revisiones en
CÁNCER

Tratamiento sistémico del carcinoma hepatocelular

Systemic therapies for hepatocellular carcinoma

10.20960/revcancer.00102

09/04/2025

Tratamiento sistémico del carcinoma hepatocelular

Systemic therapies for hepatocellular carcinoma

Soledad Cameselle-García[1], Jesús Daniel Fernández de Castro[2], Rubén Moreda Álvarez[3], Ana Fernández Montes[1]
Servicios de [1]Oncología Médica, de [2]Aparato Digestivo y de [3]Cirugía General y Digestiva. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. Ourense

Correspondencia: Soledad Cameselle García. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. C/ Ramón Puga Noguerol, 54. 32005 Ourense
e-mail: soledadcgarcia@hotmail.es

Recibido: 26/03/2025
Aceptado: 26/03/2025

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.
Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

RESUMEN

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el sexto tumor por incidencia y la tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial.
Las combinaciones de fármacos de inmunoterapia son a día de hoy el tratamiento de elección en primera línea de pacientes con CHC BCLC (Barcelona Clínic Liver Cancer) B no candidatos a tratamiento locorregional o BCLC C con adecuada función hepática. Estos esquemas han demostrado mejorar tanto la supervivencia como la calidad de vida de los pacientes; sin embargo, la secuencia de tratamiento más óptima aún no está bien definida.

En este artículo revisaremos cuáles son los estudios más relevantes en CHC en los que se basan las recomendaciones de las guías clínicas actuales.

Palabras clave: Carcinoma hepatocelular. Tratamiento. Inmunoterapia.

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma is the sixth most common cancer and the third leading cause of cancer deaths globally.

Combination immunotherapy regimens are currently the first-line treatment of choice for patients with BCLC B HCC who are not candidates for locoregional treatment or for those with BCLC C HCC and adequate liver function. These regimens have shown to improve both survival and quality of life for patients. However, the most optimal treatment sequence is still not well defined.

In this article, we will review the most relevant studies on HCC that support the recommendations of current clinical guidelines.

Keywords: Hepatocellular carcinoma. Treatment. Immunotherapy.

INTRODUCCIÓN

Los tumores de hígado y de vías biliares se sitúan en sexta posición en cuanto a incidencia y en tercera en mortalidad por cáncer a nivel mundial, con 866 136 casos nuevos diagnosticados y con 758 725 muertes a lo largo del año 2022 (1). A pesar de ello, en las últimas décadas se han desarrollado nuevas estrategias terapéuticas que han permitido mejorar la supervivencia de estos pacientes (2). A continuación se revisarán los tratamientos disponibles con base en la evidencia actual.

TRATAMIENTO SISTÉMICO EN LA ENFERMEDAD LOCALIZADA

Varios estudios han intentado mejorar los datos de supervivencia alcanzados en hepatocarcinoma (CHC) localizado tras un tratamiento local, ya sea ablación o tras una resección hepática. En este sentido, dos grandes ensayos de fase III evaluaron el papel de sorafenib (3) y de la combinación de atezolizumab-bevacizumab (4) tras resección o ablación en pacientes con CHC localizado de alto riesgo sin alcanzar un beneficio estadísticamente significativo en sus objetivos principales hasta el día de hoy. Sin embargo, recientemente se han notificado resultados prometedores de los estudios LEAP-012 (5) y EMERALD-1 (6).

El estudio LEAP-12 es un ensayo de fase III que evaluó la combinación de lenvatinib 8-12 mg/día y pembrolizumab 400 mg cada 6 semanas frente a quimioembolización transarterial (TACE) en pacientes con CHC en estadio intermedio. Los objetivos principales del estudio fueron la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG). La SLP fue superior en el brazo experimental: alcanzó una mediana de 14,6 meses frente a 10 meses en el grupo control (HR: 0,66; IC 95 %, 0,51-0,84). Aunque los datos de SG aún no son maduros, se observó una tendencia hacia una mejora con la combinación, con una tasa de SG estimada a los 2 años de un 75 % frente a un 69 % (HR: 0,80; IC95 %, 0,57-1,11). Además, la combinación de pembrolizumab y lenvatinib aumentó la tasa de respuestas objetivas (TRO) con un 47 % (IC 95 %, 40-53) frente a un 33 % (IC9 5 %, 40-53) con placebo. En cuanto a la seguridad, los eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3-4 fueron más frecuentes en el grupo de combinación (73,0 %) en comparación con el grupo de TACE solo (31,5 %). Sin embargo, estos eventos fueron manejables y consistentes con los perfiles de seguridad conocidos de lenvatinib, pembrolizumab y TACE.

