

Tratamiento médico del carcinoma hepatocelular avanzado

ISMAEL EL HAJRA¹, GHERZON CASANOVA², MARIA REIG³

¹Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Majadahonda, Madrid.
²Servicio de Hepatología. Hospital Clínic. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona. ³Unidad de Oncología Hepática (Barcelona Clinic Liver Cancer). Servicio de Hepatología. Hospital Clínic. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona

RESUMEN

El tratamiento médico del carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado es una de las áreas del cáncer hepático que ha desarrollado un cambio exponencial en la última década. El sorafenib fue la primera opción de tratamiento médico que mejoró la supervivencia (SV) en esta población. Sin embargo, en los últimos 5 años se han incorporado diversas opciones de tratamiento, tanto en primera línea como en segunda y tercera línea. En este sentido, lenvatinib demostró no ser inferior a sorafenib en términos de SV y atezolizumab en combinación con bevacizumab es superior que sorafenib. Es por ello que actualmente la combinación de atezolizumab y bevacizumab es el tratamiento estándar en primera línea y por primera vez la inmunoterapia demostró ser efectiva y segura en el cáncer hepático. En segunda línea, regorafenib, cabozantinib y ramucirumab demostraron ser superiores a placebo en ensayos fase III en pacientes que habían recibido sorafenib como primera línea. Cabozantinib también demostró ser superior a placebo en tercera línea y es por ello que actualmente es el único tratamiento en tercera línea basado en evidencia. La inmunoterapia como monoterapia no ha demostrado ser superior a sorafenib en primera línea ni a placebo en segunda línea. Sin embargo, la FDA ha aprobado su uso en forma condicional y están disponibles como alternativas terapéuticas en algunos países. En una revisión reciente de nuestro grupo hemos detallado los mecanismos de acción de cada uno de los fármacos disponibles y criterios para seleccionar las diferentes opciones terapéuticas si más de un tratamiento mejora la SV. Es por tal motivo que en este artículo resumimos la evidencia disponible del tratamiento médico del CHC, describimos las poblaciones de pacientes candidatos a las diferentes opciones y los factores a tener en cuenta al momento de seleccionar el tratamiento tanto de primera como de las sucesivas líneas en la práctica clínica.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma hepatocelular. Supervivencia. Tratamiento médico. Opciones de tratamiento.

ABSTRACT

The medical treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the areas of liver cancer that has undergone an exponential change in the last decade. Sorafenib was the first medical treatment option that improved overall survival (OS) in this affected population. However, in the last 5 years, different treatment options have been brought in for first-, second- and third-line. In this sense, lenvatinib showed non-inferiority to sorafenib in terms of OS, and atezolizumab in combination with bevacizumab is superior to sorafenib. For this reason, the combination therapy of atezolizumab plus bevacizumab is currently the standard first-line treatment, and for the first-time immunotherapy has proven to be effective and safe in liver cancer. In the second-line, regorafenib, cabozantinib and ramucirumab were shown to be superior to placebo in phase III trials in patients who had received sorafenib as first-line treatment. Cabozantinib has also been shown to be superior to placebo in third-line; consequently, it is currently the only evidence-based third-line treatment. Immunotherapy as monotherapy has not been shown to be superior to sorafenib in first-line or placebo in second-line. However, the FDA has approved its use conditionally and it is available as a therapeutic alternative in some countries. In a recent review by the group, we detailed the mechanisms of action of each of the available drugs and criteria for selecting the different therapeutic options if more than one treatment improves OS. Therefore, in this article we summarize the available evidence of the medical treatment of HCC, we describe the populations of patients who are candidates for the different options and factors to take into account when selecting the first treatment as well as the successive lines in clinical practice.

KEYWORDS: Hepatocellular carcinoma. Overall survival. Management. Medical treatment.

