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

Lenvatinib en el carcinoma hepatocelular avanzado: posicionamiento actual y perspectivas futuras

Lenvatinib in advanced hepatocellular carcinoma: current position and future perspectives

Kreina Sharela Vega-Cano[1], Florian Castet[1], Virginia Genovesi[2], Eduardo Terán[1], Teresa Macarulla[1]

[1]*Unidad de Tumores Gastrointestinales Superiores y Endocrinos. Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO). Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona, España.* [2]*Unidad de Oncología Médica. Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana. Pisa, Italia*

Resumen

El panorama del tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado ha cambiado significativamente en los últimos cinco años tras la incorporación de la inmunoterapia como una herramienta terapéutica adicional. Las terapias combinadas hoy en día se han posicionado como el estándar del tratamiento en primera línea en estos pacientes y han mejorado su pronóstico. Sin embargo, los inhibidores de tirosina-cinasa todavía continúan siendo un pilar fundamental en el manejo de los pacientes. Lenvatinib, un inhibidor multicinasa, ha demostrado ser una alternativa válida de tratamiento sistémico y continúa teniendo un papel importante en escenarios clínicos específicos. En esta revisión, analizaremos el posicionamiento actual de lenvatinib en el manejo del carcinoma hepatocelular avanzado, revisaremos la evidencia que respalda su uso clínico y contemplaremos las perspectivas futuras en el contexto de las estrategias terapéuticas emergentes.

Palabras clave:
Lenvatinib. Carcinoma hepatocelular. REFLECT. LEAP-012.

Abstract

The treatment landscape of advanced hepatocellular carcinoma has undergone significant changes over the past five years with the incorporation of immunotherapy as an additional therapeutic tool. Currently, combination therapies have been established as the standard of care in the first-line treatment of these patients, contributing to an improved prognosis. However, tyrosine kinase inhibitors continue to be a fundamental component in the management of patients with advanced hepatocellular carcinoma. Lenvatinib, a multikinase inhibitor, has proven to be a valid systemic treatment option and continues to play a relevant role in specific clinical scenarios. In this review, we will analyze the current role of lenvatinib in the management of advanced hepatocellular carcinoma, review the evidence supporting its clinical use, and consider future perspectives in the context of emerging therapeutic strategies.

Keywords:
Lenvatinib. Hepatocellular carcinoma. REFLECT. LEAP-012.

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..

Vega-Cano KS, Castet F, Genovesi V, Terán E, Macarulla T. Lenvatinib en el carcinoma hepatocelular avanzado: posicionamiento actual y perspectivas futuras. Rev Cáncer 2025;39(3):116-126

DOI: 10.20960/revcancer.00107

Correspondencia:
Kreina Sharela Vega Cano. Unidad de Tumores Gastrointestinales Superiores y Endocrinos. Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO). Hospital Universitari Vall d'Hebron. Pg. de la Vall d'Hebron, 119. 08035 Barcelona, España
e-mail: kreinavega@vhio.net

©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) es el sexto tipo de cáncer más común a nivel mundial y actualmente representa la tercera causa de muerte por cáncer después del cáncer de pulmón y el colorrectal (1). La supervivencia global del CHC a 5 años es del 20 %; sin embargo, en estadios avanzados disminuye hasta solo un 3 % (2).

La prevalencia es mayor en el este asiático y el norte de África, en países como Mongolia, Tailandia, Camboya, Egipto y Nigeria, donde se concentran hasta el 85 % de los casos (1). Se estima que para el año 2040 su incidencia seguirá en aumento y se mantendrá dentro de los diez tumores más frecuentes, persistiendo como la tercera causa de muerte por cáncer (3).

Aproximadamente el 90 % de los casos de CHC ocurren en pacientes con cirrosis hepática. La cirrosis de cualquier etiología es el principal factor de riesgo para desarrollar un CHC (4). Las causas de cirrosis y CHC difieren en las diferentes regiones del mundo; sin embargo, a nivel global, alrededor del 41 % de los casos se atribuye a la infección por el virus de la hepatitis B (VHB), el 28 % a la infección por el virus de la hepatitis C (VHC), el 18,4 % al consumo excesivo de alcohol, el 6,8 % a la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y el 5,3 % a otras causas menos frecuentes, como la hemocromatosis, la colangitis esclerosante primaria y el déficit de alfa-1 anti-tripsina (5). Gracias a los programas de vacunación contra la hepatitis B y a la terapia antiviral para el VHC se prevé en las próximas décadas una disminución de los casos relacionados con etiología viral, mientras que la incidencia de CHC asociada a la esteatosis vinculada al alcohol y a la disfunción metabólica continuará en aumento (4-6).

Los programas de cribado sobre la población en riesgo permiten el diagnóstico de los pacientes en estadios tempranos (BCLC 0-A), en los que las opciones terapéuticas, como el trasplante hepático, la resección y los tratamientos locales ablativos, son potencialmente curativos (7,8).

En pacientes diagnosticados en estadios intermedios (BCLC-B) con función hepática preservada, la quimioembolización transarterial (TACE) proporciona una supervivencia global de entre 25-30 meses (9). En los últimos años, diversos ensayos clínicos han evaluado la combinación de TACE con inmunoterapia y agentes antiangiogénicos con resultados positivos. En el estudio de fase III EMERALD-1 (10) se aleatorizaron 616 pacientes en 3 brazos. La combinación de TACE con durvalumab y bevacizumab logró una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 15 meses (IC 95 %: 11,1-18,9) frente a 10 meses (IC 95 %: 9-12,7) con durvalumab + TACE y 8,2 meses (IC 95 %: 6,9-11) con TACE y placebo, alcanzando su objetivo primario. De forma similar, el estudio LEAP-012 (11) también demostró mejoría en la SLP con la combinación de lenvatinib, pembrolizumab y TACE (14,6 meses) frente a TACE con placebo (10 meses), junto con una mayor tasa de respuesta objetiva (TRO). Los resultados de estos estudios son prometedores y podrían redefinir el enfoque terapéutico en esta etapa de la enfermedad. La radioembolización transarterial (TARE) es otra alternativa dentro las terapias intraarteriales en los pacientes con estadio intermedio (12), aprobada por la FDA en 2021 tras los resultados del estudio LEGACY (13), en el que se analizaron de forma retrospectiva 162 pacientes con CHC de hasta 8 cm y en los que la TARE consiguió una TRO del 88,3 %, con una duración de respuesta (DoR) > 6 meses en el 76,1 % de los casos.

