

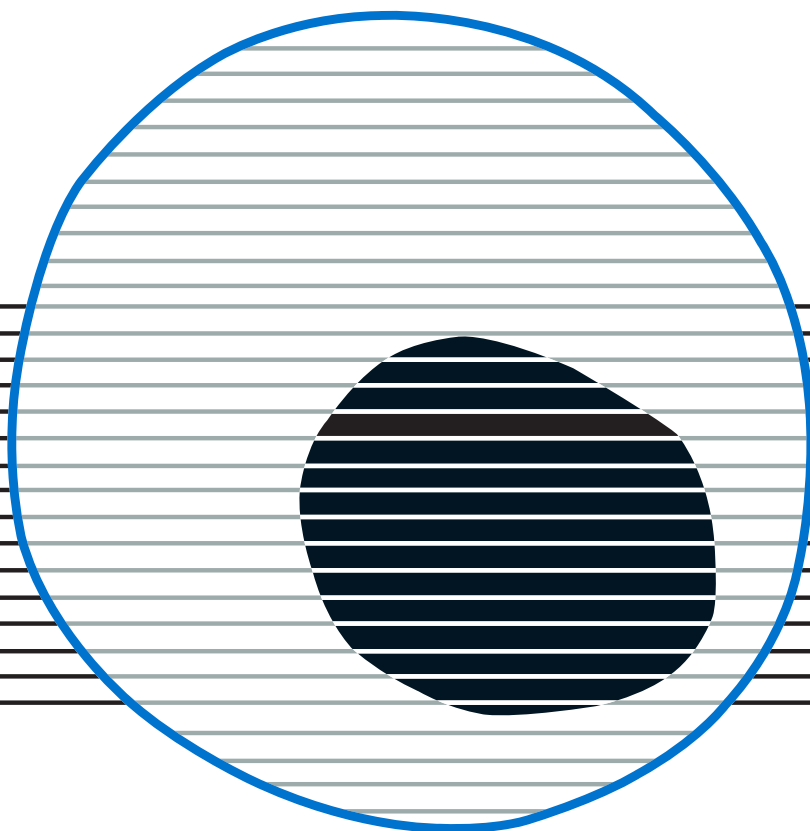
revisiones en

CÁNCER

MAYO • JUNIO 2025

CARCINOMA HEPATOCELULAR (II)

VOLUMEN 39. NÚMERO 3. PÁGS. 107-177



revisiones en CÁNCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Dr. D. Emilio Alba (Madrid)	Dr. D. Enrique Grande (Madrid)
Dr. D. Antonio Antón (Zaragoza)	Dr. D. Vicente Guillem (Valencia)
Dr. D. Enrique Aranda (Córdoba)	Dra. Dña. Dolores Isla (Zaragoza)
Dr. D. Manuel Benavides (Málaga)	Dr. D. Rafael López López (Santiago de Compostela)
Dra. Dña. Begoña de las Heras Bermejo (Valencia)	Dr. D. Guillermo López Vivanco (Bilbao)
Dr. D. Carlos Camps (Valencia)	Dra. Dña. Ana Lluch (Valencia)
Dr. D. Alfredo Carrato (Madrid)	Dr. D. Salvador Martín Algarra (Pamplona)
Dr. D. Javier Casinello (Guadalajara)	Dr. D. Fernando Moreno (Madrid)
Dr. D. Manuel Codes (Sevilla)	Dr. D. Alberto Ocaña (Madrid)
Dr. D. Juan Jesús Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. D. Pedro Pérez Segura (Madrid)
Dr. D. Luis de la Cruz (Sevilla)	Dr. D. Javier Puente (Madrid)
Dr. D. Emilio Esteban (Oviedo)	Dr. D. Fernando Rivera (Santander)
Dra. Dña. Enriqueta Felip (Barcelona)	Dr. D. Delvys Rodríguez Abreu (Las Palmas)
Dr. D. Jaime Feliu (Madrid)	Dr. D. Álvaro Rodríguez Lescure (Alicante)
Dr. D. Jesús García Foncillas (Madrid)	Dr. D. Ramón Salazar (Barcelona)

© Copyright 2025. ARÁN EDICIONES, S. L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

Publicación bimensual con 6 números al año

Esta revista se publica bajo licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).



La reutilización de los trabajos puede hacerse siempre y cuando el trabajo no se altere en su integridad y sus autores sean adecuadamente referenciados o citados en sucesivos usos, y sin derecho a la producción de obras derivadas.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.

Depósito Legal: M-19548-1987.

Esta publicación se encuentra indexada en: Scopus, EMBASE (Excerpta Médica), Latindex

Tarifa suscripción anual (6 núms./año)

MIR y Estudiantes 90 € - Médicos Especialistas 160 € - Organismos y Empresas 200 €
(IVA incluido. Precios válidos solo para España)

ARÁN EDICIONES, S. L.

C/ Orense, 11, 4.ª - 28020 Madrid - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupooaran.com

Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35

<https://www.revistarevisionesencancer.com>



revisiones en

CÁNCER

Mayo • Junio 2025

Sumario

Vol. 39

N.º 3

Tratamiento sistémico del carcinoma hepatocelular <i>S. Cameselle-García, J. D. Fernández de Castro, R. Moreda Álvarez, A. Fernández Montes</i>	107
Lenvatinib en el carcinoma hepatocelular avanzado: posicionamiento actual y perspectivas futuras <i>K. S. Vega-Cano, F. Castet, V. Genovesi, E. Terán, T. Macarulla</i>	116
Radioterapia estereotáctica hepática e inmunoterapia en el carcinoma hepatocelular <i>C. Cañadillas Navero, Í. San Miguel Arregui, L. A. Pérez-Romasanta</i>	127
Radioembolización en hepatocarcinoma <i>Y. Dos Santos Poleo, A. Ocanto Martínez</i>	146
Inhibidores de tirosina-cinasa en carcinoma hepatocelular <i>J. L. Mauriz Gutiérrez</i>	157
Presente y futuro de la terapia sistémica para las etapas tempranas e intermedias del carcinoma hepatocelular <i>J. J. Urquijo Ponce, C. Alventosa-Mateu</i>	166

revisiones en

CÁNCER

May • June 2025

Summary

Vol. 39

No. 3

Systemic therapies for hepatocellular carcinoma <i>S. Cameselle-García, J. D. Fernández de Castro, R. Moreda Álvarez, A. Fernández Montes</i>	107
Lenvatinib in advanced hepatocellular carcinoma: current position and future perspectives <i>K. S. Vega-Cano, F. Castet, V. Genovesi, E. Terán, T. Macarulla</i>	116
Stereotactic hepatic radiation therapy and immunotherapy in hepatocellular carcinoma <i>C. Cañadillas Navero, Í. San Miguel Arregui, L. A. Pérez-Romasanta</i>	127
Radioembolization for hepatocellular carcinoma <i>Y. Dos Santos Poleo, A. Ocanto Martínez</i>	146
Tyrosine-kinase inhibitors on hepatocellular carcinoma <i>J. L. Mauriz Gutiérrez</i>	157
Present and future of systemic therapy for early and intermediate stages of hepatocellular carcinoma <i>J. J. Urquijo Ponce, C. Alventosa-Mateu</i>	166

Tratamiento sistémico del carcinoma hepatocelular

Systemic therapies for hepatocellular carcinoma

Soledad Cameselle-García¹, Jesús Daniel Fernández de Castro², Rubén Moreda Álvarez³, Ana Fernández Montes¹

Servicios de ¹Oncología Médica, de ²Aparato Digestivo y de ³Cirugía General y Digestiva. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. Ourense

Resumen

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el sexto tumor por incidencia y la tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial.

Las combinaciones de fármacos de inmunoterapia son a día de hoy el tratamiento de elección en primera línea de pacientes con CHC BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) B no candidatos a tratamiento locoregional o BCLC C con adecuada función hepática. Estos esquemas han demostrado mejorar tanto la supervivencia como la calidad de vida de los pacientes; sin embargo, la secuencia de tratamiento más óptima aún no está bien definida.

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

Palabras clave:

Carcinoma
hepatocelular.
Tratamiento.
Inmunoterapia.

Abstract

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

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

Keywords:

Hepatocellular
carcinoma.
Treatment.
Immunotherapy.

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.

Cameselle-García S, Fernández de Castro JD, Moreda Álvarez R, Fernández Montes A. Tratamiento sistémico del carcinoma hepatocelular. Rev Cáncer 2025;39(3):107-115

DOI: 10.20960/revcancer.00102

Correspondencia:

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

INTRODUCCIÓN

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

TRATAMIENTO SISTÉMICO EN LA ENFERMEDAD LOCALIZADA

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

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

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

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

TRATAMIENTO SISTÉMICO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR EN ENFERMEDAD AVANZADA

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

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

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

PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO SISTÉMICO

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

Sorafenib

El sorafenib es un inhibidor multikinasa. Fue el primer tratamiento sistémico aprobado para el tratamiento del

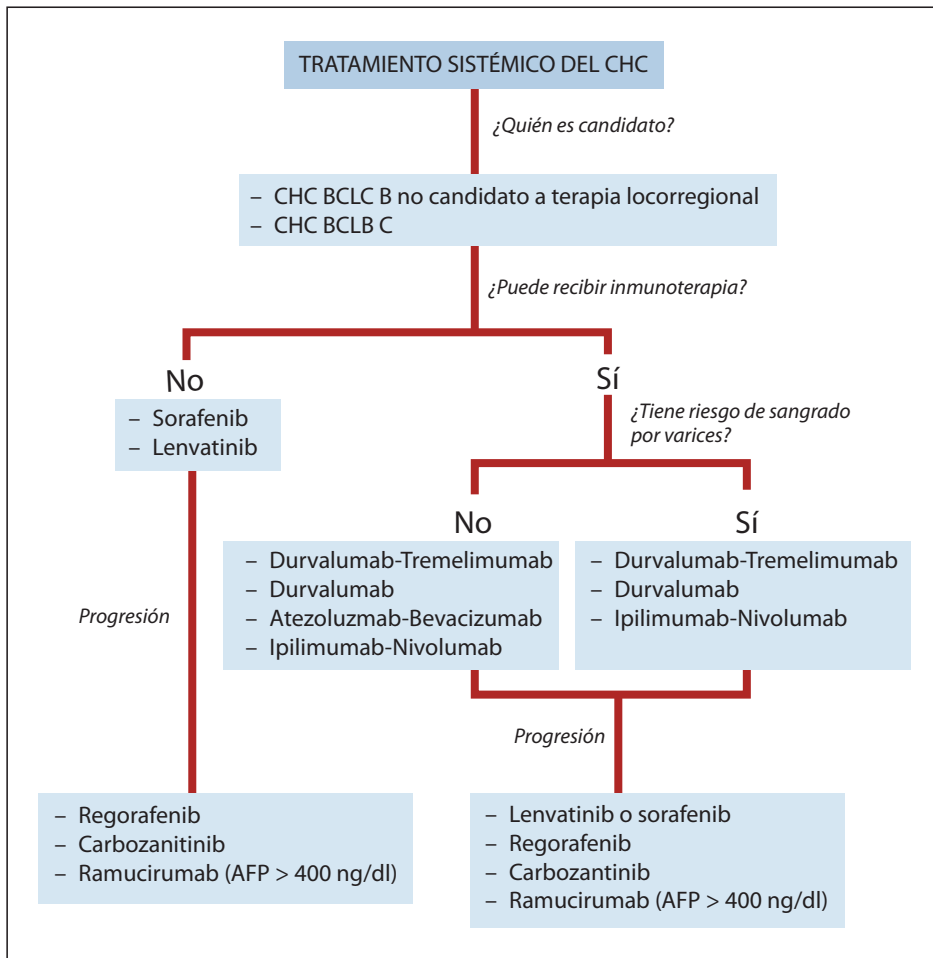


Fig. 1. Algoritmo de tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado con base en las recomendaciones de las guías clínicas ESMO (7), SEOM (8) y EASL (9).

Tabla I. Resumen de tratamientos de primera línea de CHC

	SHARP	REFLECT	IMbrave150	HIMALAYA	CheckMate 9DW
Diseño del estudio	Estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, no inferioridad	Estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado	Estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado	Estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado
Brazo experimental y brazo control	Sorafenib 800 mg/día vs placebo	Lenvatinib 8-12 mg/día vs sorafenib 800 mg/día			
Criterios de inclusión	- CHC BCLC B-C no candidato a terapias locorregionales - Child Pugh A - ECOG 0-2	- CHC BCLC B-C no candidato a terapias locorregionales - Child Pugh A - ECOG 0-1	- CHC BCLC B-C no candidato a terapias locorregionales - Child Pugh A - ECOG 0-1	- CHC BCLC B-C no candidato a terapias locorregionales - Child Pugh A - ECOG 0-1	- CHC BCLC B-C no candidato a terapias locorregionales - Child Pugh A - ECOG 0-1

(Continúa en la página siguiente)

Tabla I (cont.). Resumen de tratamientos de primera línea de CHC

	SHARP	REFLECT	IMbrave150	HIMALAYA	CheckMate 9DW
Criterios de exclusión	– Tratamiento sistémico previo	– Tratamiento sistémico previo – Ocupación hepática de > 50 % – Invasión clara del conducto biliar – Invasión de una rama principal de la vena porta	– Tratamiento sistémico previo – Enfermedad autoinmune – Coinfección VHB y VHC – Varices esofágicas y gástricas no tratadas – Trasplante alogénico o de órgano sólido	– Tratamiento sistémico previo – Enfermedad autoinmune – Coinfección VHB y VHC – Trombosis vena porta – Ascitis severa – Trasplante alogénico o de órgano sólido	– Tratamiento sistémico previo – Enfermedad autoinmune – Coinfección VHB y VHC – Trombosis vena porta – Trasplante alogénico o de órgano sólido
mSG (meses)	10,7 vs 7,9	13,6 vs 12,3	19,2 vs 13,4	16,4 vs 13,8	23,7 vs 20,6
mSLP (meses)	5,5 vs 2,8	7,4 vs 3,7	6,9 vs 4,3	3,8 vs 4,1	7,5 vs 7,5
TRO (%)	2 vs 1	23 vs 9	30 vs 11	20 vs 5	36 vs 13
TCE (%)	43 vs 32	73 vs 59	74 vs 55	60 vs 61	68 vs 75
Efectos adversos grado 3-4 (%)	Diarrea: 8 vs 2 EPP: 8 vs < 1	Hipertensión: 23 vs 14 Pérdida de peso: 8 vs 3 % EPP: 3 vs 11 Proteinuria 6 vs 2	Hipertensión: 12 vs 9 Proteinuria 4 vs 1	Diarrea 4,4 vs 4,3 Aumento de transaminasas: 7,8 % vs 5,1 %	Aumento de transaminasas: 11 vs 3
Otros efectos adversos relevantes	Otros efectos adversos relevantes Aumento de riesgo de: – Hemorragia – Cardiopatía isquémica – HTA – Perforación intestinal	Aumento de riesgo de: – Hipotiroidismo – Diarres	Aumento de riesgo de: – Sangrado – Perforación – Trombosis		

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

CHC avanzado o no candidato a terapias locorregionales y el primero en demostrar un beneficio en SG en un ensayo controlado con placebo (10).