El estudio EMERALD-1 (6) es un ensayo de fase III que evaluó la combinación de TACE con durvalumab más bevacizumab, durvalumab más placebo o placebo solo en pacientes con CHC en estadio

intermedio. El objetivo principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) de durvalumab más bevacizumab frente a placebo. Fueron objetivos secundarios la SLP de durvalumab frente a placebo y la SG. Según los últimos datos publicados y con un seguimiento medio de 27,9 meses (IC 95 %, 27,3-30,4), el estudio ha resultado positivo para su objetivo principal, alcanzando una mediana de SLP de 15 meses en el grupo de la combinación frente a 8,2 meses en el grupo del placebo (HR: 0,77; IC 95 %, 0,61-0,98). En cuanto a los objetivos secundarios: la SLP de durvalumab con placebo frente a placebo fue de 10 meses frente a 8,2 meses (HR: 0,94; IC 95 %, 0,75-1,19). No se han publicado todavía datos de SG. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3-4 fueron más frecuentes en el grupo de combinación (27,0 %) que en el grupo de TACE solo (6 %) o TACE más durvalumab (6 %). Sin embargo, estos eventos fueron manejables; el más frecuente fue la hipertensión arterial (6 %) secundaria al bevacizumab.

TRATAMIENTO SISTÉMICO DE HCC EN ENFERMEDAD AVANZADA

El uso del tratamiento sistémico en el CHC con enfermedad avanzada está indicado en aquellos pacientes diagnosticados de un CHC estadio intermedio (BCLC [Barcelona Clínic Liver Cancer] B) que hayan progresado o no sean candidatos a terapias locorregionales y en pacientes con CHC BCLC C y tengan una buena función hepática (7). A la hora de establecer un tratamiento sistémico y con base en la evidencia disponible, en la actualidad debemos tener en cuenta tres puntos principales:

1. ¿Es el paciente candidato a inmunoterapia?
2. ¿Tiene el paciente riesgo de sangrado por varices?
3. ¿Tiene comorbilidades relevantes?

En función de dichas cuestiones y de las recomendaciones de las guías clínicas vigentes (7-9) podremos identificar cuál es la terapia más adecuada para cada paciente (Fig. 1).