No obstante, un 60 % de los pacientes con CHC necesitarán eventualmente terapias sistémicas a lo largo de la evolución natural de su enfermedad: pacientes que han progresado a tratamientos locorregionales o aquellos diagnosticados en estadios avanzados con una función hepática conservada (BCLC-C) (14). Hasta la fecha, doce ensayos clínicos de fase III han mostrado resultados positivos evaluando once tratamientos, tanto en monoterapia como en combinaciones para primera y segunda línea. Entre ellos, atezolizumab más bevacizumab, durvalumab-tremelimumab, camrelizumab-rivoceranib, nivolumab-ipilimumab, durvalumab, tislelizumab, sorafenib, lenvatinib, regorafenib, cabozantinib y ramucirumab (Tabla I).

Esta revisión tiene como objetivo analizar el posicionamiento actual de lenvatinib en el manejo del CHC avanzado en primera y segunda línea basado en la evidencia generada por los ensayos clínicos que han llevado a su aprobación y uso clínico. Se comparará su eficacia y su perfil de seguridad con otros tratamientos en monoterapia, destacando sus ventajas y limitaciones. Además, se explorarán las perspectivas futuras de lenvatinib, incluyendo su uso en combinación con otras terapias emergentes, con el fin de optimizar el tratamiento del CHC avanzado.

ESTADO ACTUAL DEL TRATAMIENTO SISTEMICO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

Los tratamientos sistémicos aprobados para el CHC pueden clasificarse en dos grupos principales: 1) antiangiogénicos e 2) inmunoterapia. Dentro de los antiangiogénicos, se incluyen los anticuerpos monoclonales como bevacizumab y ramucirumab, así como los inhibidores de tirosina-cinasa (ITK), entre los que se encuentran sorafenib, lenvatinib, cabozantinib, regorafenib y rivoceranib. Por otro lado, la inmunoterapia abarca los inhibidores de PD-1

(pembrolizumab, nivolumab y camrelizumab), inhibidores de PD-L1 (durvalumab y atezolizumab) e inhibidores de CTLA-4 (ipilimumab y tremelimumab). En la tabla I se presentan los estudios clínicos de fase III que han llevado a la aprobación de estos tratamientos.

Primera línea

Sorafenib fue el primer tratamiento sistémico en demostrar beneficio significativo en supervivencia de pacientes con CHC avanzado (15). Antes de su aprobación, esta población de pacientes no contaba con un tratamiento sistémico autorizado por la FDA o la EMA. El ensayo clínico SHARP, estudio de fase III, comparó sorafenib con placebo. La mediana de supervivencia global (SG) en el grupo de sorafenib fue de 10,7 meses comparados con 7,9 meses en el grupo placebo (HR 0,69; IC 95 %, 0,55-0,87) (15). Estos resultados fueron posteriormente confirmados en el ensayo Asia-Pacífico (16). Durante más de una década, sorafenib se mantuvo como estándar de tratamiento en primera línea y fue el brazo comparador de varios estudios clínicos, aunque ninguno de ellos alcanzó su objetivo primario y aprobación (17-20).

El panorama terapéutico cambió 10 años más tarde con la llegada de lenvatinib, que demostró no ser inferior a sorafenib en términos de SG en el estudio de fase III REFLECT (21). Aunque la SG no mostró una mejoría clínicamente significativa, pero sí fue no inferior, lenvatinib fue superior a sorafenib en todos los objetivos secundarios de eficacia, con lo que se convirtió en otra opción de tratamiento en primera línea para pacientes con CHC avanzado.

En 2020 se produjo un cambio en la práctica clínica habitual con la llegada de los tratamientos combinados con inmunoterapia. La combinación de atezolizumab y bevacizumab pasó a ser el nuevo estándar de tratamiento en primera línea tras demostrar mejoría en SG y SLP en comparación con sorafenib en el estudio IMbrave150 (22). La mediana de SG alcanzó los 19,2 meses, la más prolongada registrada hasta ese momento en pacientes con CHC avanzado. En este estudio, debido al aumento de riesgo de hemorragia digestiva asociado al bevacizumab, se excluyó a pacientes con varices esofágicas no tratadas o con alto riesgo de sangrado.

Desde entonces, se ha aprobado varios regímenes combinados basados en inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) como tratamientos de primera línea; entre ellos, la combinación de tremelimumab y durvalumab (esquema STRIDE), aprobada por la FDA y la EMA tras los resultados del ensayo HIMALAYA(23), que mostró una reducción del 22 % en el riesgo de progresión o muerte en comparación con sorafenib y una TRO del 20,1 %. Otras combinaciones, como sintilimab con IBI305 (un biosimilar de bevacizumab) (24), camrelizumab con rivoceranib (25) e ipilimumab con nivolumab (26,27), también han demostrado superioridad frente a la monoterapia con ITK y se han convertido en opciones de tratamiento en primera línea para el CHC avanzado, aunque algunas combinaciones aún están a la espera de su aprobación regulatoria (Tabla I).

En la actualidad, la elección del tratamiento en los pacientes con CHC avanzado candidatos a tratamiento sistémico (Child Pugh A y ECOG 0-1) depende de varios factores, entre los que se incluyen la toxicidad, las contraindicaciones y los factores predictivos de respuesta.