El estudio de fase III SHARP (11) incluyó a 602 pacientes con CHC BCLC B no candidatos a terapias locorregionales y BCLC C con buena función hepática definida como

Child-Pugh clase A. Se asignaron a los pacientes de manera aleatoria a recibir sorafenib (400 mg dos veces al día) o placebo. Los resultados mostraron una mejora significativa en la SG. La mediana de SG fue de 10,7 meses para los pacientes tratados con sorafenib frente a 7,9 meses en aquellos que recibieron placebo (HR: 0,69; IC 95 %, 0,55-0,87). También se objetivó una mejora en la SLP,

que fue de 5,5 meses para los pacientes tratados con sorafenib frente a 2,8 meses para los que recibieron placebo (HR: 0,58; IC 95 %, 0,45-0,74), aunque con una TRO de apenas un 2 %. El estudio mostró un aceptable perfil de seguridad del fármaco. Se notificaron como efectos adversos graves más frecuentes la diarrea (8 %) y la eritrodisestesia palmo plantar (8 %). En cuanto a otros efectos adversos relevantes notificados con el uso de sorafenib, destacaron la hipertensión arterial, un aumento de riesgo de sangrado y de cardiopatía isquémica (4,9 % en los pacientes tratados con sorafenib frente a un 1,3 %) en los pacientes tratados con placebo.

Lenvatinib

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

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

Atezolizumab-bevacizumab

El atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de la IgG1 anti-PDL1 y bevacizumab es un anticuerpo

monoclonal humanizado anti-VEGF-A. Su eficacia como tratamiento sistémico en primera línea en CHC se evaluó en el estudio IMbrave150 (14).

El estudio IMbrave150 es un ensayo clínico de fase III, multicéntrico y aleatorizado que comparó la combinación de atezolizumab de 1200 mg más bevacizumab de 15 mg/kg cada 3 semanas frente a sorafenib de 400 mg dos veces al día. Este estudio incluyó a 501 pacientes con CHC BCLC B no candidatos a terapias locorregionales y BCLC C con buena función hepática definida como Child-Pugh clase A. Se excluyeron a todos aquellos pacientes que habían recibido un tratamiento sistémico previo, diagnosticados de una enfermedad autoinmune, que presentasen una coinfección por virus de la hepatitis B y C o que tuviesen varices esofágicas o gástricas no tratadas con signos de sangrado o con alto riesgo de sangrado. El estudio tenía dos objetivos coprimarios: la SG y la SLP, ambos positivos. La combinación de atezolizumab más bevacizumab alcanzó una mediana de SG de 19,2 meses frente a 13,4 meses con sorafenib (HR: 0,66; IC 95 %, 0,52-0,85). La SLP también fue superior en el brazo experimental, con una mediana de SLP de 6,9 meses frente a 4,3 meses con el sorafenib (HR: 0,65; IC 95 %, 0,53-0,81). Además, atezolizumab más bevacizumab mostró una TRO del 30 % (IC 95 %, 25-35) y una duración de la respuesta (DR) de 18,1 meses (IC 95 %, 14,6-NE), datos superiores a los alcanzados con sorafenib, que alcanzó una TRO del 11 % (IC 95 %, 7-17) y un DR de 14,9 meses (IC 95 %, 4,9-17,0). En cuanto a su seguridad, se notificó un porcentaje similar de efectos secundarios de grado 3-4 en ambos grupos (43 % frente al 46 %); los más frecuentes con atezolizumab más bevacizumab fueron la proteinuria (4 % frente a < 1 %) y la hipertensión (12 % frente al 9 %) (14).

Durvalumab-tremelimumab

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

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

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

Ipilimumab-nivolumab

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

El estudio CheckMate 9DW es un ensayo clínico de fase III, multicéntrico y aleatorizado cuyo objetivo principal fue la SG de la combinación de 4 ciclos de nivolumab de 1 mg/kg con ipilimumab de 3 mg/kg seguidos de nivolumab de 480 mg cada 4 semanas frente a sorafenib de 800 mg/día o lenvatinib de 8-12 mg/día a elección del investigador. Se excluyeron a todos aquellos pacientes que habían recibido un tratamiento sistémico previo, los diagnosticados de una enfermedad autoinmune, pacientes previamente trasplantados o aquellos que presentasen una trombosis de la vena porta en las pruebas de imagen antes del inicio del tratamiento. El estudio fue positivo en su objetivo principal, con una mediana de SG de 23,7 meses en el brazo experimental frente a 20,6 meses (HR 0.79; IC 95 % 0.65-0.96). La SLP fue similar en ambos grupos, pero la combinación mostró una mayor TRO de un 36 % para la combinación (IC 95 %, 31-42) frente a 13 % con el tratamiento convencional (IC 95 %, 10-17) (18). En cuanto a su seguridad, el 41 % de los pacientes tratados con ipilimumab + nivolumab presentó un efecto secundario de grado 3-4 frente al 42 % de los pacientes en la rama control.

SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO SISTÉMICO

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

Tabla II. Resumen de tratamientos de segunda línea de CHC

	RESORCE	CELESTIAL	REACH-2
Diseño del estudio	Estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. 2.ª línea	Estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. 2.ª y 3.ª líneas	Estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. 2.ª línea
Brazo experimental y brazo control	Regorafenib 160 mg durante 21 días cada 28 días vs placebo	Cabozantinib 60 mg/día vs placebo	Ramucirumab 8 mg/kg cada 2 semanas vs placebo
Criterios de inclusión	- CHC BCLC B-C no candidato a terapias locorregionales - Child Pugh A - ECOG 0-1 - Progresión a sorafenib	- CHC BCLC B-C en progresión a 1 o 2 líneas de tratamiento - Haber recibido sorafenib - Child Pugh A - ECOG 0-1	- CHC BCLC B-C en progresión o intolerancia a sorafenib - Child Pugh A - ECOG 0-1 - AFP > 400 ng/ml

(Continúa en la página siguiente)

Tabla II. Resumen de tratamientos de segunda línea de CHC

	RESORCE	CELESTIAL	REACH-2
Criterios de exclusión	- Intolerancia a sorafenib - Trasplante hepático - Ascitis severa - Varices esofágicas no tratadas	- Trasplante hepático - Carcinoma fibrolamelar - Varices esofágicas no tratadas	- Trasplante hepático - Carcinoma fibrolamelar - Varices esofágicas no tratadas
mSG (meses)	10,6 vs 7,8	10,2 vs 8	8,5 vs 7,3
mSLP (meses)	3,1 vs 1,5	5,2 vs 1,9	2,8 vs 1,6
TRO (%)	11 vs 4	4 vs 1	5 vs 1
TCE (%)	65 vs 36	64 vs 33	60 vs 39
Efectos adversos grado 3-4 (%)	Hipertensión: 15 vs EPP: 13 vs 1 Astenia: 9 vs 5 Diarrea: 3 vs 0	EPP: 17 vs 0 Hipertensión: 16 vs 2 Astenia: 10 vs 4 Diarrea: 10 vs 2	Hipertensión: 8 vs 2
Otros efectos adversos relevantes	Aumento de riesgo de: - Hemorragia - Cardiopatía isquémica - Perforación intestinal	Aumento de riesgo de: - Proteinuria - Hemorragia - Perforación intestinal	Aumento de riesgo de: - Proteinuria - Hemorragia

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

Regorafenib

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

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

pectivamente. Los efectos adversos más frecuentes de grado 3-4 fueron: hipertensión (15 %), EPP (13 %), astenia (9 %) y diarrea (3 %).

Cabozantinib

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

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

IC 95 %, 0,55-0,88) (21). Los efectos adversos de grado 3-4 más comunes fueron la EPP (17 %), la hipertensión (16 %), el aumento de AST (12 %), la astenia (10 %) y la diarrea (10 %) (20).

Ramucirumab

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

El estudio REACH -2 es un ensayo de fase III, doble ciego y aleatorizado que evaluó la eficacia de ramucirumab comparado con placebo en pacientes con diagnóstico de CHC avanzado y cirrosis Child-Pugh A que habían progresado o eran intolerantes a sorafenib y que tenían una AFP con niveles iguales o superiores a 400 ng/dl. Se incluyeron 292 pacientes que se aleatorizaron a recibir ramucirumab de 8 mg/kg cada 2 semanas o placebo. El objetivo principal del estudio fue la supervivencia global. Los pacientes tratados con ramucirumab alcanzaron una mediana de SG de 8,5 meses frente a 7,3 meses en los pacientes tratados con placebo (HR: 0,71; IC 95 %, 0,53-0,94). Ramucirumab también fue superior a placebo en SLP, con medianas de 2,8 meses frente a 1,6 meses (HR: 0,45; IC 95 %, 0,33- 0,60). El efecto adverso de grado 3-4 más común relacionado con el tratamiento experimental fue la hipertensión (8 %).

SUBGRUPOS ESPECÍFICOS

Trasplante hepático

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

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

En la actualidad, las guías clínicas recomiendan el uso de sorafenib o lenvatinib en primera línea en pacientes con CHC tras un trasplante (11). Tenemos evidencia dis-

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

Enfermedades autoinmunes

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

CONCLUSIONES

En la última década ha habido un gran desarrollo de tratamientos para el abordaje del CHC. A pesar de ello, el abordaje de estos pacientes sigue siendo complejo por las comorbilidades que habitualmente acompañan al diagnóstico de los pacientes con un CHC avanzado, como la presencia de varices esofagogástricas o el antecedente de un trasplante hepático previo.

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

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

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

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
2. Cappuyns S, Virginia C, Yarchoan M, et al. Critical appraisal of guideline recommendations on systemic therapies for advanced hepatocellular carcinoma. *JAMA Oncol* 2024;10(3):395-404. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.2677
3. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2015 Oct;16(13):1344-54.
4. Hack SP, Spahn J, Chen M, et al. IMbrave 050: a Phase III trial of atezolizumab plus bevacizumab in high-risk hepatocellular carcinoma after curative resection or ablation. *Future Oncol* 2020;16(15):975-89. DOI: 10.2217/fon-2020-0162. Epub 2020 Apr 30. Erratum in: *Future Oncol* 2020;16(29):2371.
5. Kudo M, Ren Z, Guo Y, et al. Transarterial chemoembolisation combined with lenvatinib plus pembrolizumab versus dual placebo for unresectable, non-metastatic hepatocellular carcinoma (LEAP-012): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2025;405(10474):203-15.
6. Sangro B, Kudo M, Erinjeri JP, et al. Durvalumab with or without bevacizumab with transarterial chemoembolisation in hepatocellular carcinoma (EMERALD-1): a multiregional, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2025;405(10474):216-32.
7. Vogel A, Chan SL, Dawson LA, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2025;S0923-7534(25)00073-0.
8. López CL, Calvo M, Cámara JC, et al. SEOM-GEMCAD-TTD clinical guidelines for the management of hepatocarcinoma patients (2023). *Clin Transl Oncol* 2024;26(11):2800-11.
9. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2025;82(2):315-74.
10. Nagalapuram V, Popuri N, Nipp RD, et al. Management of Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Review and Practical Guide. *JCO Oncol Pract* 2025; OP2400872. DOI: 10.1200/OP-24-00872
11. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359(4):378-90.
12. Al-Salama ZT, Syed YY, Scott LJ. Lenvatinib: A Review in Hepatocellular Carcinoma. *Drugs* 2019;79(6):665-74.
13. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391(10126):1163-73.
14. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382(20):1894-905.
15. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evid* 2022;1(8):EVID0a2100070.
16. Sangro B, Chan SL, Kelley RK, et al. Four-year overall survival update from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2024;35(5):448-57.
17. Thomas Yau, Thomas Decaens, Bruno Sangro, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs lenvatinib (LEN) or sorafenib (SOR) as first-line (1L) therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): CheckMate 9DW expanded analyses. *J Clin Oncol* 2025;43(Suppl.4):520-520.
18. Kudo M. Nivolumab plus Ipilimumab: A Novel First-Line Combination Immunotherapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer* 2024;13(5):459-67.
19. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389(10064):56-66. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9. Epub 2016 Dec 6. Erratum in: *Lancet*. 2017;389(10064):36.
20. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379(1):54-63.
21. Kelley RK, Ryoo BY, Merle P, et al. Second-line cabozantinib after sorafenib treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a subgroup analysis of the phase 3 CELESTIAL trial. *ESMO Open* 2020;5(4):e000714.
22. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(2):282-96.
23. Sapisochin G, Goldaracena N, Astete S, et al. Benefit of Treating Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Liver Transplantation and Analysis of Prognostic Factors for Survival in a Large Euro-American Series. *Ann Surg Oncol* 2015;22(7):2286-94.
24. Abdel-Wahab N, Safa H, Abudayyeh A, et al. Checkpoint inhibitor therapy for cancer in solid organ transplantation recipients: an institutional experience and a systematic review of the literature. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):106.
25. Weinmann A, Niederle IM, Koch S, et al. Sorafenib for recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Dig Liver Dis* 2012;44(5):432-7.
26. Mancuso A, Mazzola A, Cabibbo G, et al. Survival of patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2015;47(4):324-30.
27. Iavarone M, Invernizzi F, Czauderna C, et al. Preliminary experience on safety of regorafenib after sorafenib failure in recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Am J Transplant* 2019;19(11):3176-84.
28. Abdel-Wahab N, Shah M, López-Olivo MA, et al. Use of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Patients With Cancer and Preexisting Autoimmune Disease. *Ann Intern Med* 2018;169(2):133-4.

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

Lenvatinib in advanced hepatocellular carcinoma: current position and future perspectives

Kreina Sharela Vega-Cano¹, Florian Castet¹, Virginia Genovesi², Eduardo Terán¹, Teresa Macarulla¹

¹Unidad de Tumores Gastrointestinales Superiores y Endocrinos. Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO). Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona, España. ²Unidad 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 multikinasa, 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

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 inmunario (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 trató 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 angiotensina (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 VEGFR 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 los 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 loco-regional, 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 1ª 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 nifedipina (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	Nifedipina (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	Pembrolizumab + lenvatinib	32	TRO	Activo, no reclutamiento	Alemania
CASTLE-10 NCT05897268	Estudio de fase II para evaluar la eficacia y la seguridad de la crioblación 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	Crioblación + tislelizumab + lenvatinib	25	TRO	En reclutamiento	China
MIIR-14 NCT05992584	Lenvatinib, sintilimab más 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 progresión; 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

- 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
- Siegel RL, Tyler Kratzer B, Giaquinto AN, et al. Cancer statistics, 2025. 2025 [cited 2025 Apr 1]. DOI: 10.3322/caac.21871
- 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
- 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].

- 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
- 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
- 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].
- 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
- 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
- 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].
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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].

