las nuevas clasificaciones definidas por los estudios genómicos.

Referencias

- 1.- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-917.
- 2.- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90.
- 3.- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-74.
- 4.- Farazi PA, DePinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 674-87.
- 5.- Hoshida Y, Nijman SM, Kobayashi M, Chan JA, Brunet JP, Chiang DY, et al. Integrative transcriptome analysis reveals common molecular subclasses of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2009; 69: 7385-92.
- 6.- 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.
- 7.- 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.
- 8.- Cheng AL, Kang YK, Lin DY, Park JW, Kudo M, Qin S, et al. Sunitinib *versus* sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4067-75.
- 9.- Johnson PJ, Qin S, Park JW, Poon RT, Raoul JL, Philip PA, 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.
- 10.- Zhu AX, Rosmorduc O, Evans J, Ross P, Santoro A, Carrilho FJ, et al. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 559-66.
- 11.- Cainap C, Qin S, Huang WT, Chung IK, Pan H, Cheng Y, et al. Linifanib *versus* Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2015; 33: 172-9.
- 12.- Llovet JM, Decaens T, Raoul JL, Boucher E, Kudo M, Chang C, 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: 3509-16.
- 13.- Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, Yen CJ, Poon R, Pastorelli D, et al. Ramucirumab *versus* placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 859-70.
- 14.- Zhu AX, Kudo M, Assenat E, Cattani S, Kang YK, Lim HY, et al. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 57-67.
- 15.- Ito Y, Sasaki Y, Horimoto M, Wada S, Tanaka Y, Kasahara A, et al. Activation of mitogen-activated protein kinases/extracellular signal-regulated kinases in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998; 27: 951-8.
- 16.- Wilhelm SM, Adnane L, Newell P, Villanueva A, Llovet JM, Lynch M. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Mol Cancer Ther* 2008; 7: 3129-40.
- 17.- Zhu AX, Ancukiewicz M, Supko JG, Sahani DV, Blaszkowsky LS, Meyerhardt JA, et al. Efficacy, safety, pharmacokinetics, and biomarkers of cediranib monotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: a phase II study. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 1557-66.
- 18.- Hsu C, Yang TS, Huo TI, Hsieh RK, Yu CW, Hwang WS, et al. Vandetanib in patients with inoperable hepatocellular carcinoma: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2012; 56: 1097-103.

Artículo de Revisión

- 19.- Boige V, Malka D, Bourredjem A, Dromain C, Baey C, Jacques N, et al. Efficacy, safety, and biomarkers of single-agent bevacizumab therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncologist* 2012; 17: 1063-72.
- 20.- Yau T, Chan P, Pang R, Ng K, Fan ST, Poon RT. Phase 1-2 trial of PTK787/ZK222584 combined with intravenous doxorubicin for treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma: implication for antiangiogenic approach to hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2010; 116: 5022-9.
- 21.- Toh HC, Chen PJ, Carr BI, Knox JJ, Gill S, Ansell P, et al. Phase 2 trial of linifanib (ABT-869) in patients with unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2013; 119: 380-7.
- 22.- Zhu AX, Finn RS, Mulcahy M, Gurtler J, Sun W, Schwartz JD, 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: 6614-23.
- 23.- Bruix J, Tak WY, Gasbarrini A, Santoro A, Colombo M, Lim HY, et al. Regorafenib as second-line therapy for intermediate or advanced hepatocellular carcinoma: multicentre, open-label, phase II safety study. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3412-9.
- 24.- O'Neil BH, Goff LW, Kauh JS, Strosberg JR, Bekaii-Saab TS, Lee RM, 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: 2350-6.
- 25.- Lim HY, Heo J, Choi HJ, Lin CY, Yoon JH, Hsu C, et al. A phase II study of the efficacy and safety of the combination therapy of the MEK inhibitor refametinib (BAY 86-9766) plus sorafenib for Asian patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 5976-85.
- 26.- Alexia C, Fallot G, Lasfer M, Schweizer-Groyer G, Groyer A. An evaluation of the role of insulin-like growth factors (IGF) and of type-I IGF receptor signalling in hepatocarcinogenesis and in the resistance of hepatocarcinoma cells against drug induced apoptosis. *Biochem Pharmacol* 2004; 68: 1003-15.
- 27.- Hu TH, Huang CC, Lin PR, Chang HW, Ger LP, Lin YW, et al. Expression and prognostic role of tumor suppressor gene PTEN/MMAC1/TEP1 in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 1929-40.
- 28.- 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.
- 29.- Zhu AX, Stuart K, Blaszkowsky 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.
- 30.- Thomas MB, Chadha R, Glover K, Wang X, Morris J, Brown T, et al. Phase 2 study of erlotinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2007; 110: 1059-67.
- 31.- Philip PA, Mahoney MR, Holen KD, Northfelt DW, Pitot HC, Picus J, et al. Phase 2 study of bevacizumab plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular cancer. *Cancer* 2012; 118: 2424-30.
- 32.- Bekaii-Saab T, Markowitz J, Prescott N, Sadee W, Heerema N, Wei L, 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: 5895-901.
- 33.- Abou-Alfa GK, Capanu M, O'Reille EM, Ma J, Chou JF, Gansukh B, et al. Phase II Study of Cixutumumab (IMC-A12, NSC742460; C) in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *J Hepatol* 2014; 60: 319-24.
- 34.- Decaens T, Luciani A, Itti E, Hulin A, Roudot-Thoraval F, Laurent A, et al. Phase II study of sirolimus in treatment-naïve patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 610-6.
- 35.- Zhu AX, Abrams TA, Miksad R, Blaszkowsky LS, Meyerhardt JA, Zheng H, et al. Phase ½ study of everolimus in advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2011; 117: 5094-02.
- 36.- Comoglio PM, Giordano S, Trusolino L. Drug development of MET inhibitors: targeting oncogene addiction and expedience. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 504-16.
- 37.- Wu F, Wu L, Zheng S, Ding W, Teng L, Wang Z, et al. The clinical value of hepatocyte growth factor and its receptor c-met for liver cancer patients with hepatectomy. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 490-7.
- 38.- Boix L, Rosa JL, Ventura F, Castells A, Bruix J, Rodes J, et al. c-met mRNA over expression in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1994; 19: 88-91.
- 39.- Santoro A, Rimassa L, Borbath I, Daniele B, Salvagni S, Van Laethem JL, et al. Tivantinib for second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 55-63.
- 40.- Verslype C, Cohn AL, Kelley R, Yang TS, Su WC, Ramies D, et al. Activity of cabozantinib (XL184) in hepatocellular carcinoma: Results from a phase II randomized discontinuation trial (RDT). *J Clin Oncol* 2012; 30: Suppl 4007.
- 41.- Lachenmayer A, Toffanin S, Cabellos L, Alsinet C, Hoshida Y, Villanueva A, et al. Combination therapy for hepatocellular carcinoma: additive preclinical efficacy of the HDAC inhibitor panobinostat with sorafenib. *J Hepatol* 2012; 6: 1343-50.
- 42.- Venturelli S, Armeanu S, Pathil A, Hsieh CJ, Weiss TS, Vonthein R, et al. Epigenetic combination therapy as a tumor-selective treatment approach for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2007; 109: 2132-41.
- 43.- Li M, Zhao H, Zhang X, Wood LD, Anders RA, Choti MA, et al. Inactivating mutations of the chromatin remodeling gene ARID2 in hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 2011; 43: 828-9.
- 44.- Nagai T, Arao T, Furuta K, Sakai K, Kudo K, Kaneda H, et al. Sorafenib inhibits the hepatocyte growth factor-mediated epithelial mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer Ther* 2011; 10: 169-77.
- 45.- El Idrissi M, Hervieu V, Merle P, Mortreux F, Wattel E. Cause-specific telomere factors deregulation in hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2013; 32: 64.
- 46.- Zhang B, Chen J, Cheng AS, Ko BC. Depletion of sirtuin 1 (SIRT1) leads to epigenetic modifications of telomerase