EVIDENCIA CIENTÍFICA PARA EL USO DE TRATAMIENTO MÉDICO EN EL CARCINOMA HEPATOCELULAR

El tratamiento médico del carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado es una de las áreas del cáncer hepático que ha desarrollado un cambio exponencial en la última década y el esquema atezolizumab con bevacizumab se ha convertido en el tratamiento estándar para la primera línea tras los resultados del ensayo clínico IMBrave150 (1). La tabla I describe las opciones farmacológicas de las que se disponen datos positivos de supervivencia (SV). El sorafenib fue la primera opción de tratamiento médico que mejoró la SV de estos pacientes con respecto a placebo (2); posteriormente se incorporaron lenvatinib (no es inferior a sorafenib en términos de SV) y atezolizumab en com-

binación con bevacizumab (es superior que sorafenib en términos de SV) a primera línea. Es importante resaltar que la población del ensayo clínico REFLECT (3) incluyó pacientes con menor carga tumoral que el ensayo SHARP (2) o IMBrave150 (1).

La tabla II describe las opciones de segunda línea: regorafenib (4), cabozantinib (5), y ramucirumab (6) y cabozantinib (5) en segunda/tercera línea (todas ellas mejoran la SV con respecto a placebo). Sin embargo, existen otras opciones de tratamiento médico como es la inmunoterapia en monoterapia -a pesar de no disponer de ensayos clínicos fase III que demuestren su beneficio en términos de SV o que los ensayos clínicos fase III fueran negativos- que han sido aprobadas por la FDA en base a las tasas de respuesta radiológica. En

TABLA I
ENSAYOS FASE III EN PRIMERA LÍNEA POST-SHARP TRIAL

<i>Nombre del ensayo clínico</i>	<i>REFLECT</i>		<i>IMBrave 150</i>	
Diseño	No inferioridad		Superioridad	
Grupo control/Grupo experimental	Sorafenib	Lenvatinib	Sorafenib	Atezolizumab-bevacizumab
Respuesta objetiva (%)	6,5	18,8	11,9	27,3
Tasa de control de la enfermedad (TCE; %)	59	72,8	51,3	76,3
Progresión (%)	31,9	17,6	24,5	19,3
Mediana supervivencia libre de progresión (SLP; meses)	3,7	7,4	4,3	6,8
Mediana supervivencia global (SV; meses)	12,3	13,6	13,4	19,2

TABLA II
ENSAYOS FASE III EN SEGUNDA O TERCERA LÍNEA

<i>Nombre del ensayo clínico</i>	<i>RESORCE</i>		<i>CELESTIAL</i>		<i>REACH-2</i>	
Primera línea	Sorafenib					
Diseño	Superioridad					
Criterios de inclusión	Tolerancia a sorafenib		Segunda-tercera línea		AFP > 400 ng/dl	
Grupo experimental/ Grupo control	Regorafenib	Placebo	Cabozantinib	Placebo	Ramucirumab	Placebo
Respuesta objetiva (%)	11 %	4 %	4 %	0,4 %	5 %	1 %
Tasa de control de la enfermedad (TCE; %)	65 %	36 %	64 %	33 %	60 %	39 %
Progresión (%)	60 %	84 %	44 %	64 %	66 %	81 %
Mediana supervivencia libre de progresión (SLP; meses)	3,4 (2,9-4,2)	1,5 (1,4-1,5)	5,2 (4-5,5)	1,9 (1,9-1,9)	2,8 (2,8-4,1)	1,6 (1,5-2,7)
Mediana supervivencia global (SV; meses)	10,6 (9,1-12,1)	7,8 (6,3-8,8)	10,2 (9,1-12)	8 (6,8-9,4)	8,5 (7-10,6)	7,3 (5,4-9,1)

una revisión reciente de nuestro grupo hemos detallado los mecanismos de acción de cada uno de los fármacos disponibles (7) y los criterios para seleccionar las diferentes opciones terapéuticas cuando más de una opción de tratamiento mejora la SV (Fig. 1). Es por tal motivo que en esta revisión resumimos la evidencia disponible del tratamiento médico del CHC, describimos las poblaciones de pacientes candidatos a las diferentes opciones y los factores a tener en cuenta en el momento de seleccionar el tratamiento tanto de primera como de las sucesivas líneas en la práctica clínica.

