ISSN: 0213-8573
Revisiones en Cáncer
Copyright © 2025 Arán Ediciones, s. l.

# Presente y futuro de la terapia sistémica para las etapas tempranas e intermedias del carcinoma hepatocelular

*Present and future of systemic therapy for early and intermediate stages of hepatocellular carcinoma*

Juan José Urquijo Ponce, Carlos Alventosa-Mateu

*Sección de Hepatología. Servicio de Patología Digestiva. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. València*

## Resumen

Los pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) que pueden beneficiarse de un tratamiento curativo (habitualmente, resección quirúrgica) presentan una supervivencia limitada debido a la elevada tasa de recurrencia tumoral posquirúrgica. La aparición de nuevas opciones terapéuticas dentro del tratamiento sistémico, con beneficios favorables en incremento de supervivencia en estadios avanzados del CHC, ha condicionado que se plantee su uso tanto en el estadio precoz del CHC como en los pacientes del estadio intermedio, que son inicialmente candidatos a tratamiento curativo, o como *downstaging* para lograr este objetivo. En este artículo realizamos una revisión de la evidencia de los resultados del tratamiento sistémico en este contexto, analizamos el impacto actual de esta estrategia terapéutica y valoramos su potencial papel en el presente y en el futuro de los pacientes con CHC en estadios precoz e intermedio.

**Palabras clave:**
Carcinoma hepatocelular.
Tratamiento sistémico.
Neoadyuvancia.

## Abstract

Patients with hepatocellular carcinoma (HCC) who may benefit from curative treatments, typically surgical resection, experience overall survival that is significantly limited by the high rate of post-surgical tumor recurrence. The introduction of new therapeutic options in systemic treatment, which have shown favorable results in extending survival in advanced stages of HCC, has prompted consideration of their use in the early stages of HCC. Additionally, these therapies are being evaluated as downstaging strategies in intermediate-stage patients who are initially candidates for curative treatment. In this article, we systematically review the evidence for systemic treatment outcomes in these contexts, analyze the current impact of these therapeutic strategies, and assess their potential roles in the present and future management of patients with early and intermediate-stage HCC.

**Keywords:**
Hepatocellular carcinoma.
Systemic treatment.
Neoadjuvant therapy.

*Conflicto de intereses: Juan José Urquijo Ponce ha sido consultor y ponente para Bayer, Roche y AstraZeneca. Carlos Alventosa-Mateu no presenta 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.*

Urquijo Ponce JJ, Alventosa-Mateu C. Presente y futuro de la terapia sistémica para las etapas tempranas e intermedias del carcinoma hepatocelular. Rev Cáncer 2025;39(3):166-177

DOI: 10.20960/revcancer.00104

Correspondencia:
Carlos Alventosa-Mateu. Sección de Hepatología. Servicio de Patología Digestiva. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Avda. Tres Cruces, 2. 46014. València
e-mail: almacar84@hotmail.com

©Copyright 2025 Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) representa el 75-85 % de las neoplasias primarias hepáticas, que ocupan la sexta posición en la prevalencia global de cáncer y la tercera en mortalidad relacionada con cáncer (1). Esta alta mortalidad se debe a varios factores. Por una parte, el CHC asienta habitualmente sobre una hepatopatía crónica avanzada con disfunción hepática e hipertensión portal. Además, la enfermedad hepática esteatósica asociada al metabolismo, que es uno de sus principales factores etiológicos, presenta una incidencia al alza en los países occidentales y propicia un curso más desfavorable del CHC (2). Por otra parte, el CHC es una entidad frecuentemente asintomática en sus estadios iniciales y, pese a los programas ecográficos de cribado, la proporción de pacientes diagnosticados en estadios precoces en Europa es del 25-50 % (3). Finalmente, se trata de un tumor biológicamente agresivo, con una alta capacidad de desarrollar invasión vascular y diseminación metastásica, incluso en estadios tempranos, asociando recurrencia temprana y progresión de la enfermedad (4).

La mediana de supervivencia global (mSG) del paciente con CHC, de acuerdo con el Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) (5), depende de la carga tumoral, de la función hepática y del estado físico del paciente. En la etapa temprana o en el estadio precoz de la enfermedad la mSG es > 60 meses y el tratamiento tiene una intención curativa a través de la resección quirúrgica y del tratamiento ablativo local, con el trasplante hepático como alternativa si estos no son factibles (5-8). Esta mSG está limitada debido a una tasa de recurrencia tumoral postratamiento de hasta el 70 % a los 5 años (9,10). Esta recurrencia es habitualmente precoz (< 12 meses postratamiento) debido a micrometástasis hepáticas. Los factores de riesgo de recurrencia precoz son el tamaño y el número de lesiones, el grado de diferenciación tumoral, la invasión vascular y la elevación de alfafetoproteína (11). Sin embargo, la recurrencia también puede ser tardía (> 12 meses postratamiento) debido a tumores *de novo* asociados con la propia enfermedad hepática de base y sus factores de riesgo de recurrencia son la edad, el sexo y la etiología de la hepatopatía (12). En el estadio intermedio, la mSG es de 25-30 meses e incluye pacientes con tumores irresecables o no subsidiarios a terapias con intención curativa (5). Sin embargo, existen subgrupos de pacientes que pueden beneficiarse de un *downstaging* mediante tratamiento locorregional, principalmente con quimioembolización transarterial (QETA), para reducir carga tumoral y pasar a estadios precoces, con el consiguiente aumento en la mSG (5,13,14).

Finalmente, los pacientes del estadio avanzado, que no son candidatos a los tratamientos anteriores, pero con función hepática preservada y buena calidad de vida, son subsidiarios a tratamiento sistémico, con una mSG > 12 meses, y cuyo objetivo no es curativo, sino prolongar la supervivencia (5). Aunque esta mSG sea muy limitada, se ha visto incrementada en los últimos años a raíz de la aparición de nuevos tratamientos sistémicos aprobados para primera línea tras haber mostrado en ensayos clínicos (EC) un incremento significativo de mSG, especialmente la inmunoterapia con los inhibidores de los puntos de control (o *checkpoint* inmune [ICI]). Estos fármacos consiguen una eliminación tumoral selectiva a través de la estimulación del sistema inmune (15,16).

Actualmente, las principales sociedades científicas mantienen el tratamiento sistémico limitado al CHC en estadio avanzado y, en primera línea, recomiendan la combinación de atezolizumab + bevacizumab o durvalumab + tremelimumab, además de monoterapia con sorafenib, lenvatinib o durvalumab cuando el paciente no es candidato a las opciones anteriores (5,7,8). Sin embargo, la European Society for Medical Oncology (ESMO) (6) incluye en primera línea la combinación camrelizumab + rivoceranib y tislelizumab en monoterapia.

Los resultados favorables del tratamiento sistémico en el CHC en estadio avanzado, junto con la limitación de la mSG en sus estadios precoces e intermedio debido a la alta tasa de recurrencia tumoral postratamiento, han llevado a considerar la incorporación del tratamiento sistémico al tratamiento con intención curativa estándar en estos estadios más precoces. El objetivo de esta estrategia es prolongar la supervivencia libre de progresión (SLP) y la mSG mediante enfoques de neoadyuvancia, adyuvancia o (neo) adyuvancia (ambas a la vez). Este potencial efecto beneficioso se ha observado en otros tumores sólidos, como el de mama, el melanoma o el de pulmón. Actualmente la neoadyuvancia con ICI, está aprobada para pulmón no microcítico y mama triple negativa (17-19).