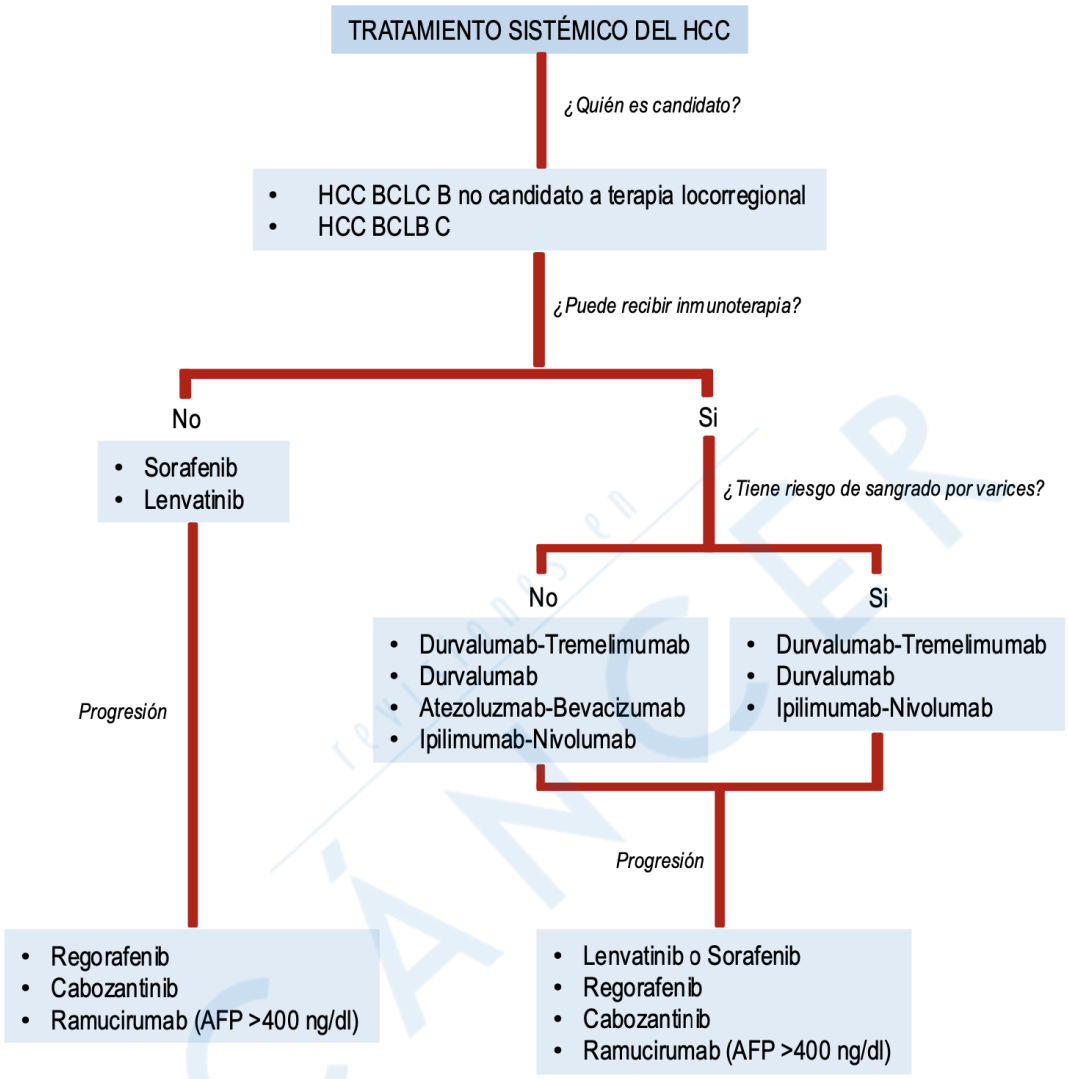

Figura 1. Algoritmo de tratamiento del HCC avanzado con base en las recomendaciones de las guías clínicas ESMO (7), SEOM (8) y EASL (9).

PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO SISTÉMICO

A continuación, se discutirán las diferentes opciones de tratamientos disponibles en la actualidad en primera línea de tratamiento sistémico de CHC (Tabla I).

Sorafenib

El sorafenib es un inhibidor multicinasa. Fue el primer tratamiento sistémico aprobado para el tratamiento del CHC avanzado o no candidato a terapias locorregionales y el primero en demostrar un beneficio en SG en un ensayo controlado con placebo (10).

El estudio de fase III SHARP (11) incluyó a 602 pacientes con CHC BCLC B no candidatos a terapias locorregionales y BCLC C con buena función hepática definida como Child-Pugh clase A. Se asignaron a los pacientes de manera aleatoria a recibir sorafenib (400 mg dos veces al día) o placebo. Los resultados mostraron una mejora significativa en la SG. La mediana de SG fue de 10,7 meses para los pacientes tratados con sorafenib frente a 7,9 meses en aquellos que recibieron placebo (HR: 0,69; IC 95 %, 0,55-0,87). También se objetivó una mejora en la SLP, que fue de 5,5 meses para los pacientes tratados con sorafenib frente a 2,8 meses para los que recibieron placebo (HR: 0,58; IC 95 %, 0,45-0,74), aunque con una TRO de apenas un 2 %. El estudio mostró un aceptable perfil de seguridad del fármaco. Se notificaron como efectos adversos graves más frecuentes la diarrea (8 %) y la eritrodisestesia palmo plantar (8 %). En cuanto a otros efectos adversos relevantes notificados con el uso de sorafenib, destacaron la hipertensión arterial, un aumento de riesgo de sangrado y de cardiopatía isquémica (4,9 % en los pacientes tratados con sorafenib frente a un 1,3 %) en los pacientes tratados con placebo.

Lenvatinib

Lenvatinib es un inhibidor multicinasa de VEGFR1-3, FGFR 1-4, PDGFR alfa, RET y KIT (12). Su eficacia como tratamiento sistémico en primera línea en CHC se evaluó en el estudio REFLECT (13).

El estudio REFLECT es un estudio de fase III, multicéntrico y aleatorizado cuyo objetivo era demostrar la no inferioridad de lenvatinib frente a sorafenib en términos de SG. Este estudio incluyó

a 954 pacientes con CHC BCLC B no candidatos a terapias locorregionales y BCLC C con buena función hepática definida como Child-Pugh clase A. Se excluyeron a todos aquellos pacientes que habían recibido un tratamiento sistémico previo, una ocupación hepática del tumor de más del 50 % y la invasión clara del conducto biliar o de una rama principal de la vena portal en las imágenes. Se asignaron a los pacientes de manera aleatoria a recibir lenvatinib de 12 mg u 8 mg en función del peso corporal o sorafenib (400 mg dos veces al día). El estudio fue positivo en su objetivo principal de no inferioridad frente a sorafenib en términos de SG, alcanzando una mediana de SG de 13,6 meses para los pacientes tratados con lenvatinib frente a 12,3 meses en aquellos pacientes tratados con sorafenib (HR: 0,92; IC 95 %, 0,79-1,10). Además, lenvatinib mostró una mayor SLP respecto a sorafenib: de 7,4 meses frente a 3,7 meses (HR: 0,66; IC 95 %, 0,57-0,77) y una mayor TRO (24 % frente a 9 %). Se notificaron como efectos adversos graves más frecuentes con lenvatinib la hipertensión (23 % frente a 14 %) y la proteinuria (6 % frente a 2 %). Sin embargo, sorafenib presentó un mayor porcentaje de EPP G3/4 (3 frente a 11 %) y de alopecia (3 frente a 25 %) (13).

Atezolizumab-bevacizumab

El atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de la IgG1 anti-PDL1 y bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-VEGF-A. Su eficacia como tratamiento sistémico en primera línea en CHC se evaluó en el estudio IMbrave150 (14).

