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

Inmunoterapia en carcinoma hepatocelular

Immunotherapy in hepatocellular carcinoma

Andrés J. Muñoz Martín, Javier Soto Alsar, Marc Ariant Cañete, Carmen Cobos Lama, Laura Ortega Morán

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Universidad Complutense de Madrid. Madrid

Palabras clave:
Carcinoma hepatocelular. Inmunoterapia. Quimioembolización transarterial. Clasificación BCLC. Inhibidores de los puntos de control inmunitarios. Inhibidores tirosina-cinasa.

Resumen

El tratamiento con inmunoterapia ha cambiado de forma radical el panorama de la terapia sistémica del carcinoma hepatocelular (CHC) en la última década. Las combinaciones de inmunoterapia con antiangiogénicos y los dobletes de inmunoterapia son actualmente el tratamiento de elección del CHC avanzado no candidato a terapia locorregional o cirugía. Recientemente se han comunicado resultados favorables en supervivencia libre de progresión (SLP) con la combinación de quimioembolización transarterial (TACE) y terapia sistémica basada en inmunoterapia y antiangiogénicos en el estadio intermedio de la clasificación BCLC *(Barcelona Clinic Liver Cancer).* En el contexto de adyuvancia, los primeros resultados con inmunoterapia no han mejorado la supervivencia global (SG) ni libre de recurrencia (SLR) a largo plazo. Diversos ensayos clínicos aleatorizados de fase III en estadio intermedio y contexto adyuvante están en marcha y podrán definir el verdadero papel de la inmunoterapia en estadios más favorables.

Keywords:
Hepatocellular carcinoma. Immunotherapy. Transarterial chemoembolization. BCLC classification. Immune checkpoint inhibitors. Tyrosine kinase inhibitor.

Abstract

Over the past decade, immunotherapy has dramatically changed the landscape of systemic therapy for hepatocellular carcinoma. Combinations of immunotherapy with anti-angiogenics and immunotherapy doublets are currently the treatment of choice for advanced HCC that is not a candidate for locoregional therapy or surgery. Recently, favourable results in progression-free survival have been reported with the combination of transarterial chemoembolization (TACE) and systemic therapy based on immunotherapy and antiangiogenic agents in intermediate stage of BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) classification. In the adjuvant setting, early results with immunotherapy have not improved overall survival or long-term recurrence-free survival. Several randomised phase 3 clinical trials in intermediate stage and adjuvant setting are underway and will define the true role of immunotherapy in more favourable stages.

Conflicto de intereses (en los últimos 5 años): Andrés J. Muñoz Martín: honorarios, consultorías, charlas y asesorías: GSK, Pfizer, BMS-Celgene, Sanofi, Astra-Zeneca, MSD, Lilly, Servier, Roche, Taiho, Leo Pharma, Regeneron, Rovi, Menarini y StadaY Medscape. Ayudas a la investigación: Leo Pharma, Sanofi, BMS-Celgene. Javier Soto: honorarios, consultorías, charlas y asesorías: Takeda, Servier, Leo Pharma, MSD, Merck, Pfizer, Adventia, Recordati y AstraZeneca. Ayudas a la investigación: Pierre Fabre y Amgen. Marc Ariant Cañete: sin conflictos de intereses. Carmen Cobos Lama: sin conflictos de intereses. Laura Ortega: honorarios, consultorías, charlas y asesorías: AstraZeneca, Leo Pharma, Rovi, Menarini y Servier.

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

Muñoz Martín AJ, Soto Alsar J, Ariant Cañete M, Cobos Lama C, Ortega Morán L. Inmunoterapia en carcinoma hepatocelular. Rev Cáncer 2025;39(2):94-105

DOI: 10.20960/revcancer.00110

Correspondencia:
Andrés J. Muñoz Martín. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. C/ Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid
e-mail: andresmunmar@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

Durante más de una década los inhibidores tirosina-cinasa (TKI) se consideraron el tratamiento de elección del carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado. En 2019, los primeros resultados de la combinación de atezolizumab más bevacizumab demostraron un incremento significativo de la supervivencia global (SG), de la supervivencia libre de progresión (SLP) y de la tasa de respuesta (RR), con un mejor perfil de toxicidad y una mejora en la calidad de vida respecto al tratamiento con sorafenib. Desde entonces, diversas combinaciones de inmunoterapia han demostrado resultados favorables en supervivencia y RR, describiendo por primera vez supervivencia a largo plazo (5 años), nunca antes observada en estadios avanzados de esta enfermedad. De forma paralela, la monoterapia con inhibidores del punto de control (IPC) se ha consolidado como una alternativa a los TKI en pacientes con CHC no candidatos a recibir combinaciones de inmunoterapia. Recientemente, en el estadio intermedio de la clasificación de Barcelona, se han comunicado resultados favorables en SLP en pacientes no candidatos a terapia curativa con la combinación de quimioembolización transarterial (TACE) más durvalumab-bevacizumab o pembrolizumab-lenvatinib. Por ahora, no se dispone de resultados maduros en SG con estas combinaciones. A continuación, se revisan los principales ensayos clínicos que han cambiado el tratamiento del CHC en todos los estadios, así como los ensayos clínicos publicados con inmunoterapia con resultados negativos. Hasta el momento no se dispone de ningún biomarcador efectivo que permita definir los pacientes candidatos a recibir tratamiento con inmunoterapia ni la selección del esquema de combinación.

ENFERMEDAD AVANZADA DE PRIMERA LÍNEA

Estudios de combinación positivos para supervivencia global

IMBRAVE-150 (atezolizumab más bevacizumab)