Radioterapia estereotáxica hepática e inmunoterapia en el carcinoma hepatocelular

Stereotactic hepatic radiation therapy and immunotherapy in hepatocellular carcinoma

Carmen Cañadillas Navero¹, Íñigo San Miguel Arregui², Luis Alberto Pérez-Romasanta³

¹Unidad Satélite de Radioterapia de Ávila. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario de Salamanca. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca. Salamanca. ²Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario de Salamanca. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca. Salamanca. ³Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario de Salamanca. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca. Universidad de Salamanca. Salamanca

Resumen

La radioterapia corporal estereotáctica (SBRT) es una modalidad ablativa emergente para el carcinoma hepatocelular (CHC). Se han utilizado varias terapias alternativas locales y regionales para prevenir la progresión de la enfermedad, paliar los síntomas y retrasar la insuficiencia hepática. La SBRT es una técnica no invasiva que consiste en administrar dosis ablativas de radiación a los tumores sin afectar el tejido hepático normal o no tumoral. La incorporación de la SBRT en el tratamiento multidisciplinario del CHC está siendo gradual. Inicialmente se aplica cuando otras terapias dirigidas al hígado han fracasado o están contraindicadas y se intenta en combinación con otras terapias locorregionales o sistémicas para situaciones más desfavorables. Ha habido mucho interés en aumentar el efecto de la radiación sobre los tumores combinándola con la inmunoterapia. Esta revisión tiene como objetivo sintetizar la evidencia disponible para evaluar la viabilidad clínica y la eficacia de la SBRT para el CHC y explorar nuevos conceptos de radiopotenciación mediante la combinación de SBRT con nuevas terapias. Quedan muchas preguntas con respecto a la forma óptima de ensamblar los tratamientos, por lo que se necesitan ensayos adicionales para evaluar y consolidar estas terapias prometedoras para el CHC.

Palabras clave:

Radioterapia.
Carcinoma
hepatocelular.
Inmunoterapia.

Abstract

Stereotactic body radiation therapy (SBRT) is an emerging ablative modality for hepatocellular carcinoma (HCC). A number of local and regional alternative therapies have been used to prevent disease progression, alleviate symptoms, and delay liver failure. SBRT is a non-invasive technique that involves delivering ablative doses of radiation to tumors without affecting normal or non-tumor liver tissue. The incorporation of SBRT into the multidisciplinary treatment of HCC is being gradual, initially applied when other liver-directed therapies have failed or are contraindicated and is tried in combination with other locoregional or systemic therapies for more unfavorable situations. There has been much interest in increasing the effect of radiation on tumors by combining it with immunotherapy. This review aims to synthesize the available evidence to assess the clinical feasibility and efficacy of SBRT for HCC, and to explore new concepts of radiopotentiality by combining SBRT with novel therapies. Many questions remain regarding the optimal way to assemble treatments, so additional trials are needed to evaluate and consolidate these promising therapies for HCC.

Keywords:

Radiotherapy.
Hepatocellular
cancer.
Immunotherapy.

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.

Cañadillas Navero C, San Miguel Arregui I, Pérez-Romasanta LA. Radioterapia estereotáxica hepática e inmunoterapia en el carcinoma hepatocelular. Rev Cáncer 2025;39(3):127-145

DOI: 10.20960/revcancer.00118

Correspondencia:

Luis Alberto Pérez-Romasanta. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario de Salamanca. P.º de San Vicente, 182. 37007 Salamanca
e-mail: lapromasanta@saludcastillayleon.es

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC), la neoplasia hepática primaria más frecuente, constituye la sexta neoplasia más común a nivel mundial y ocupa el tercer lugar en mortalidad relacionada con el cáncer (1). La cirrosis es la principal etiopatogenia subyacente del CHC, asociada a la hepatitis viral crónica, el consumo excesivo de alcohol y otros factores causales (2). El manejo óptimo del CHC requiere una evaluación integral que abarque tanto la carga tumoral como variables específicas del paciente (por ejemplo, la edad, comorbilidades hepáticas y función hepática), lo que exige un enfoque multidisciplinario para definir el régimen terapéutico más eficaz (3).

Tradicionalmente, el papel de la radioterapia (RT) en el tratamiento del CHC se ha limitado a la administración de dosis bajas con técnicas convencionales e intención paliativa, limitadas por el riesgo de lesionar el parénquima hepático sano (altamente radiosensible) y por las incertidumbres técnicas en la delimitación tumoral y la administración del tratamiento. No obstante, los avances en la imagenología, el perfeccionamiento de las técnicas de RT y las mejoras en los programas de planificación del tratamiento, junto con una mejor comprensión de la tolerancia hepática a la radiación, han permitido aplicar dosis terapéuticas con intención curativa mediante radioterapia corporal estereotáctica (SBRT, por sus siglas en inglés), también conocida como radioterapia ablativa estereotáctica (SABR) (4). La SBRT se ha empleado en casos seleccionados de CHC, sobre todo en pacientes con CHC confinado al hígado, que no son candidatos a cirugía curativa (5-8). También se recomienda como tratamiento de rescate del fallo local tras otras terapias (9). En pacientes con múltiples lesiones hepáticas o tumores irresecables, la combinación de SBRT con otros tratamientos está explorándose activamente (10,11). Además, en casos en los que el tumor causa síntomas o invade vasos sanguíneos, la SBRT puede tener valor paliativo. En ciertas situaciones, también se ha utilizado como puente hacia el trasplante hepático o la cirugía (12-14). La dosis y el esquema de SBRT se modifica de acuerdo con la extensión del tumor, su localización, la función hepática del paciente y los recursos tecnológicos disponibles.

En este presente trabajo revisaremos los resultados de la SBRT sobre el CHC en cuanto a control local (CL) y supervivencia global (SG), así como la toxicidad demostrada en las experiencias más recientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para esta revisión narrativa de la literatura se realizó una búsqueda exhaustiva en PubMed en la que se identificaron

artículos revisados por pares centrados en los términos SBRT o SABR (*"Stereotactic Body Radiation Therapy"* o *"Stereotactic Ablative Radiotherapy"*), HCC (*"Hepatocellular Carcinoma"*, *"Localised HCC"*, *"Metastatic HCC"*) e *"Immunotherapy"*. A continuación, resumimos los hallazgos de estas fuentes para proporcionar una visión completa de la investigación actual en este campo.

Se incluyeron ensayos clínicos, metaanálisis y estudios retrospectivos/prospectivos publicados en inglés. Se seleccionaron los estudios relativos a las indicaciones, las contraindicaciones, los resultados del tratamiento, la evaluación de la respuesta y la toxicidad de la SBRT. También se han examinado estudios comparativos que evalúan la SBRT frente a otros tratamientos locorregionales, como TACE (*Trans-Arterial Chemo-Embolization*) y RFA (*Radio-Frequency Ablation*).

RESULTADOS

SBRT en tumores pequeños

En los últimos años, diversos estudios prospectivos han evaluado el papel de la SBRT como alternativa terapéutica en el tratamiento del CHC de pequeño tamaño, especialmente en pacientes no candidatos a cirugía o ablación térmica. La evidencia acumulada demuestra que la SBRT ofrece tasas elevadas de control local (CL) con perfiles aceptables de toxicidad, lo que ha permitido su posicionamiento como una modalidad ablativa con intención curativa en este contexto clínico.

En un ensayo clínico de fase II multicéntrico, Jang y cols. evaluaron a 50 pacientes con CHC pequeño tratados con SBRT (45-60 Gy en 3-5 fracciones) y observaron una tasa de CL a 2 años del 95,4 % y una supervivencia global (SG) del 68,7 %, con toxicidad hepática de grado ≥ 3 inferior al 5 % (15). De forma similar, en el estudio japonés STRSPH, Kimura y cols. analizaron a 65 pacientes con CHC ≤ 3 cm tratados con SBRT guiada por imagen y registraron una CL del 91 % a 3 años y una SG del 72 %, sin toxicidades hepáticas graves ni mortalidad asociada al tratamiento (16). Además, un estudio retrospectivo realizado en China por Sun y cols., incluido en la tabla de evidencia de la guía clínica de ASTRO, aporta datos relevantes sobre el uso de SBRT en CHC pequeño. Se incluyeron 108 pacientes con función hepática Child-Pugh A y tumor único de menos de 5 cm (diámetro medio: 2,3 cm), tratados con SBRT mediante CyberKnife con marcadores fiduciales y control respiratorio. La supervivencia global fue del 96,3 %, 89,8 % y 80,6 % a 1, 2 y 3 años, respectivamente, sin toxicidad hepática significativa (17).

En Europa, Durand-Labrunie y cols. llevaron a cabo un estudio de fase II (SABR-HCC) en pacientes con tumores ≤ 5 cm que recibieron entre 40 y 45 Gy en 3-5 fracciones. Los autores informaron de una tasa de CL a 2 años del 92 % y de una supervivencia libre de progresión del 34 %, sin eventos de toxicidad de grado ≥ 3 en más del 5 % de los casos (8).

La eficacia de la SBRT como tratamiento radical ha inspirado nuevas estrategias terapéuticas combinadas. Un ensayo piloto de fase II exploró el uso combinado de SBRT a dosis moderadas (3×8 Gy) e inmunoterapia neoadyuvante (tisnelizumab) seguido de cirugía en pacientes con CHC resecable de pequeño tamaño. En esta cohorte, se observó una respuesta patológica completa en el 30 % de los casos, sin eventos adversos graves relacionados con el tratamiento, lo que sugiere un posible beneficio sinérgico en contextos seleccionados (18).

El desarrollo tecnológico en radioterapia contribuye a mejorar los resultados de la SBRT sobre el CHC precoz, como muestran los equipos híbridos de resonancia magnética (RM) y LINAC. La SBRT guiada por RM en pacientes con CHC ha demostrado una mejora significativa en la precisión del seguimiento tumoral en tiempo real, lo que permite una reducción de márgenes de planificación sin comprometer la cobertura tumoral. Los resultados iniciales destacan la factibilidad técnica del procedimiento y la ausencia de toxicidades agudas o retardadas, lo que representa un avance relevante en la evolución tecnológica de la radioterapia ablativa (19).

Comparación de la SBRT con ablación por radiofrecuencia (RFA) y cirugía

La comparación directa entre SBRT y otras opciones terapéuticas curativas, como la RFA o la resección hepática, ha sido objeto de creciente interés con el objetivo de delimitar el papel relativo de la SBRT en el tratamiento del CHC en estadios precoces.

Un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico evaluó la eficacia de la SBRT frente a la RFA en pacientes con carcinoma hepatocelular recurrente de pequeño tamaño (≤ 5 cm). El estudio demostró una supervivencia libre de progresión local (LPFS) significativamente superior en el grupo tratado con SBRT (92,7 % frente a 75,8 %), sin diferencias relevantes en la SG a los dos años (97,6 % frente a 93,9 %). Ambos brazos mostraron perfiles similares de toxicidad, sin eventos adversos de grado ≥ 3 atribuibles al tratamiento. Estos hallazgos refuerzan el valor de la SBRT como opción ablativa efectiva, particularmente en pacientes con recurrencia tumoral que no son candidatos a terapias térmicas convencionales (20).

Un metaanálisis mostró que la SBRT ofrece tasas de CL significativamente superiores a la RFA en tumores ≥ 2 cm (93 % frente a 81 %), sin diferencias significativas en SG ni en toxicidad de grado ≥ 3 (8). Los autores identificaron una ventaja de la SBRT en lesiones localizadas en regiones anatómicas de difícil acceso para la ablación térmica, como áreas subdiafragmáticas o adyacentes a estructuras vasculares, donde la RFA puede verse limitada por el efecto *heat-sink* (21). Otra revisión sistemática y metaanálisis recopiló datos de más de treinta estudios, incluidos ensayos prospectivos y comparativos, que analizaban los resultados clínicos de la SBRT en lesiones hepáticas ≤ 5 cm. Los autores concluyeron que la SBRT proporciona una tasa de CL a 2 años del 90 % y una SG de aproximadamente el 76 %, con tasas de toxicidad de grado ≥ 3 inferiores al 3 %. La eficacia fue comparable a la observada con RFA, si bien la SBRT mostró ventajas técnicas en tumores de localización compleja o de acceso limitado para procedimientos ablativos térmicos (22).

La SBRT también se ha comparado con la resección hepática en estudios retrospectivos. Aplicando un análisis por puntuación de propensión para controlar los factores de confusión, se observaron tasas de CL a 3 años similares entre ambos grupos (92 %), con una SG ligeramente superior en el grupo quirúrgico (75 % frente a 68 %), aunque sin alcanzar significación estadística (23).

Estas evidencias están siendo progresivamente incorporadas en las guías clínicas internacionales (incluidas las de ASTRO y NCCN), que reconocen la SBRT como una opción ablativa válida en tumores pequeños, particularmente en casos en los que la RFA o la resección quirúrgica no son factibles.

SBRT en tumores en estadios intermedios (BCLC-B)

De acuerdo con las pautas del Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), el estadio intermedio consiste en un tumor solitario de > 3 cm o multinodulares > 3 en número, con función hepática preservada o tumores difusos o infiltrantes sin afectación vascular. La resección quirúrgica, especialmente en pacientes no cirróticos, el trasplante hepático en hígado cirrótico y TACE/TARE (*Trans-Arterial Radio-Embolization*) en subgrupos que no son candidatos para la resección quirúrgica o trasplante de hígado se han utilizado como alternativas terapéuticas. Existe un interés creciente en los tratamientos emergentes, como la SBRT para el CHC en estadio intermedio (24). Varios estudios prospectivos han demostrado la eficacia y la seguridad de la SBRT en pacientes con CHC de gran tamaño inoperables, con tasas de CL al año en torno al 60-90 % y de SG al año en torno al 40-60 %, manteniendo la toxicidad grave (≥ 3) inferior al 15 % (25,26).

SBRT frente a TACE

Un reciente metaanálisis incluyó tres estudios de fase III con 142 pacientes que comparó SBRT con TACE (27). Los estudios incluyeron pacientes con enfermedad BCLC-A y BCLC-B, con una proporción variable de estadios B, entre el 0 % y el 85 % en los diferentes estudios. La radioterapia se administró de 3 a 15 fracciones, con una dosis total entre 30 y 75 Gray (Gy), y se asoció con una mejora significativa del CL (HR: 0,16; IC 95 %, 0,08-0,34) y SLP (HR: 0,37; IC 95 %, 0,23-0,60) en comparación con TACE. No se observaron diferencias significativas en la SG ni en la toxicidad grave (≥ 3) entre los tratamientos.

Otra revisión y metaanálisis (28) de cinco estudios comparando SBRT con TACE, incluyendo únicamente un ensayo de fase III, evaluó a 634 pacientes. En solo dos de los estudios se trataron pacientes en estadio B o C: en el estudio de Bettinger y cols. (29) todos los pacientes eran estadio B o C y en el estudio de Shen y cols. (30) 67 pacientes eran estadios A-B y 35 pacientes eran estadio C-D. La SBRT obtuvo unas tasas de SG similares a TACE (HR: 0,83; IC 95 %, 0,52-1,34; $p = 0,44$) y significativamente mejor CL (HR: 0,25; IC 95 %, 0,09-0,67; $p = 0,006$). Aunque no se apreciaron diferencias significativas en la toxicidad grave (≥ 3) entre SBRT y TACE, la toxicidad hepática fue frecuente con ambos tratamientos. Jia y cols. (31) analizaron cuantitativamente los mismos estudios retrospectivos y concluyeron que SBRT y TACE ofrecieron tasas de supervivencia a un año similares, 73,6 % y 67,0 %, respectivamente (OR: 0,87; IC 95 %, 0,56-1,37), pero la SBRT alcanzó tasas más altas de CL a un año: 88,4 % frente a 71,7 % (OR: 0,34; IC 95 %, 0,13-0,86).