## RESULTADOS DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO EN ESTADIOS PRECOCES E INTERMEDIOS

Los efectos del tratamiento sistémico en los estadios precoces e intermedio del CHC se han evaluado en los últimos años (20-24). En ellos la respuesta al tratamiento se evalúa histológicamente mediante la respuesta patológica (RP), que es la fracción de tumor residual no viable tras el tratamiento sistémico, o radiológicamente según los criterios *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) o sus versiones RECIST v1.1 y mRECIST. A continuación, exponemos los resultados más relevantes de los principales estudios publicados. Además, la figura 1 expone los principales grupos farmacológicos empleados y sus asociaciones, la figura 2 representa las situaciones clínicas en las que se han empleado y la tabla I incluye otros EC actualmente en curso.

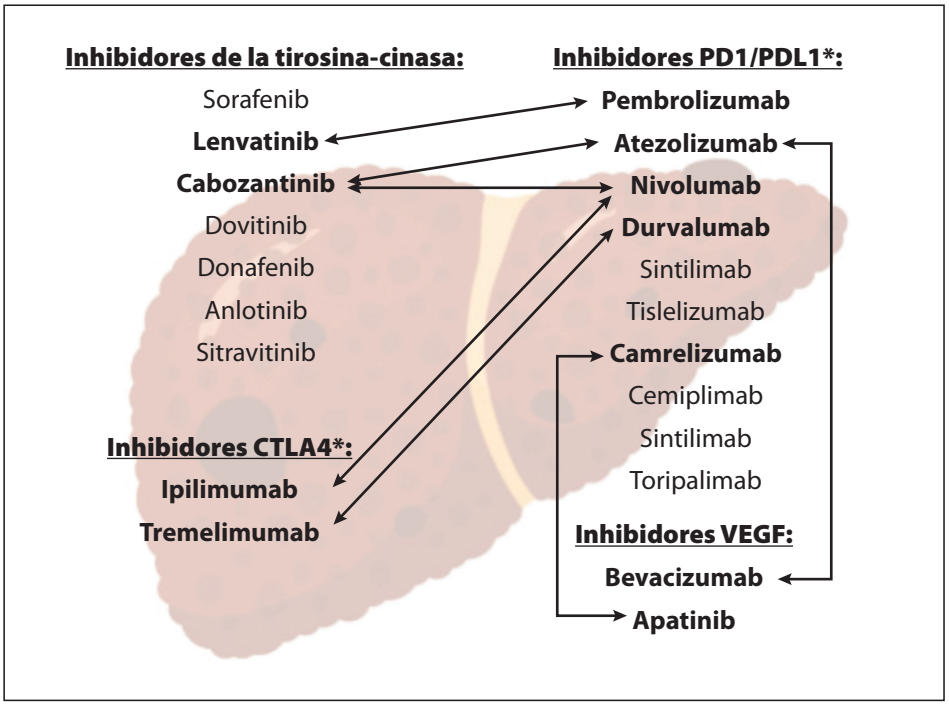


*Fig. 1. Arsenal farmacológico utilizado en los estudios, según su mecanismo de acción, así como las principales combinaciones entre ellos. *Inmunoterapia. PD1:* programmed cell death protein 1. *PDL1:* programmed death-ligand 1. *CTLA4:* cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4. *VEGF:* vascular endothelial growth factor.

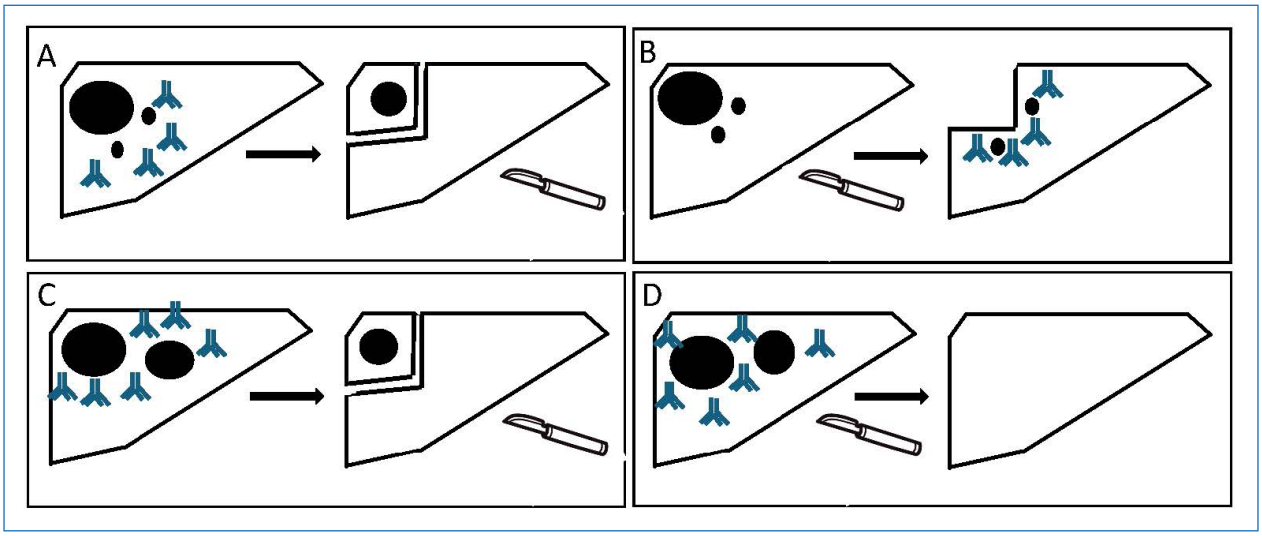


*Fig. 2. Representación de los contextos clínicos en los que se ha valorado el tratamiento sistémico en los estadios precoces e intermedios del carcinoma hepatocelular (CHC). A: neoadyuvancia en CHC estadio precoz con alto riesgo de recurrencia (representado con tumor primario con dos micrometástasis), observando reducción del tamaño tumoral y desaparición de las micrometástasis antes de la resección. B: adyuvancia en CHC estadio precoz con alto riesgo de recurrencia, donde el tratamiento sistémico elimina las micrometástasis después de realizada la resección del tumor principal. C:* downstaging *en CHC estadio intermedio no resecable, donde tras el tratamiento sistémico se observa reducción de la carga tumoral haciendo viable una resección. D: neoadyuvancia en paciente con CHC estadio intermedio con posterior trasplante hepático, disminuyendo el riesgo de recurrencia tumoral en el injerto.*

## Neoadyuvancia previa a resección / ablación local

– EC *fase Ib con cabozantinib + nivolumab* (25). Quince pacientes con CHC localmente avanzado no candidatos a resección recibieron adyuvancia con estos fármacos y 12 (80 %) fueron posteriormente sometidos a resección, todos con márgenes de resección libres. En 5 de estos pacientes la pieza quirúrgica mostró RP > 90 %. Los efectos adversos de grado 3 se presentaron en el 13 %.