Tabla I. Ensayos clínicos de fase III positivos en carcinoma hepatocelular avanzado para tratamiento sistémico en primera y segunda línea

Línea	Estudio clínico de fase III Brazos experimental/ control	*n*	Etiología		TRO (%)	Mediana de la supervivencia global	Aprobación	Publicación / Número de registro
			Viral* (%)	No viral (%)				
Primera línea	SHARP (15) Sorafenib Placebo	 299 303	 48 45	 52 55	 2 1	10,7 frente a 7,9 m HR: 0,69 (IC 95 %, 0,55-0,87)	FDA/EMA	*NEJM* 2008 NCT00105443
	Asia-Pacífico (16) Sorafenib Placebo	 150 76	 81 82	 19 18	 3,3 1,3	6,5 frente a 4,2 m HR: 0,68 (IC 95 %, 0,5-0,93)		*Lancet* 2009 NCT00492752
	REFLECT (21) Lenvatinib Sorafenib	 478 476	 72 72	 28 28	 24 9	13,6 frente a 12,3 m HR: 0,92 (IC 95 %, 0,79-1,06) Estudio de no inferioridad	FDA/EMA	*Lancet* 2018 NCT01761266

(Continúa en la página siguiente)

Tabla I (cont.). Ensayos clínicos de fase III positivos en carcinoma hepatocelular avanzado para tratamiento sistémico en primera y segunda línea

Línea	Estudio clínico de fase III Brazos experimental/ control	n	Etiología		TRO (%)	Mediana de la supervivencia global	Aprobación	Publicación / Número de registro
			Viral* (%)	No viral (%)				
	IMbrave-150 (22) Atezolizumab + Bevacizumab Sorafenib	336 165	70 68	30 32	27 12	19,2 frente a 13,4 m HR: 0,66 (IC 95 %, 0,52-0,85)	FDA/EMA	*NEJM* 2020 NCT03434379
	ORIENT-32 (24) Sintilimab + IBI305 Sorafenib	380 191	96 98	4 2	21 4,7	NA frente a 10,4 m HR 0,57 (IC 95 %, 0,43-0,75)	No FDA/ No EMA	*Lancet* 2021 NCT03794440
	HIMALAYA (23) Tremelimumab + durvalumab Sorafenib	393 389	59 58	41 43	20 5	16,4 frente a 13,8 m HR: 0,78 (IC 95 %, 0,65-0,92)	FDA/EMA	*NEJM* 2022 NCT03298451
	Durvalumab Sorafenib	389 389	57 58	42 43	17 5	16,6 frente a 13,8 HR: 0,86 (IC 95 %, 0,73-1,03) Estudio de no inferioridad	EMA/No FDA	
	CARES-310 (25) Rivoceranib + camrelizumab Sorafenib	272 271	85 83	15 17	25 6	22,1 frente a 15,2 m HR: 0,62 (IC 95 %, 0,49-0,80)	No FDA/ No EMA	*Lancet* 2023 NCT03764293
	RATIONALE-301 (29) Tislelizumab Sorafenib	342 332	76 76	24 24	14 5	15,9 frente a 14,1 m HR: 0,85 (IC 95 %, 0,71-1,02) Estudio de no inferioridad	No FDA/ No EMA	*JAMA* 2023 NCT03412773
	CheckMate 9DW (26,27) Nivolumab-ipilimumab TKI (sorafenib o lenvatinib)	335 333	61 64	37 36	36 13	23,7 frente a 20,6 m HR: 0,79 (IC 95 %, 0,64-0,96)	EMA/No FDA	*JCO* 2024 NCT04039607
2.ª línea	RESORCE (30) Regorafenib Placebo	379 193	59 59	38 40	11 8	10,6 frente a 7,8 m HR: 0,63 (IC 95 %, 0,50-0,79)	FDA/EMA	*Lancet* 2017 NCT01774344
	CELESTIAL (31) Cabozantinib Placebo	470 237	64 63	38 33	4 1	10,2 frente a 8 m HR 0,76 (IC 95 %, 0,63-0,92)	FDA/EMA	*NEJM* 2018 NCT01908426
	REACH-2 (32) Ramucirumab Placebo	197 95	60 67	40 33	5 1	8,5 frente a 7,3 m HR: 0,71 (IC 95 %, 0,53-0,94)	FDA/EMA	*Lancet* 2019 NCT02435433

**Viral (% VHB, VHC o coinfección). TRO: tasa de respuesta objetiva; SG: supervivencia global; HR: Hazard Ratio; IC: intervalo de confianza; EMA: Agencia Europea de Medicamentos; FDA: Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos).*

Tanto la guía europea como la americana recomiendan preferentemente una terapia combinada que incluya un inhibidor de PD-L1 como tratamiento de primera línea (7,28). Sin embargo, pacientes con contraindicaciones claras para bevacizumab, como varices de alto riesgo no tratadas, otros riesgos de hemorragia y/o comorbilidades cardiovasculares importantes, no son candidatos para recibir tratamiento con atezolizumab-bevacizumab. Si este fuera el caso, en este tipo de pacientes se preferiría como primera opción de tratamiento una de las combinaciones de doble inmunoterapia. No obstante, también debería tomarse en consideración que los estudios HIMALAYA y CheckMate-9DW excluyeron pacientes con trombosis venosa portal; en cambio, el estudio IMbrave150 incluyó a 73 pacientes con estas características, en los que se observó beneficio del tratamiento.

Para los pacientes con contraindicaciones para la inmunoterapia, como aquellos con trasplante hepático previo, enfermedades autoinmunes o necesidad de corticoterapia sistémica, sorafenib y lenvatinib siguen siendo opciones adecuadas en primera línea.

Segunda línea

Antes de la incorporación de la inmunoterapia en el CHC avanzado, las opciones terapéuticas en segunda línea tras la progresión a sorafenib se limitaban a regorafenib, cabozantinib y ramucirumab. Regorafenib demostró eficacia clínica en el estudio RESORCE (n = 843), ensayo clínico aleatorizado que evaluó regorafenib frente a placebo y demostró mejoría en SG, con una mediana de 10,6 frente a 7,8 meses (HR: 0,63; IC 95 %, 0,50-0,79; $p < 0,0001$) para el brazo de regorafenib (30). Posteriormente, el estudio CELESTIAL (31) analizó el uso de cabozantinib frente a placebo en 707 pacientes (aleatorización 2:1). Se observó beneficio en SG, con una mediana de 10,2 frente a 8 meses (HR 0,76; IC 95 %, 0,63-0,92; $p < 0,001$) y SLP de 5,2 frente a 1,9 meses (HR 0,44; IC 95 %, 0,36-0,52; $p < 0,001$) para el brazo de cabozantinib. Y, finalmente, el estudio REACH-2 estableció la eficacia de ramucirumab en pacientes con CHC avanzado con concentraciones de alfa-fetoproteína (AFP) > 400 ng/ml (32). Se trato de un ensayo aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo. Se incluyeron 292 pacientes; la mediana de SG fue de 8,5 frente a 7,3 meses (HR 0,71; IC 95 %, 0,53-0,94; $p < 0,0199$).