La protonterapia (PBT: *Proton Beam Therapy*) se ha incorporado recientemente al arsenal terapéutico frente al CHC. En un ensayo de fase III, los pacientes sin tratamiento con criterios de trasplante (Milán o San Francisco) se asignaron al azar a los grupos de protonterapia (PBT; $n = 36$) o TACE ($n = 40$) (32). La PBT administró un total de 70,2 Gy en 15 fracciones (hipofraccionamiento) durante un período de tres semanas. Se repitió la TACE hasta lograr una respuesta completa o máxima. Tanto PBT como TACE mostraron tasas de SG comparables (SG a 2 años: 68 % frente a 65 %; $p = 0,80$). Sin embargo, PBT mostró una mejora en la SLP ($p = 0,002$) y en el CL ($p = 0,003$) en comparación con la TACE. Además, los pacientes sometidos a PBT experimentaron menos días de hospitalización después del tratamiento (24 días frente a 166 días; $p < 0,001$) e incurrieron en menores costes de tratamiento que los tratados con TACE.

SBRT combinada con TACE

La supervivencia después de la TACE sigue siendo baja en tumores irresecables debido a la progresión de la en-

fermedad en casi todos los pacientes después del tratamiento. Resulta lógico investigar opciones terapéuticas adicionales que intensifiquen la respuesta inicial a la TACE. Una alternativa es la asociación de TACE y SBRT. Hay al menos dos ventajas hipotéticas de combinar TACE y SBRT para tumores grandes (33): cooperación espacial, ya que la TACE es menos eficaz en la periferia de la tumoral, mientras que la SBRT produce más destrucción de células tumorales en las áreas tumorales bien oxigenadas, probablemente localizadas en los márgenes tumorales, y sinergismo, ya que los agentes citotóxicos utilizados en TACE pueden producir radiosensibilización tumoral y una respuesta tumoral más pronunciada.

Su y cols. (34,35) evaluaron retrospectivamente a 127 pacientes con tumores > 5 cm (tamaño medio: 8,5 cm) y clase CTP A o B, de los que 77 pacientes fueron tratados con SBRT seguida por TAE (*Trans-Arterial Embolization*) o TACE (grupo A), y 50 pacientes fueron tratados exclusivamente con SBRT. La dosis de SBRT fue de 30-50 Gy en 3-5 fracciones. Con un seguimiento medio de 20,5 meses, la SG mediana en el grupo A fue de 42 meses frente a 21 meses en el grupo B. A tres años, la supervivencia actuarial fue de 50,8 % en el grupo A y de 32,9 % en el grupo B ($p = 0,047$). Se observó una supervivencia libre de metástasis a los 3 años del 44,3 % frente a 26,1 % en los grupos A y B, respectivamente ($p = 0,049$). Buckstein y cols. (36) realizaron un ensayo de fase II en 32 pacientes BCLC A, Child-Pugh ≤ 7 , ECOG-PS 0 con lesión única de 4 a 7 cm no aptos para resección o trasplante hepático. El tratamiento consistió en dos sesiones en un mes de TACE seguidas inmediatamente de SBRT (35-50 Gy en 5 fracciones). La tasa global de respuesta fue del 91 % (63 % completas y 28 % parciales), con una mediana de 10,1 meses hasta conseguir respuesta completa. Tras un seguimiento medio de 37 meses, la SG mediana no se había alcanzado y la SLP mediana fue de 35 meses; es decir, a los 3 años el 50 % de los pacientes no había experimentado progresión tumoral. No se observaron toxicidades importantes.

Un metaanálisis de Zhao y cols. (37) en 980 pacientes concluyó que la combinación de SBRT y TACE ofrece mejores resultados que la SBRT sola. El grupo de tratamiento combinado tuvo mejor tasa de SG a 5 años ($p = 0,04$), mejor tasa de CL a 5 años ($p = 0,04$) y una probabilidad más alta de respuesta completa ($p = 0,01$) y de control de la enfermedad ($p = 0,02$) que la SBRT sola. No se observaron diferencias en cuanto a los efectos adversos (grado ≥ 3) entre los dos grupos, aunque la leucopenia y la fiebre fueron más frecuente tras un tratamiento combinado.

El CHC infiltrante/difuso tiene mal pronóstico, con tasas de supervivencia al año en torno al 40 % tras TACE o TARE, en ocasiones asociadas a inmunoterapia o inhibi-

dores tirosina-cinasa (38). En los casos con suficiente volumen hepático no afectado, podría considerarse la SBRT combinada con TACE o TARE, aunque la experiencia es escasa (39).

SBRT frente a TARE

Con el objetivo de comparar la supervivencia tras TARE, comúnmente con microesferas de itrio 90 (90Y), y tras SBRT en pacientes con CHC inoperable, se identificaron en el registro SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) 189 pacientes: 77 pacientes tratados con TARE y 112 pacientes con SBRT (40). En el análisis multivariable, el tipo de tratamiento no influyó significativamente en la SG, con una mediana de 14 meses tras SBRT (IC 95 %: 10-18 meses) y 12 meses tras TARE (IC 95 %: 9-17; $p=0,1077$), ni en la supervivencia cáncer-específica ($p=0,0880$).

SBRT combinada con TARE

Pocos estudios han explorado la eficacia y la tolerancia de SBRT después de TARE debido a la incertidumbre en la toxicidad de la radiación con la suma de la dosis proveniente de TARE y de SBRT (41). En el Mount Sinai Hospital de Nueva York se realizó una comparación retrospectiva de la tolerancia de TACE o TARE asociados a SBRT (42) en la que se valoró evolutivamente el grado CTP, las ratios albúmina-bilirrubina (ALBI score) y la toxicidad grave de grado ≥ 3 . Noventa y nueve pacientes cumplieron los criterios, con una mediana de seguimiento de 9,8 meses: 31 pacientes recibieron SBRT después de TARE segmentaria y 68 pacientes después de TACE. No se observaron diferencias significativas en el aumento de la puntuación CTP ($p=0,11$), ALBI score ($p=0,82$) o toxicidad de grado ≥ 3 a lo largo del tiempo entre los grupos con TACE o TARE. Las tasas de control local fueron similares: 97 % tras TARE + SBRT y 94 % tras TACE + SBRT ($p=1,0$), al igual que la supervivencia general ($p=0,26$), pero la tasa de respuesta objetiva fue peor con TARE.

SBRT en estadios avanzados (BCLC-C)

El CHC con invasión macrovascular (MVI), metástasis extrahepáticas o deterioro leve-moderado del estado clínico (PS 1-2) se clasifican como BCLC-C, para los que está recomendado el tratamiento sistémico con inmunoterapia, con limitadas posibilidades de tratamiento local. La MVI puede afectar a la vena porta (VP), la vena hepática o la vena cava inferior (ICV); la trombosis tumoral de VP (PVTT) es la más frecuente. La PVTT altera el flujo sanguíneo normal del hígado, lo que provoca consecuencias funcionales como hipertensión portal, hematemesis y as-

citis, y consecuencias oncológicas, ya que facilita las metástasis intrahepáticas y a distancia. La supervivencia media sin tratamiento es de solo 2,4 meses (43). La finalidad de la radioterapia en esta situación es la reducción del tamaño tumoral para aumentar la eficacia de otros tratamientos y la restauración circulatoria y funcional del hígado.

Un estudio aleatorizado en 164 pacientes con PVTT demostró el beneficio de la RT neoadyuvante no-SBRT (18 Gy en 6 fracciones) previa a hepatectomía frente a hepatectomía en casos operables (44). El tratamiento neoadyuvante mejoró las tasas de SG (SG a 1 año: 75,2 % frente a 43,1 %; $p=0,001$) y de SLE (SLE a 1 año: 33,0 % frente a 14,9 %; $p=0,001$). La dosis de radiación empleada puede considerarse baja, pero consiguió respuesta parcial en 17 pacientes (20,7 %), lo que justifica estudios de escalada de dosis con SBRT, sola o asociada a otras modalidades de tratamiento locorregional: hepatectomía, TARE o TACE.

La eficacia de la SBRT frente a la RT3D en pacientes con trombosis vascular ha sido evaluada por Matsuo Y. y cols. (45). Cuarenta y tres pacientes con PVTT, IVCTT o afectación de ambos troncos vasculares tratados con SBRT se compararon con un control histórico de 54 pacientes tratados con RT3D en el mismo centro. El objetivo de la SBRT fue alcanzar dosis de 45-55 Gy en 10-15 fracciones. Las dosis biológicas efectivas (BED_{10}) medias administradas con SBRT fueron significativamente más altas que con RT3D (73,4 Gy₁₀ frente a 58,5 Gy₁₀; $p<0,001$). Las tasas de respuesta (RC + RP) observadas fueron del 67 % con SBRT frente al 46 % con RT3D ($p=0,04$) y la supervivencia a un año fue del 49,3 % con SBRT frente al 29,3 % con RT3D ($p=0,02$). Por tanto, el uso de SBRT permitió alcanzar dosis más altas y conseguir un mejor control local que las técnicas convencionales de RT.

La tabla I resume algunos estudios de SBRT en estadio BCLC-C con PVTT. Las tasas de control de la enfermedad obtenidas oscilan entre el 70 % y el 95 % y la tasa de respuestas observada es del 70-80 %, alcanzando una mediana de supervivencia de entre 9 y 13 meses, mayor en los pacientes que han obtenido respuesta.

La SBRT puede indicarse en pacientes con IVCTT, con o sin afectación de la aurícula. En un metaanálisis de Rim y cols. (51) se incluyeron pacientes tratados principalmente con técnicas de radioterapia convencional (fracciones de 2 Gy y dosis total de 50 Gy), en algunos casos asociando TACE, y se observaron tasas de SG y CL al año del 53,6 % (IC 95 %, 45,7-61,3 %) y 83,8 % (IC 95 %, 78,8-97,1 %), respectivamente. Estos resultados animaron a la realización de estudios de escalada de dosis con SBRT. La tabla II resume los resultados en una selección de estudios.

Tabla I. Estudios de SBRT en estadio BCLC-C con PVTT

Estudio	<i>n</i>	M	SBRT D(Gy)/ <i>n</i>	Respuesta	Supervivencia
Kim y cols. (2013) (10)	35	No	50/5 Capecitabina concomitante	RC + RP: 43 % EE: 51 % PE: 6 %	SGm: 13 m. SG-1 a. 67 % frente a 27 % (con respuesta frente a sin respuesta)
Shui y cols. (2018) (46)	70	No	40 (25-50) / 5	RP: 77 % EE: 15 % PE: 8 %	SGm: 10 m. SG 1 año: 40 %
Khorprasert C. y cols. (2021) (47)	160 (120 SBRT)	No	(25-50) / 4-5	RC + RP: 74 % EE: 9 % PE: 17 %	SGm: 8.3 m. SG-1 a.: 40 %
Dutta D. y cols. (2021) (48)	72	No	(22-50) / 5	RC + RP: 70 % EE + PE: 30 %	SGm: 14,4 meses frente a 7,4 meses SG 1 año: 37 % frente a 24,6 % (con respuesta frente a sin respuesta)
Sharma D. y cols. (2023) (49)	31	Sí	35 (25-40) / 5-10	RC + RP: 77 % EE + PE: 23 %	SGm: 9 meses SG 1 año: 30 %
Dutta D y cols. (2024) (50)	139	No	(22-50) / 5	Recanalización de VP: 59 % No recanalización: 41 % PE: 17 %	SGm: 18,4 meses frente a 9,34 meses (con respuesta frente a sin respuesta)

n: número de pacientes; M: metastásico; D: dosis total; d: dosis por fracción; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable; PE; progresión de la enfermedad; VP: vena porta; SG: supervivencia global; SGm: supervivencia global mediana.

Tabla II. Estudios de SBRT en estadio BCLC-C (avanzado o metastásico) con IVCTT

Estudio	<i>n</i>	D(Gy)/ <i>n</i>	Trombo	Respuesta	Supervivencia
Xi M. y cols. (2013) (52)	41	36/6	33 PVTT 8 IVCTT	RC: 36,6 % RP: 39 % EE: 17,1 % P: 7,3 %	SGm: 13 meses SG 1 año: 50,3 %
Lou y cols. (2019) (12)	75*	40/10-12	57 IVCTT 18 IVCTT + AD	RC: 22,7 % RP: 73,3 % EE: 4,0 %	SGm: 10 m. SG-1 a.: 38,7 %
Lee y cols. (2021) (53)	19†	50/25 32/4	15 IVCTT 4 IVCTT + AD	RC: 5,3 % RP: 78,9 % EE: 15,7 %	SGm: 9,4 meses SG 1 año: 37,1 %
Zhang y cols. (2022) (54)	15	45-50/7-10	15 IVCTT + AD	RC + RP: 73 % EE: 7 % P: 20 %	SG 1 año: 60 %

(Continúa en la página siguiente)

Tabla II (cont.). Estudios de SBRT en estadio BCLC-C (avanzado o metastásico) con IVCTT

Estudio	n	D(Gy)/n	Trombo	Respuesta	Supervivencia
Sharma D. y cols. (2023) (49)	17	35/5-10	7 HVTT (vP4) 5 IVCTT 8 IVCTT + AD	RC: 35,3 % RP: 29,5 % EE: 17,6 % P: 17,6 %	SGm: 9,0 m
Yang J. y cols. (2024) (55)	43	40/5	12 HVTT 14 IVCTT 16 IVCTT + AD	RC: 39,3 % RP: 50 % EE: 10,7 %	SGm: 9,5 m

AD: aurícula derecha; EE: enfermedad estable; HVTT: trombosis tumoral de la vena hepática; IVCTT: trombosis tumoral de la vena cava inferior; P: progresión de la enfermedad; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; SBRT: radioterapia estereotáctica corporal; SGm: Supervivencia mediana; *Tumores recurrentes; †SBRT en 5 pacientes; el resto se trataron con RT3D o IMRT en fracciones de 2 Gy.

SBRT en pacientes Child-Turcotte-Pough B/C

En pacientes con cirrosis clasificada como CTP B/C, las opciones terapéuticas son limitadas (56). En general, la clasificación CTP-B es una indicación para el trasplante hepático ortotópico, único tratamiento definitivo que curará simultáneamente la cirrosis y el CHC. Sin embargo, solo unos pocos pacientes con CTP-B se beneficiarán de esta opción, concretamente los menores de 67-70 años, sin comorbilidades significativas, dentro de los criterios de Milán para el trasplante hepático, o aquellos en los que se consiga una reducción de estadio. Las terapias transarteriales o la resección quirúrgica suelen ser inviables; se necesitan tratamientos alternativos precisos menos invasivos, como la RT. Una preocupación importante con la RT en estos pacientes es el riesgo de enfermedad hepática inducida por la radiación (RILD: *Radiation Induced Liver Disease*), pues existen datos escasos no contrastados sobre la dosis óptima y el fraccionamiento. Andolino y cols. (57) demostraron que, tras SBRT, aproximadamente el 20 % de los pacientes progresa de grado de cirrosis, si bien la técnica empleada por estos autores podría considerarse actualmente subóptima. Más recientemente, algunos estudios en pacientes seleccionados con CTP B/C han demostrado que pueden responder favorablemente a la SBRT.