– *Serie de casos con inhibidor PD1 (nivolumab, camrelizumab, pembrolizumab o sintilimab) + lenvatinib o apatinib* (26). Un total de 63 con CHC inicialmente irresecable recibieron tratamiento combinado con estos fármacos en neoadyuvancia. Únicamente el 15,9 % (10/63) pudo ser sometido

**Tabla I.** Principales características de los ensayos clínicos en curso (disponibles en https://clinicaltrials.gov) sobre el uso del tratamiento sistémico en los estadios precoces e intermedios del carcinoma hepatocelular (CHC)

| Número de ensayo clínico | Fase | Tratamiento | Contexto clínico | Pacientes incluidos |
|---|---|---|---|---|
| NCT03510871 | II | Nivolumab + ipilimumab | Neoadyuvancia quirúrgica | CHC potencialmente resecable |
| NCT04850040 | II | Camrelizumab + apatinib + oxaliplatino | Neoadyuvancia quirúrgica | CHC potencialmente resecable |
| NCT03578874 | II | Sorafenib + capecitabine + oxaliplatino | Neoadyuvancia quirúrgica | CHC unilobar no resecable |
| NCT01507064 | II | Sorafenib + ablación láser frente a ablación láser | Neoadyuvancia quirúrgica | CHC no resecable con tumor único > 4 cm |
| NCT04857684 | I | Atezolizumab + bevacizumab + radioterapia | Neoadyuvancia quirúrgica | CHC resecable |
| NCT04721132 | II | Atezolizumab + bevacizumab | Neoadyuvancia quirúrgica | CHC resecable |
| NCT03847428 | III | Durvalumab + bevacizumab | Adyuvancia posquirúrgica | CHC con resección/ ablación local |
| NCT03383458 | III | Nivolumab | Adyuvancia posquirúrgica | CHC con resección/ ablación local |
| NCT03867084 | III | Pembrolizumab | Adyuvancia posquirúrgica | CHC con resección/ ablación local |
| NCT04639180 | III | Camrelizumab + apatinib | Adyuvancia posquirúrgica | CHC con resección/ ablación local |
| NCT05367687 | II | Camrelizumab + apatinib frente a camrelizumab | Adyuvancia posquirúrgica | CHC con resección/ ablación local |
| NCT05545124 | II | Donafenib + tislelizumab | Adyuvancia posquirúrgica | CHC resecable |
| NCT03867084 | III | Pembrolizumab | Adyuvancia posquirúrgica | CHC con resección/ ablación local |
| NCT03847428 | III | Durvalumab + bevacizumab | Adyuvancia posquirúrgica | CHC resecable |
| NCT03859128 | II-III | Toripalimab | Adyuvancia posquirúrgica | CHC resecable |
| NCT0544086 | II | Tremelimumab neodyuvancia + durvalumab Ad | Neoadyuvancia más adyuvancia quirúrgica | CHC resecable |
| NCT03630640 | II | Nivolumab neoadyuvancia + nivolumab Ad | Neoadyuvancia más adyuvancia quirúrgica | CHC resecable |
| NCT04727307 | II | Atezolizumab neoadyuvancia + atezolizumab/bevacizumab adyuvancia | Neoadyuvancia más adyuvancia quirúrgica | CHC con ablación local |
| NCT04834986 | II | Tislelizumab neoadyuvancia + tislelizumab neoadyuvancia + lenvatinib (neo)adyuvancia | Neoadyuvancia más adyuvancia quirúrgica | CHC resecable |

*(Continúa en la página siguiente)*

**Tabla I (cont.).** Principales características de los ensayos clínicos en curso (disponibles en https://clinicaltrials.gov) sobre el uso del tratamiento sistémico en los estadios precoces e intermedios del carcinoma hepatocelular (CHC)

| Número de ensayo clínico | Fase | Tratamiento | Contexto clínico | Pacientes incluidos |
|---|---|---|---|---|
| NCT04658147 | I | Nivolumab frente a nivolumab + relatlimab | Neoadyuvancia más adyuvancia quirúrgica | CHC resecable |
| NCT05185739 | II | Pembrolizumab (Neo)adyuvancia + lenvatinib adyuvancia | Neoadyuvancia más adyuvancia quirúrgica | CHC resecable |
| NCT03867370 | Ib/II | Toripalimab + lenvatinib | Neoadyuvancia más adyuvancia quirúrgica | CHC resecable |
| NCT04954339 | II | Atezolizumab+ bevacizumab | Neoadyuvancia más adyuvancia quirúrgica | CHC resecable |
| NCT04521153 | II | Camrelizumab (Neo)adyuvancia + TACE + camrelizumab adyuvancia + apatinib Ad | Neoadyuvancia más adyuvancia quirúrgica | CHC resecable |
| NCT047126430 | III | Atezolizumab + bevacizumab | Neoadyuvancia con QETA | CHC irresecable |
| NCT04035876 | NC | Camrelizumab + apatinib | Downstaging para trasplante | CHC irresecable |

*QETA: quimioembolización transarterial.*

a cirugía, pero la pieza quirúrgica mostró RP parcial en 6 pacientes y completa en otros 4.

- *Estudio piloto con inhibidor PD1 (pembrolizumab, toripalimab o sintilimab) + lenvatinib o apatinib* (27). En una muestra de 10 pacientes *Child-Pugh* A con CHC irresecable, tras recibir tratamiento, un 80 % pudo ser sometido a resección quirúrgica. La RP fue parcial en el 70 % y completa en el 30 %. Por último, la tasa de SLP posquirúrgica fue del 75 % a los 12 meses.
- *EC fase Ib con nivolumab + ipilimumab* (28). En CHC con criterios de resecabilidad se realizó neoadyuvancia y tras la resección se dispuso de tejido hepático disponible para análisis histológico en 9 pacientes. Se obtuvo RP parcial (> 70 %) en el 78 % y completa en el 22 %. El seguimiento posquirúrgico a 6 meses mostró una SLP en el 92 %.
- *EC fase II con dovitinib* (29). En este estudio 24 pacientes con CHC en estadio precoz e intermedio recibieron neoadyuvancia con dovitinib seguido de tratamiento ablativo, resección quirúrgica, QETA o radioembolización, a criterio del facultativo. Tras la neoadyuvancia, la tasa de respuesta radiológica parcial o completa (según mRECIST) fue del 70 % (7/10) en estadio precoz y del 22 % (2/9) en el estadio intermedio, mientras que el resto de los pacientes mostró estabilidad radiológica. Además, 7 pacientes pudieron ser rescatados para trasplante hepático tras la neoadyuvancia.
- *EC de fase II con sorafenib* (30). Fueron incluidos 19 pacientes con CHC resecable, con una respuesta radiológica según mRECIST en el 32 % y sin apreciar ningún caso de progresión radiológica. Tras la resección quirúrgica se apreciaron márgenes quirúrgicos libres de enfermedad en el 88 % y MP ≥ 50 % en el 24 % de los pacientes.
- *EC de fase II con tislelizumab + lenvatinib* (31). Doce pacientes con CHC resecable con alto riesgo de recurrencia recibieron tratamiento quirúrgico tras neoadyuvancia. El 8,3 % (1/12) mostró RP parcial, mientras que el 91,7 % (11/12) no presentó cambios. El tiempo promedio desde el inicio de la terapia neoadyuvante hasta la cirugía fue de 40,4 días.
- *EC de fase II con cemiplimab* (32). Veinte pacientes con CHC resecable recibieron neoadyuvancia (2 ciclos separados 3 semanas) seguido de resección. Tras la neoadyuvancia el 20 % (4/20) presentó RP > 70 % y el 15 % (3/20) una RP > 50 %. Los efectos adversos de grado 3 se presentaron en el 33 %, sin casos de grado 4-5. Además, se apreció que la infiltración inmune en muestras tumorales previas al tratamiento era mayor en los pacientes que alcanzaron altos porcentajes de RP.