PERFIL DE PACIENTES CANDIDATOS A TRATAMIENTO MÉDICO

Tradicionalmente se considera que el tratamiento médico está indicado a pacientes con CHC avanzado (BCLC-C). Sin embargo, los ensayos clínicos fase III que demostraron el beneficio de sorafenib (2), lenvatinib (3) o la combinación de atezolizumab con bevacizumab (1) en primera línea, y regorafenib (4), cabozantinib (5) o ramucirumab (6) en segunda línea, incluyeron pacientes con estadio intermedio y avanzado (BCLC-B/C), con estado general conservado (ECOG-PS 0/1), función hepática conservada (Child-Pugh A) y que cumplían los criterios de inclusión y exclusión propios de cada ensayo clínico.

En la práctica clínica los pacientes candidatos a tratamiento médicos pueden ser idénticos a los pacientes incluidos en los ensayos clínicos o presentar características diferentes a dicha población o ser completamente diferentes. En la práctica clínica el porcentaje de pacientes que, por sus comorbilidades, perfil de función hepática o estado general difieren de los pacientes

incluidos en ensayos clínicos es variable, pero genera sin lugar a dudas un gran dilema al momento de definir si el paciente se beneficia o no la indicación de una determinada opción terapéutica. En este sentido, los datos de seguridad provenientes de estudios de cohortes pueden aportar valor, pero en ningún caso remplazaran la evidencia generada por los ensayos clínicos. La figura 2 describe la clasificación BCLC 2022 (8) en la cual se ha incorporado el apartado denominado “decisiones clínicas”. Este apartado propone diferentes opciones de tratamiento en función de las características no relacionadas con el CHC cuando la primera opción de tratamiento no es posible aplicarla. En este apartado se propone utilizar el concepto conocido como “migración de tratamiento” en el cual se proponen tratamientos con menor nivel de evidencia, ya sea porque no existe la misma o porque la población en la cual se ha demostrado el beneficio de un determinado tratamiento no corresponde al 100 % con las características del paciente que el clínico está evaluando.

Así mismo, la clasificación BCLC 2022 (8) incorpora el tratamiento sistémico como primera opción terapéutica para pacientes BCLC-B que no son candidatos a la quimioembolización (TACE) o que no son candidatos a trasplante hepático (TH). Es importante resaltar que esta población de pacientes BCLC-B pueden ser pacientes *naïve* (son aquellos en los cuales no se ha realizado ningún tratamiento oncoespecífico) o pacientes en los que, a pesar de haber recibido tratamiento con TACE, no se ha obtenido la respuesta objetiva o han desarrollado progresión intratable (9,10). En los pacientes con CHC avanzado (BCLC-C), el tratamiento sistémico continúa siendo la única opción de tratamiento oncoespecífico.