- (TERT) gene in hepatocellular carcinoma cells. PLoS One 2014; 9: e84931.
- 47.- Tao SF, Zhang CS, Guo XL, Xu Y, Zhang SS, Song JR, et al. Anti-tumor effect of 5-aza-2'-deoxycytidine by inhibiting telomerase activity in hepatocellular carcinoma cells. World J Gastroenterol 2012; 18: 2334-43.
- 48.- Lin WH, Yeh SH, Yang WJ, Yeh KH, Fujiwara T, Nii A, et al. Telomerase-specific oncolytic adenoviral therapy for orthotopic hepatocellular carcinoma in HBx transgenic mice. Int J Cancer 2013; 132: 1451-62.
- 49.- Giovannini C, Gramantieri L, Chieco P, Minguzzi M, Lago F, Pianetti S, et al. Selective ablation of Notch3 in HCC enhances doxorubicin's death promoting effect by a p53 dependent mechanism. J Hepatol 2009; 50: 969-79.
- 50.- Patil MA, Zhang J, Ho C, Cheung ST, Fan ST, Chen X. Hedgehog signaling in human hepatocellular carcinoma. Cancer Biol Ther 2006; 5: 111-7.
- 51.- Zhou D, Conrad C, Xia F, Park JS, Payer B, Yin Y, et al. Mst1 and Mst2 maintain hepatocyte quiescence and suppress hepatocellular carcinoma development through inactivation of the Yap1 oncogene. Cancer Cell 2009; 16: 425-38.
- 52.- Herencia C, Martínez-Moreno JM, Herrera C, Corrales F, Santiago-Mora R, Espejo I, et al. Nuclear translocation of β -catenin during mesenchymal stem cells differentiation into hepatocytes associated with a tumoral phenotype. PLoS One 2012; 7: e34656.
- 53.- Calvisi DF, Ladu S, Gorden A, Farina M, Lee JS, Conner EA, et al. Mechanistic and prognostic significance of aberrant methylation in the molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. J Clin Invest 2007; 117: 2713-22.
- 54.- Hato T, Goyal L, Greten TF, Duda DG, Zhu AX. Immune checkpoint blockade in hepatocellular carcinoma: Current progress and future directions. Hepatology 2014; 60: 1776-82.
- 55.- Varela M, Castaño-Fernández O, Garrido M, Blanco-García L, Martínez-Camblor P, Mesa-Álvarez A, et al. Time to Progression of AFP (TPA) as a Predictor of Survival in Hepatocellular Carcinoma Treated with Sorafenib (SOR). J Cancer Ther 2014; 5: 1332-43.