## Adyuvancia tras resección / ablación local

- *EC fase III atezolizumab + bevacizumab (IMbrave050)* (33). Único EC randomizado hasta la fecha

que ha resultado positivo para aumento de SLP. 668 pacientes con CHC resecable con alto riesgo de recidiva fueron tratados mediante resección o ablación. Posteriormente se aleatorizaron a adyuvancia de 12 meses (*n* = 334) frente a seguimiento activo (*n* = 334). A 17,4 meses de seguimiento la mediana de SLP (objetivo primario) no se alcanzó en ningún grupo, pero fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento (HR 0,72; IC 95 %, 0,56-0,93; *p* = 0,012). Los efectos adversos grado 3-4 fueron mayores en el grupo de tratamiento (41 % frente a 13 %), y por este motivo el tratamiento se interrumpió en el 8,7 % (29/334). Sin embargo, una reciente actualización (34) con los datos del análisis descriptivo a una mediana de seguimiento de 35,1 meses observó que esta diferencia en la mediana de SLP no se había mantenido en el tiempo (33,2 frente a 36 meses; HR 0,9; IC 95 %, 0,72-1,12). El análisis de la mSG sigue siendo inmaduro en este segundo análisis, puesto que > 80 % de pacientes seguían vivos en ambos brazos.

- *EC fase III con sorafenib (STORM)* (35). Se incluyeron más de 1500 pacientes, los cuales se sometieron a resección o ablación local, posteriormente randomizados a adyuvancia con sorafenib frente a placebo. La SLP no mostró diferencias (33,3 frente a 33,7 meses).
- *EC fase II con anlotinib + TQB2450 (inhibidor PDL1)* (36). Fueron incluidos 37 pacientes con CHC con alto riesgo de recurrencia, recibiendo adyuvancia tras la resección. Según criterios RECIST, durante un periodo de seguimiento de 12 meses, el 29,8 % (11/37) presentó recurrencia, mientras que un paciente suspendió el tratamiento debido a eventos adversos graves. La SLP a 12 meses fue del 53 %.
- *EC fase II con donafenib + inhibidor PD1* (37). Se incluyeron 27 pacientes para 6 meses de tratamiento adyuvante si tras la resección presentaban alto riesgo de recurrencia. Durante una mediana de seguimiento de 6 meses la recurrencia se presentó en 2 pacientes (7,4 %), siendo la SLP a 12 meses del 89,7 %. No se observaron eventos adversos graves.
- *EC fase II con tislelizumab + sitravatinib* (38). Un total de 22 pacientes con CHC con alto riesgo de recurrencia fueron incluidos, principalmente estadio A del BCLC (86,4 %). Tras el tratamiento con intención curativa y una mediana de seguimiento de 6 meses (rango: 0,7-16,2), 2 pacientes recidivaron y 1 falleció. La tasa de SLP a 12 meses fue del 81,3 %.

## (Neo)adyuvancia tras resección / ablación local

- *EC DE fase II con nivolumab frente a nivolumab + ipilimumab* (39). Veintisiete pacientes con CHC resecable se asignaron aleatoriamente a (neo) adyuvancia con nivolumab (13 pacientes) o con nivolumab + ipilimumab (14 pacientes). De todos ellos 20 pacientes se sometieron a resección. La RP > 70 % se alcanzó en 6 pacientes (3 de cada brazo), sin observar recidivas tras 24 meses de seguimiento. Sin embargo, la mitad de aquellos con RP < 70 % presentó recidiva. La mediana de SLP fue de 9,4 meses en el grupo de nivolumab y de 19,5 meses en el grupo de nivolumab + ipilimumab. Aparecieron efectos adversos de grado 3-4 en ambos grupos (43 % frente a 23 %), pero no condicionó ningún retraso en la cirugía.
- *EC de fase II con camrelizumab + apatinib* (40). Recibieron neoadyuvancia 18 pacientes con CHC resecable, de los que 17 se sometieron a resección y finalmente 13 llevaron adyuvancia. En 6 pacientes se obtuvo una respuesta radiológica completa tras la neoadyuvancia, según mRECIST. Tras la cirugía, la RP > 90 % se obtuvo en 4 pacientes. Los eventos adversos de grado ≥ 3 ocurrieron en 3 pacientes. La tasa de recurrencia tumoral fue mayor en el grupo que no alcanzó RP > 90 %.

## Neoadyuvancia en el trasplante hepático

- *EC de fase IIb/III con dovitinib* (41). Se incluyeron 74 pacientes con CHC que supera los criterios de Milán (fuera de Milán), sin invasión macrovascular o afectación extrahepática, *Child-Pugh* ≤ B7 y supervivencia postrasplante < 5 años estimada en menos del 50 %. Recibieron neoadyuvancia con dovitinib y posterior *downstaging* con el tratamiento que un equipo multidisciplinar consideró indicado. Tras dovitinib la tasa de respuesta según mRECIST fue del 48 %, incluido un 13 % con remisión radiológica completa. A pesar de la reducción o la interrupción de la dosis de dovinitib en el 83 % por eventos adversos de grado 3-4, todos los pacientes pudieron recibir el tratamiento locorregional previsto. La mSG fue mayor en el grupo de pacientes trasplantados (34,8 frente a 16,8 meses).
- *Estudio piloto con pembrolizumab + lenvatinib (PLENTY)* (42). 22 pacientes se asignaron aleatoriamente a neoadyudancia frente a no neoadyuvancia previa a trasplante. En el primer grupo la tasa de respuesta radiológica fue del 30 y del 60 %, según RECIST 1.1 y mRECIST, respectivamente. Tras el trasplante, en el grupo de neoadyuvancia el 60 % (6/10) presentó RP parcial, mientras que en el 30 % (3/10) la RP fue completa.
- *Estudio prospectivo con atezolizumab + bevacizumab* (43). Diecisiete pacientes recibieron neoayduvancia previo a trasplante hepático. De estos, 16 (94,1 %) presentaban CHC fuera de Milán. Este tratamiento neoadyuvante logró una respuesta radiológica en el 94 % (completa en el 59 %), una reducción de la carga tumoral hasta cumplir con

los criterios de Milán (dentro de Milán) en el 82 % y una RP en el explante en el 88 %. Los eventos adversos 3-4 aparecieron en el 17,6 %, pero fueron manejables. La supervivencia a 1 y 3 años postrasplante fue del 94,2 % y del 88,2 %, respectivamente.