El estudio IMBRAVE-150 (1) es el primer ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III que demuestra la superioridad en SG de la combinación de inmunoterapia en CHC avanzado frente a TKI. Este estudio se desarrolló con base en los resultados de un ensayo clínico de fase Ib (NCT02715531) de atezolizumab (anti-PD-L1) más bevacizumab (anti-VEGF) en pacientes con CHC avanzado, que demostró un perfil de seguridad tolerable y una prometedora actividad antitumoral, con una RR del 36 % y una mediana de SLP de 7,3 meses (2). El estudio IMBRAVE-150 asignó aleatoriamente (2:1) a 501 pacientes con CHC irresecable que no habían recibido tratamiento sistémico previo a recibir atezolizumab 1200 mg más bevacizumab 15 mg/kg de peso cada 3 semanas frente a sorafenib 400 mg cada 12 horas. Se diseñó con un objetivo coprimario, SG y PFS (por valoración independiente al investigador), y los criterios de estratificación fueron la región geográfica (Asia, excluido Japón, frente al resto del mundo), invasión macrovascular o diseminación extrahepática de la enfermedad (presencia frente a ausencia), nivel basal de alfa-fetoproteína (AFP < 400 frente a ≥ 400 ng por mililitro) y estado funcional ECOG (0 frente a 1). La duración del tratamiento fue hasta la progresión o toxicidad inaceptable. Todos los pacientes requerían una evaluación endoscópica en los 6 meses previos debido al mayor riesgo de hemorragia asociado al bevacizumab. El ensayo incluyó a pacientes que presentaban invasión macrovascular del tronco principal de la vena porta o de la rama de la vena porta contralateral al lóbulo principalmente afectado (Vp4). El ensayo se realizó en una población de pacientes que tenían una función hepática preservada (Child-Pugh A). El ensayo excluyó a los pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio o un ictus en los 3 meses anteriores, que recibían anticoagulación terapéutica o que estaban coinfectados por el virus de la hepatitis C (VHC) o el virus de la hepatitis B (VHB). El 26 % de los pacientes presentaba varices al inicio del estudio, de las que se trataron el 45,0 %. Las principales características de los pacientes se recogen en la tabla I. Con una mediana de seguimiento de 15,6 meses, la mediana de SG fue de 19,2 meses con la combinación frente a 13,4 meses con sorafenib (HR 0,66) (Tabla II). La mediana de SLP también fue favorable para atezolizumab-bevacizumab: 6,9 frente a 4,3 meses (HR 0,65, $p < 0,001$). El tratamiento con inmunoterapia alcanzó una RR objetiva mediante criterios RECIST1.1 del 30 % frente a 11 % con sorafenib, con una tasa de respuesta completa (RC) del 8 % frente a < 1 % con el TKI. Mediante RECIST modificado, la RR alcanzó el 35 % con atezoilzumab-bevacizumab frente al 14 % con sorafenib, y las RC fueron 14 % y 3 %, respectivamente. Debe señalarse la elevada RR observada con sorafenib. En el análisis de subgrupos, los pacientes con CHC asociado a etiología no viral no parecían beneficiarse del tratamiento con inmunoterapia (HR 0,91; IC 95 %, 0,52-1,60). Recientemente, un metaanálisis (3) de 8 ECA de fase 3 no ha podido confirmar la ausencia de beneficio de la inmunoterapia en los pacientes con etiología no viral (HR 0,87; IC 95 %, 0,78-0,98). Por el momento, la etiología no debe considerarse un criterio de selección de pacientes para recibir inmunoterapia.

Los eventos adversos (EA) de grado 3-4 relacionados con el tratamiento fueron consistentes con los efectos secundarios conocidos de cada fármaco y fueron comparables entre los brazos. Los eventos adversos inmunomediados (IMAE) que requirieron esteroides fueron del 12,2 % y los EA hemorrágicos de todos los grados y grado 3-4 fueron del 25 y 6,4 %, respectivamente.

Tabla I. Ensayos clínicos de fase III de combinación de inmunoterapia en estadio avanzado: diseño y características clínicas de los pacientes

	IMBRAVE-150 (1) Atezolizumab-bevacizumab	HYMALAYA (5) Durvalumab-tremelimumab	CheckMate 9DW (7) Nivolumab-ipilimumab	CARES-310 (8) Camrelizumab-rivoceranib	COSMIC-312 (10) Cabozantinib-atezolizumab	LEAP-002 (11) Pembrolizmab-lenvatinib
Rama control	Sorafenib	Sorafenib	Lenvatinib 85 % Sorafenib 15 %	Sorafenib	Sorafenib	Lenvatinib
N.º de pacientes, n.º	501	782	668	543	649	794
Edad, mediana años, n.º	64 / 66	65 / 64	65 / 66	58 / 56	64 / 64	66 / 66
Sexo masculino, n.º (%)	414 (82,6)	664 (84,9)	548 (82,0)	457 (84,2)	546 (84,1)	644 (81,1)
Región geográfica o raza, n.º (%)	Asia, excluyendo Japón 201 (40,1) Resto del mundo 300 (59,9)	Asia, excluyendo Japón 312 (39,9) Resto del mundo 470 (60,1)	Asia 280 (41,9) Norte América y Europa 289 (43,3) Resto del Mundo 99 (14,8)	Raza asiática 450 (82,9) Blanca 90 (16,6) Otras 3 (0,5)	Asia, excluyendo Japón 183 (28,2) Otras regiones 466 (71,8)	Asia, excluyendo Japón 244 (30,7) Japón y Occidente 550 (69,3)
Características clínicas, n.º (%)						
ECOG 0/1	312 (62,3) / 189 (37,7)	485 (62,0) / 295 (37,7)	477 (71,4) / 191 (28,6)	236 (43,5) / 307 (56,5)	421 (64,9) / 227 (35,0)	538 (67,8) / 253 (31,9)
Estadio BCLC B/C	78 (15,6) / 409 (81,6)	143 (18,3) / 639 (81,7)	177 (≤ B, 26,5) / 488 (73,5)	236 (43,5) / 307 (56,5)	212 (32,7) / 437 (67,3)	180 (22,7) / 612 (77,1)
Etiología VHB/VHC	245 (48,9) / 108 (21,6)	241 (30,8) / 214 (27,4)	229 (34,3) / 186 (27,8)	405 (74,6) / 51 (9,4)	191 (29,4) / 203 (31,3)	385 (48,9) / 181 (22,8)
Etiología no viral	153 (20,6)	327 (41,8)	243 (36,4)	87 (16,0)	255 (39,3)	ND, alcohol 251 (31,6)
Invasión macrovascular	200 (39,9)	203 (26,0)	169 (25,3)	92 (16,9)	197 (30,4)	133 (16,8)
Diseminación extrahepática	305 (60,9)	412 (52,7)	360 (53,9)	355 (65,4)	354 (54,5)	492 (62,0)
Ambas	378 (75,4)	ND	438 (65,6)	400 (73,7)	446 (68,7)	530 (66,8)
Vp4	Sí, 73 (14,6)	No	No	No	Sí, 119 (18,3)	No
Terapia local previa	246 (49,1)	ND	300 (44,9)	311 (57,3)	ND	397 (50,0)
AFP ≥ 400 ng/mL	187 (37,3)	269 (34,4)	221 (33,1)	196 (36,1)	228 (35,1)	251 (31,6)

m: meses; AFP: alfafetoproteína; ND: no disponible.

También se objetivó un retraso notable en el deterioro de la calidad de vida en el grupo de atezolizumab en comparación con el grupo de sorafenib. En el análisis de los *patients reported outcomes* (PROs), en comparación con sorafenib, el tratamiento combinado retrasó el deterioro de la calidad de vida, así como del funcionamiento físico y social, y redujo el deterioro debido a varios síntomas relacionados con la enfermedad (anorexia, diarrea, fatiga o dolor) (4).