Lee P y cols. (58) emplearon SBRT (dosis mediana 40 Gy en 5 fracciones) en pacientes cuidadosamente seleccionados con CTP B7/C10. El estudio incluyó a 23 pacientes con 29 lesiones (tamaño mediano de 3,1 cm) y no encontró diferencias significativas en el control local o la SG, según la puntuación inicial de CTP. Cinco pacientes CTP C10 alcanzaron una supervivencia mediana de 14,4 meses. Baumann y cols. (59) publicaron una serie de 37 pacientes con tumores pequeños (diámetro mediano de 2,7 cm), de los que 11 (28 %) pacientes eran CTP B7/C11 y el 40 % tenía lesiones solitarias, tratados con 50 Gy en 5 fracciones. Solo un paciente entre los nueve CTP $\geq$ B8 desarrolló toxicidad G3.

La supervivencia libre de recurrencia hepática a los 12 meses fue del 66 %, con una tasa de control local del 95 %. Entre los 93 pacientes tratados por Qiu y cols. (60), 31 pacientes se encontraban en situación CTP B (33,3 %) y 12 pacientes (12,9 %) CTP C, que recibieron 50-60 Gy en 5-10 fracciones. La clase funcional CTP tuvo valor pronóstico para la supervivencia. La SG mediana observada fue de 12,2 meses para CTP A, 8,4 meses para CTP B y 4,5 meses para CTP C. Culleton y cols. (61) informaron sobre 29 pacientes CTP B7/C10 tratados con SBRT (dosis mediana de 30 Gy en 6 fracciones). La mayoría presentaba función hepática CTP B7 (69 %) y PVTT (76 %). Solo un paciente se clasificó como CTP C10. Los resultados indicaron una mediana de supervivencia de 7,9 meses, significativamente mejor en los pacientes con CTP B7 y AFP $\leq$ 4491 ng/mL. De los 16 pacientes evaluables, el 63 % presentó una disminución de la puntuación de la CTP $\geq$ 2 puntos a los 3 meses. Jackson y cols. (62) trataron 80 pacientes Ctp B7/B9 con tumores de tamaño mediano, de 2,5 cm, aplicando 36 Gy en 3 fracciones. El control local observado al año fue del 92 %. El 24 % de los pacientes tuvo un empeoramiento de $\geq$ 2 puntos en CTP en los 6 meses tras SBRT. Finalmente, Diamond y cols. (63) incluyeron en su estudio 59 tumores en pacientes CTP A y 35 tumores en pacientes CTP B/C. La dosis mediana administrada fue de 50 Gy en 5 fracciones en CTP A y 40 Gy en 5 fracciones en CTP B/C. Las tasas de respuesta completa fueron similares en ambos grupos, pero la toxicidad grave (grado $\geq$ 3) fue mayor en el grupo CTP B/C (20,5 % frente a 5,9 %).

Por tanto, la SBRT es una opción de tratamiento a considerar para pacientes seleccionados (tumores pequeños o lesiones únicas) con CHC y clase funcional CTP B/C, pues ofrece tasas similares de respuesta que, en pacientes con mejores condiciones funcionales, pero exponiéndolos a mayor toxicidad, por lo que son necesarias una cierta moderación de la dosis, una técnica radioterápica refinada y controles clínicos adicionales. En este sentido, la medida de la reserva funcional hepática con el ALBI

puede ser un factor pronóstico más sensible que la puntuación CTP (64). Por otro lado, pruebas de imagen funcional, como la SPECT hepática, pueden contribuir a preservar el tejido funcional en la planificación de la SBRT (65).

SBRT asociada a otras modalidades de tratamiento local en el CHC avanzado

En las guías clínicas chinas y coreanas, se recomienda la TACE y/o la RT para el tratamiento de la MVI. Un metaanálisis en red evaluó comparativamente diversas modalidades de tratamiento en el CHC avanzado con MVI, incluyendo SBRT combinada con TACE, 3D-RT combinada con infusión intraarterial de quimioterapia (HAIC) o TACE, TACE y sorafenib y el uso exclusivo de las diversas modalidades terapéuticas (66). En términos de supervivencia, las modalidades de tratamiento combinado (TACE + 3D-RT, HAIC + 3D-RT y TACE + SBRT) resultaron superiores frente al resto de tratamientos. Entre los estudios incluidos en el metaanálisis se encontraban dos estudios retrospectivos de SBRT que comparaban TACE frente a SBRT (67) o TACE + SBRT frente a SBRT (68).

SBRT asociada a tratamiento sistémico en el CHC avanzado

Recientemente se han comunicado los resultados de un ensayo clínico que ha estudiado la adición de SBRT (35-45 Gy en 5 fracciones) al tratamiento con TACE combinado con un inhibidor tirosina-cinasa (TKI: sorafenib, donafenib o lenvatinib) en 90 pacientes con CHC irreseccable y PVTT (69). La SLP a 6 meses resultó superior en el brazo con SBRT (78 % frente a 36 %; $p = 0,0245$), y también fue superior la SLP mediana (9,75 frente a 4,89 meses; HR = 1,703; $p = 0,0245$), la SG (17,93 frente a 9,61 meses, HR = 1,869; $p = 0,017$) y la tasa de respuestas objetivas (74,4 % frente a 40,5 %, $p = 0,0015$).

La toxicidad de grado 3-4 fue similar en ambos brazos. Se concluyó que la combinación de SBRT + TACE + TKI mostró mejores resultados de supervivencia sin toxicidad adicional.

En comparación con sorafenib, lenvatinib ha mostrado una mejora estadísticamente significativa en la tasa de respuesta objetiva, la SLP y el tiempo hasta la progresión en un ensayo clínico de fase III (70). Existen pocos estudios comparativos, todos ellos retrospectivos, sobre la eficacia de la SBRT combinada con lenvatinib, que se muestra segura y eficaz en tumores avanzados con MVI (71,72). En caso de realizar tratamiento secuencial, el tratamiento inicial con SBRT podría ofrecer mejores resultados que el tratamiento inicial con levatinib (73).

SBRT como terapia puente al trasplante hepático

El CHC es curable quirúrgicamente mediante resección o trasplante hepático. Pocos pacientes son elegibles para resección y muchos tienen que afrontar largas esperas hasta la aparición de un órgano trasplantable. Para evitar la progresión de la enfermedad durante el periodo de espera se recomienda aplicar terapias puente. La terapia puente ideal debería ser eficaz, no invasiva y segura. Históricamente, TAE con etanol, TACE, ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU) o RFA se han utilizado como terapia puente, aunque sin una evidencia consolidada. Dada la eficacia demostrada de la RT en reducir la carga tumoral, la SBRT se ha utilizado sola o junto a otras modalidades de tratamiento locorregional (TARE/TACE) como terapia puente al trasplante hepático. Varios estudios retrospectivos han analizado la eficacia, la seguridad, los efectos histopatológicos y la supervivencia de esta estrategia (74-79). La tabla III resume la experiencia publicada en estudios retrospectivos y prospectivos. Destaca como hallazgo de interés que la respuesta radiológica infraestima la respuesta patológica.

Tabla III. Papel de la SBRT en el CHC como terapia puente al trasplante hepático

Estudio	n	D(Gy)/n	Toxicidad	Respuesta	Supervivencia
Sandroussi C. y cols.** (2010) (80)	10	33/5-6	No grado ≥ 3 Tox. G1: 4p	Radiológica RP: 70 % EE: 20 %	-
O'Connor J. y cols.* (2012) (74)	10	51/3	Cualquier Tox.: 4p Tox. G2+: 1p	Patológica pRC: 27 % pRP + pEE: 73 %	SG 5 años: 100 % SLE 5 años: 100 %
Mannina EM. y cols.* (2017) (75)	38	40/5	-	Patológica pRC: 26 % pRC + pRP: 68 %	SG 3 años: 77 % SLE 3 años: 74 %

(Continúa en la página siguiente)

Tabla III (cont.). Papel de la SBRT en el CHC como terapia puente al trasplante hepático

Estudio	n	D(Gy)/n	Toxicidad	Respuesta	Supervivencia
Moore A. y cols.* (2017) (79)	11	30/5 48/4 54/3	RILD 1p	Patológica pRC: 27,3 % pRP: 54,5 % pEE: 18,2 %	SGm: no alcanzada SLPm: no alcanzada
Garg R. y cols.* (2021) (81)	20	50/5	Toxicidad más frecuente: Astenia G1-2	Radiológica RC: 76 % RP: 24 % Patológica RC: 62 % RP: 38 %	SG-4 años: 71,7 %
Mastrocostas K. y cols.* (2021) (76)	23	36,6/6	-	Radiológica RC: 0 % RP: 32 % EE: 60 % PE: 8 % Patológica pRC: 8 %	-
Chen B. y cols.* (2023) (77)	9	30/3 50/5	Tox. G2+: 2p	Patológica pRC: 1 p. pRP: 2 p.	-
Wang Y-F. y cols.* (2021) (78)	14	45/5	Trombocitopenia G3 3p Hiperbilirrubinemia G3+ 2p	Radiológica RC: 25 % RP: 37,5 % EE: 37,5 % Patológica pRC: 3p pRP: 3p	SGm: 37,8 meses SLPm: 18,3 meses
Sapisochin G. y cols.* (2017) (82)	36	36/6	Empeoramiento de la función hepática SBRT TACE RFA 38,9 % 19,4 % 13 %	Patológica pRC SBRT: 13,3 % TACE: 24,3 % RFA: 49,2 %	SG 3 años SBRT: 75 % TACE: 75 % RFA: 81 %
Wong TC-L y cols.** (2021) (83)	40	50/5	-	Radiológica CL: 91,7 % RC: 27,8 % RP: 38,9 % EE: 25 % PE: 8,3 % Patológica pRC: 48,1 %	SG 3 años: 83,8 % SLE 3 años: 80 %
Lee VH y cols.** (2024) (84)	32 [†]	35-50/5	G3+ 1p	Radiológica Respuesta objetiva RECIST 62,5 % mRECIST 71,9 % PERCIST 78,1 % Patológica pRC 75 %	SGm: 60,5 meses SG-5 años: 51,3 % SLPm: 17,6 meses SLP-5 años: 39,9 %

n: número de pacientes; D: dosis total; Gy: Gray; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; EE: estabilización; pRC: respuesta completa patológica; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SLP: supervivencia libre de progresión. *Retrospectivo; **Prospectivo; [†]De los 32 pacientes, 20 fueron trasplantados.

Es interesante detenerse en el estudio retrospectivo de Sapichin y cols. (82), ya que comparó los resultados de SBRT (36 pacientes) con los obtenidos con otras terapias puente: TACE (99 pacientes) y RFA (244 pacientes). La frecuencia de abandono entre los pacientes en lista de espera fue similar en las tres técnicas ($p = 0,7$). Tras SBRT, se observó empeoramiento de la función hepática en los tres primeros meses postratamiento más frecuentemente (38,9 %) que con TACE (19,4 %) o RFA (13 %) ($p = 0,001$). Por otro lado, los pacientes tratados con TACE sufrieron más frecuentemente de dolor y astenia. Ningún paciente tuvo que ser trasplantado por vía urgente tras la terapia puente y ningún paciente abandonó la lista de espera por toxicidad relacionada con el tratamiento. Las complicaciones posoperatorias fueron similares en los tres grupos. El efecto antitumoral evaluado mediante la determinación del volumen relativo de tumor necrosado fue mayor tras RFA (RC 49,2 %) que tras TACE (24,3 %) o SBRT (13,3 %) ($p < 0,001$). La supervivencia global postrasplante no fue significativamente diferente entre los grupos ($p = 0,7$). Durante el seguimiento postrasplante, se diagnosticó recurrencia tumoral en el 23,3 % de pacientes tras SBRT frente a 30,4 % tras TACE y 13,3 % tras RFA. Los autores concluyeron que la SBRT puede utilizarse como terapia puente con seguridad, lo que constituye una alternativa para aquellos pacientes en los que TACE o RFA no son aplicables o han progresado a esos tratamientos.

El primer estudio prospectivo de SBRT como terapia puente fue publicado por Wong y cols. (83) comparando los resultados obtenidos con series históricas de TACE (59 pacientes) e HIFU (51 pacientes) del propio centro. Tras SBRT se obtuvo RC radiológica a los 3 meses del 27,8 %, superior a TACE (8,9 %) o HIFU (12,8 %). La tasa de control tumoral al año, objetivo principal del estudio, fue más alta tras SBRT (92,3 %) que tras TACE o HIFU (43,5 % y 33,3 %, respectivamente; $p = 0,02$). Dos pacientes en el grupo de SBRT recibieron tratamientos puente adicionales, en comparación con 11 pacientes tras TACE y 15 pacientes tras HIFU. Tras SBRT, la elevación de bilirrubina, leucopenia y trombocitopenia fue más frecuente que tras otras modalidades de terapia puente, pero no se acompañaron de eventos adversos detectables clínicamente. Una tercera parte de pacientes (67,5 %) fueron trasplantados tras SBRT, frente al 54,2 % y 54,9 % tras TACE o HIFU, respectivamente. Tras el trasplante, no se observaron diferencias entre las diversas terapias puente en las tasas de mortalidad hospitalaria, complicaciones perioperatorias graves, complicaciones vasculares o biliares o estancia hospitalaria. Tras SBRT no se observaron adherencias perihiliares o peritumorales que dificultaran la intervención quirúrgica. En el análisis patológico de la pieza quirúrgica se apreciaron tasas de pRC del 48,1 % tras SBRT y del 25 % y del 17,9 % tras TACE e HIFU, respectivamente ($p = 0,037$). El riesgo de progresión des-

pues de un año de la inclusión en lista de espera para trasplante fue del 10,8 % tras SBRT frente al 45 % tras TACE y 47,6 % tras HIFU ($p < 0,001$). La SG tras inclusión en lista de espera o tras trasplante fue similar en los tres grupos. La supervivencia libre de recurrencia tras trasplante fue también similar entre los grupos.

Finalmente, Lee VH y cols. (84) han publicado recientemente un ensayo de fase II empleando PET-TC y criterios PERCIST para la evaluación de respuesta en 32 pacientes CPT hasta B8, logrando una tasa de respuesta objetiva por lesiones con criterios PERCIST del 87,5 %. Entre los 20 pacientes que posteriormente recibieron un trasplante de hígado, 15 (75 %) mostraron una respuesta patológica completa en los explantes hepáticos.

Con la experiencia acumulada hasta el momento, podemos concluir que la SBRT debería incorporarse al armamento terapéutico disponible para pacientes con CHC en lista de espera de trasplante como tratamiento seguro y que, al menos, es tan eficaz como otras alternativas de terapia puente.

SBRT en estadio metastásico

Aproximadamente el 25 % de los pacientes con CHC presenta metástasis extrahepáticas. Los sitios más comunes de metástasis son los pulmones (55 %), los ganglios linfáticos abdominales (41 %) y los huesos (28 %) (85). Se ha detectado en los últimos años una incidencia creciente de metástasis cerebrales (85). La mayoría de los pacientes (86 %) con lesiones extrahepáticas tiene un tumor intrahepático avanzado en estadio IVA (76 %) o en estadio III (11 %) en el momento de la aparición de metástasis. Generalmente se recomienda tratamiento sistémico para la enfermedad metastásica. En pacientes oligometastásicos se ha comenzado a emplear también SBRT.