– *Estudio multicéntrico con ICI ± tratamiento locorregional (VITALITY)* (44). Se incluyeron 117 pacientes evaluados para trasplante hepático (el 73,5 % fuera de Milán) que recibieron neoadyuvancia con ICI y, además, el 94 % también recibió tratamiento locorregional según el tratamiento estándar. Se obtuvo *downstaging* en el 75,6 % (65), con una mediana de 5,6 meses. Se trasplantaron 43/117 (36,7 %), incluyendo 18 (15,4 %) inicialmente dentro de Milán y 23 (19,7 %) inicialmente fuera de Milán, pero que consiguieron *downstaging*. No se observaron eventos adversos de grado 3-4 antes del trasplante. Los criterios predictores de no indicación de trasplante durante el seguimiento fueron CHC fuera de Milán ($p < 0,001$), doblar el valor de alfafetoproteína respecto a basal ($p = 0,014$) y respuesta radiológica ($p < 0,001$). La tasa de supervivencia por intención de tratamiento a los 3 años fue del 71,1 % (73,5 % dentro de Milán frente al 69,7 % fuera de Milán, $p = 0,329$), con una tasa de supervivencia postrasplante a los 3 años del 85 %. El rechazo postrasplante ocurrió en 7 pacientes, de los que 6 habían recibido la última dosis de ICI menos de 3 meses antes de la cirugía, con solo un caso con pérdida de injerto. Se trata del primer estudio multicéntrico que aprecia beneficio con inmunoterapia previa a trasplante en análisis con intención de tratamiento, consiguiendo tasas relevantes de *downstaging*.

### (Neo)adyuvancia junto con tratamiento locorregional

– *EC de fase III con QETA + pembrolizumab + lenvatinib (LEAP-012)* (45). Se incluyeron 480 pacientes con CHC irresecable no metastásico aleatorizados a QETA + lenvatinib + pembrolizumab ($n = 237$) frente a QETA + placebo ($n = 243$). Durante una mediana de seguimiento de 25 meses, la mediana de SLP (según RECIST 1.1) fue mayor en el grupo de tratamiento sistémico (14,6 frente a 10 meses; HR 0,66; $p = 0,0002$). La mediana de SG a los 24 meses fue mayor en el grupo de tratamiento sistémico (75 % frente a 69 %; HR 0,80; $p = 0,087$). Se produjeron eventos adversos de grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento en el 71 % del grupo de tratamientos sistémicos y del 32 % en el grupo placebo. Las muertes relacionadas con el tratamiento ocurrieron en 4 pacientes del grupo del tratamiento sistémico y en 1 del grupo placebo.
– *EC de fase III con QETA + durvalumab ± bevacizumab (EMERALD-1)* (46). Se incluyeron 616 pacientes con CHC irresecable con criterios de tratamiento con QETA que fueron aleatorizados en tres brazos para tratamiento con QETA más uno de los siguientes: durvalumab + bevacizumab ($n = 204$), durvalumab + placebo ($n = 207$) o placebo ($n = 205$). La respuesta se evaluó mediante RECIST v1.1 y el objetivo primario fue la SLP. En una mediana de seguimiento de 27,9 meses, la mediana de SLP fue de 15,0 meses con durvalumab + bevacizumab, 10,0 meses con durvalumab + placebo y de 8,2 meses con placebo. El *hazard ratio* de SLP fue de 0,77 ($p = 0,032$) para durvalumab + bevacizumab frente a placebo y de 0,94 ($p = 0,64$) para durvalumab + placebo frente a placebo. La tasa de eventos adversos de grado 3-4 fue similar en los tres grupos y los más comunes fueron hipertensión en el grupo durvalumab + bevacizumab (6 %), anemia en los pacientes con durvalumab + placebo (4 %) y síndrome posembolización en el grupo de placebo solo (4 %). Los eventos adversos que desencadenaron fallecimiento ocurrieron en el 1 % del grupo durvalumab + placebo y en el 2 % del grupo placebo.
– *EC de fase II con QETA + sintilimab* (47). Se incluyeron 60 pacientes con CHC irresecables de estadio A del BCLC y fuera de Milán o estadio B del BCLC, que recibieron tratamiento con QETA + sintilimab. El objetivo primario fue la SLP según mRECIST. La tasa de respuesta objetiva fue del 62 % (37/60) y 51 pacientes recibieron cirugía. Tras una mediana de seguimiento de 26 meses, la mediana de SLP fue de 30,5 meses. En el grupo de pacientes sometidos a cirugía, la tasa de SLP a los 12 meses fue del 76 %. La RP completa se evidenció en el 14 % (7/51). Todos los pacientes presentaron al menos un evento adverso, pero todos ellos manejables.

## VALORACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS ACTUALES

Los resultados obtenidos hasta la fecha con el tratamiento sistémicos, especialmente con los ICI, en los estadios precoces e intermedios del CHC son prometedores. Sin embargo, existen varios aspectos que conviene analizar con cautela.

El primer aspecto que limita la obtención de resultados robustos es la variabilidad metodológica entre los estudios realizados. Cada estudio analiza un fármaco o combinación de fármacos con un esquema de tratamiento, contexto clínico o perfil de pacientes diferentes. La mayoría de los estudios comparan el tratamiento farmacológico con el tratamiento estándar (vigilancia activa en muchos casos), pero no realizan comparaciones entre

distintos fármacos o con placebo. Además, la mayoría son EC iniciales (fase I-II) con tamaños muestrales reducidos, especialmente los estudios de CHC en estadio precoz, salvo algunas excepciones, como IMbrave050 (33) y STORM (35), lo que limita la detección de posibles diferencias en supervivencia entre los grupos. Sin embargo, los estudios de tratamiento locorregional más tratamiento sistémico LEAP-012 (45) y EMERALD-1 (46), con 480 y 616 pacientes, respectivamente, sí que reportan diferencias significativas en la SLP.

Por otra parte, no existe uniformidad respecto a los criterios de CHC con alto riesgo de recidiva tras cirugía, que son la piedra angular del tratamiento sistémico en los estadios precoces. Nakazawa y cols. (48) apreciaron en pacientes con estadio A del BCLC con resección tras neoadyuvancia que los factores predictores de recurrencia posquirúrgicos fueron alfafetoproteína ≥ 400 ng/mL, diámetro del tumor ≥ 5 cm, invasión de la vena porta y multifocalidad, todos con significación estadística. Sin embargo, el IMbrave050 (33), que fue el primero en obtener incremento significativo de SLP respecto a vigilancia activa tras adyuvancia en estadios precoces, define unos criterios de alto riesgo de recidiva más amplios. En concreto, para la resección incluyen la carga tumoral (≤ 3 tumores, con el de mayor tamaño > 5 cm; ≥ 4 tumores, con el de mayor tamaño ≤ 5 cm) y las características de la pieza quirúrgica (≤ 3 tumores, el de mayor tamaño de ≤ 5 cm, pero con presencia de invasión vascular y/o pobre diferenciación tumoral). Para la ablación local, este riesgo de definió según la carga tumoral (1 tumor > 2 cm, pero ≤ 5 cm; o ≤ 4 tumores, todos ≤ 5 cm).

Esta heterogeneidad también está presente en los métodos de valoración de la respuesta al tratamiento sistémico. Algunos estudios emplean criterios radiológicos, que además varían entre criterios RECIST, mRECIST o RECIST v1.1, mientras que en los estudios con neoadyuvancia suelen emplearse los criterios anatomopatológicos de RP. En otros tumores sólidos se ha mostrado que la RP ofrece una valoración más óptima de la respuesta al tratamiento que los criterios radiológicos (49), y en el campo del CHC ya se ha descrito una ausencia de correlación entre la RP y RECIST (32). Los puntos de corte para la RP, especialmente para RP parcial, a menudo se definen de forma arbitraria, lo que dificulta la comparación de resultados. En los estudios presentados se incluyen puntos de corte que varían desde 100 % (27-29) a > 70 % (28,32) o > 90 % (25). Para una homogeneidad en este sentido, la nomenclatura y los puntos de corte sugeridos serían RP completa (100 %), casi completa (≥ 90 pero < 100 %), parcial (< 90 pero ≥ 50 %) y no respuesta (< 50 %) (20). Esta uniformidad ayudaría a definir puntos de corte de RP como marcadores subrogados de respuesta tumoral y, por tanto, de SG y SLP.