Tabla II. Ensayos clínicos de fase III de combinación de inmunoterapia en estadio avanzado: eficacia

	IMBRAVE-150 (1) Atezolizumab-bevacizumab	HYMALAYA (5) Durvalumab-tremelimumab	CheckMate 9DW (7) Nivolumab-ipilimumab	CARES-310 (8) Camrelizumab-rivoceranib	COSMIC-312 (10) Cabozantinib-atezolizumab	LEAP-002 (11) Pembrolizmab-lenvatinib
SG	+ Mediana 19,2 frente a 13,4 m HR 0,66 (IC 95 %, 0,52-0,85) *p* < 0,001	+ Mediana 16,4 frente a 13,8 m HR 0,78 (IC 95 %, 0,65-0,93) *p* = 0,0035 SG 4 años 25,2 frente a 15,1 % SG 5 años 19,6 frente a 9,4 %	+ Mediana 23,7 frente a 20,6 m HR 0,79 (IC 95 %, 0,65-0,93) *p* = 0,018	+ Mediana 22,1 frente a 15,2 m HR 0,62 (IC 95 %, 0,49-0,80) *p* < 0,0001	- Mediana 15,4 frente a 15,5 m HR 0,90 (IC 95 %, 0,69-1,18) *p* = 0,44	- Mediana 21,2 frente a 19,0 m HR 0,84 (IC 95 %, 0,71-1,00) *p* = NS
SLP	+ Mediana 6,8 frente a 4,3 m HR 0,66 (IC 95 %, 0,52-0,85) *p* < 0,001	- Mediana 3,8 frente a 4,1 m HR 0,90 (IC 95 %, 0,77-1,05) *p* = NS	- Mediana 9,1 frente a 9,2 m HR 0,87 (IC 95 %, 0,72-1,06) *p* = NS	+ Mediana 5,6 frente a 3,7 m HR 0,52 (IC 95 %, 0,41-0,65) *p* < 0,0001	+ Mediana 6,8 frente a 4,2 m HR 0,63 (IC 95 %, 0,44-0,91) *p* = 0,0012	- Mediana 8,2 frente a 8,0 m HR 0,87 (IC 95 %, 0,73-1,02) *p* = NS
Respuestas -%	RECIST1.1: 30 frente a 11 %	RECIST1.1: 20,1 frente a 5,1 %	RECIST1.1: 36 frente a 13 %	RECIST1.1: 36 frente a 13 %	RECIST1.1: 13 frente a 5 %	RECIST1.1: 26,1 frente a 17,5 %
Respuesta completa	8 frente a 0,6 %	3,1 frente a 0 %	7 frente a 2 %	7 frente a 2 %	0,4 frente a 0 %	2 frente a 2 %
Respuesta parcial	22 frente a 11 %	17,0 frente a 5,1 %	29 frente a 11 %	29 frente a 11 %	12 frente a 5 %	25 frente a 16 %
Estabilización	44 frente a 43 %	39,9 frente a 55,5 %	32 frente a 62 %	32 frente a 62 %	69 frente a 58 %	55 frente a 61 %
Progresión	19 frente a 25 %	39,9 frente a 39,3 %	20 frente a 14 %	20 frente a 14 %	13 frente a 21 %	12 frente a 15 %
Duración de la respuesta-meses	Mediana 18,1 frente a 14,9 m	Mediana 22,3 frente a 18,4 m	Mediana 30,4 frente a 12,9 m	Mediana 14,8 frente a 9,2 m	Mediana 12,4 frente a 8,4 m	Mediana 16,6 frente a 10,4

SG: supervivencia global; m: meses; SLP: supervivencia libre de progresión.

HYMALAYA (durvalumab más tremelimumab)

HIMALAYA fue el primer ECA que evaluó la eficacia de la terapia dual con IPC (5). En este estudio, 1171 pacientes con CHC avanzado Child-Pugh A, que no eran candidatos a terapia locorregional y no habían recibido terapia sistémica previa, se asignaron aleatoriamente a uno de los siguientes brazos de tratamiento: esquema STRIDE con tremelimumab (dosis única de 300 mg administrada el día 1) más durvalumab (1500 mg cada cuatro semanas), durvalumab monoterapia (1500 mg cada cuatro semanas) y sorafenib (400 mg cada 12 horas). El tratamiento del estudio se mantenía hasta progresión o toxicidad inaceptable. Los factores de estratificación fueron: invasión macrovascular (sí/no), etiología de la enfermedad hepática (VHB / VHC / otras) y estado funcional (ECOG 0/1). El objetivo primario del estudio fue la SG de STRIDE frente a sorafenib. Los pacientes con trombosis de la vena porta principal fueron excluidos y no se requería una evaluación endoscópica reciente.

Las características clínicas de la población se describen en la tabla I. Los resultados de la monoterapia con durvalumab se analizan más adelante en la descripción de los ensayos clínicos de IPC en monoterapia.

Con una mediana de seguimiento prolongada de 46 meses, la mediana de SG fue de 16,4 meses para STRIDE frente a 13,8 con sorafenib (HR 0,78; IC 95 %, 0,65-0,92), alcanzando el objetivo primario del estudio (Tabla II). Globalmente, todos los subgrupos de pacientes parecen beneficiarse de la combinación, incluidos los CHC asociados a etiología no viral. Recientemente, se han comunicado resultados de SG a largo plazo de este estudio, con resultados notables de supervivencia nunca antes descritos a 4 años (25,2 frente a 15,1 %) y a 5 años (19,6 frente a 9,4 %) favorables a STRIDE, lo que sugiere un *plateau* en la curva de supervivencia (6). Debe señalarse que la morfología de las curvas de SG presenta una disposición singular divergente reflejo de los hallazgos observados, con separación tardía más allá de los 3 meses. La separación de las curvas se amplía con el trascurso del tiempo (HR evolutivo creciente favorable a STRIDE). A pesar de este notable beneficio en supervivencia a largo plazo, no se demostraron diferencias en la mediana de SLP, STRIDE: 3,8 meses frente a 4,1 con sorafenib. En el análisis de las respuestas tumorales, la RR alcanzó el 20 % con STRIDE frente al 5,1 % con sorafenib. Debe señalarse que el 39 % de los pacientes presentaron progresión de la enfermedad en la primera evaluación tumoral. La mediana de duración de respuesta fue superior con durvalumab y tremelimumab frente a sorafenib (22,3 frente a 18,4 meses, respectivamente). También pudo determinarse que la profundidad de respuesta fue superior con STRIDE y los participantes que experimentan respuestas profundas son los que más se benefician en supervivencia. Otro hallazgo de interés con la combinación de inmunoterapia fue que cualquier grado de reducción tumoral se asoció con supervivencia a largo plazo (largos supervivientes con estabilización tumoral, sin alcanzar criterios de respuesta RECIST1.1).

Todos estos hallazgos platean la pregunta de cuáles son los métodos óptimos para medir el verdadero beneficio de la doble combinación de inmunoterapia en CHC avanzado. Según puede concluirse de estos resultados, las medidas convencionales de respuesta, como la mediana de SG o SLP, no capturan de forma completa el beneficio de la doble combinación de inmunoterapia (supervivencia a largo plazo, cola de la curva), y los resultados en SG deberían complementarse con la comunicación de la supervivencia por hitos en determinados puntos del seguimiento (SG a 3, 4 o 5 años). La duración de la respuesta o la profundidad de la respuesta están emergiendo como nuevos indicadores del beneficio de la inmunoterapia.