El estudio IMbrave150 es un ensayo clínico de fase III, multicéntrico y aleatorizado que comparó la combinación de atezolizumab de 1200 mg más bevacizumab de 15 mg/kg cada 3 semanas frente a sorafenib de 400 mg dos veces al día. Este estudio incluyó a 501 pacientes con HCC BCLC B no candidatos a terapias locorregionales y BCLC C con buena función hepática definida como Child-Pugh clase A. Se excluyeron a todos aquellos pacientes que habían recibido un tratamiento sistémico previo, diagnosticados de una enfermedad

autoinmune, que presentasen una coinfección por virus de la hepatitis B y C o que tuviesen varices esofágicas o gástricas no tratadas con signos de sangrado o con alto riesgo de sangrado. El estudio tenía dos objetivos coprimarios: la SG y la SLP, ambos positivos. La combinación de atezolizumab más bevacizumab alcanzó una mediana de SG de 19,2 meses frente a 13,4 meses con sorafenib (HR: 0,66; IC 95 %, 0,52-0,85). La SLP también fue superior en el brazo experimental, con una mediana de SLP de 6,9 meses frente a 4,3 meses con el sorafenib (HR: 0,65; IC 95 %, 0,53-0,81). Además, atezolizumab más bevacizumab mostró una TRO del 30 % (IC 95 %, 25-35) y una duración de la respuesta (DR) de 18,1 meses (IC 95 %, 14,6-NE), datos superiores a los alcanzados con sorafenib, que alcanzó una TRO del 11 % (IC 95 %, 7-17) y un DR de 14,9 meses (IC 95 %, 4,9-17,0). En cuanto a su seguridad, se notificó un porcentaje similar de efectos secundarios de grado 3-4 en ambos grupos (43 % frente al 46 %); los más frecuentes con atezolizumab más bevacizumab fueron la proteinuria (4 % frente a < 1 %) y la hipertensión (12 % frente al 9 %) (14).

Durvalumab-tremelimumab

Durvalumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de la IgG1 anti-PDL1 y tremelimumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 anti-CTLA4. La eficacia de estos fármacos como tratamiento sistémico en primera línea en CHC se evaluó en el estudio HIMALAYA (15).

El estudio HIMALAYA es un ensayo clínico de fase III, multicéntrico y aleatorizado cuyo objetivo principal fue evaluar la superioridad de la combinación de durvalumab de 1500 mg cada 4 semanas con una dosis única de tremelimumab de 300 mg intravenosos (esquema STRIDE) frente a sorafenib de 400 mg dos veces al día. Se evaluó como objetivo secundario la no inferioridad de durvalumab frente a sorafenib en términos de SG. Este estudio incluyó a 1171 pacientes con CHC BCLC B no candidatos a terapias locorregionales y BCLC C con buena función hepática definida como Child-Pugh clase A. Se

excluyeron a todos aquellos pacientes que habían recibido un tratamiento sistémico previo, los diagnosticados de una enfermedad autoinmune, pacientes previamente trasplantados, que presentasen una coinfección por virus de la hepatitis B y C o una ascitis severa que hubiese precisado paracentesis evacuadora en las 6 semanas previas al inicio del tratamiento y aquellos que presentasen una trombosis de la vena porta en las pruebas de imagen anteriores al inicio del tratamiento. El estudio fue positivo para su objetivo principal, alcanzando una mediana de SG de 16,4 meses para el esquema STRIDE frente a 13,8 meses para el de sorafenib (HR: 0,78; IC 95 %, 0,67-0,92). En cuanto a su objetivo secundario, durvalumab no fue inferior a sorafenib, con una mediana de SG de 16,6 meses frente a 13,8 meses para sorafenib (HR: 0,86; IC 95 %, 0,74-1,01) (16). La TRO también fue superior en los pacientes tratados con el esquema STRIDE o durvalumab frente a sorafenib (20,1 % frente a 17 % frente a 5,1 %). Presentaron efectos secundarios graves un 41,2 % de los pacientes tratados con el esquema STRIDE, un 31,7 % de los pacientes tratados con durvalumab y un 29,7 % de los pacientes tratados con sorafenib. Los efectos secundarios graves notificados más frecuentes con la combinación fueron la diarrea (4,4 %) y la alteración del perfil hepático (7,8 %) (15).

Ipilimumab-nivolumab

La eficacia de estos fármacos como tratamiento sistémico en primera línea en CHC se evaluó en el estudio CheckMate 9DW (17).