Otra limitación importante es el tiempo de seguimiento postratamiento, que, especialmente en los estadios precoces, suele ser relativamente corto, de 12 meses (36-38) e incluso de solo 6 meses (28). El IMbrave050 (33,34), que presenta un tiempo de seguimiento tras la cirugía más prolongado (17,4 y 35,1 meses en el primer y el segundo análisis, respectivamente), sigue mostrando un análisis inmaduro de mSG entre los dos brazos, puesto que en ambos seguían vivos > 80 % de los pacientes. Este seguimiento corto limita la obtención de resultados fiables y robustos en SLP, que es el objetivo primario en la mayoría de los estudios. Sirve como ejemplo nuevamente el IMbrave050 (33,34), que, aunque reportó diferencias significativas entre los dos grupos a los 17,5 meses de seguimiento (aunque la mediana de SLP no se alcanzó en ningún grupo), mostró posteriormente una pérdida de este beneficio a los 35,1 meses de seguimiento. Sin embargo, en los EC con neoadyuvancia con ICI en trasplante hepático, con periodos de seguimiento de hasta 3 años, sí que han obtenido resultados favorables en términos de supervivencia (43,44,50).

Tras los resultados iniciales del IMbrave050 (33), la guía de práctica clínica de la American Association of the Study of the Liver (AASLD) (8), que fue la primera publicada tras estos resultados, recomendaba el uso de tratamiento sistémico en pacientes con alto riesgo de recurrencia tras resección o ablación local. Sin embargo, el posterior análisis de este EC, así como el resto de las limitaciones mencionadas en los estudios, ponen en evidencia la necesidad de EC con cohortes extensas que permitan establecer y validar objetivos de supervivencia concretos, dado que la ausencia de ensayos positivos en este contexto no ha permitido validar marcadores subrogados de supervivencia.

Otro aspecto objeto de debate es si existe un mayor beneficio clínico con neoadyuvancia o adyuvancia (Tabla II). Para ello debemos tener en cuenta el microambiente tumoral del CHC, que es un proceso dinámico y complejo entre las respuestas del sistema inmune innato y adaptativo (principalmente células T, macrófagos y células B), relacionados con mecanismos inmunes antitumorales y de evasión tumoral. De este modo se establece un microambiente en el que los ICI actúan selectivamente uniéndose a las células inmunes mediante sus ligandos-receptores, modulando la duración y la magnitud de la respuesta inmune contra las células tumorales y restaurando la inmunidad antitumoral (20). Sin embargo, este microambiente tumoral presenta variaciones y permite distinguir entre CHC inflamado o caliente (30 % del total) y CHC no inflamados o frío (20,51). El CHC caliente presenta una extensa infiltración celular inmune, con células T más variadas y numerosas, un aumento de expresión de los *checkpoints* inmunes (PD1 o ligando PD1) y un

**Tabla II.** Potenciales ventajas y desventajas del tratamiento sistémico como neoadyuvancia o adyuvancia quirúrgica en estadios precoces en el carcinoma hepatocelular

| | Neoadyuvancia quirúrgica | Adyuvancia posquirúrgica |
|---|---|---|
| Ventajas | Mayor respuesta inmune antitumoral | Reducción de recurrencia tumoral precoz y tardía |
| | Reducción de recurrencia tumoral precoz | Valoración del riesgo de recurrencia en base a histología |
| | Valoración directa histológica de respuesta | No retraso en la cirugía |
| | Determinación de biomarcadores | |
| | Menor duración de tratamiento | |
| Desventajas | Toxicidad farmacológica | Toxicidad farmacológica |
| | Riesgo de retraso de cirugía | Duración no definida |
| | | Incremento de costes económicos |

pronóstico más favorable cuando se trata con ICI. Por el contrario, el CHC frío tiene una infiltración celular inmune más limitada y una menor actividad inmune, con una menor probabilidad de beneficiarse de un tratamiento con ICI (20,51).

En tumores sólidos como el melanoma se ha objetivado que la activación y la expansión de células T son mayores cuando los ICI se administran antes de la resección tumoral que cuando se administran tras la cirugía (52). Esto se debe a que los ICI pueden crear un ambiente inmunológico más favorable para la eliminación tumoral en la neoadyuvancia que en la adyuvancia a través de una mayor activación de células T *de novo* y expansión de las ya presentes, lo que genera una respuesta inmune antitumoral más eficiente (20). En este sentido, en un EC en melanoma de estadio III-VI con pembrolizumab (53) se observó que la supervivencia libre de eventos fue mayor en (neo)adyuvancia en comparación con la pauta de adyuvancia sola. Sin embargo, estos hallazgos no han sido replicados en el CHC, que es un tumor que tiende a presentar menor respuesta a ICI que otros tumores sólidos.

Debido a este microambiente tumoral del CHC se ha apreciado que el tratamiento neoadyuvante utiliza el tumor primario como una fuente de antígenos para estimular su propia respuesta antitumoral, lo que desencadena una reducción de la carga tumoral en el momento de la cirugía. Sin embargo, el tratamiento adyuvante con ICI también estimula la inmunidad antitumoral contra las micrometástasis una vez que el tumor primario ha sido eliminado, ya que en neoadyuvancia se cree que estas son menos inmunogénicas que las lesiones macroscópicas (20).

Por otra parte, la neoadyuvancia ofrece la oportunidad de analizar histológicamente el tumor en búsqueda de factores predictivos de respuesta y de evaluación de eficacia de cada tratamiento, lo que genera conocimiento sobre el verdadero potencial del tratamiento sistémico (54). Sin embargo, la duración del tratamiento neoadyuvante no está claramente definida. En los EC suele durar 6-8 semanas y, aunque en algunos se han observado RP significativas en tratamientos cortos de 3 semanas (32), es posible que para alcanzar el objetivo se necesiten tiempos más prolongados. Es importante tener presente que la tasa de eventos adversos en los estudios no es insignificante (25,32), e incluso puede retrasar el tratamiento estándar con intención curativa.

## OPORTUNIDADES PARA EL FUTURO

La particular biología tumoral del CHC condiciona que la predicción de la respuesta al tratamiento sistémico sea compleja, lo que revela la necesidad de disponer de marcadores predictores de respuesta. Actualmente solo factores como el microambiente tumoral y la expresión de PDL1 están aceptados como predictores de respuesta en otros tumores sólidos (55), pero el valor predictivo de respuesta tumoral con base en estos biomarcadores no se ha demostrado en el CHC (56). Sin embargo, se conocen predictores de mal pronóstico de respuesta a CHC, entre los que destaca la etiología de enfermedad hepática esteatósica asociada al metabolismo (2).