El 35,8 % de los pacientes presentaron EA inmunomediados de cualquier grado y el 12,5 %, grado 3-4. El 20,1 % de los pacientes necesitaron dosis altas de corticoides para tratar los EA inmunes y cualquier evento inmunomediado que condujo a la muerte del paciente fue del 1,5 % (6 pacientes). El análisis de la toxicidad sugiere que los pacientes que desarrollan EA inmunomediados durante el tratamiento con el régimen STRIDE podrían tener una mayor SG en comparación con quienes no los presentan. El tiempo hasta el deterioro del estado de salud global o de la calidad de vida de acuerdo con el cuestionario EORTC QLQ-C30 fue significativamente superior para STRIDE frente a sorafenib (7,5 frente a 5,7 meses; HR 0,76; IC 95 %, 0,61-0,96).

CheckMate 9DW (nivolumab e ipilimumab)

En el ECA de fase III Checkmate 9DW (7), 668 pacientes con CHC irresecable Child-Pugh A, sin tratamiento sistémico previo y sin invasión de la vena porta principal (Vp4), se asignaron aleatoriamente a recibir doble combinación de inmunoterapia (nivolumab 1 de mg/kg más ipilimumab de 3 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis seguido de nivolumab de 480 mg cada 4 semanas, hasta completar un máximo de 2 años) o lenvatinib/sorafenib a elección del investigador. Los factores de estratificación fueron: etiología de la enfermedad hepática (VHB / VHC / no infectado), invasión macrovascular y AFP ≥ 400 ng/mL (sí / no). El objetivo primario fue la SG. El 85 % de los pacientes de la rama control recibieron sorafenib según elección del investigador. Las características de la población se describen en la tabla I. Con una mediana de seguimiento de 35,2 meses, la SG se incrementó de forma significativa con nivolumab más ipilimumab frente a los TKI: mediana de SG, 23,7 frente a 20,6 meses (HR 0,79; IC 95 %, 0,65-0,96; $p = 0,018$) (Tabla II). De estas cifras destaca la elevada mediana observada tanto en la rama de inmunoterapia como, sobre todo, en la rama control, con TKI superior a 20 meses. La SG a 3 años en la rama de inmunoterapia fue del 38 % frente al 24 % en la rama de los TKI. El beneficio de la SG fue generalmente consistente en todos los subgrupos de pacientes. La morfología de las curvas observadas en SG son características de los estudios de inmunoterapia, con un cruzamiento inicial, separación tardía a los 12 meses, divergencia progresiva a lo largo del tiempo y un aparente *plateau* final. Al igual que lo descrito en el ensayo clínico HYMALAYA, no se observaron diferencias en la mediana de SLP: 7,5 meses en ambas ramas. Sin embargo, la SLP a 24 meses fue sensiblemente superior en la rama de inmunoterapia, 26 frente a 7 %. Las curvas de SLP presentan una morfología similar a la descrita para SG, con sobrecruzamiento inicial y separación progresiva, lo que ratifica que las medidas de análisis habitualmente utilizadas en los ECA no sean

las adecuadas para capturar todo el beneficio en supervivencia que ofrece la inmunoterapia. Con la doble inmunoterapia se observó un aumento significativo de la RR: 36 % frente al 13 % con los TKI, y de la duración de la respuesta, 30,4 frente a 12,9 meses, con respuestas de larga duración (*plateau* a largo plazo). La incidencia de EA inmunomediados de cualquier grado y grado 3-4 fue del 58 % y 28 %, respectivamente, con toxicidad hepática inmunomediada de grado 3-4 del 15 %. El tratamiento se interrumpió en el 18 % de los pacientes que recibieron nivolumab-ipilimumab debido a EA, y en el 28 % fue necesario administrar dosis altas de esteroides para tratar los EA inmunomediados. La mortalidad relacionada con el tratamiento fue elevada y alcanzó el 4 % en la rama de inmunoterapia.

CARES-310 (camrelizumab y rivoceranib)

El ensayo clínico CARES-310 evaluó la combinación de camrelizumab (anti-PD1, 200 mg intravenoso cada 2 semanas) y rivoceranib (TKI anti-VEGFR-2, 250 mg por vía oral una vez al día de forma mantenida) frente a sorafenib en CHC irresecable Child-Pugh A previamente no tratado (8). El objetivo primario del estudio fue compuesto (SG y SLP), evaluado por un comité independiente ciego según criterios RECIST1.1. Este estudio se desarrolló a nivel internacional. Sin embargo, el 82,9 % de la población incluida en el estudio fue de origen asiático (Tabla I). Hasta la fecha, este es el único ECA de fase III que ha demostrado incremento significativo tanto de la SLP como de la SG con una combinación de IPC y TKI frente a un TKI en monoterapia. Con una mediana de seguimiento de 15 meses, la mediana de SG mejoró significativamente con camrelizumab y rivoceranib frente a sorafenib (23,8 frente a 15,2 meses, HR: 0,64). También se demostró un incremento significativo de la mediana de SLP: 5,6 frente a 3,7 meses (Tabla II). La RR se incrementó con la combinación: 27 % frente a 6 %, según criterios RECIST v1.1. Todos los subgrupos de pacientes parecen beneficiarse del tratamiento de combinación. En cuanto a la toxicidad, se produjeron EA relacionados con el tratamiento en el 81 % de los pacientes que recibieron rivoceranib con camrelizumab y en el 52 % de los que recibieron sorafenib (los más frecuentes fueron hipertensión, síndrome mano-pie y elevación de los niveles de aspartato aminotransferasa). La hemorragia de cualquier grado afectó al 32 % de los pacientes y la de grado ≥ 3 al 3,3 %. La hepatotoxicidad de grado ≥ 3 se describió en el 33,1 % de los pacientes de la rama de combinación frente al 12 % con sorafenib. Los AE relacionados con el tratamiento condujeron a la interrupción de camrelizumab en el 17,6 % y de rivoceranib en el 16,9 % de los pacientes. La interrupción de ambos fármacos se produjo en el 4,4 % de la población del estudio. Por el momento este régimen no tiene aprobación en Occidente, ni por la EMA ni por la FDA.

ORIENT-32 (sintilimab más bevacizumab biosimilar IBI305)

En el ECA ORIENT-32, desarrollado exclusivamente en China, se analiza la combinación de sintilimab, un inhibidor de PD-1, con un biosimilar de bevacizumab. Este estudio demostró una mejora de forma significativa de la SG (mediana no alcanzada frente a 10,4 meses; HR: 0,57; IC 95 %, 0,43-0,75; $p < 0,0001$) y la SLP (mediana de 4,6 frente a 2,8 meses; HR 0,56; IC 95 %, 0,46-0,70; $p < 0,0001$) para la combinación de inmunoterapia más anticuerpo monoclonal antiangiogénico en comparación con sorafenib solo (9). La RR también fue favorable para la rama de inmunoterapia: 21 frente a 4 %. Debe señalarse que el 94 % de los pacientes tenían CHC asociado al VHB. El sintilimab está disponible en China, pero carece de aprobación en Europa y Estados Unidos. Este estudio confirma los resultados del ECA IMBRAVE-150 con la combinación de atezolizumab y bevacizumab.

Estudios de combinación negativos para supervivencia global

Dos grandes ECA internacionales de combinaciones de inmunoterapia no demostraron mejora en la SG, pero sí demostraron beneficio en otros objetivos secundarios.