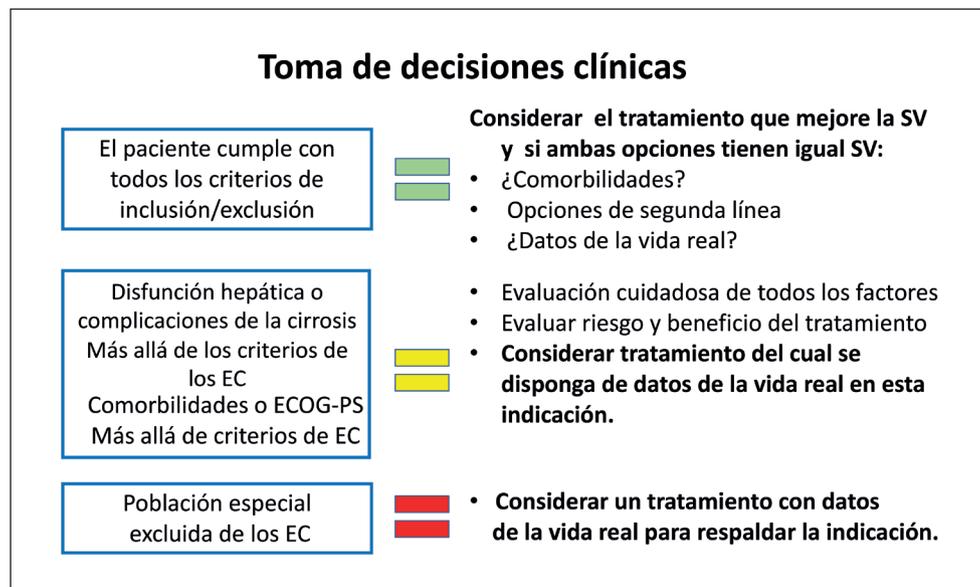


Fig. 1. Criterios para seleccionar el tratamiento médico en función de la población de pacientes.



Figura 2. Opciones de tratamiento médico para el carcinoma hepatocelular aprobados por FDA y EMA (Fuente: Muñoz-Martínez 2021) (7).

FACTORES QUE CONDICIONAN LA SELECCIÓN DE TRATAMIENTO MÉDICO EN EL CARCINOMA HEPATOCELULAR

La figura 1 describe los tres escenarios posibles al momento de indicar un tratamiento médico:

- *Pacientes que tienen las mismas características que los pacientes del ensayo clínico*, en este caso la indicación es clara y la decisión se basa en factores tales como perfil de efectos adversos que podrían estar condicionados por las comorbilidades de los pacientes. Cabe resaltar que la mediana de edad de los pacientes con CHC candidatos a tratamiento sistémico es de 68 años y que la mayoría de los pacientes son hombres con antecedentes de hipertensión arterial o diabetes. En este sentido, la mayoría de los tratamientos sistémicos de primera o segunda línea pueden asociarse a hipertensión arterial (HTA), pero la frecuencia con que lo desarrollan varía entre ellos. Según los ensayos SHARP (2), REFLECT (3) e IMBrave150 (1) la frecuencia de HTA grave III fue 2 %, 23 %, 15,2 %, respectivamente. En los tratamientos de segunda línea, la frecuencia de HTA fue 15 %, 16 % y 13 % en RESORCE (4), CELESTIAL (5) y REACH2. Otro de los factores que se puede considerar es la opción de tratamiento de sucesivas líneas o si existen datos de vida real en esta población. Sin embargo, en este grupo de pacientes el factor más significativo es el perfil de seguridad.

- *Pacientes similares a los incluidos en los ensayos clínicos*, pero con leves discrepancias en relación a la función hepática, comorbilidades o estado general. En esta población los datos de vida real tienen mucho valor y pueden ser la única base racional para considerar la indicación. Sin embargo, para poder desarrollar esta información es necesario poner en marcha estudios de cohortes.
- *Por último, en los pacientes excluidos de los ensayos clínicos* la única opción de disponer de datos es por medio de cohortes multicéntricas que describan la evolución de estos pacientes. El ejemplo más frecuente en el campo del cáncer de hígado es el desarrollo de CHC avanzado en pacientes con historia de trasplante hepático.

No existen ensayos clínicos que hayan evaluado la eficacia del tratamiento sistémico en el paciente postrasplante. Sin embargo, dos estudios multicéntricos y retrospectivos han sido publicados y han demostrado que el perfil de seguridad de sorafenib, regorafenib y cabozantinib es similar a los pacientes sin historia de trasplante hepático (11,12).