La neoadyuvancia con tratamiento sistémico ha abierto una ventana de oportunidad al permitir analizar la pieza quirúrgica tras el tratamiento y, por tanto, disponer de información predictiva de respuesta al tratamiento. En este contexto, se ha observado que la infiltración inmune es mayor en los CHC que alcanzan altos porcentajes de RP, aunque no estaba ausente en los tumores no respondedores (32). Llovet y cols. (20) proponen el almacena-

miento de muestras histológicas tras neoadyuvancia a la espera de futuros métodos diagnósticos de biomarcadores que permitan identificar marcadores subrogados personalizados de buen pronóstico. Están estudiándose biomarcadores como la transcriptómica espacial, las células tumorales o el ADN circulante, los perfiles epigenéticos o los análisis integrados de *big data* (57,58).

Otra estrategia terapéutica prometedora son las vacunas contra el cáncer. Cada tumor tiende a presentar mutaciones asociadas a neoantígenos concretos, por lo que es posible desarrollar vacunas específicas y personalizadas, incluyendo aquellas basadas en m-ARN. Estas vacunas pueden administrarse en combinación con los ICI. Un EC con vacuna y pembrolizumab en CHC ya ha mostrado resultados favorables (59), aunque debemos esperar al desarrollo de más estudios.

## CONCLUSIONES

La utilización de tratamiento sistémico, especialmente ICI, en los estadios precoces e intermedio del CHC es muy atractiva y esperanzadora en base a la extrapolación de los resultados obtenidos con estos fármacos en el CHC estadio avanzado y en otros tumores sólidos. Sin embargo, los estudios realizados hasta el momento presentan limitaciones importantes que han impedido obtener resultados concluyentes y robustos en aumento de supervivencia. Por todo ello, necesitamos resultados de cohortes amplias de pacientes y con periodos de seguimiento muy extensos, así como disponer de biomarcadores predictores de respuesta al tratamiento para poder seleccionar los subgrupos de pacientes que más beneficio obtendrían de este tratamiento. Probablemente los EC que están en desarrollo aporten luz en este escenario, por lo que, aunque la terapia sistémica en los estadios precoz e intermedio del CHC no podamos considerarla como el presente de esta enfermedad, sí que consideramos que lo será en un futuro próximo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2024;74(3):229-63. DOI: 10.3322/caac.21834
2. Llovet JM, Willoughby CE, Singal AG, et al. Nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma: pathogenesis and treatment. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2023;20(8):487-503. DOI: 10.1038/s41575-023-00754-7
3. Wolf E, Rich NE, Marrero JA, et al. Use of Hepatocellular Carcinoma Surveillance in Patients With Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Hepatology 2021;73(2):713-25. DOI: 10.1002/hep.31309
4. Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, et al. Hepatocellular carcinoma. Nat Rev Dis Prim 2016 2:16018. DOI: 10.1038/nrdp.2016.18
5. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. J Hepatol 2022;76(3):681-93. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.018
6. Vogel A, Chan SL, Dawson LA, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 2025; Feb 20:S0923-7534(25)00073-0. Online ahead of print.
7. Sangro B, Argemi J, Ronot M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2025;82(2):315-74. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.08.028
8. Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2023;78(6):1922-65. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000466
9. Nevola R, Ruocco R, Criscuolo L, et al. Predictors of early and late hepatocellular carcinoma recurrence. World J Gastroenterol 2023;29(8):1243-60. DOI: 10.3748/wjg.v29.i8.1243
10. Tabrizian P, Jibara G, Shrager B, et al. Recurrence of hepatocellular cancer after resection: patterns, treatments, and prognosis. Ann Surg 2015;261(5):947-55. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000710
11. Zhu Y, Gu L, Chen T, et al. Factors influencing early recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. J Int Med Res 2020;48(8):300060520945552. DOI: 10.1177/0300060520945552
12. Xu XF, Xing H, Han J, et al. Risk Factors, Patterns, and Outcomes of Late Recurrence After Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Study From China. JAMA Surg 2019;154(3):209-17. DOI: 10.1001/jamasurg.2018.4334
13. Chapman WC, García-Aroz S, Vachharajani N, et al. Liver Transplantation for Advanced Hepatocellular Carcinoma after Downstaging Without Up-Front Stage Restrictions. J Am Coll Surg 2017;224(4):610-21. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.12.020
14. Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. Am J Transplant 2008;8(12):2547-57. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02409.x
15. Pinter M, Jain RK, Duda DG. The Current Landscape of Immune Checkpoint Blockade in Hepatocellular Carcinoma: A Review. JAMA Oncol 2021;7(1):113-23. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.3381
16. Llovet JM, Castet F, Heikenwalder M, et al. Immunotherapies for hepatocellular carcinoma. Nat Rev Clin Oncol 2022;19(3):151-72. DOI: 10.1038/s41571-021-00573-2
17. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 2022;386(6):556-67. DOI: 10.1056/NEJMoa2112651
18. Patel SP, Othus M, Chen Y, et al. Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 2023;388(9):813-23. DOI: 10.1056/NEJMoa2211437
19. Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. N Engl J Med 2022;386(21):1973-85. DOI: 10.1056/NEJMoa2202170
20. Llovet JM, Pinyol R, Yarchoan M, et al. Adjuvant and neoadjuvant immunotherapies in hepatocellular carcinoma. Nat Rev Clin Oncol 2024;21(4):294-311. DOI: 10.1038/s41571-024-00868-0
21. Urquijo-Ponce JJ, Alventosa-Mateu C, Latorre-Sánchez M, et al. Present and future of new systemic therapies for early and intermediate stages of hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2024;30(19):2512-22. DOI: 10.3748/wjg.v30.i19.2512
22. Vogel A, Grant RC, Meyer T, et al. Adjuvant and neoadjuvant therapies for hepatocellular carcinoma. Hepatology 2023;Dec 18. Online ahead of print. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000726
23. Hu L, Kong Y, Qiao Y, et al. Can adjuvant immune checkpoint inhibitors improve the long-term outcomes of hepatocellular carcinoma with high-risk recurrent factors after liver resection? A meta-analysis and systematic review. Front Oncol 2024;14:1374262. DOI: 10.3389/fonc.2024.1374262