El estudio CheckMate 9DW es un ensayo clínico de fase III, multicéntrico y aleatorizado cuyo objetivo principal fue la SG de la combinación de 4 ciclos de nivolumab de 1 mg/kg con ipilimumab de 3 mg/kg seguidos de nivolumab de 480 mg cada 4 semanas frente a sorafenib de 800 mg/día o lenvatinib de 8-12 mg/día a elección del investigador. Se excluyeron a todos aquellos pacientes que habían recibido un tratamiento sistémico previo, los diagnosticados de una enfermedad autoinmune, pacientes previamente trasplantados o

aquellos que presentasen una trombosis de la vena porta en las pruebas de imagen antes del inicio del tratamiento. El estudio fue positivo en su objetivo principal, con una mediana de SG de 23,7 meses en el brazo experimental frente a 20,6 meses (HR 0.79; IC 95 % 0.65-0.96). La SLP fue similar en ambos grupos, pero la combinación mostró una mayor TRO de un 36 % para la combinación (IC 95 %, 31-42) frente a 13 % con el tratamiento convencional (IC 95 %, 10-17) (18). En cuanto a su seguridad, el 41 % de los pacientes tratados con ipilimumab + nivolumab presentó un efecto secundario de grado 3-4 frente al 42 % de los pacientes en la rama control.

Tabla I. Resumen de tratamientos de primera línea de CHC

	SHARP	REFLECT	IMbrave150	HIMALAYA	CheckMate 9DW
Diseño del estudio	Estudio Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	Estudio Fase III, multicéntrico, aleatorizado, no inferioridad	Estudio Fase III, multicéntrico, aleatorizado	Estudio Fase III, multicéntrico, aleatorizado	Estudio Fase III, multicéntrico, aleatorizado
Brazo experimental y brazo control	Sorafenib 800 mg/día vs Placebo	Lenvatinib 8-12 mg/día vs Sorafenib 800mg/día	Atezolizumab 1200 mg + Bevacizumab 15 mg/kg iv c/3 semanas vs Sorafenib 800 mg/día	Durvalumab 1500 mg cada 4 semanas + dosis única de tremelimumab 300 mg iv (STRIDE) vs vs Sorafenib 800 mg/día	4Nivolumab 1mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg x 4 ciclos seguido de Nivolumab 480 mg cada 4 semanas vs sorafenib 800 mg/día o Lenvatinib 8-12 mg/día
Criterios de inclusión	• HCC BCLC B-C no candidato a terapias locorregionales • Child Pugh A • ECOG 0-2	• HCC BCLC B-C no candidato a terapias locorregionales • Child Pugh A • ECOG 0-1	• HCC BCLC B-C no candidato a terapias locorregionales • Child Pugh A • ECOG 0-1	• HCC BCLC B-C no candidato a terapias locorregionales • Child Pugh A • ECOG 0-1	• HCC BCLC B-C no candidato a terapias locorregionales • Child Pugh A • ECOG 0-1
Criterios de exclusión	• Tratamiento sistémico previo	• Tratamiento sistémico previo • Ocupación hepática de > 50 % • Invasión clara del conducto biliar • Invasión de una rama principal de la vena porta	• Tratamiento sistémico previo • Enfermedad autoinmune • Coinfección VHB y VHC • Varices esofágicas y gástricas no tratadas • Trasplante alogénico o de órgano sólido	• Tratamiento sistémico previo • Enfermedad autoinmune • Coinfección VHB y VHC • Trormbosis de la vena porta • Ascitis severa • Trasplante alogénico o de órgano sólido	• Tratamiento sistémico previo • Enfermedad autoinmune • Trormbosis de la vena porta • Trasplante alogénico o de órgano sólido
mSG (meses)	10,7 vs 7,9	13,6 vs 12,3	19,2 vs 13,4	16,4 vs 13,8	23,7 vs 20,6
mSLP (meses)	5,5 vs 2,8	7,4 vs 3,7	6,9 vs 4,3	3,8 vs 4,1	7,5 vs 7,5
TRO (%)	2 vs1	23 vs 9	30 vs 11	20 vs 5	36 vs 13
TCE (%)	43 vs 32	73 vs 59	74 vs 55	60 vs 61	68 vs 75
Efectos adversos grado 3-4 (%)	Diarrea: 8 vs 2 EPP: 8 vs <1	Hipertensión: 23 vs 14 Pérdida de peso: 8 vs 3% EPP: 3 vs 11 Proteinuria 6 vs 2	Hipertensión: 12 vs 9 Proteinuria 4 vs 1	Diarrea 4,4 vs 4,3 Aumento de transaminasas: 7,8% vs 5,1 %	Aumento de transaminasas: 11 vs 3
Otros efectos adversos relevantes	Aumento de riesgo de: • Hemorragia • Cardiopatía isquémica • HTA • Perforación intestinal.	Aumento de riesgo de: • Hipotiroidismo • Diarrea	Aumento de riesgo de: • Sangrado • Perforación • Trombosis		

mSG: mediana de supervivencia global; mSLP: mediana de supervivencia libre de progresión; TRO: tasa de respuestas objetivas; TCE: tasa de control de enfermedad.

SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO SISTÉMICO

Solo un 20-40 % de los pacientes diagnosticados de un CHC avanzado reciben una segunda línea de tratamiento (10). Actualmente disponemos de tres fármacos que han demostrado ser eficaces más allá de la primera línea de tratamiento: regorafenib (19), cabozantinib (20) y ramucirumab (22) (Tabla II).