TRATAMIENTO SISTÉMICO MAS ALLÁ DE LOS DATOS DE SUPERVIVENCIA

Como se menciona al inicio de la revisión, existen tratamientos aprobados por FDA a pesar de no disponer datos de SV. En esta categoría se incluye la radioembo-

lización, el nivolumab, pembrolizumab o ipilimumab en combinación con nivolumab (13-15). Por otro lado, en la actualidad no se dispone de ensayos clínicos fase III que demuestren el beneficio de tratamientos de segunda o tercera línea tras la combinación de atezolizumab-bevacizumab, pero este es el único tratamiento que demostró ser superior a sorafenib. Por último, hay datos de vida real

que describen secuencias tras sorafenib con lenvatinib o atezolizumab en combinación de bevacizumab o viceversa. Es por ello que actualmente, a pesar de disponer de varias opciones, la falta de evidencia para definir secuencias de tratamiento se asocia a una mayor complejidad al momento de indicar tratamiento para CHC avanzado que lo que se tenía hace años atrás. La figura 3 describe la pro-

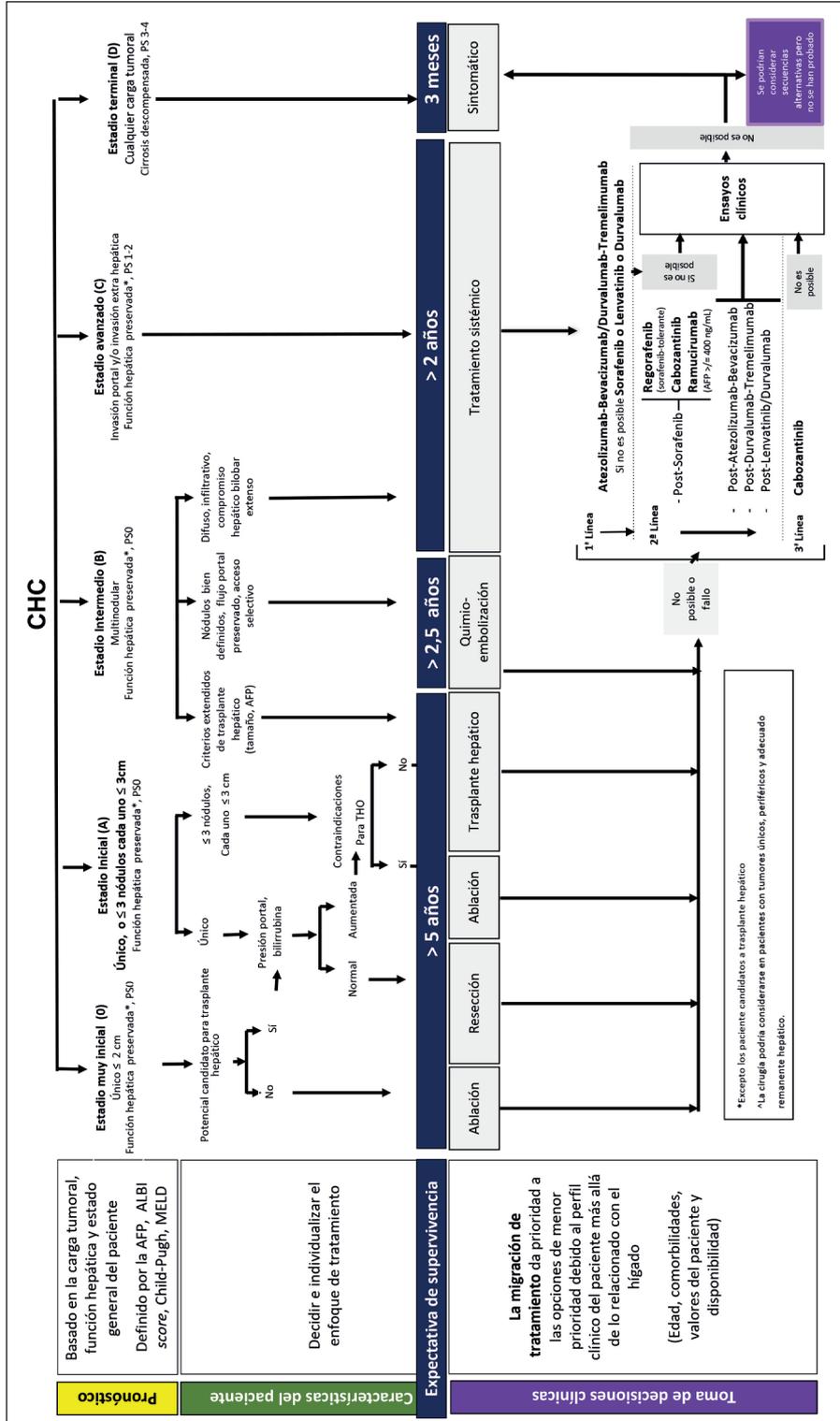


Figura 3. Clasificación BCLC 2022.