COSMIC-312 atezolizumab y cabozantinib

Este estudio asignó aleatoriamente a 837 a la combinación de atezolizumab de 1500 mg cada 3 semanas más cabozantinib de 40 mg una vez al día (TKI de múltiples cinasas con acción antiangiogénica e inmunomoduladora) frente a sorafenib en primera línea de CHC avanzado Child-Pugh A (10) (Tabla I). El objetivo primario fue dual, SG y SLP. Con una mediana de seguimiento de 15,8 meses, se demostró un incremento significativo en la SLP: 6,8 frente a 4,2 favorable para la combinación (HR: 0,63; $p = 0,0012$). En cambio, no se observaron diferencias en SG: 15,4 meses con la combinación de inmunoterapia frente a 15,5 meses con sorafenib. No existe una explicación definitiva de estos resultados. La rama control con sorafenib demostró una SG más prolongada de lo que era esperable y la mayor toxicidad del tratamiento con atezolizumab y cabozantinib, junto con un potencial desequilibrio en el tratamiento más allá de la primera línea, podrían haber tenido un impacto negativo en los resultados obtenidos. Estos resultados no modifican la práctica clínica.

LEAP-002 pembrolizumab y lenvatinib

LEAP-002 asignó aleatoriamente a 794 pacientes a recibir la combinación de pembrolizumab (200 mg cada 3 semanas)

más lenvatinib (8-12 mg/día en función del peso) o lenvatinib en monoterapia en pacientes con CHC irresecable Child-Pugh A (11) (Tabla I). No se observaron diferencias ni en la SG ni en la SLP entre los dos tratamientos (Tabla II). Entre los resultados destaca la elevada SG obtenida en las dos ramas del estudio (21,1 y 19 meses) y, de nuevo, una supervivencia más prologada a lo inicialmente esperado con lenvatinib. Por ahora, no se dispone de una explicación convincente para este hallazgo ni para el resultado negativo global del estudio. El empleo de inmunoterapia en segunda línea (23 %) podría condicionar el resultado obtenido. Este estudio, junto con el ECA *CheckMate-9DW*, han generado una nueva controversia en CHC sobre cuál es el brazo control más eficaz en estos ensayos clínicos, sugiriendo mejores resultados globales con lenvatinib en comparación con sorafenib.

Estudios de monoterapia

En la última actualización de las guías ASCO (12) y ESMO (13) se propone el tratamiento con IPC en monoterapia como alternativa terapéutica a los TKI en pacientes que presentan contraindicación para los esquemas de inmunoterapia en combinación. Esta recomendación se basa en los resultados de dos grandes ECA recientemente publicados (HYMALAYA, rama de durvalumab en monoterapia, y RATIONALE-301) (5,14). Los resultados de ambos estudios fueron consistentes en supervivencia y toxicidad. Se demostró una mediana de supervivencia similar con la monoterapia frente a sorafenib, junto con un incremento de la supervivencia a largo plazo favorable a la inmunoterapia (diferencias en la cola de la curva). El perfil de toxicidad demostró una mejor tolerancia para los IPC, con menor toxicidad severa, suspensión de tratamiento y menor impacto en la calidad de vida en comparación con el tratamiento con TKI.

RATIONALE-301 tislelizumab

Este ensayo clínico de fase III evaluó tislelizumab, un anticuerpo monoclonal de alta afinidad y especificidad contra PD-1, frente a sorafenib en pacientes con CHC irresecable Child-Pugh A, ECOG 0-1, que no habían recibido tratamiento sistémico previo (14). El objetivo primario del estudio fue de no inferioridad mediante el análisis de la SG por intención de tratamiento. Se aleatorizaron 674 pacientes (Tabla III), la mayoría de los cuales procedían de Asia (63 %). El objetivo primario de no inferioridad del estudio se alcanzó con una mediana de SG de 15,9 meses con tislelizumab frente a 14,1 con sorafenib (HR: 0,85). No pudo demostrarse la superioridad de tislelizumab frente a sorafenib, aunque la morfología de las curvas con una separación tardía a los 12 meses y progresivamente divergente, alcanzando un *plateau* en la rama de inmunoterapia, sugiere un beneficio en SG a largo plazo. Los resultados de SG observados en la población general fueron consistentes en todos los subgrupos de pacientes. La RR fue del 14,3 % en el brazo de tislelizumab. La mediana de SLP fue de 2,1 meses en el brazo de tislelizumab frente a 3,4 en el brazo de sorafenib (HR: 1,11; IC 95 %: 0,92-1,33). Aunque la rama de sorafenib tuvo una mediana de SLP más larga y una SLP inicial a los 6 meses superior en comparación con la rama de tislelizumab (35,8 % frente a 28,8 %), posteriormente la SLP se igualó a los 12 meses (tislelizumab 19 % frente a sorafenib 18,1 %) y, finalmente, fue superior con tislelizumab a los 18 y 24 meses (18 meses: 16,1 % frente a 9,5 %; 24 meses: 13,9 % frente a 6,1 %). Este hallazgo puede observarse en la morfología de las curvas. Inicialmente la curva de sorafenib discurre por encima de la de tislelizumab y a partir de los 12 meses se invierten con separación progresiva y un *plateau* mantenido de supervivencia sin progresión del 10 % aproximadamente favorable a la rama de inmunoterapia. Tislelizumab se asoció a un menor número de EA relacionados con el tratamiento que provocaron la interrupción del fármaco (6,2 % frente a 10,2 % con sorafenib). El 22,2 % de los pacientes del grupo de tislelizumab y el 53,4 % de los del grupo de sorafenib experimentaron acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 o superior. La incidencia de EA inmunomediados fue del 18,1 % y el 13,7 % de los pacientes tratados con tislelizumab requirieron corticoides a altas dosis.

HYMALAYA monoterapia con durvalumab

Un objetivo secundario del ensayo clínico HYMALAYA fue la comparación de durvalumab en monoterapia frente a sorafenib (5). Las características de los pacientes de durvalumab en monoterapia son similares a las características generales de los pacientes de HIMALAYA que recibieron la doble combinación (Tabla III). Se demostró que durvalumab en monoterapia no era inferior a sorafenib en cuanto a la SG: 16,6 frente a 13,8 meses, respectivamente (HR: 0,86; IC 95 %, 0,73-1,03). En cuanto a la supervivencia a largo plazo, la supervivencia a 5 años con durvalumab fue de 14,4 % frente al 9,4 % con sorafenib. La mediana de SLP fue similar para ambos brazos: 3,7 meses para durvalumab y 4,1 para sorafenib (HR: 1,02; IC 95 %, 0,88-1,02). La RR fue superior con durvalumab: 17,5 frente a 5,1 % con el TKI. Los pacientes tratados con durvalumab presentaron una incidencia significativamente inferior de EA de grado 3-4 en comparación con sorafenib (riesgo relativo de 0,71; IC 95 %, 0,60-0,83). Los EA inmunomediados ocurrieron en el 16,5 % de los pacientes del brazo de durvalumab, con un 6,4 % de grado 3-4, y los que recibieron esteroides a altas dosis alcanzaron el 9,5 %.