24. Teng W, Wu T-C, et al. Hepatocellular carcinoma systemic treatment 2024 update: from early to advanced stage. Biomed J 2024;100815. DOI: 10.1016/j.bj.2024.100815
25. Ho WJ, Zhu Q, Durham J, et al. Neoadjuvant Cabozantinib and Nivolumab Converts Locally Advanced HCC into Resectable Disease with Enhanced Antitumor Immunity. Nat cancer 2021;2(9):891-903. DOI: 10.1038/s43018-021-00234-4
26. Zhu XD, Huang C, Shen YH, et al. Downstaging and Resection of Initially Unresectable Hepatocellular Carcinoma with Tyrosine Kinase Inhibitor and Anti-PD-1 Antibody Combinations. Liver cancer 2021;10(4):320-9. DOI: 10.1159/000514313
27. Zhang W, Hu B, Han J, et al. Surgery After Conversion Therapy With PD-1 Inhibitors Plus Tyrosine Kinase Inhibitors Are Effective and Safe for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Pilot Study of Ten Patients. Front Oncol 2021;11:747950. DOI: 10.3389/fonc.2021.747950
28. Pinato DJ, Cortellini A, Sukumaran A, et al. PRIME-HCC: phase Ib study of neoadjuvant ipilimumab and nivolumab prior to liver resection for hepatocellular carcinoma. BMC Cancer 2021;21(1):301. DOI: 10.1186/s12885-021-08033-x
29. Woei-A-Jin FJSH, Weijl NI, et al. Neoadjuvant Treatment with Angiogenesis-Inhibitor Dovitinib Prior to Local Therapy in Hepatocellular Carcinoma: A Phase II Study. Oncologist 2021;26(10):854-64. DOI: 10.1002/onco.13901
30. Bouattour M, Fartoux L, Rosmorduc O, et al. BIOSHARE multicenter neoadjuvant phase 2 study: Results of pre-operative sorafenib in patients with resectable hepatocellular carcinoma (HCC)-From GERCOR IRC. JCO 2016;34(4):suppl.252. DOI: 10.1200/jco.2016.34.4_suppl.252
31. Ming K, Xie W, Chen J, et al. Neo-adjuvant tislelizumab combined with lenvatinib treatment for resectable, recurrent hepatocellular carcinoma. JCO 2024;42(3):suppl.517. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.517
32. Marron TU, Fiel MI, Hamon P, et al. Neoadjuvant cemiplimab for resectable hepatocellular carcinoma: a single-arm, open-label, phase 2 trial. lancet Gastroenterol Hepatol 2022;7(3):219-29. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00385-X
33. Qin S, Chen M, Cheng AL, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus active surveillance in patients with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (IMbrave050): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet (London, England) 2023;402(10415):1835-47. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01796-8
34. Yopp A, Kudo M, Chen M et al. LBA39 Updated efficacy and safety data from IMbrave050: Phase III study of adjuvant atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) frente a active surveillance in patients (pts) with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (HCC). Ann Oncol 2024;35(Suppl.2):1-72. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.08.2279
35. 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;16(13):1344-54. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00198-9
36. Mao X, Duan X WD et al. Preliminary results of ALTER-H006: A phase II study of TQB2450 plus anlotinib as adjuvant therapy in hepatocellular carcinoma (HCC) with high risk of recurrence after radical resection. JCO 2024;42(3):suppl.494. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.494
37. Chen Y, Shen Y, Zhang M, et al. Adjuvant therapy with donafenib plus anti-PD-1 antibody for patients (pts) with hepatocellular carcinoma (HCC) at high risk of recurrence after resection (PATH study). JCO 2024;42(16):suppl.e16228. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e16228
38. Wang J, Peng T, Liu C, et al. Tislelizumab plus sitravatinib as adjuvant therapy for patients with hepatocellular carcinoma at high risk of recurrence after surgical resection: Preliminary analysis of a multi-center, non-randomized, open-label phase 2 study. JCO 2024;42(16)suppl.e16. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e16239
39. Kaseb AO, Hasanov E, Cao HST, et al. Perioperative nivolumab monotherapy versus nivolumab plus ipilimumab in resectable hepatocellular carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial. lancet Gastroenterol Hepatol 2022;7(3):208-18. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00427-1
40. Xia Y, Tang W, Qian X, et al. Efficacy and safety of camrelizumab plus apatinib during the perioperative period in resectable hepatocellular carcinoma: a single-arm, open label, phase II clinical trial. J Immunother Cancer 2022;10(4):e004656. DOI: 10.1136/jitc-2022-004656
41. Mazzaferro V, Citterio D, Bhoori S, et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial. Lancet Oncol 2020;21(7):947-56. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30224-2
42. Lv Z, Xiang X, Yong J, et al. Pembrolizumab in combination with LEnvatinib in participants with hepatocellular carcinoma before liver transplant as Neoadjuvant TherapY-PLENTY pilot study. Int J Surg 2024;110(10):6647-57. DOI: 10.1097/JS9.0000000000001813
43. Tabrizian P, Marino R, Bhoori S, et al. Neoadjuvant atezolizumab plus bevacizumab prior liver transplantation for hepatocellular carcinoma. JHEP reports Innov Hepatol 2024;7(2):101246. DOI: 10.1016/j.jhepr.2024.101246
44. Tabrizian P, Holzner M, Ajmera V, et al. Intention-to-treat outcomes of patients with hepatocellular carcinoma receiving immunotherapy before liver transplant: The multicenter VITALITY study. J Hepatol 2025;82(3):512-22. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.09.003
45. 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 (London, England) 2025;405(10474):203-15. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02575-3
46. 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 (London, England) 2025;405(10474):216-32. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02551-0
47. Guo C, Zhang J, Huang X, et al. Preoperative sintilimab plus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma exceeding the Milan criteria: A phase II trial. Hepatol Commun 2023;7(3):e0054. DOI: 10.1097/HC9.0000000000000054
48. Nakazawa M, Fang M, Vong T, et al. Impact of Neoadjuvant Immunotherapy on Recurrence-Free Survival in Patients with High-Risk Localized HCC. Cancer Res Commun 2024;4(8):2123-32. DOI: 10.1158/2767-9764.CRC-24-0151
49. Tetzlaff MT, Messina JL, Stein JE, et al. Pathological assessment of resection specimens after neoadjuvant therapy for metastatic melanoma. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 2018;29(8):1861-8. DOI: 10.1093/annonc/mdy226
50. Li M, Bhoori S, Mehta N, et al. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma: The next evolution in expanding access to liver transplantation. J Hepatol 2024;81(4):743-55. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.05.037
51. Sia D, Jiao Y, Martínez-Quetglas I, et al. Identification of an Immune-specific Class of Hepatocellular Carcinoma, Based on Molecular Features. Gastroenterology 2017;153(3):812-26. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.06.007
52. Lucas MW, Versluis JM, Rozeman EA, et al. Personalizing neoadjuvant immune-checkpoint inhibition in patients with melanoma. Nat Rev Clin Oncol 2023;20(6):408-22. DOI: 10.1038/s41571-023-00760-3
53. Patel SP, Othus M, Chen Y, et al. Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 2023;388(9):813-23. DOI: 10.1056/NEJMoa2211437
54. Marron TU, Galsky MD, Taouli B, et al. Neoadjuvant clinical trials provide a window of opportunity for cancer drug discovery. Nat Med 2022;28(4):626-9. DOI: 10.1038/s41591-022-01681-x
55. Jørgensen JT. The current landscape of the FDA approved companion diagnostics. Transl Oncol 2021;14(6). DOI: 10.1016/j.tranon.2021.101063

56. Zhu AX, Abbas AR, De Galarreta MR, et al. Molecular correlates of clinical response and resistance to atezolizumab in combination with bevacizumab in advanced hepatocellular carcinoma. Nat Med 2022;28(8):1599-611. DOI: 10.1038/s41591-022-01868-2
57. Greten TF, Villanueva A, Korangy F, et al. Biomarkers for immunotherapy of hepatocellular carcinoma. Nat Rev Clin Oncol 2023;20(11):780-98. DOI: 10.1038/s41571-023-00816-4
58. Chan YT, Zhang C, Wu J, et al. Biomarkers for diagnosis and therapeutic options in hepatocellular carcinoma. Mol Cancer 2024;23(1):189. DOI: 10.1186/s12943-024-02101-z
59. Yarchoan M, Gane EJ, Marron TU, et al. Personalized neoantigen vaccine and pembrolizumab in advanced hepatocellular carcinoma: a phase 1/2 trial. Nat Med 2024;30(4):1044-53. DOI: 10.1038/s41591-024-02894-y