Actualmente en los pacientes previamente tratados con un régimen basado en ICI, la opción óptima de tratamiento de segunda línea está menos clara, dada la falta de datos prospectivos. El uso de ITK (sorafenib, lenvatinib, cabozantinib y regorafenib) es una práctica extendida, pero con base en pocos datos de ensayos prospectivos de fase II (33-36).

Se encuentra en marcha el estudio de fase III IMbrave-251 (NCT04770896), diseñado para evaluar la seguridad y la eficacia de la combinación atezolizumab más lenvatinib o sorafenib comparado con lenvatinib o sorafenib en monoterapia en los pacientes con CHC que han progresado a una primera línea con atezolizumab/bevacizumab. Los resultados de este ensayo podrían aportar mayor claridad sobre las opciones terapéuticas en este contexto clínico.

LENVATINIB

Mecanismo de acción y farmacocinética

Los receptores de tirosina-cinasa desempeñan un papel fundamental en la regulación de la angiogénesis al activar diversas vías de señalización. Entre ellos, se incluyen los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), el receptor del factor de crecimiento hepatocitario (HGFR), los receptores del factor de crecimiento plaquetario (PDGFR), los receptores de angiopoyetina (TIE2) y los receptores EPH, todos ellos involucrados en procesos claves de proliferación y de diferenciación celular (37).

La vía de señalización mediada por los VEGFR tiene un papel clave en la angiogénesis y es la diana para varios ITK, como el sorafenib, sunitinib, pazopanib y regorafenib (38). Sin embargo, la eficacia y la duración de la respuesta a estos tratamientos pueden verse limitadas por mecanismos de resistencia intrínsecos o adquiridos. Uno de los mecanismos de resistencia implicados es la activación de vías alternativas de señalización proangiogénica. Un ejemplo de ello es la vía de señalización de FGF, que contribuye a la progresión y la proliferación en el CHC (39).

Lenvatinib es un inhibidor de múltiples receptores tirosina-cinasa: inhibe los receptores VEGRF 1, 2 y 3, también los FGFR 1, 2, 3 y 4, PDGFR α y β, cKIT y RET. Su efecto antitumoral principal se atribuye, en gran medida, a la inhibición de FGFR-4 (40). A diferencia de lenvatinib, sorafenib no afecta a la vía de señalización de FGF, lo que implica una diferencia clave en sus mecanismos de acción (40).

Lenvatinib se metaboliza principalmente a través del citocromo P450 3A hepático, por lo que ha sido necesario establecer específicamente una dosis para pacientes con

CHC y cirrosis. Inicialmente, se estableció una dosis de 12 mg/día para los pacientes con función hepática Child-Pugh A y de 8 mg/día para Child-Pugh B (41). Posteriormente, en el estudio de fase II de lenvatinib en pacientes con CHC avanzado, un análisis detallado de la farmacocinética estableció la dosis óptima de 8 mg/día para pacientes con un peso inferior a 60 kg y de 12 mg/día para aquellos con un peso igual o superior a 60 kg (42).

Eficacia clínica del lenvatinib

El ensayo clínico REFLECT fue un ensayo clínico de fase III, multicéntrico y aleatorizado que comparó lenvatinib con sorafenib como tratamiento de primera línea en pacientes con CHC avanzado (21). El estudio tuvo como objetivo principal evaluar la superioridad de lenvatinib sobre sorafenib en términos de SG. En caso de no alcanzarse la superioridad, se planteó un análisis de no inferioridad. El margen de no inferioridad se definió en 1,08. Los objetivos secundarios fueron el tiempo hasta la progresión (TP), la SLP, TRO y el perfil de seguridad (21).

Se incluyeron 954 pacientes. 478 se trataron con lenvatinib y 476, con sorafenib. La estratificación se realizó según la región geográfica, la presencia de invasión portal macroscópica o la diseminación extrahepática; el estado funcional, según ECOG y el peso corporal (< 60 kg o ≥ 60 kg). Se excluyeron aquellos con afectación hepática superior al 50 % y con invasión portal. La SG fue de 13,6 frente a 12,3 meses en el grupo de lenvatinib y sorafenib, con una HR de 0,92 (0,79-1,06), en la que el límite superior del 95 % del intervalo de confianza (IC) fue inferior al margen de no inferioridad predeterminado. Todos los objetivos secundarios fueron superiores con lenvatinib frente a sorafenib. Los resultados fueron de 7,4 frente a 3,7 meses (HR: 0,65; IC 95 %, 0,56-0,77; $p < 0,0001$) para SLP, 8,9 frente a 3,7 meses (HR: 0,61; IC 95 %, 0,51-0,72; $p < 0,0001$) para TP y una TRO del 24 % frente al 9 % (OR: 3,34; IC 95 %, 2,17-5,14; $p < 0,0001$), respectivamente (21).

Los efectos adversos (EA) más frecuentes en los pacientes tratados con lenvatinib fueron: hipertensión (42 % en todos los grados y 23 % en grado ≥ 3), diarrea (39 % en todos los grados y 4 % en grado ≥ 3), pérdida de apetito (34 % en todos los grados y 5 % en grado ≥ 3), pérdida de peso (31 % en todos los grados y 8 % en grado ≥ 3), proteinuria (25 % en total y 6 % en grado ≥ 3) e hipotiroidismo (16 %, todos en grados 1 o 2). Debido a estas toxicidades, el 37 % de los pacientes en el grupo de lenvatinib requirió reducción de dosis y el 9 % tuvo que suspender el tratamiento. En comparación, los efectos adversos más comunes en el grupo de sorafenib fueron: eritrodisestesia palmo-plantar (52 %), diarrea (46 %), hipertensión (30 %) y pérdida de apetito (27 %) (21).