Tabla III. Ensayos clínicos de fase III en primera línea de IPC en monoterapia

	RATIONALE-301 (14) tislelizumab frente a sorafenib	HYMALAYA durvalumab frente a sorafenib (5)
Objetivo primario	SG ITT no inferioridad	SG, no inferioridad con un margen de 1,08
Número de pacientes, *n.º*	674	778
Región geográfica, *n.º* (%)	Asia excluyendo Japón 425 (63,1) Japón 77 (11,4) Resto del mundo 172 (25,5)	Asia excluyendo Japón 323 (41,5) Resto del mundo, incluyendo Japón 455 (58,5)
Características clínicas, n.º (%)		
Edad-mediana	62 / 60	64 / 64
Sexo masculino	570 (84,6)	660 (84,8)
ECOG 0/1	364 (54,0) / 310 (46,0)	478 (61,4) / 297 (38,2)
Estadio BCLC B/C	150 (22,3) / 524 (77,7)	146 (18,8) / 632 (81,2)
Etiología VHB/VHC	409 (60,7) / 85 (12,6)	238 (30,6) / 211 (27,1)
Coinfección VHB-VHC	18 (2,7)	Excluidos
Etiología no viral	162 (24,0)	329 (42,3)
Invasión macrovascular	100 (14,8)	194 (24,9)
Diseminación extrahepática	417 (61,9)	415 (53,3)
Ambas	ND	ND
Vp4	No	No
Terapia local previa	515 (76,4)	ND
AFP ≥ 400 ng/mL	251 (37,2)	261 (33,5)
SG	+ (se cumple objetivo primario de no inferioridad, no se alcanza la superioridad) Mediana 15,9 frente a 14,1 m HR 0,85 (IC 95 % 0,71-1,02) *p* = 0,0398	+ (se cumple la no inferioridad, objetivo secundario) Mediana 16,6 frente a 13,8 m HR 0,86 (IC 95 % 0,73-1,03) *p* = 0,0398
SLP	Mediana 2,1 frente a 3,4 m HR 1,11 (IC 95 %, 0,92-1,33) *p* < 0,001	Mediana 3,7 frente a 4,1 m HR 1,02 (IC 95 %, 0,88-1,19) *p* < 0,001
Respuestas, %	RECIST1.1: 14,3 frente a 5,4 %	RECIST1.1: 17,0 frente a 5,1 %
Respuesta completa	2,9 frente a 0,3 %	1,5 frente a 0 %
Respuesta parcial	11,4 frente a 5,1 %	15,4 frente a 5,1 %
Estabilización	27,5 frente a 41,9 %	37,8 frente a 55,5 %
Progresión	49,4 frente a 36,4 %	45,2 frente a 39,3 %
Duración de la respuesta, m	Mediana 36,1 frente a 11,0 m	Mediana 16,8 frente a 18,4 m

m: meses.

El tratamiento con durvalumab retrasó el empeoramiento de los síntomas relacionados con la enfermedad y mejoró el funcionamiento físico y la calidad de vida global de los pacientes.

ESTADIO INTERMEDIO

Durante más de 20 años, la quimioembolización transarterial (TACE) se ha considerado el tratamiento de elección en pacientes con CHC irresecable no metastásico candidato a embolización. Sin embargo, la mediana de SLP de los pacientes tratados con TACE es modesta, no supera los 7-8 meses, y la SG se encuentra en torno a los 20 meses. En la última década, distintos ensayos clínicos intentaron expandir la terapia sistémica a estadios más precoces del CHC en combinación con TACE con resultados desalentadores. En 2024, dos ECA (15,16) mostraron un beneficio notable y significativo en SLP de la combinación de TACE más terapia sistémica basada en inmunoterapia en pacientes diagnosticados de CHC candidatos a embolización.

EMERALD-1 durvalumab más bevacizumab

El estudio EMERALD-1 (15) es un ensayo clínico de fase III, internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que incluyó a 616 pacientes candidatos a embolización con diagnóstico de CHC irresecable, no metastásico, con función hepática preservada (Child-Pugh A-B7) y ECOG 0-1. Se aleatorizaron los pacientes 1:1:1 a una de las tres ramas del estudio: TACE en combinación con durvalumab y bevacizumab, TACE más durvalumab y TACE más placebos. Se permitían hasta 4 procedimientos de TACE durante 16 semanas y durante el período de tratamiento con TACE solo se administró durvalumab. Se inició bevacizumab una vez trascurridas las primeras 16 semanas del estudio. Se excluyeron los tumores con afectación portal Vp3 y Vp4. Los factores de estratificación fueron: modalidad de TACE (DEB-TACE frente a cTACE), región geográfica (Japón frente a Asia, excluyendo Japón frente a otros) e invasión de la vena porta (Vp1 o Vp2 frente a ninguna invasión). El tratamiento sistémico se mantenía hasta progresión o toxicidad inaceptable. El objetivo primario del estudio fue la SLP por intención de tratamiento. Las características de la población se describen en la tabla IV. El objetivo primario del estudio se alcanzó, la mediana de SLP por intención de tratamiento se incrementó 6,8 meses con la combinación de durvalumab, bevacizumab y TACE frente a TACE más placebos (15,0 frente a 8,2 meses; HR: 0,77; IC 95 %, 0,61-0,98; p = 0,032) (Tabla IV). Todos los subgrupos preespecificados se beneficiaron del tratamiento de combinación de manera similar. Por el contrario, no se observaron diferencias significativas en la mediana de SLP entre TACE más durvalumab frente a TACE más placebo (10,0 frente a 8,2 meses, respectivamente; HR: 0,94; IC 95 %: 0,75-1,19; p = 0,638). El tiempo a la progresión también se incrementó con la combinación de durvalumab y bevacizumab frente a placebo (22,0 frente a 10,0 meses; tabla IV), pero no con durvalumab frente a placebo (11,5 frente a 10,0 meses, respectivamente; HR: 0,89; IC 95 %, 0,69-1,15). La RR fue significativamente superior en las dos ramas de inmunoterapia en comparación con placebo (durvalumab-bevacizumab, 43,6; frente a durvalumab, 41,0, y frente a placebo, 29,6 %), con una mayor duración de respuesta para la combinación de inmunoterapia y antiangiogénico. Este aumento de la eficacia se asocia con un incremento de la toxicidad. La incidencia de EA de grado 3-4 aumentó del 23 % en los pacientes que recibieron placebo más TACE al 45 % en los que recibieron durvalumab, bevacizumab y TACE, y relacionados con el tratamiento, del 6 al 27 %. El evento más frecuente de grado 3-4 fue la hipertensión arterial, con un 5,8 %. Cualquier EA con resultado de muerte se incrementó del 5,5 % con TACE más placebo al 10,4 % con TACE más durvalumab y bevacizumab. Los EA que dieron lugar a interrupciones se observaron en el 28 % de los pacientes que recibieron la combinación de durvalumab y bevacizumab frente al 8 % con placebo. Los EA inmunomediados ocurrieron en el 34 % de los pacientes tratados con la inmunoterapia más antiangiogénico. No se observó un aumento de las complicaciones de grado 3-4 por TACE (placebo del 9 % frente a la combinación de durvalumab-bevacizumab: 8 %). Por el momento no se han comunicado resultados en SG. Sería esperable no encontrar diferencias en SG debido a que, en los pacientes que progresan a TACE, el tratamiento de elección actual sistémico se fundamenta en las combinaciones de inmunoterapia, lo que diluye el potencial efecto observado en un estadio más precoz.