Regorafenib

El regorafenib es un inhibidor multicinasa que actúa a nivel de múltiples vías de señalización implicadas en fenómenos de angiogénesis, diseminación tumoral e inmunidad tumoral. La eficacia de regorafenib como tratamiento sistémico en segunda línea en HCC se evaluó en el estudio RESORCE (19).

El estudio RESORCE es un ensayo clínico de fase III, multicéntrico y aleatorizado en el que se incluyeron 573 pacientes con diagnóstico de HCC avanzado previamente tratados con sorafenib y con función hepática Child-Pugh A. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes intolerantes a sorafenib, trasplantados o con ascitis severa que hubiesen requerido paracentesis para su control. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir regorafenib de 160 mg diarios durante 21 días cada 28 días o placebo. El estudio fue positivo para su objetivo principal, que fue la SG. Regorafenib mostró un beneficio significativo en la SG de 10,6 meses frente a 7,8 meses en el grupo del placebo (HR: 0,63; IC 95 %, 0,50-0,79) y en la SLP, que fue de 3,1 meses frente a 1,5 meses (HR: 0,46; IC 95 %, 0,37-0,56). Además, regorafenib alcanzó una mayor TRO y de control de la enfermedad respecto al placebo: 11 % frente a 4 % ($p = 0{,}0047$) y 65 % frente a un 36 % ($p < 0{,}0001$), respectivamente. Los efectos adversos más frecuentes de grado 3-4 fueron: hipertensión (15 %), EPP (13 %), astenia (9 %) y diarrea (3 %).

Cabozantinib

El cabozantinib es un inhibidor tirosina-cinasa que actúa sobre múltiples dianas, como VEGFR1-3, MET o AXL. Este fármaco demostró eficacia en segunda y tercera línea de tratamiento de CHC en el ensayo CELESTIAL (20).

El estudio CELESTIAL es un ensayo clínico de fase III, multicéntrico y aleatorizado en el que se incluyeron 707 pacientes con CHC avanzado y cirrosis Child-Pugh A que habían presentado progresión a una o dos líneas de tratamiento previo, incluyendo sorafenib. Se aleatorizó a los pacientes a recibir cabozantinib de 60 mg/día o placebo. El estudio fue positivo en su objetivo principal, que fue la SG. Los pacientes tratados con cabozantinib alcanzaron una mediana de SG de 10,2 meses frente a 8 meses en los pacientes tratados con placebo (HR 0,76; IC 95 %, 0,63- 0,92); fue mayor el beneficio en aquellos pacientes tratados en segunda línea comparado con la tercera línea, en la que el beneficio de sorafenib fue de 11,3 meses frente a 7,2 meses en el grupo que recibió placebo (HR: 0,70; IC 95 %, 0,55-0,88) (21). Los efectos adversos de grado 3-4 más comunes fueron la EPP (17 %), la hipertensión (16 %), el aumento de AST (12 %), la astenia (10 %) y la diarrea (10 %) (20).

Ramucirumab

El ramucirumab es un anticuerpo humano IgG1 que se une específicamente a VEGFR-2. La eficacia de ramucirumab como tratamiento sistémico de segunda línea en CHC se evaluó en el estudio REACH-2 (22).

El estudio REACH -2 es un ensayo de fase III, doble ciego y aleatorizado que evaluó la eficacia de ramucirumab comparado con placebo en pacientes con diagnóstico de CHC avanzado y cirrosis Child-Pugh A que habían progresado o eran intolerantes a sorafenib y que tenían una AFP con niveles iguales o superiores a 400 ng/dl. Se incluyeron 292 pacientes que se aleatorizaron a recibir ramucirumab

de 8 mg/kg cada 2 semanas o placebo. El objetivo principal del estudio fue la supervivencia global. Los pacientes tratados con ramucirumab alcanzaron una mediana de SG de 8,5 meses frente a 7,3 meses en los pacientes tratados con placebo (HR: 0,71; IC 95 %, 0,53-0,94). Ramucirumab también fue superior a placebo en SLP, con medianas de 2,8 meses frente a 1,6 meses (HR: 0,45; IC 95 %, 0,33-0,60). El efecto adverso de grado 3-4 más común relacionado con el tratamiento experimental fue la hipertensión (8 %).