Metástasis pulmonares

Las metástasis pulmonares por CHC conllevan peor pronóstico que las ganglionares u óseas (86). El tratamiento quirúrgico ablativo de las metástasis pulmonares tiene impacto en la supervivencia (86), por lo que está comenzándose a estudiar el efecto de la SBRT pulmonar como tratamiento alternativo a la cirugía.

Jo y cols. (87) trataron 58 pacientes con una o varias (hasta cinco) metástasis pulmonares con SBRT (60 Gy en 4 fracciones más comúnmente). La tasa de respuestas objetivas fue del 77,6 %. La mediana de SG y SLP fue de 20,9 y 5,3 meses, con tasas a un año del 65,5 y del 22,4 %, respectivamente. Solo 5 pacientes (8,6 %) desarrollaron neumonitis de grado ≥ 2 posradioterapia.

Metástasis ganglionares abdominales

La linfadenectomía regional no ha demostrado un impacto beneficioso en la supervivencia de los pacientes sometidos a resección hepática o trasplante hepático (88). Solo la linfadenectomía selectiva ha conseguido mejorar el pronóstico de los pacientes con metástasis ganglionar única, por lo que está estudiándose la SBRT selectiva de ganglios afectados. En la mayoría de los pacientes las metástasis ganglionares abdominales se encuentran junto al tracto gastrointestinal, por lo que las técnicas convencionales de RT ofrecen recursos limitados para proteger los órganos normales circundantes, con un riesgo apreciable de complicaciones gastrointestinales (89).

Emulando el efecto de la linfadenectomía selectiva, la SBRT logró altas tasas de control local (supervivencia libre de progresión local [SLPL] a 2 años = 70,6 %), mejorando la SG mediana respecto a RT convencional (29,7 meses frente a 9,9 meses, $p = 0,007$) en 148 pacientes con metástasis ganglionares abdominales (90). Los hallazgos de la mayor serie publicada hasta el momento sugieren una relación dosis-respuesta entre el control local y la dosis efectiva biológica (BED). Los pacientes que recibieron SBRT con un BED ≥ 60 Gy tuvieron tasas significativamente más altas de SLPL y SG a 2 años que los que recibieron un BED < 60 Gy (80,1 frente a 63,4 %, $p = 0,004$; 68,3 frente a 33,0 %, $p < 0,001$). En el análisis multivariante, la BED fue un factor pronóstico independiente tanto para la SLPL como para la SG. A pesar de administrar dosis de radiación más altas sobre el tumor con SBRT que con RT convencional, la toxicidad no se vio incrementada.

Metástasis óseas

La localización más frecuente de metástasis óseas por CHC es la columna vertebral (91). La RT convencional se ha utilizado con finalidad paliativa. Su objetivo principal es el control del dolor, con nulo impacto en la supervivencia. Actualmente, la SBRT está empleándose con la intención de mejorar los resultados en pacientes oligometastásicos, aproximadamente el 10 % de los pacientes con metástasis óseas (91). La SG mediana de los pacientes con metástasis óseas es de aproximadamente 5 meses, y el doble aproximadamente en pacientes oligometastásicos (91,92). En estudios retrospectivos, las dosis ablativas de radioterapia (BED > 60 Gy) han resultado en mejor respuesta radiológica y control local y han supuesto un factor pronóstico independiente para la supervivencia, aunque la asociación con mejor supervivencia no se ha confirmado en un reciente metaanálisis (91-94).

Combinación de SBRT e inmunoterapia en el tratamiento del carcinoma hepatocelular

Radioterapia e inmunomodulación: más allá del daño al ADN

La RT induce la muerte celular tumoral mediante la generación de roturas en la doble cadena del ADN, un mecanismo directo y citotóxico ampliamente validado. Sin embargo, en años recientes ha cobrado cada vez más relevancia su papel como modulador del sistema inmunológico, lo que ha abierto nuevas oportunidades para intervenciones terapéuticas combinadas. La exposición a la radiación no solo causa muerte celular, sino que también desencadena una compleja cascada de señales inmunológicas que pueden favorecer o inhibir la respuesta inmunitaria antitumoral en función del contexto y del tipo de RT utilizada.

En particular, la SBRT ha demostrado tener un impacto significativo sobre el microambiente tumoral. Las altas dosis propias de la SBRT inducen una lisis tumoral masiva, lo que conlleva la liberación de una gran cantidad de antígenos tumorales asociados (TAA). Esta liberación antigénica facilita la activación del sistema inmunológico adaptativo a través de la captación de TAA por células presentadoras de antígenos profesionales (APC), como macrófagos y células dendríticas (95). Además, la radiación induce la liberación de ADN bicatenario al citosol, lo que activa la vía de señalización cíclica GMP-AMP sintasa (cGAS) / estimulador de genes de interferón (STING). Esta vía representa un mecanismo clave en la activación de la inmunidad innata, lo que favorece la producción de interferones de tipo I, la atracción de linfocitos T CD8+ al tumor y la maduración de APC, que posteriormente migran a ganglios linfáticos para la activación de linfocitos T citotóxicos.(41) Otro mecanismo inmunoestimulador importante es la exposición de calreticulina en la superficie de las células tumorales dañadas que actúa como señal de “comerme” para APC, lo que facilita la fagocitosis y presentación cruzada de antígenos. Sin embargo, a pesar de este potencial proinmunogénico, la RT por sí sola no siempre genera un entorno favorable para una respuesta inmunitaria eficaz, ya que también puede inducir fenómenos inmunosupresores.

Limitaciones inmunológicas de la radioterapia como monoterapia

Paradójicamente, la RT puede tener efectos inhibitorios sobre la respuesta inmunológica. En ciertos contextos, la RT puede promover la secreción de citocinas inmunosupresoras, favorecer la expansión de células T reguladoras (Tregs) y de células mieloides supresoras (MDSC) y provocar linfopenia, todo lo cual contribuye a un entorno tu-

moral inmunosupresor. Además, el daño al ADN puede inducir la expresión de moléculas inhibitoras como PD-L1 y CTLA-4 en las células tumorales, lo que facilita mecanismos de escape inmune (96).

La interacción entre PD-L1 y su receptor PD-1 en linfocitos T lleva al agotamiento funcional de estos últimos, lo que impide su capacidad citotóxica. Para revertir este fenómeno, se han desarrollado los inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICI), entre ellos los anticuerpos anti-PD-1, anti-PD-L1 y anti-CTLA-4, que han demostrado reactivar linfocitos T disfuncionales, lo que restaura su capacidad de destruir células tumorales.

La administración conjunta de RT con ICI podría generar un efecto sinérgico, contrarrestando la inmunosupresión inducida por la RT y potenciando la respuesta inmunitaria antitumoral. Esta hipótesis ha sido respaldada por múltiples ensayos clínicos que muestran mejores tasas de respuesta y supervivencia cuando ambas terapias se combinan (97,98).

El efecto abscopal: una respuesta sistémica a un estímulo local

Uno de los fenómenos más intrigantes asociados a la combinación de RT e inmunoterapia es el llamado efecto abscopal, en el que la irradiación de una lesión tumoral localizada desencadena una respuesta inmunológica sistémica que resulta en la regresión de metástasis a distancia no tratadas directamente con radiación. Aunque históricamente este efecto ha sido anecdótico, su frecuencia y su magnitud parecen aumentar cuando la RT se combina con ICI, lo que refuerza la hipótesis de una sinergia inmunoestimulante entre ambas modalidades terapéuticas (99).

Inhibidores de puntos de control inmunitarios en HCC

Diversos estudios han evaluado el papel de los ICI en HCC avanzado. El estudio de fase I/II CheckMate 040 con nivolumab, un anticuerpo anti-PD-1, reportó una tasa de respuesta objetiva del 20 % y una mediana de SG de 15 meses, con una toxicidad manejable (100). Sin embargo, el estudio de fase III CheckMate-459 no logró demostrar una superioridad estadísticamente significativa frente a sorafenib como tratamiento de primera línea, aunque se observó mejor tolerancia (101).

Por su parte, pembrolizumab mostró resultados similares en el estudio de fase II KEYNOTE-224, con una tasa de respuesta del 17 % y buena tolerancia en pacientes tratados previamente con sorafenib (102). En pacientes sin

tratamiento sistémico previo (cohorte 2) se alcanzó una PFS de 4 meses y una SG de 17 meses (102,103). A pesar de que el ensayo de fase III KEYNOTE-240 no alcanzó significancia en SG, se observó una duración media de la respuesta de 13,8 meses (104).

Dado el limitado beneficio clínico de los ICI como monoterapia, se ha priorizado la investigación de combinaciones terapéuticas más efectivas, incluyendo la SBRT.

Combinaciones de SBRT e ICI: un enfoque prometedor

Los datos emergentes respaldan la eficacia de la combinación SBRT-ICI en pacientes con HCC avanzado o irreseccable. En el estudio de fase I de Juloori y cols. (97), la combinación de SBRT con nivolumab e ipilimumab logró una tasa de respuesta global del 57 %, con una SG de 41,6 meses y una PFS de 11,6 meses, cifras significativamente superiores al uso de ICI en monoterapia.

De manera similar, Wang y cols. (105) reportaron que el triplete compuesto por SBRT, lenvatinib e inhibidores de PD-1 duplicó tanto la SG como la PFS en comparación con SBRT y lenvatinib solos. Por otro lado, Chen y cols. (106) reportaron en un estudio de fase II sobre HCC oligometastásico que la combinación de SBRT y sintilimab consiguió una tasa de control tumoral al año del 100 % y una PFS de 19,7 meses. Estos resultados han llevado a que sociedades científicas, como la Sociedad de Radiología Intervencionista, recomienden esta estrategia en ciertos subgrupos de pacientes (107).

Toxicidad y contraindicaciones

La combinación de SBRT con inmunoterapia no está exenta de efectos adversos. Las toxicidades más frecuentes incluyen complicaciones hepáticas, gastrointestinales y dermatológicas. En un análisis conjunto de tres ensayos de fase I se observaron toxicidades de grado ≥ 2 en el 50 % de los pacientes y toxicidades graves (grado ≥ 3) en más del 25 %; la hepatotoxicidad fue la complicación más común y preocupante (108).

Además, existen contraindicaciones claras para esta combinación, entre ellas, la disfunción hepática severa (CPT C), enfermedades autoinmunes activas, comorbilidades cardiovasculares no controladas, insuficiencia renal severa y la presencia de infecciones activas como hepatitis B o C. Aunque la trombosis tumoral extensa de la vena porta no contraindica el tratamiento, sí puede limitar su eficacia y aumentar el riesgo de eventos adversos (109,110).

Perspectivas futuras

La combinación de SBRT e inmunoterapia representa una de las estrategias terapéuticas más prometedoras para el tratamiento del HCC gracias a su potencial sinérgico en la activación inmunitaria y en el control tumoral. Sin embargo, persisten múltiples interrogantes, entre los que se incluyen la selección óptima de pacientes, el mejor esquema de tratamiento y la secuencia terapéutica ideal.

Actualmente se encuentran en marcha varios ensayos clínicos diseñados para dilucidar estas cuestiones, con el objetivo de definir protocolos que maximicen la efica-

cia terapéutica al tiempo que se minimizan los riesgos (Tabla IV). A medida que se consolide la evidencia clínica, es previsible que esta combinación terapéutica adquiera un papel central en el tratamiento multidisciplinar del HCC.

CONCLUSIONES

La aplicación de la SBRT en el tratamiento del CHC está aumentando la consideración por la RT de otras especialidades médicas y quirúrgicas y que esté incluyéndose en los protocolos multidisciplinarios de tratamiento.

Tabla IV. SBRT e inmunoterapia: estudios en curso

Estudio	Fase	Brazo a estudio	Brazo de comparación	SBRT	Objetivo Primario	Reclutamiento estimado
NCT04167293	III	SBRT seguido 4-6 semanas Sintilimab i. v. cada 3 semanas	SBRT	30-54 Gy en 3-6 Fxs	PFS a 24 semanas	116
NCT04913480	II	Durvalumab cada 2 semanas, 1 semana previa a la SBRT	N/A	27,5-50 Gy en 5 Fxs	PFS a 1 año	37
NCT04169399	II	Toripalimab cada 3 semanas, seguido de SBRT a las 2 semanas	N/A	36-54 Gy en 6 Fxs	PFS a 6 meses	30
NCT04988945	II	TACE + SBRT seguido de durvalumab + tremelimumab	N/A	No especificado	Downstaging (reducción previo a cirugía)	30
NCT03817736	II	TACE + SBRT seguido de avelumab cada 2 semanas R	N/A	No especificado	Downstaging (reducción previo a cirugía)	33 S
NCT04193696	II	IMRT o SBRT, seguido de carelizumab cada 3 semanas	N/A	20-40 Gy en 0 Fxs	ORR a 6 meses	39
NCT03857815	II	SBRT + sintilimab cada 3 semanas R	N/A	No especificado*	PFS a 2 años	30
NCT04547452	II	SBRT + sintilimab cada 3 semanas	Sintilimab cada 3 semanas	35-80 Gy en 5-8 Fxs*	PFS a 24 semanas	84
NCT03316872	II	Pembrolizumab cada 3 semanas, + SBRT iniciando el día 2	N/A	5 Fxs en 8-15 días†	ORR	30

(Continúa en la página siguiente)

Tabla IV (cont.). SBRT e inmunoterapia: estudios en curso

Estudio	Fase	Brazo a estudio	Brazo de comparación	SBRT	Objetivo Primario	Reclutamiento estimado
NCT03482102	II	Durvalumab + tremelimumab cada 28 días, Radioterapia con el 2 ciclo [†]	N/A	No especificado	ORR	70
NCT06313190	II	SBRT + sintilimab al menos 6 ciclos	SBRT	30-54 Gy en 3 Fxs	PFS	140
NCT06434480	II	SBRT en HCC avanzado con oligoprogresión a atezolizumab + bevacizumab	N/A	27,5-50 Gy en 5 Fxs intrahepática BED > 100 extrahepática	PFS	30
NCT06261125	II	Sin tratamiento previo con PD-1/ PD-L1: SBRT seguido de adebrelimab y lenvatinib	Haber recibido PD-1/PD-L1 previo a SBRT seguido de adebrelimab y lenvatinib	33-48 Gy en 6 Fxs	PFS	60
NCT06524466	II	Lenvatinib y pucotenlimab. SBRT 2-4 semanas después. Si no signos de progresión, resección 10-16 semanas después SBRT	N/A	24 Gy en 3 Fxs	ORR y tasa de tratamientos completados	35
ENCT06592612	II	SBRT a toda la enfermedad en oligoprogresión y debe iniciar antes de 2 semanas de inicio 2 línea de tratamiento	2 línea de tratamiento	No especificado	PFS	70
NCT05917431	II	SBRT + tislelizumab y regorafenib en HCC irresecable o oligometastásico	N/A	8 Gy × 3-5 Fxs a toda la enfermedad visible	PFS	39
NCT06725121	I/II	BRT o radioembolización itrio-90 como estándar de tratamiento + atezolizumab y bevacizumab	N/A	No especificado	Downstaging (reducción previo a cirugía)	48
NCT05286320	I/II	SBRT 2 semanas Lenvatinib 12/8 mg/ día 96 semanas Pembrolizumab 200 mg por 3 semanas durante 32 ciclos	N/A	No especificado	Seguridad y tasa de respuesta objetiva	27

(Continúa en la página siguiente)

Tabla IV (cont.). SBRT e inmunoterapia: estudios en curso

Estudio	Fase	Brazo a estudio	Brazo de comparación	SBRT	Objetivo Primario	Reclutamiento estimado
NCT05185531	I	SBRT neoadyuvante y tislelizumab los días 1 y 22, seguido de resección tumoral	N/A	8 Gy en 3 Fxs	Retraso de la cirugía	20
NCT03203304	I	SBRT + nivolumab / ipilimumab	N/A			Cerrado por pobre reclutamiento
NCT02989870	I	Sorafenib y bavituximab + SBRT	N/A			Cancelado

SBRT: radioterapia estereotáctica corporal; Fxs: fracciones; PFS: supervivencia libre de progresión; ORR: tasa de respuesta objetiva; N/A: no aplicable por ser estudios de un brazo; *la radiación puede ser administrada al hígado, pulmón o cualquier otra lesión metastásica; #Específico para pacientes con trombosis tumoral de la vena porta; †Según el protocolo de la institución; ‡SBRT no especificada; R: resultados preliminares disponibles.