puesta de BCLC para definir las diferentes secuencias de tratamiento cuando no se dispone de evidencia científica para recomendar una secuencia terapéutica (8). La única forma de poder generar evidencia científica de forma estructurada y no sesgada es por medio de ensayos clínicos fase I, II y III. Es por ello que en todos aquellos pacientes en los cuales no sea posible ofrecerles tratamiento basado en ensayos fase III, la propuesta es evaluar si cumple criterios para ser incluidos en ensayos clínicos. Si cumple criterios de ensayos fase I, II y III, se recomienda ofrecer primero el ensayo en fase III, luego II y finalmente en fase I, ya que el nivel de evidencia y seguridad es decreciente en las fases más precoces de la investigación.

Sin embargo, en aquellos pacientes en los que no es posible ofrecerles la opción de participar en un ensayo clínico o que no cumplen los criterios para ser incluidos en los mismos, la opción de considerar tratamientos que han sido aprobado para otras líneas de tratamiento o de los cuales no se dispone de evidencia robusta no puede generalizarse. Es en este escenario donde los comités multidisciplinares y/o comisiones de medicamentos en situaciones especiales toman especial relevancia, ya que se ha de definir si el potencial beneficio supera el riesgo de administrar un tratamiento que no ha sido probado en una determinada población.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:
 Maria Reig
 Unidad de Oncología Hepática
 Servicio de Hepatología
 Hospital Clínic
 C/ Villarroel, 170
 08036 Barcelona
 e-mail: MREIG1@clinic.cat

BIBLIOGRAFÍA

1. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382:1894-905.
2. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-90.
3. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1163-73.
4. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:56-66.
5. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo B-Y, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:54-63.
6. Finn RS, Merle P, Granito A, Huang Y-H, Bodoky G, Pracht M, et al. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial. *J Hepatol* 2018;69(2):353-8.
7. Muñoz-Martínez S, Iserte G, Sanduzzi-Zamparelli M, Llarch, Reig M. Current pharmacological treatment of hepatocellular carcinoma. *EISERVIER. Curr Opin Pharmacol* 2021;60:141-8.
8. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol* (2022). DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.018 [online ahead of print].
9. Forner A, Gilibert M, Bruix J, Raoul J-L. Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:525-35.
10. Bruix J, Reig M, Rimola J, Forner A, Burrel M, Vilana R, et al. Clinical Decision Making and Research in Hepatocellular Carcinoma: Pivotal Role of Imaging Techniques. *J Hepatol* 2011;54(6):2238-44.
11. Iavarone M, Invernizzi F, Czuderna C, Sanduzzi-Zamparelli M, Bhoori S, Amaddeo G, et al. Preliminary experience on safety of regorafenib after sorafenib failure in recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Am J Transplant* 2019;(11):3176-84.
12. Invernizzi, F, Iavarone M, Tovoli, Bergna I, Vivaldi C, Martina G, et al. Preliminary experience on safety of cabozantinib in recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. A case series. *EASL 2021*. Available from: https://www.postersessiononline.eu/173580348_eu/congresos/ILC2021/aula/PO_1351_ILC2021.pdf
13. Pembrolizumab (FDA approval). Available from: <https://www.fda.gov/drugs/fda-grants-accelerated-approval-pembrolizumab-hepatocellular-carcinoma>
14. Nivolumab (FDA approval). Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-nivolumab-hcc-previously-treated-sorafenib>
15. Combination of nivolumab plus ipilimumab (FDA approval). Available from: URL: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-nivolumab-and-ipilimumab-combination-hepatocellular-carcinoma>