Posteriormente, se evaluó la combinación de lenvatinib con ICI en el estudio de fase III LEAP-002 (43). Este ensayo no logró demostrar una mejora significativa en SG ni SLP. La mediana de SLP fue de 8,2 meses en el grupo de lenvatinib más pembrolizumab frente a 8 meses en el grupo lenvatinib más placebo (HR 0,87; IC 95 %, 0,73-1,02; $p = 0,047$). De manera similar, la mediana de SG fue de 21,2 frente a 19 meses, respectivamente (HR: 0,84; IC 95 %, 0,71-1,00; $p = 0,023$) (43). Cabe destacar que el grupo de lenvatinib más placebo mostró una SG más prolongada que la reportada en el estudio REFLECT (mediana de SG de 13,6 meses en el brazo de lenvatinib), probablemente debido al uso secuencial de terapias eficaces en segunda línea y al hecho de que los pacientes tratados con lenvatinib más placebo recibieron el tratamiento durante una mediana de 9,5 meses, más tiempo que en otros estudios en monoterapia, lo que refleja quizá el mejor manejo de los EA gracias a la experiencia clínica adquirida (43). Como resultado, esta combinación no ha obtenido aprobación para su uso clínico.

En el escenario de segunda línea, lenvatinib demostró resultados de eficacia clínicamente significativos en el estudio de fase II KCSG HB23-04 (35) en pacientes asiáticos con CHC tras progresión a atezolizumab-bevacizumab. La mediana de SLP con lenvatinib en segunda línea ($n = 50$) fue de 5,4 meses (IC 95 %, 5,3-5,6 meses). Los datos de SG no estaban maduros, pero la mediana fue de 8,6 meses (IC 95 %, 8,1 m-no alcanzado), con una TRO del 12 % (35). Los EA más frecuentes relacionados con lenvatinib en el contexto de segunda línea incluyeron diarrea (32 %), anorexia (30 %), hipotiroidismo (30 %), síndrome mano-pie (22 %) e hipertensión (22 %), la mayoría de grado 1-2. Estos resultados apoyan el uso de lenvatinib como uno de los regímenes posteriores tras progresión con atezolizumab-bevacizumab (35).

Lenvatinib también se ha evaluado en pacientes con CHC en estadio intermedio no metastásico e irresecable que eran candidatos a tratamiento con TACE. En el estudio LEAP-012 (11), se reclutaron un total de 480 pacientes con CHC en estadio intermedio y se asignaron aleatoriamente para recibir la combinación de lenvatinib, pembrolizumab y TACE ($n = 237$) o placebo y TACE ($n = 243$). Los resultados de este estudio demostraron una mediana de SLP de 14,6 meses en lo pacientes que recibieron la combinación comparada con 10 meses para el brazo placebo más TACE (HR: 0,66; IC 95 %, 0,51-0,84; $p = 0,0002$) (11). Aunque los datos de SG no estaban maduros en el momento del análisis intermedio, se observó una tendencia a favor en el brazo de la combinación, con una probabilidad de supervivencia a 2 años del 74,6 frente al 68,6 % en el brazo del placebo (HR: 0,8; $p = 0,086$). Asimismo, la TRO fue significativamente más alta: 46,8 frente a 33,3 %, $p = 0,005$ (11). Los EA de grado 3 y 4 relacionados con el

tratamiento se observaron en el 71 % de los pacientes del grupo de combinación frente al 31 % del grupo de placebo. El 8,4 % de los pacientes en el brazo de la combinación interrumpieron el tratamiento por toxicidad.

Hasta la fecha, no se han validado biomarcadores predictivos para el tratamiento con ICI en el CHC. Sin embargo, un área de creciente interés es el conocimiento de la etiología de la enfermedad hepática subyacente al CHC (vírica o no vírica) y su influencia en determinar el microambiente tumoral y la respuesta al tratamiento. Pfister y cols. contribuyeron con evidencia procedente de modelos preclínicos y clínicos que apuntaban a la hipótesis de que el CHC asociado a NASH (NASH-CHC) podría tener menor respuesta a la inmunoterapia, probablemente debido a un fenotipo peculiar de las células T (44). Además, realizaron un metaanálisis de tres ensayos clínicos aleatorizados de fase III con inmunoterapia (primera y segunda línea, inmunoterapia en monoterapia y en combinación) en el que destacó el impacto positivo en SG en pacientes con hepatitis B o C; por el contrario, no se observó ningún impacto en pacientes con CHC de etiología no vírica (44).

El análisis univariable de un estudio retrospectivo multicéntrico de 1232 pacientes tratados con lenvatinib en primera línea demostró que los pacientes con NASH-CHC presentaban una mayor SG y SLP en comparación con el resto de la corte (no NASH-CHC). La mediana de SG fue de 22,2 frente a 15,1 meses (HR: 0,69; IC 95 %, 0,56-0,85; p = 0,0006), mientras que la mediana de PFS fue de 7,5 frente a 6,5 meses (HR 0,84; IC 95 %, 0,71-0,99; p = 0,0436) (45).

En esta línea, el análisis multivariado de otro estudio retrospectivo en pacientes con CHC avanzado de etiología no viral, tratados con atezolizumab más bevacizumab, lenvatinib o sorafenib, realizado en Italia, Japón, Corea y Reino Unido, mostró que el tratamiento con lenvatinib se asoció a una OS (HR: 0,46; IC 95 %, 0,26-0,84; p = 0,0110) y PFS (HR: 0,55; IC 95 %, 0,38-0,82; p = 0,031) más larga comparado con atezolizumab/bevacizumab en estos pacientes (46).