En diversos estudios se observan altas tasas de control local con toxicidades hepáticas y gastrointestinales limitadas, pero las tasas de recidiva intrahepática fuera del campo irradiado siguen siendo altas. Sobre la base de la evidencia disponible, la SBRT podría ser una posible terapia alternativa para el CHC de pequeño tamaño, especialmente si el tumor es irresecable o no puede tratarse con tratamientos ablativos consolidados, y para los tumores avanzados en combinación con TACE.

A medida que las terapias sistémicas mejoran, las terapias locorregionales se vuelven más relevantes. Están llevándose a cabo múltiples ensayos clínicos que utilizan SBRT en combinación con modalidades de tratamiento sistémico. Particularmente interesantes son las estrategias de radiosensibilización con ICI. Todavía se dispone de un conocimiento insuficiente sobre el papel de la inmunoterapia en la enfermedad resecable después de la terapia locorregional o combinada con SBRT para tumores irresecables.

El papel de la SBRT no será reconocido en un entorno multiprofesional sin el nivel adecuado de evidencia. Se necesitan con urgencia ensayos de fase III e investigación predictiva de biomarcadores para establecer el papel de la SBRT, sola o potenciada con otros tratamientos, para los pacientes con CHC.

BIBLIOGRAFÍA

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209-49. DOI: 10.3322/caac.21660
- Petrick JL, Braunlin M, Laversanne M, Valery PC, Bray F, McGlynn KA. International trends in liver cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1978-2007. *Int J Cancer* 2016;139(7):1534-45. DOI: 10.1002/ijc.30211
- 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;76(3):681-93. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.018
- Apisarnthanarax S, Barry A, Cao M, Czito B, DeMatteo R, Drinane M, et al. External Beam Radiation Therapy for Primary Liver Cancers: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2022;12(1):28-51. DOI: 10.1016/j.prro.2021.09.004
- Park S, Jung J, Cho B, Kim SY, Yun SC, Lim YS, et al. Clinical outcomes of stereotactic body radiation therapy for small hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35(11):1953-9. DOI: 10.1111/jgh.15011
- Yoon SM, Kim SY, Lim YS, Kim KM, Shim JH, Lee D, et al. Stereotactic body radiation therapy for small (≤ 5 cm) hepatocellular carcinoma not amenable to curative treatment: Results of a single-arm, phase II clinical trial. *Clin Mol Hepatol* 2020;26(4):506-15. DOI: 10.3350/cmh.2020.0038
- Lazarev S, Hardy-Abeloos C, Factor O, Rosenzweig K, Buckstein M. Stereotactic body radiation therapy for centrally located hepatocellular carcinoma: outcomes and toxicities. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018;144(10):2077-83. DOI: 10.1007/s00432-018-2729-y
- Durand-Labrunie J, Baumann AS, Ayav A, Laurent V, Boleslawski E, Cattan S, et al. Curative Irradiation Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Phase 2 Trial. *Int J Radiat Oncol* 2020;107(1):116-25. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.12.004
- Su TS, Liang P, Lu HZ, Liang J, Gao YC, Zhou Y, et al. Stereotactic body radiation therapy for small primary or recurrent hepatocellular carcinoma in 132 Chinese patients. *J Surg Oncol* 2016;113(2):181-7. DOI: 10.1002/jso.24128
- Kim JY, Yoo EJ, Jang JW, Kwon JH, Kim KJ, Kay CS. Hypofractionated radiotherapy using helical tomotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Radiat Oncol* 2013;8(1):15. DOI: 10.1186/1748-717X-8-15
- Huo YR, Eslick GD. Transcatheter Arterial Chemoembolization Plus Radiotherapy Compared with Chemoembolization Alone for Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2015;1(6):756-65. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.2189
- Lou J, Li Y, Liang K, Guo Y, Song C, Chen L, et al. Hypofractionated radiotherapy as a salvage treatment for recurrent hepatocellular

- carcinoma with inferior vena cava/right atrium tumor thrombus: a multi-center analysis. *BMC Cancer* 2019;19(1):668. DOI: 10.1186/s12885-019-5870-3
13. Yang JF, Lo CH, Lee MS, Lin CS, Dai YH, Shen PC, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy in the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: a retrospective analysis. *Radiat Oncol Lond Engl* 2019;14:180. DOI: 10.1186/s13014-019-1382-1
 14. Mourad M, Mabrut JY, Chellakhi M, Lesurtel M, Prevost C, Ducerf C, et al. Neoadjuvant conformal radiotherapy before liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a propensity score matched analysis of postoperative morbidity and oncological results. *Future Oncol Lond Engl* 2019;15(21):2517-30. DOI: 10.2217/fo-2019-0127
 15. Jang WI, Bae SH, Kim MS, Han CJ, Park SC, Kim SB, et al. A phase 2 multicenter study of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: Safety and efficacy. *Cancer* 2020;126(2):363-72. DOI: 10.1002/cncr.32502
 16. Sanuki N, Kimura T, Takeda A, Ariyoshi K, Oyamada S, Yamaguchi T, et al. Final Results of a Multicenter Prospective Study of Stereotactic Body Radiation Therapy for Previously Untreated Solitary Primary Hepatocellular Carcinoma (The STRSPH Study). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2025;121(4):942-50. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2024.10.040
 17. Sun J, Zhang A, Li W, Wang Q, Li D, Zhang D, et al. Biologically effective dose (BED) escalation of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for hepatocellular carcinoma patients (≤ 5 cm) with CyberKnife: protocol of study. *Radiat Oncol* 2020;15(1):20. DOI: 10.1186/s13014-020-1471-1
 18. Li Z, Liu J, Zhang B, Yue J, Shi X, Cui K, et al. Neoadjuvant tislelizumab plus stereotactic body radiotherapy and adjuvant tislelizumab in early-stage resectable hepatocellular carcinoma: the Notable-HCC phase 1b trial. *Nat Commun* 2024;15(1):3260. DOI: 10.1038/s41467-024-47420-3
 19. Boldrini L, Romano A, Mariani S, Cusumano D, Catucci F, Placidi L, et al. MRI-guided stereotactic radiation therapy for hepatocellular carcinoma: a feasible and safe innovative treatment approach. *J Cancer Res Clin Oncol* 2021;147(7):2057-68. DOI: 10.1007/s00432-020-03480-8
 20. Xi M, Yang Z, Hu L, Fu Y, Hu D, Zhou Z, et al. Radiofrequency Ablation Versus Stereotactic Body Radiotherapy for Recurrent Small Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Open-Label, Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2025;43(9):1073-82. DOI: 10.1200/JCO-24-01532
 21. Wang L, Ke Q, Huang Q, Shao L, Chen J, Wu J. Stereotactic body radiotherapy versus radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia* 2020;37(1):1313-21. DOI: 10.1080/02656736.2020.1843719
 22. Li LQ, Su TS, Wu QY, Lin ZT, Liang SX. Therapeutic Outcome of Stereotactic Body Radiotherapy for Small Hepatocellular Carcinoma Lesions-A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Oncol* 2023;35(10):652-64. DOI: 10.1016/j.clon.2023.07.002
 23. Birgin E, Hetjens S, Tam M, Correa-Gallego C, Rahbari NN. Stereotactic Body Radiation Therapy versus Surgical Resection for Stage I/II Hepatocellular Carcinoma. *Cancers* 2023;15(8):2330. DOI: 10.3390/cancers15082330
 24. Roberts SK, Majeed A, Rasaratnam K, Olynyk JK, Shackel N, Wood M, et al. National Survey of Real-World Australian Treatment Patterns for Patients with Very-Early-To Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Med* 2025;14(5):e70722. DOI: 10.1002/cam4.70722
 25. Sharma D, Khosla D, Meena BL, Yadav HP, Kapoor R. Exploring the Evolving Landscape of Stereotactic Body Radiation Therapy in Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Exp Hepatol* 2025 [citado 22 de marzo de 2025];15(1). DOI: 10.1016/j.jceh.2024.102386
 26. Que JY, Lin LC, Lin KL, Lin CH, Lin YW, Yang CC. The efficacy of stereotactic body radiation therapy on huge hepatocellular carcinoma unsuitable for other local modalities. *Radiat Oncol Lond Engl* 2014;9:120. DOI: 10.1186/1748-717X-9-120
 27. Kuehnle RA, Tchelebi LT, Ludmir EB, Escorcia FE, Shrestha S, Sanford N, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of external-beam radiation versus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2025;131(3):e35720. DOI: 10.1002/cncr.35720
 28. Komiya S, Takeda A, Tateishi Y, Tsurugai Y, Eriguchi T, Horita N. Comparison of stereotactic body radiotherapy and transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2025;202 [citado 22 de marzo de 2025]. DOI: 10.1016/j.radonc.2024.110614
 29. Bettinger D, Gkika E, Schultheiss M, Glaser N, Lange S, Maruschke L, et al. Comparison of local tumor control in patients with HCC treated with SBRT or TACE: a propensity score analysis. *BMC Cancer* 2018;18(1):807. DOI: 10.1186/s12885-018-4696-8
 30. Shen PC, Chang WC, Lo CH, Yang JF, Lee MS, Dai YH, et al. Comparison of Stereotactic Body Radiation Therapy and Transarterial Chemoembolization for Unresectable Medium-Sized Hepatocellular Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;105(2):307-18. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.05.066
 31. Jia S, Lao N, Gabriel Boldt R, Mujoondar A, Chow R, Simone CB, et al. Stereotactic body radiation therapy (Sbrt) versus transarterial chemoembolization (tace) for treatment of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of propensity matched studies. *Univ Tor Med J* 2024;101(1):12-6. DOI: 10.33137/utmj.v101i1.41240
 32. Bush DA, Volk M, Smith JC, Reeves ME, Sanghvi S, Slater JD, et al. Proton beam radiotherapy versus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Results of a randomized clinical trial. *Cancer* 2023;129(22):3554-63. DOI: 10.1002/cncr.34965
 33. Jacob R, Turley F, Redden DT, Saddekni S, Aal AKA, Keene K, et al. Adjuvant stereotactic body radiotherapy following transarterial chemoembolization in patients with non-resectable hepatocellular carcinoma tumours of ≥ 3 cm. *HPB* 2015;17(2):140-9. DOI: 10.1111/hpb.12331
 34. Su TS, Li LQ, Meng WW, Wang YD, Chen YT, Li JX, et al. Long-Term Survival Analysis of Transarterial Chemoembolization Plus Radiotherapy vs. Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma with Macroscopic Vascular Invasion. *Front Oncol* 2020;10 [citado 30 de marzo de 2025]. DOI: 10.3389/fonc.2020.01205
 35. Su TS, Lu HZ, Cheng T, Zhou Y, Huang Y, Gao YC, et al. Long-term survival analysis in combined transarterial embolization and stereotactic body radiation therapy versus stereotactic body radiation monotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma > 5 cm. *BMC Cancer* 2016;16(1):834. DOI: 10.1186/s12885-016-2894-9
 36. Buckstein M, Kim E, Özbek U, Tabrizian P, Gunasekaran G, Facciuto M, et al. Combination Transarterial Chemoembolization and Stereotactic Body Radiation Therapy for Unresectable Single Large Hepatocellular Carcinoma: Results from a Prospective Phase 2 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022;114(2):221-30. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2022.05.021
 37. Zhao J, Zeng L, Wu Q, Wang L, Lei J, Luo H, et al. Stereotactic Body Radiotherapy Combined with Transcatheter Arterial Chemoembolization versus Stereotactic Body Radiotherapy Alone as the First-Line Treatment for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Chemotherapy* 2020;64(5-6):248-58. DOI: 10.1159/000505739
 38. McDevitt JL, Alian A, Kapoor B, Bennett S, Gill A, Levitin A, et al. Single-Center Comparison of Overall Survival and Toxicities in Patients with Infiltrative Hepatocellular Carcinoma Treated with Yttrium-90 Radioembolization or Drug-Eluting Embolic Transarterial Chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2017;28(10):1371-7. DOI: 10.1016/j.jvir.2017.05.017
 39. Han K, Kim JH, Yoon HM, Kim EJ, Gwon DI, Ko GY, et al. Transcatheter Arterial Chemoembolization for Infiltrative Hepatocellular Carcinoma: Clinical Safety and Efficacy and Factors Influencing Patient Survival. *Korean J Radiol* 2014;15(4):464-71. DOI: 10.3348/kjr.2014.15.4.464
 40. Oladeru OT, Miccio JA, Yang J, Xue Y, Ryu S, Stessin AM. Conformal external beam radiation or selective internal radiation therapy-a comparison of treatment outcomes for hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Oncol* 2016;7(3) [citado 23 de marzo de 2025]. DOI: 10.21037/jgo.2015.10.04