Tabla II. Resumen de tratamientos de segunda línea de CHC

	RESORCE	CELESTIAL	REACH-2
Diseño del estudio	Estudio Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. 2ª línea	Estudio Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. 2ª y 3ª línea	Estudio Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. 2ª línea
Brazo experimental y brazo control	Regorafenib 160 mg durante 21 días cada 28 días vs Placebo	Cabozantinib 60 mg/día vs Placebo	Ramucirumab 8 mg/kg cada 2 semanas vs Placebo
Criterios de inclusión	• HCC BCLC B-C no candidato a terapias locorregionales • Child Pugh A • ECOG 0-1 • Progresión a Sorafenib	• HCC BCLC B-C en progresión a 1 o 2 líneas de tratamiento • Haber recibido Sorafenib • Child Pugh A • ECOG 0-1	• HCC BCLC B-C en progresión o intolerancia a Sorafenib • Child Pugh A • ECOG 0-1 • AFP > 400 ng/ml
Criterios de exclusión	• Intolerancia a Sorafenib • Trasplante hepático • Ascitis severa • Varices esofágicas no tratadas	• Trasplante hepático • Carcinoma fibrolamelar • Varices esofágicas no tratadas	• Trasplante hepático • Carcinoma fibrolamelar • Varices esofágicas no tratadas
mSG (meses)	10,6 vs 7,8	10,2 vs 8	8,5 vs 7,3
mSLP (meses)	3,1vs 1,5	5,2 vs 1,9	2,8 vs 1,6
TRO (%)	11 vs 4	4 vs 1	5 vs 1
TCE (%)	65 vs 36	64 vs 33	60 vs 39
Efectos adversos grado 3-4 (%)	Hipertensión: 15 vs EPP: 13 vs 1 Astenia: 9 vs 5 Diarrea: 3 vs 0	EPP: 17 vs 0 Hipertensión: 16 vs 2 Astenia: 10 vs 4 Diarrea: 10 vs 2	Hipertensión: 8 vs 2
Otros efectos adversos relevantes	Aumento de riesgo de: • Hemorragia • Cardiopatía isquémica • Perforación intestinal.	Aumento de riesgo de: • Proteinuria • Hemorragia • Perforación intestinal.	Aumento de riesgo de: • Proteinuria • Hemorragia

mSG: mediana de supervivencia global; mSLP: mediana de supervivencia libre de progresión; TRO: tasa de respuestas objetivas; TCE: tasa de control de enfermedad.

SUBGRUPOS ESPECÍFICOS

Trasplante hepático

El trasplante hepático supone una opción curativa en el CHC localizado. Sin embargo, la recidiva suele ocurrir en el 10-16 % de los pacientes; las recaídas más frecuentes son las localizadas a nivel pulmonar (43 %) (23).

En este contexto, el empleo de inmunoterapia se ha asociado, en series de casos pequeñas, a tasas de rechazo de órganos trasplantados del 41 % (11/23 renales, 4/11 hepáticos y 1/5 cardíacos), con una tasa de pérdida del injerto del 81 % (24). Todo ello convierte el antecedente de un trasplante, ya sea alogénico o de órgano sólido, en un criterio de exclusión de los ensayos que incluyan un tratamiento con inmunoterapia (14,16,17).

En la actualidad, las guías clínicas recomiendan el uso de sorafenib o lenvatinib en primera línea en pacientes con CHC tras un trasplante (11). Tenemos evidencia disponible del empleo de sorafenib en pacientes con CHC postrasplante con base en 2 estudios que reportan una mediana de SG en torno a los 12 meses (rango: 1,45-20,1 meses) (25,26). Además, un estudio multicéntrico retrospectivo demostró la seguridad de regorafenib como tratamiento de segunda línea en pacientes con recurrencia de carcinoma hepatocelular tras un trasplante hepático ortotópico (OLT) que toleraron previamente sorafenib, lo que respalda el enfoque terapéutico secuencial (27).

Enfermedades autoinmunes

Estudios han mostrado un riesgo significativamente mayor de eventos adversos relacionados con la inmunidad (irAE) en pacientes con enfermedades autoinmunes de base, con tasas de exacerbación y/o irAE que alcanzan el 75 %. Por ello, los inhibidores de tirosina-cinasa (ITK) se posicionan como una opción viable en este contexto (28).

CONCLUSIONES

En la última década ha habido un gran desarrollo de tratamientos para el abordaje del CHC. A pesar de ello, el abordaje de estos pacientes sigue siendo complejo por las comorbilidades que

habitualmente acompañan al diagnóstico de los pacientes con un CHC avanzado, como la presencia de varices esofagogástricas o el antecedente de un trasplante hepático previo.

En el abordaje de la enfermedad localizada tras un tratamiento radical ningún tratamiento sistémico ha demostrado beneficio (3,4). Sin embargo, los estudios LEAP-012 y EMERALD-1 sugieren que la combinación de lenvatinib, pembrolizumab o durvalumab, bevacizumab y TACE podrían establecer un nuevo estándar para pacientes con CHC en estadio intermedio, mejorando la supervivencia libre de progresión y posiblemente la supervivencia global, aunque los datos aún son inmaduros (5,6).

En cuanto a la primera línea de tratamiento de CHC avanzado, la inmunoterapia se posiciona como el tratamiento de elección según los datos notificados en los ensayos clínicos HIMALAYA (14), IMbrave150 (15) o CheckMate 9DW (17), en los que se alcanzan por primera vez medianas de SG por encima de los 16 meses. A pesar de ello, los ITK siguen teniendo un papel fundamental en aquellos pacientes que presenten contraindicación para recibir estos tratamientos, como la presencia de una enfermedad autoinmune o el antecedente de un trasplante hepático.