LEAP-012 pembrolizumab más lenvatinib

LEAP-012 es un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo en el que se incluyeron pacientes con CHC no subsidiario de terapia curativa sin afectación portal ni extrahepática, con función hepática preservada (Child-Pugh A) y buen estado funcional (ECOG 0-1) (16). Los pacientes se asignaron aleatoriamente 1:1 a recibir pembrolizumab de 400 mg cada 6 semanas más lenvatinib 8-12 mg al día (si > o ≤ 60 kg) hasta 2 años de duración más TACE o placebo vía oral e intravenosa más TACE. El objetivo primario del estudio fue compuesto, SLP y SG. Los factores de estratificación fueron: centro del estudio, nivel de AFP (≤ 400 o > 400), estado funcional (ECOG 0-1), ALBI *score* (1 frente a 2 o 3) y la carga tumoral (calculada como la suma del diámetro mayor del tumor en centímetros más el número de tumores, categorizada en ≤ 6, > 6, pero ≤ 12 y > 12).

Tabla IV. Ensayos clínicos de fase III de TACE en combinación con terapia sistémica basada en inmunoterapia

	EMERALD-1 (15) durvalumab-bevacizumab frente a placebo	LEAP-012 (16) pembrolizumab-lenvatinib frente a placebo
Objetivo primario	SLP por ITT	Objetivo primario combinado: SLP y SG
Duración del tratamiento	Hasta progresión o toxicidad inaceptable	Máximo 2 años de tratamiento
Número de pacientes, n.º	412	480
Número de TACE permitidos	Hasta 4 (16 sem)	Hasta 2 (8 sem)
Región geográfica, *n.º* (%)	Asia, excluyendo Japón 215 (52,2) Japón 30 (7,3) Otros 167 (40,5)	Asia, excluyendo Japón 272 (56,7) Otras, incluyendo Japón 208 (43,3)
Características clínicas, n.º (%)		
Edad-mediana	65 / 66	65 / 66
Sexo masculino	319 (77,4)	398 (82,9)
ECOG 0/1	348 (84,5) / 64 (15,5)	429 (89,4) / 297 (10,6)
Estadio BCLC A/B/C	108 (26,2) / 236 (57,3) / 64 (15,5)	148 (30,8) / 281 (58,5) / 50 (10,4)
Etiología VHB/VHC	144 (35,0) / 102 (24,8)	297 (61,9) / 81 (16,9)
Etiología no viral	164 (39,8)	129 (26,9)
Modalidad de TACE DEB-TACE/cTACE	165 (40,0) / 243 (59,0)	ND
Invasión portal sí / no	26 (6,3) / 386 (93,7)	Excluidos
Child-Pugh A/B7	40 (97,6) / 8 (1,9)	A 100 % / B7 excluidos
AFP > 400 ng/mL	ND	77 (16,0)
SLP	+ Mediana 15,0 frente a 8,2 m HR 0,77 (IC 95 % 0,61-0,98) *p* = 0,032	+ Mediana 14,6 frente a 10,0 m HR 0,66 (IC 95 % 0,51-0,84) *p* = 0,0002
SG	No comunicada	- Datos inmaduros Supervivencia a 12 m 89 frente a 83,1 % Supervivencia a 24 m 74,6 frente a 68,6 % HR 0,80 (IC 95 % 0,57-1,11); *p* = 0,0867
TTP	+ Mediana 22,0 frente a 10,0 m HR 0,63 (IC 95 % 0,48-0,83)	+ Mediana 16,6 frente a 10,3 m HR 0,59 (IC 95 % 0,46-0,77) *p* < 0,0001
Respuestas, %	RECIST1.1: 43,6 frente a 29,6 %, OR 1,87 (IC 95 %, 1,24-2,84)	RECIST1.1: 46,8 frente a 33,3 % *p* = 0,0005
Respuesta completa	3,0 frente a 2,5 %	3,4 frente a 4,1 %
Respuesta parcial	40,6 frente a 27,1 %	43,5 frente a 29,2 %
Estabilización	≥ 20 sem: 22,3 frente a 31,0 %	42,6 frente a 48,1 %
Progresión	ND	6,8 frente a 14,8 %
Duración de la respuesta, m	Mediana de 22,1 frente a 16,4 m	Mediana de 12,6 frente a 10,7 m

SLP: supervivencia libre de progresión; ITT: análisis por intención de tratamiento; ND: no determinado; SG: supervivencia global; TTP: tiempo a la progresión; ND: no determinado; m: meses; sem: semanas.

En el congreso ESMO 2024 se presentaron los resultados del primer análisis interino. Las características clínicas se describen en la tabla IV. El estudio alcanza el objetivo primario de SLP, con una mediana de 14,6 meses para la combinación frente a 10,0 meses con placebo (Tabla IV). Existe una separación precoz de las curvas en la semana 9, aproximadamente, que se mantiene a lo largo de todo el seguimiento. La prolongación de la SLP en el grupo de lenvatinib más pembrolizumab fue en general consistente en todos los subgrupos previamente definidos. Los primeros resultados en SG (resultados inmaduros) no demuestran diferencias significativas, pero sí una tendencia a mejor supervivencia a 12 y 24 meses, con un incremento neto de un 6 %. Las respuestas según criterios RECIST1.1 se incrementaron significativamente con pembrolizumab y lenvatinib frente a placebo, 46,8 frente a 33,3 % ($p = 0,0005$), y la mediana de duración de la respuesta también fue superior para la combinación: 12,6 frente a 10,7 meses. La asociación de TACE y terapia sistémica aumentó la toxicidad global. Los EA relacionados con el tratamiento de grado 3-4 acontecieron en el 71,3 % de los pacientes de la rama de inmunoterapia más TKI frente al 31,1 % con los placebos. Los AE graves (SAE) se describieron en el 33,3 % de los pacientes de la combinación frente al 12,4 % que solo recibió TACE. Los AE que originaron la interrupción del tratamiento de ambos fármacos ocurrió en el 8,4 % de la rama de lenvatinib y pembrolizumab y en el 1,2 % de los pacientes de placebo. Los EA de grado 5 se describieron en el 1,7 % de pacientes de la rama experimental y en el 0,4 % de la rama control con TACE.

Los resultados iniciales de ambos estudios de combinación de TACE más terapia sistémica basada en inmunoterapia y fármacos antiangiogénicos son muy consistentes. Se observa un beneficio significativo y robusto en PFS, sin trasladarse aún a la SG. En ninguno de los dos estudios, al igual que ocurre en el estadio avanzado, se consigue identificar un biomarcador que seleccione a los pacientes candidatos a recibir este tratamiento sistémico en etapas precoces.