PERSPECTIVAS FUTURAS DE LENVATINIB EN EL CARCINOMA HEPATOCELULAR AVANZADO

Los resultados prometedores de estudios que exploran la eficacia de la combinación de tratamiento sistémico y locorregional, como el LEAP-012 (11) y EMERALD-1 (durvalumab más bevacizumab con TACE [10]), han impulsado el desarrollo de múltiples ensayos de fase II y fase III que actualmente se encuentran en marcha. En particular, están explorándose combinaciones con tratamientos locorregionales, como la crioablación y diversas formas de radioterapia, incluyendo la radioterapia corporal estereotáctica (SBRT) y la radioterapia de intensidad modulada (IMRT).

En la tabla II se detallan los ensayos clínicos de fase II y III que incluyen diversas combinaciones con lenvatinib y que actualmente se encuentran en marcha. Estos estudios podrían ser opciones terapéuticas prometedoras que podrían ser relevantes para estos pacientes en el futuro.

Tabla II. Ensayos clínicos en fase II y III en curso que incluyen lenvatinib en el brazo experimental en combinación con otros tratamientos sistémicos y/o locorregionales para el tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado

Ensayo clínico y n.º de registro	Título del estudio	Fase	Pacientes	Brazo experimental	*n*	Objetivo primario	Estado del reclutamiento	Sedes
JS001-027-III-HCC NCT04523493	Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico de fase III para comparar toripalimab combinado con lenvatinib vs placebo combinado con lenvatinib como 1º línea del CHC avanzado	Fase III	BCLC B o C	Toripalimab + lenvatinib	530	SG	Activo, no reclutamiento	China, Italia, Singapur, Ucrania y Polonia
HCC202210 NCT05718232	Radioterapia corporal estereotáctica (SBRT) más lenvatinib y quimioembolización transarterial (TACE) para el CHC avanzado: ensayo controlado aleatorizado multicéntrico de fase III	Fase III	CHC con trombosis venosa portal, sin metástasis extrahepáticas y sin contraindicaciones para TACE	Lenvatinib + TACE + SBRT	136	SG	Aún no hay reclutamiento	China

(Continúa en la página siguiente)

Tabla II (cont.). Ensayos clínicos en fase II y III en curso que incluyen lenvatinib en el brazo experimental en combinación con otros tratamientos sistémicos y/o locorregionales para el tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado

Ensayo clínico y n.º de registro	Título del estudio	Fase	Pacientes	Brazo experimental	*n*	Objetivo primario	Estado del reclutamiento	Sedes
CS1003-305 NCT04194775	Estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, fase III para investigar la eficacia y seguridad de nofazinlimab (CS1003) en combinación con lenvatinib frente a placebo en combinación con lenvatinib como 1.ª línea del CHC avanzado	Fase III	BCLC B o C	Nofazinlimab (CS1003) + lenvatinib	534	SG	Activo, no reclutamiento	EE. UU., España, Italia, Polonia, China y Taiwán
MIIR-10 NCT05608200	Lenvatinib, sintilimab más TACE frente a lenvatinib más TACE para pacientes con CHC avanzado: un ensayo prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y controlado	Fase III	BCLC C	Lenvatinib + sintilimab + TACE	427	SG	En reclutamiento	China
MIIR-13 NCT05985798	Sintilimab, bevacizumab más TACE frente a lenvatinib más TACE para el CHC en estadio avanzado: un ensayo controlado aleatorizado	Fase III	BCLC C con criterios de TACE	Sintilimab + bevacizumab + TACE	258	SG	En reclutamiento	China
LEN-TAC NCT05738616	Lenvatinib combinado con TACE y camrelizumab frente a lenvatinib combinado con TACE en la conversión para resección del CHC avanzado: estudio de fase III aleatorizado, abierto, controlado en paralelo	Fase III	BCLC C tumor localizado en una mitad del hígado con trombo tumoral en la vena porta (Vp1-Vp4 sin trombo tumoral en la vena porta contralateral)	Lenvatinib + TACE + camrelizumab	196	SG	En reclutamiento	China
SOLARIS NCT05101629	Estudio abierto de fase II de pembrolizumab y lenvatinib en pacientes con CHC avanzado refractarios al tratamiento basado en atezolizumab y bevacizumab	Fase II	CHC en progresión a 1.ª línea basada en inmunoterapia	Pebrolizumab + lenvatinib	32	TRO	Activo, no reclutamiento	Alemania
CASTLE-10 NCT05897268	Estudio de fase II para evaluar la eficacia y la seguridad de la crioablación combinada con tislelizumab más lenvatinib como tratamiento de 1.ª línea en pacientes con CHC avanzado	Fase II	BCLC C y B no apto para resección o tratamiento local	Crioablación + tislelizumab + lenvatinib	25	TRO	En reclutamiento	China
MIIR-14 NCT05992584	Lenvatinib, sintilimab mas Y-90 Radioterapia interna selectiva (SIRT) para pacientes con CHC intermedio-avanzado no resecable: ensayo prospectivo, unicéntrico, de un solo brazo	Fase II	BCLC B o C	Lenvatinib + sintilimab + SIRT	30	SLP	En reclutamiento	China

(Continúa en la página siguiente)

Tabla II (cont.). Ensayos clínicos en fase II y III en curso que incluyen lenvatinib en el brazo experimental en combinación con otros tratamientos sistémicos y/o locorregionales para el tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado

Ensayo clínico y n.º de registro	Título del estudio	Fase	Pacientes	Brazo experimental	*n*	Objetivo primario	Estado del reclutamiento	Sedes
LTCR-HCC-3-4 NCT05195294	Estudio multicéntrico de fase II de células T autólogas transfectadas con ARNm que codifica antígeno del VHB (LioCyx-M) como monoterapia o en combinación con lenvatinib para el CHC avanzado relacionado con el VHB.	Fase II	BCLC B o C con positividad del HBsAg en suero	LioCyx-M monoterapia o en combinación con lenvatinib	55	TRO	Aún no hay reclutamiento	
NCC2508 NCT04791176	Estudio de fase II de lenvatinib y radioterapia de intensidad modulada (IMRT) simultáneos para el CHC avanzado	Fase II	BCLC C	Lenvatinib + IMRT	64	SG	Activo, no reclutamiento	China
BGB-HCC-001 NCT05842317	Estudio clínico aleatorizado, controlado y unicéntrico de lenvatinib en combinación con tislelizumab con o sin TACE en el tratamiento de 1.ª línea del CHC avanzado	Fase II	BCLC B o C elegibles para TACE	Lenvatinib + tislelizumab +/- TACE	60	TRO	En reclutamiento	China
JS-2295 NCT04368078	Lenvatinib combinado con toripalimab en HCC avanzado: estudio unicéntrico, brazo único, no aleatorizado	Fase II	BCLC B o C	Toripalimab + lenvatinib	76	TRO	En reclutamiento	China
MK-1308A-004 NCT04740307	Estudio clínico multicéntrico de fase II para evaluar la seguridad y la eficacia de MK-1308A (MK-1308/ MK-3475 coformulado) en combinación con lenvatinib (E7080/MK-7902) en el tratamiento de 1.ª línea CHC avanzado	Fase II	BCLC C y B no apto para resección o tratamiento local	Pembrolizumab / Quavonlimab + lenvatinib	110	TRO y seguridad	Activo, no reclutamiento	EE. UU., Italia, China, Japón, Corea del sur, Polonia, España, Suiza y Taiwán
CASTLE-02 NCT05057845	Estudio de fase II de crioablación combinada con tislelizumab más lenvatinib como 2.ª línea o posterior en pacientes con CHC avanzado	Fase II	HCC en progresión a 1.ª línea de tratamiento sistémico	Crioablación + tislelizumab + lenvatinib	25	TRO	En reclutamiento	China
NCI-2021-12091 NCT05168163	Estudio aleatorizado de fase II de atezolizumab más TKI frente a TKI solo en sujetos con CHC avanzado irresecable que recibieron previamente atezolizumab más bevacizumab	Fase II	HCC en progresión 1.ª línea con atezolizumab más bevacizumab	Atezolizumab + cabozantinib o lenvatinib	122	SG y SLP	En reclutamiento	EE. UU.

(Continúa en la página siguiente)

Tabla II (cont.). Ensayos clínicos en fase II y III en curso que incluyen lenvatinib en el brazo experimental en combinación con otros tratamientos sistémicos y/o locorregionales para el tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado

Ensayo clínico y n.º de registro	Título del estudio	Fase	Pacientes	Brazo experimental	*n*	Objetivo primario	Estado del reclutamiento	Sedes
HCC-01 NCT06253598	Eficacia y seguridad de la inyección intratumoral de adenovirus humano recombinante de tipo 5 con tislelizumab y lenvatinib en el tratamiento del CHC avanzado: un estudio unicéntrico, prospectivo y de un solo brazo	Fase II	BCLC B o C	Adenovirus humano recombinante tipo 5 intratumoral + tislelizumab + lenvatinib	30	TRO	Aún no hay reclutamiento	

TRO: tasa de respuesta objetiva; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresion; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer.

CONCLUSIONES

Lenvatinib, con base en la eficacia clínica que ha demostrado en los últimos años, constituye una opción válida de tratamiento sistémico para el carcinoma hepatocelular avanzado. Continúa desempeñando un papel importante en escenarios específicos, en líneas posteriores de tratamiento tras progresión a combinaciones de inmunoterapia, en primera línea cuando existe contraindicación absoluta a la inmunoterapia y quizá en un futuro se posicione también en combinación con TACE en estadios intermedios. Está estudiándose el beneficio potencial del lenvatinib en comparación con inmunoterapia en ciertos subgrupos etiológicos de CHC.

A pesar de los avances, existen áreas de mejora, como la identificación de biomarcadores que puedan predecir mejor la selección de los tratamientos y la evaluación de la efectividad de lenvatinib en combinación con otras estrategias emergentes.