En la segunda línea, las opciones son más escasas, pero tanto regorafenib (19), como cabozantinib (20) o ramucirumab (22) han demostrado ser opciones eficaces en población seleccionada, con beneficio tanto en SG como en TRO.

Finalmente debemos considerar subgrupos específicos de pacientes. Tanto en pacientes postrasplante como en aquellos con enfermedades autoinmunes relevantes, los TKI representan una alternativa viable y segura (10,28).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.

2. Cappuyns S, Virginia C, Yarchoan M, et al. Critical appraisal of guideline recommendations on systemic therapies for advanced hepatocellular carcinoma. JAMA Oncol 2024;10(3):395-404. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.2677
3. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol 2015 Oct;16(13):1344-54.
4. Hack SP, Spahn J, Chen M, et al. IMbrave 050: a Phase III trial of atezolizumab plus bevacizumab in high-risk hepatocellular carcinoma after curative resection or ablation. Future Oncol 2020;16(15):975-89. DOI: 10.2217/fon-2020-0162. Epub 2020 Apr 30. Erratum in: Future Oncol 2020;16(29):2371.
5. Kudo M, Ren Z, Guo Y, et al. Transarterial chemoembolisation combined with lenvatinib plus pembrolizumab versus dual placebo for unresectable, non-metastatic hepatocellular carcinoma (LEAP-012): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet 2025;405(10474):203-15.
6. Sangro B, Kudo M, Erinjeri JP, et al. Durvalumab with or without bevacizumab with transarterial chemoembolisation in hepatocellular carcinoma (EMERALD-1): a multiregional, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 2025;405(10474):216-32.
7. Vogel A, Chan SL, Dawson LA, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2025:S0923-7534(25)00073-0.
8. López CL, Calvo M, Cámara JC, et al. SEOM-GEMCAD-TTD clinical guidelines for the management of hepatocarcinoma patients (2023). Clin Transl Oncol 2024;26(11):2800-11.
9. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2025;82(2):315-74.

10. Nagalapuram V, Popuri N, Nipp RD, et al. Management of Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Review and Practical Guide. JCO Oncol Pract 2025; OP2400872. DOI: 10.1200/OP-24-00872
11. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008;359(4):378-90.
12. Al-Salama ZT, Syed YY, Scott LJ. Lenvatinib: A Review in Hepatocellular Carcinoma. Drugs 2019;79(6):665-74.
13. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2018;391(10126):1163-73.
14. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2020;382(20):1894-905.
15. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NEJM Evid 2022;1(8):EVIDoa2100070.
16. Sangro B, Chan SL, Kelley RK, et al. Four-year overall survival update from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. Ann Oncol 2024;35(5):448-57.
17. Thomas Yau, Thomas Decaens, Bruno Sangro, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs lenvatinib (LEN) or sorafenib (SOR) as first-line (1L) therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): CheckMate 9DW expanded analyses. J Clin Oncol 2025;43:(Suppl.4):520-520.
18. Kudo M. Nivolumab plus Ipilimumab: A Novel First-Line Combination Immunotherapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Liver Cancer 2024;13(5):459-67.
19. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib

treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017;389(10064):56-66. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9. Epub 2016 Dec 6. Erratum in: Lancet. 2017;389(10064):36.

20. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2018;379(1):54-63.
21. Kelley RK, Ryoo BY, Merle P, et al. Second-line cabozantinib after sorafenib treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a subgroup analysis of the phase 3 CELESTIAL trial. ESMO Open 2020;5(4):e000714.
22. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20(2):282-96.
23. Sapisochin G, Goldaracena N, Astete S, et al. Benefit of Treating Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Liver Transplantation and Analysis of Prognostic Factors for Survival in a Large Euro-American Series. Ann Surg Oncol 2015;22(7):2286-94.
24. Abdel-Wahab N, Safa H, Abudayyeh A, et al. Checkpoint inhibitor therapy for cancer in solid organ transplantation recipients: an institutional experience and a systematic review of the literature. J Immunother Cancer 2019;7(1):106.
25. Weinmann A, Niederle IM, Koch S, et al. Sorafenib for recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. Dig Liver Dis 2012;44(5):432-7.
26. Mancuso A, Mazzola A, Cabibbo G, et al. Survival of patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis 2015;47(4):324-30.

27. Iavarone M, Invernizzi F, Czauderna C, et al. Preliminary experience on safety of regorafenib after sorafenib failure in recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. Am J Transplant 2019;19(11):3176-84.
28. Abdel-Wahab N, Shah M, López-Olivo MA, et al. Use of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Patients With Cancer and Preexisting Autoimmune Disease. Ann Intern Med 2018;169(2):133-4.