Teniendo en cuenta la inmadurez de los datos de SG, que aún no se ha establecido el verdadero beneficio a largo plazo de las combinaciones ni el mayor riesgo de toxicidad y que aún no existe aprobación por parte de la EMA ni de la FDA, la guía ESMO 2025 (13) sugiere que las combinaciones de durvalumab y bevacizumab o pembrolizumab y lenvatinib pueden considerarse en pacientes con CHC en estadio intermedio (BCLC B), con un nivel de evidencia IC.

Están en marcha diversos ECA y ofrecerán a corto plazo nueva evidencia que permitirá definir el verdadero papel de la inmunoterapia en los pacientes candidatos a embolización: EMERALD-3 (TACE ± durvalumab/tremelimumab ± lenvatinib), Checkmate 74W (TACE ± nivolumab ± ipilimumab), TACE-3 (TACE ± nivolumab), TALENTACE (TACE ± atezoluzumab + bevacizumab).

ADYUVANCIA

IMBRAVE-050

Hasta el momento, tan solo un único ECA de fase III con inmunoterapia se ha comunicado en el contexto de adyuvancia en CHC. El estudio IMBRAVE-050 (17) comparó la combinación de atezolizumab más bevacizumab durante 12 meses frente a vigilancia activa tras resección o ablación en pacientes con CHC con criterios de alto riesgo (tumor único > 5 cm, enfermedad multinodular, niveles elevados de AFP, tumores pobremente diferenciados, presencia de invasión microvascular o invasión macrovascular segmentaria [Vp1-Vp2]). El objetivo primario del estudio fue la SLR. Aunque el objetivo primario del estudio se cumplió en el primer análisis intermedio (mediana de seguimiento de 17,4 meses, SLR a 12 meses del 78 % con atezolizumab más bevacizumab frente al 65 % con observación [medianas no alcanzadas, HR: 0,72; IC 95 %, 0,56-0,93; $p = 0,012$), en el segundo análisis (18), con un mayor seguimiento (mediana de seguimiento de 35,1 meses), la diferencia desaparece: mediana de SLR en el brazo experimental: 33,2 frente a 36,0 meses en el brazo control (HR: 0,90; IC 95 %, 0,72-1,12). La SG permanece aún inmadura (HR: 1,26; IC 95 %, 0,85-1,87).

De nuevo merece la pena analizar la morfología de las curvas obtenidas en SLR. Desde la separación inicial de las curvas a los 3 meses y hasta los 12 meses, las curvas presentan cursos divergentes, con una evidente separación progresiva. Sin embargo, esa diferencia observada en SLR va perdiéndose progresivamente desde ese punto (1 año) hasta desaparecer a los 18 meses, donde de nuevo vuelven a unirse ambas curvas. Cabe destacar que el tratamiento con bevacizumab se mantenía solo durante 1 año. No existe una clara explicación a estos hallazgos, de por qué cuando se para el tratamiento con bevacizumab se pierde el beneficio en SLR. Están en marcha diversos ECA de fase III (EMERALD-2 durvalumab ± bevacizumab, CheckMate 9DX nivolumab, KEYNOTE-937 pembrolizumab, JUPITER-04 toripalimab o NCT04639180 camelizumab + rivoceranib) y en los próximos años dispondremos de mayor evidencia para poder definir el papel de la adyuvancia con inmunoterapia en el CHC, único tumor del aparato digestivo que no tiene indicación de tratamiento adyuvante en el momento actual.

CONCLUSIONES

La inmunoterapia, tanto en combinación como en monoterapia, se ha consolidado como el tratamiento de referencia en primera línea de CHC avanzado. Los primeros resultados de los ECA de fase III, EMERALD-1 y LEAP-012, sugieren un beneficio significativo y notable en SLP, TTP y RR de la combinación de TACE más inmunoterapia, junto con fármacos con actividad antiangiogénica, pero a expensas de un incremento de la toxicidad y sin poder definir aún el impacto en SG. Por el momento, a pesar de haber observado una señal de eficacia en un contexto curativo tras resección o ablación, no puede recomendarse el empleo de inmunoterapia en el contexto adyuvante. En breve, diversos ECA de fase III nos proporcionarán nueva evidencia y podrá definirse de forma precisa el papel de la terapia adyuvante basada en inmunoterapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2020;382(20):1894-905. DOI: 10.1056/NEJMoa1915745
2. Lee MS, Ryoo B-Y, Hsu C-H, et al. Randomised efficacy and safety results for atezolizumab (ATEZO) + bevacizumab (BEV) in patients (pts) with previously untreated, unresectable hepatocelular carcinoma (HCC). Ann Oncol 2019;30(Suppl.5):v875.abstract. DOI: 10.1093/annonc/mdz394.030
3. Meyer T, Galani S, Lopes A, et al. Aetiology of liver disease and response to immune checkpoint inhibitors: An updated meta-analysis confirms benefit in those with non-viral liver disease. J Hepatol 2023;79(2):e73-6. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.04.012
4. Galle PR, Finn RS, Qin S, et al. Patient-reported outcomes with atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (IMbrave150): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021;22(7):991-1001. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00151-0
5. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NEJM Evid 2022;1(8):EVIDoa2100070. DOI: 10.1056/EVIDoa2100070
6. Rimassa L, Chan SL, Sangro B, et al. 947MO Five-year overall survival (OS) and OS by tumour response measures from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). Ann Oncol 2024;35(Suppl.2):S656. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.08.1007
7. 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. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA4008
8. Qin S, Chan SL, Gu S, et al. CARES-310 Study Group. Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES-310): a randomised, open-label, international phase 3 study. Lancet 2023;402(10408):1133-46. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00961-3
9. Ren Z, Xu J, Bai Y, et al.; ORIENT-32 study group. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): a randomised, open-label, phase 2-3 study. Lancet Oncol 2021;22(7):977-90. Erratum in: Lancet Oncol 2021;22(8):e347. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00252-7
10. Kelley RK, Rimassa L, Cheng AL, et al. Cabozantinib plus atezolizumab versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (COSMIC-312): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2022;23(8):995-1008. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00326-6
11. Llovet JM, Kudo M, Merle P, et al. LEAP-002 Investigators. 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00469-2
12. Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK, et al. Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol 2024;42(15):1830-50. DOI: 10.1200/JCO.23.02745
13. Vogel A, Chan SL, Dawson LA, et al. ESMO Guidelines Committee. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2025:S0923-7534(25)00073-0.
14. 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. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.4003
15. Sangro B, Kudo M, Erinjeri JP, et al. EMERALD-1 Investigators. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02551-0
16. Kudo M, Ren Z, Guo Y, et al. LEAP-012 investigators. Transarterial chemoembolisation combined with lenvatinib plus pembrolizumab versus dual placebo for unresectable, non-metastatic hepatocellular carcinoma (LEAP-012): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet 2025;405(10474):203-15. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02575-3
17. Qin S, Chen M, Cheng AL, et al. IMbrave050 investigators. 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 2023;402(10415):1835-47. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01796-8
18. 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) vs active surveillance in patients (pts) with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (HCC). Ann Oncol 2024;35(Suppl.2):S1230. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.08.2279