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. Siegel RL, Tyler Kratzer B, Giaquinto AN, et al. Cancer statistics, 2025. 2025 [cited 2025 Apr 1]. DOI: 10.3322/caac.21871
3. Rahib L, Wehner MR, Matrisian LM, et al. Estimated Projection of US Cancer Incidence and Death to 2040. JAMA Netw Open 2021;4(4):e214708-e214708 [citado: 19 de marzo de 2025]. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.4708
4. Fitzmaurice C, Akinyemiju T, Abera S, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results from the Global Burden of Disease Study 2015. JAMA Oncol 2017;3(12):1683-91 [citado: 20 de marzo de 2025].
5. Liu Y, Zheng J, Hao J, et al. Global burden of primary liver cancer by five etiologies and global prediction by 2035 based on global burden of disease study 2019. Cancer Med 2022;11(5):1310-23. DOI: 10.1002/cam4.4551
6. Younossi ZM, Wong G, Anstee QM, et al. The Global Burden of Liver Disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2023;21(8):1978-91. DOI: 10.1016/j.cgh.2023.04.015
7. Vogel A, Chan SL, Dawson LA, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2025;0(0) [citado el 19 de marzo de 2025].
8. Galle PR, Forner A, Llovet JM, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2018;69(1):182-236. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.019
9. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. Hepatology 2003;37(2):429-42 [citado el 21 de marzo de 2025]. DOI: 10.1053/jhep.2003.50047
10. 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 [citado el 3 de abril de 2025].
11. 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. The Lancet 2025;405(10474):203-15 [citado el 2 de abril de 2025]. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02575-3
12. Yang Y, Si T. Yttrium-90 transarterial radioembolization versus conventional transarterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Cancer Biol Med 2018;15(3):299-310 [citado el 24 de marzo de 2025]. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2017.0177
13. Salem R, Johnson GE, Kim E, et al. Yttrium-90 Radioembolization for the Treatment of Solitary, Unresectable HCC: The LEGACY Study. Hepatology 2021;74(5):2342-52 [citado el 24 de marzo de 2025]. DOI: 10.1002/hep.31819
14. Llovet JM, Montal R, Sia D, et al. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma. Nature Reviews Clinical Oncology 2018;15(10):599-616 [citado el 21 de marzo de 2025]. DOI: 10.1038/s41571-018-0073-4
15. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. NEJM 2008;359;378-90 [cited 2025 Mar 22]. DOI: 10.1056/NEJMoa0708857
16. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, 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(1):25-34. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70285-7
17. Cheng AL, Kang YK, Lin DY, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: Results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2013;31(32):4067-75 [citado el 28 de marzo de 2025]. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.8372
18. Johnson PJ, Qin S, Park JW, 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(28):3517-24 [citado el 28 de marzo de 2025]. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.4410
19. Cainap C, Qin S, Huang WT, et al. Linifanib versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2015;33(2):172-9 [citado el 28 de marzo de 2025]. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.3298
20. Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TRJ, et al. Search: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2015;33(6):559-66 [citado el 28 de marzo de 2025]. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.7746
21. 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 [citado el 27 de marzo de 2025]. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1
22. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. New Engl J Med 2020;382(20):1894-905 [citado el 22 de marzo de 2025]. DOI: 10.1056/NEJMoa1915745
23. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NEJM Evidence 2022;1(8) [citado el 22 de marzo de 2025]. DOI: 10.1056/EVIDoa2100070
24. Ren Z, Xu J, Bai Y, et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): a randomised, open-label, phase 2-3 study. Articles Lancet Oncol 2021;22:977-90 [citado el 28 de marzo de 2025]. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00252-7
25. Qin S, Chan SL, Gu S, et al. Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES-310): a randomised, open-label, international phase 3 study. The Lancet 2023;402(10408):1133-46 [citado el 22 de marzo de 2025].
26. Galle PR, Decaens T, Kudo M, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs lenvatinib (LEN) or sorafenib (SOR) as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): First results from CheckMate 9DW. J Clin Oncol 2024;42(Suppl.17):LBA4008-LBA4008 [citado el 22 de marzo de 2025]. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA4008
27. Kudo M, Yau T, Decaens T, 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 [citado el 22 de marzo de 2025]. DOI: 10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.520
28. Rose MG, Kennedy EB, Abou-Alfa GK, et al. Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline Update Clinical Insights. JCO Oncol Pract 2024;20(8):1035-9 [citado el 29 de marzo de 2025]. DOI: 10.1200/OP.24.00189
29. Qin S, Kudo M, Meyer T, et al. Tislelizumab vs Sorafenib as First-Line Treatment for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2023;9(12):1651-9 [citado el 22 de marzo de 2025]. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.4003
30. 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. The Lancet 2017;389(10064):56-66. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9
31. 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 [citado el 22 de marzo de 2025]. DOI: 10.1056/NEJMoa1717002
32. 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 [citado el 22 de marzo de 2025].
33. Chan SL, Ryoo BY, Mo F, et al. Multicentre phase II trial of cabozantinib in patients with hepatocellular carcinoma after immune checkpoint inhibitor treatment. J Hepatol 2024;81(2):258-64 [citado el 31 de marzo de 2025]. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.03.033
34. Yoo C, Cheon J, Ryoo BY, et al. Second-line regorafenib in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) after progression on first-line atezolizumab plus bevacizumab (Atezo-Bev): Phase 2 REGONEXT trial. J Clin Oncol 2024;42(Suppl.3):477-477 [citado el 31 de marzo de 2025]. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.477
35. Yoo C, Kim HD, Chon HJ, et al. LBA1 Multicenter phase II trial of lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma after progression on first-line atezolizumab plus bevacizumab (KCSG HB23-04). Ann Oncol 2024;35:S1450 [citado el 23 de marzo de 2025]. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.10.149
36. Roessler D, Öcal O, Philipp AB, et al. Ipilimumab and nivolumab in advanced hepatocellular carcinoma after failure of prior immune checkpoint inhibitor-based combination therapies: a multicenter retrospective study. J Cancer Res Clin Oncol 2023;149(7):3065-73 [citado el 29 de marzo de 2025]. DOI: 10.1007/s00432-022-04206-8
37. Chung AS, Lee J, Ferrara N. Targeting the tumour vasculature: insights from physiological angiogenesis. Nat Rev Cancer 2010;10(7):505-14 [citado el 27 de marzo de 2025]. DOI: 10.1038/nrc2868
38. Yamamoto Y, Matsui J, Matsushima T, et al. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage. Vasc Cell 2014;6(1) [citado el 26 de marzo de 2025]. DOI: 10.1186/2045-824X-6-18
39. Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. Nature Reviews Cancer 2008;8(8):592-603 [citado el 26 de marzo de 2025]. DOI: 10.1038/nrc2442
40. Kudo M. Lenvatinib May Drastically Change the Treatment Landscape of Hepatocellular Carcinoma. Liver Cancer 2018;7:1-19 [citado el 27 de marzo de 2025]. DOI: 10.1159/000487148
41. Ikeda M, Okusaka T, Mitsunaga S, et al. Safety and Pharmacokinetics of Lenvatinib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. Clin Cancer Res 2016;22(6):1385-94 [citado el 27 de marzo de 2025]. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1354
42. Ikeda K, Kudo M, Kawazoe S, et al. Phase 2 study of lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol 2017;52(4):512-9 [citado el 27 de marzo de 2025]. DOI: 10.1007/s00535-016-1263-4
43. Llovet JM, Kudo M, Merle P, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib plus placebo for advanced hepatocellular carcinoma (LEAP-002): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 2023;24(12):1399-410 [citado el 31 de marzo de 2025].
44. Pfister D, Núñez NG, Pinyol R, et al. NASH limits anti-tumour surveillance in immunotherapy-treated HCC. Nature 2021;592(7854):450-6 [citado el 3 de abril de 2025].
45. Rimini M, Kudo M, Tada T, et al. Nonalcoholic steatohepatitis in hepatocarcinoma: new insights about its prognostic role in patients treated with lenvatinib. ESMO Open 2021;6(6):100330 [citado el 3 de abril de 2025]. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100330
46. Rimini M, Rimassa L, Ueshima K, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus lenvatinib or sorafenib in non-viral unresectable hepatocellular carcinoma: an international propensity score matching analysis. ESMO Open 2022;7(6) [citado el 3 de abril de 2025].