41. Pérez-Romasanta LA, González-del Portillo E, Rodríguez-Gutiérrez A, Matías-Pérez Á. Stereotactic Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma, Radiosensitization Strategies and Radiation-Immunotherapy Combination. *Cancers* 2021;13(2):192. DOI: 10.3390/cancers13020192
42. Hardy-Abeloos C, Lazarev S, Ru M, Kim E, Fischman A, Moshier E, et al. Safety and Efficacy of Liver Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma After Segmental Transarterial Radioembolization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;105(5):968-76. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.09.006
43. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Del Carmen Ayuso M, Sala M, et al. Natural History of Untreated Nonsurgical Hepatocellular Carcinoma: Rationale for the Design and Evaluation of Therapeutic Trials. *Hepatology* 1999;29(1):62. DOI: 10.1002/hep.510290145
44. Wei X, Jiang Y, Zhang X, Feng S, Zhou B, Ye X, et al. Neoadjuvant Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Resectable Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus: A Randomized, Open-Label, Multicenter Controlled Study. *J Clin Oncol* 2019;37(24):2141-51. DOI: 10.1200/JCO.18.02184
45. Matsuo Y, Yoshida K, Nishimura H, Ejima Y, Miyawaki D, Uezono H, et al. Efficacy of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis/inferior vena cava tumor thrombosis: evaluation by comparison with conventional three-dimensional conformal radiotherapy. *J Radiat Res (Tokyo)* 2016;57(5):512-23. DOI: 10.1093/jrr/rrw028
46. Shui Y, Yu W, Ren X, Guo Y, Xu J, Ma T, et al. Stereotactic body radiotherapy-based treatment for hepatocellular carcinoma with extensive portal vein tumor thrombosis. *Radiat Oncol* 2018;13(1):188. DOI: 10.1186/s13014-018-1136-5
47. Khorprasert C, Thonglert K, Alisanant P, Amornwichet N, Thonglert K, Alisanant P, et al. Advanced radiotherapy technique in hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: Feasibility and clinical outcomes. *PLOS ONE* 2021;16(9):e0257556. DOI: 10.1371/journal.pone.0257556
48. Dutta D, Tatineni T, Yarlagadda S, Gupta A, Reddy SK, Madhavan R, et al. Hepatocellular carcinoma patients with portal vein thrombosis treated with robotic radiosurgery: Interim results of a prospective study. *Indian J Gastroenterol* 2021;40(4):389-401. DOI: 10.1007/s12664-021-01172-w
49. Sharma D, Thaper D, Kamal R, Yadav HP. Role of stereotactic body radiotherapy for inferior vena cava tumour thrombus in hepatocellular carcinoma. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2023;67(4):444-9. DOI: 10.1111/1754-9485.13527
50. Dutta D, Yarlagadda S, Kalavagunta S, Nair H, Sasidharan A, Nimmya SK, et al. Co-relation of Portal Vein Tumour Thrombus Response with Survival Function Following Robotic Radiosurgery in Vascular Invasive Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Exp Hepatol* 2024;14(5) [citado 12 de julio de 2025]. DOI: 10.1016/j.jceh.2024.101404
51. Rim CH, Kim CY, Yang DS, Yoon WS. External beam radiation therapy to hepatocellular carcinoma involving inferior vena cava and/or right atrium: A meta-analysis and systematic review. *Radiation Oncol* 2018;129(1):123-9. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.02.030
52. Xi M, Zhang L, Zhao L, Li QQ, Guo SP, Feng ZZ, et al. Effectiveness of Stereotactic Body Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein and/or Inferior Vena Cava Tumor Thrombosis. *PLOS ONE* 2013;8(5):e63864. DOI: 10.1371/journal.pone.0063864
53. Lee SJ, Jang HS, Choi YK. Clinical outcome and toxicity of radiotherapy for inferior vena cava tumor thrombus in HCC patients: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(25):e26390. DOI: 10.1097/MD.00000000000026390
54. Zhang D, Li Q, Li D, Jia J, Ding J, Sun J, et al. Stereotactic body radiation therapy as an effective local treatment for advanced hepatocellular carcinoma patients with inferior vena cava and right atrial tumor thrombus. *BMC Gastroenterol* 2022;22:451. DOI: 10.1186/s12876-022-02556-8
55. Yang J, Shui Y, Liu L, Yu G, Wei Q. Insights into treatment for hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in the inferior vena cava or right atrium. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2024;13(1). DOI: 10.21037/hbsn-23-619
56. Daniell KM, Banson KM, Diamond BH, Sioshansi S. Approach to Stereotactic Body Radiotherapy for the Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma in Patients with Child-Pugh B-7 Cirrhosis. *Curr Treat Options Oncol* 2022;23(12):1761-74. DOI: 10.1007/s11864-022-01025-4
57. Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, Kwo P, Tector AJ, Zook J, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Primary Hepatocellular Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):e447-53. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.04.011
58. Lee P, Ma Y, Zacharias I, Bozorgzadeh A, Wilson S, Foley K, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma in Patients with Child-Pugh B or C Cirrhosis. *Adv Radiat Oncol* 2020;5(5):889-96. DOI: 10.1016/j.adro.2020.01.009
59. Baumann BC, Wei J, Plastaras JP, Lukens JN, Damjanov N, Hoteit M, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Hepatocellular Carcinoma: High Rates of Local Control with Low Toxicity. *Am J Clin Oncol* 2018;41(11):1118. DOI: 10.1097/COC.0000000000000435
60. Qiu H, Moravan MJ, Milano MT, Usuki KY, Katz AW. SBRT for Hepatocellular Carcinoma: 8-Year Experience from a Regional Transplant Center. *J Gastrointest Cancer* 2018;49(4):463-9. DOI: 10.1007/s12029-017-9990-1
61. Culleton S, Jiang H, Haddad CR, Kim J, Brierley J, Brade A, et al. Outcomes following definitive stereotactic body radiotherapy for patients with Child-Pugh B or C hepatocellular carcinoma. *Radiation Oncol* 2014;11(3):412-7. DOI: 10.1016/j.radonc.2014.05.002
62. Jackson WC, Tang M, Maurino C, Mendiratta-Lala M, Parikh ND, Matuszak MM, et al. Individualized Adaptive Radiation Therapy Allows for Safe Treatment of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Child-Turcotte-Pugh B Liver Disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;109(1):212-9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.08.046
63. Diamond BH, Banson K, Ayash J, Lee P, Shukla UC, Jones G, et al. Outcomes After Stereotactic Body Radiation for Hepatocellular Carcinoma in Patients with Child-Pugh A Versus Child-Pugh B/C Cirrhosis. *Adv Radiat Oncol* 2024;9(12) [citado 19 de abril de 2025]. DOI: 10.1016/j.adro.2024.101631
64. Yoshino Y, Suzuki G, Shiomi H, Kimoto T, Seri S, Yamazaki H, et al. Albumin-bilirubin score is a useful predictor of worsening liver reserve after stereotactic body radiation therapy in elderly Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *J Radiat Res* 2024;65(2):244-50. DOI: 10.1093/jrr/rrae006
65. Kirichenko A, Uemura T, Liang Y, Hasan S, Abel S, Renz P, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Hepatocellular Carcinoma (HCC) with Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) Functional Treatment Planning in Patients with Advanced Hepatic Cirrhosis. *Adv Radiat Oncol* 2024;9(2). DOI: 10.1016/j.adro.2023.101367
66. Li MF, Leung HW, Chan AL, Wang SY. Network meta-analysis of treatment regimens for inoperable advanced hepatocellular carcinoma with portal vein invasion. *Ther Clin Risk Manag* 2018;14:1157-68. DOI: 10.2147/TCRM.S162898
67. Sapir E, Tao Y, Schipper MJ, Bazzi L, Novelli PM, Devlin P, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy as an Alternative to Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100(1):122-30. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.09.001
68. Kang J, Nie Q, Du R, Zhang G L, Zhang G J, Li Q, et al. Stereotactic body radiotherapy combined with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Mol Clin Oncol* 2014;2(1):43-50. DOI: 10.3892/mco.2013.196
69. Duan J, Zhou J, Liu C, Jiang H, Zhou J, Xie K, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) and tyrosine kinase inhibitors (TKIs) versus TACE and TKIs alone for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) with portal vein tumor thrombus (PVTT): A randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2024;42(Suppl.16):4102-4102. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.4102
70. 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-infe-

- rity trial. *The Lancet* 2018;391(10126):1163-73. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1
71. Yu JI, Kang W, Yoo GS, Goh MJ, Sinn DH, Gwak GY, et al. Safety and Efficacy of Liver-Directed Radiotherapy in Combination with Lenvatinib for Hepatocellular Carcinoma with Macroscopic Tumor Thrombosis. *Front Oncol* 2022;12 [citado 31 de marzo de 2025]. DOI: 10.3389/fonc.2022.888755
72. Ji X, Xu Z, Sun J, Li W, Duan X, Wang Q. Lenvatinib with or without stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a retrospective study. *Radiat Oncol* 2023;18(1):101. DOI: 10.1186/s13014-023-02270-z
73. Ji X, Zhang A, Duan X, Wang Q. Stereotactic body radiotherapy versus lenvatinib for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a propensity matching score analysis. *Radiat Oncol* 2024;19(1):143. DOI: 10.1186/s13014-024-02527-1
74. O'Connor JK, Trotter J, Davis GL, Dempster J, Klintmalm GB, Goldstein RM. Long-term outcomes of stereotactic body radiation therapy in the treatment of hepatocellular cancer as a bridge to transplantation. *Liver Transpl* 2012;18(8):949. DOI: 10.1002/lt.23439
75. Mannina EM, Cardenes HR, Lasley FD, Goodman B, Zook J, Althouse S, et al. Role of Stereotactic Body Radiation Therapy Before Orthotopic Liver Transplantation: Retrospective Evaluation of Pathologic Response and Outcomes. *Int J Radiat Oncol* 2017;97(5):931-8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.12.036
76. Mastrocostas K, Fischer S, Munoz-Schuffenegger P, Jang HJ, Dawson LA, Liu ZA, et al. Radiological tumor response and histopathological correlation of hepatocellular carcinoma treated with stereotactic body radiation therapy as a bridge to liver transplantation. *Abdom Radiol* 2021;46(4):1572-85. DOI: 10.1007/s00261-020-02821-y
77. Chen B, Butler N, O'Rourke T, Hodgkinson P, Stuart K, Shih E, et al. Refining stereotactic body radiation therapy as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma: An institutional experience. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2023;67(3):299-307. DOI: 10.1111/1754-9485.13509
78. Wang YF, Dai YH, Lin CS, Chang HC, Shen PC, Yang JF, et al. Clinical outcome and pathologic correlation of stereotactic body radiation therapy as a bridge to transplantation for advanced hepatocellular carcinoma: a case series. *Radiat Oncol* 2021;16(1):15. DOI: 10.1186/s13014-020-01739-5
79. Moore A, Cohen-Naftaly M, Tobar A, Kundel Y, Benjaminov O, Braun M, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for definitive treatment and as a bridge to liver transplantation in early stage inoperable Hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol* 2017;12(1):163. DOI: 10.1186/s13014-017-0899-4
80. Sandroussi C, Dawson LA, Lee M, Guindi M, Fischer S, Ghanekar A, et al. Radiotherapy as a bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transpl Int* 2010;23(3):299-306. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2009.00980.x
81. Garg R, Foley K, Movahedi B, Masciocchi MJ, Bledsoe JR, Ding L, et al. Outcomes After Stereotactic Body Radiation Therapy as a Bridging Modality to Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Adv Radiat Oncol* 2021;6(1) [citado 18 de abril de 2025]. DOI: 10.1016/j.adro.2020.08.016
82. Sapisochin G, Barry A, Doherty M, Fischer S, Goldaracena N, Rosales R, et al. Stereotactic body radiotherapy vs. TACE or RFA as a bridge to transplant in patients with hepatocellular carcinoma. An intention-to-treat analysis. *J Hepatol* 2017;67(1):92-9. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.02.022
83. Wong TCL, Lee VHF, Law ALY, Pang HH, Lam KO, Lau V, et al. Prospective Study of Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma on Waitlist for Liver Transplant. *Hepatology* 2021;74(5):2580. DOI: 10.1002/hep.31992
84. Lee VHF, Vardhanabhuti V, Wong TCL, Lam KO, Choi HCW, Chiu KWH, et al. Stereotactic Body Radiotherapy and Liver Transplant for Liver Cancer: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Netw Open* 2024;7(6):e2415998. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.15998
85. Wang S, Wang A, Lin J, Xie Y, Wu L, Huang H, et al. Brain metastases from hepatocellular carcinoma: recent advances and future avenues. *Oncotarget* 2017;8(15):25814-29. DOI: 10.18632/oncotarget.15730
86. Zhan H, Zhao X, Lu Z, Yao Y, Zhang X. Correlation and Survival Analysis of Distant Metastasis Site and Prognosis in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Front Oncol* 2021;11 [citado 20 de abril de 2025]. DOI: 10.3389/fonc.2021.652768
87. Jo IY, Park HC, Kim ES, Yeo SG, Kim M, Seong J, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for pulmonary oligometastases from primary hepatocellular carcinoma: a multicenter and retrospective analysis (KROG 17-08). *Jpn J Clin Oncol* 2022;52(6):616-22. DOI: 10.1093/jjco/hyac028
88. Yang A, Xiao W, Ju W, Liao Y, Chen M, Zhu X, et al. Prevalence and clinical significance of regional lymphadenectomy in patients with hepatocellular carcinoma. *ANZ J Surg* 2019;89(4):393-8. DOI: 10.1111/ans.15096
89. Matoba M, Tsuchiya H, Kondo T, Ota K. Stereotactic body radiotherapy delivered with IMRT for oligometastatic regional lymph node metastases in hepatocellular carcinoma: a single-institutional study. *J Radiat Res (Tokyo)* 2020;61(5):776-83. DOI: 10.1093/jrr/rraa067
90. Wang Y, Li Q, Zhang L, Liu S, Zhu J, Yang Y, et al. Efficacy and Dose-Response Relationship of Stereotactic Body Radiotherapy for Abdominal Lymph Node Metastases from Hepatocellular Carcinoma. *The Oncologist* 2023;28(6):e369-78. DOI: 10.1093/oncolo/oyad083
91. Kim TH, Park S, Rim CH, Choi C, Seong J. Improved oncologic outcomes by ablative radiotherapy in patients with bone metastasis from hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2021;147(9):2693-700. DOI: 10.1007/s00432-021-03553-2
92. Rim CH, Park S, Yoon WS, Shin IS, Park HC. Radiotherapy for bone metastases of hepatocellular carcinoma: a hybrid systematic review with meta-analyses. *Int J Radiat Biol* 2023 [citado 20 de abril de 2025]. DOI: 10.1080/09553002.2022.2094020
93. Jung IH, Yoon SM, Kwak J, Park JH, Song SY, Lee S, et al. High-dose radiotherapy is associated with better local control of bone metastasis from hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2017;8(9):15182-92. DOI: 10.18632/oncotarget.14858
94. Kato H, Yoshida H, Taniguchi H, Nomura R, Sato K, Suzuki I, et al. Cyberknife treatment for advanced or terminal stage hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2015;21(46):13101-12. DOI: 10.3748/wjg.v21.i46.13101
95. Jagodinsky JC, Harari PM, Morris ZS. The Promise of Combining Radiation Therapy with Immunotherapy. *Int J Radiat Oncol* 2020;108(1):6-16. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.04.023
96. Dovedi SJ, Adlard AL, Lipowska-Bhalla G, McKenna C, Jones S, Cheadle EJ, et al. Acquired Resistance to Fractionated Radiotherapy Can Be Overcome by Concurrent PD-L1 Blockade. *Cancer Res* 2014;74(19):5458-68. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1258
97. Juloori A, Katipally RR, Lemons JM, Singh AK, Iyer R, Robbins JR, et al. Phase 1 Randomized Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy Followed by Nivolumab plus Ipilimumab or Nivolumab Alone in Advanced/Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Int J Radiat Oncol* 2023;115(1):202-13. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2022.09.052
98. Jiang J, Diaz DA, Nuguru SP, Mittra A, Manne A. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Plus Immune Checkpoint Inhibitors (ICI) in Hepatocellular Carcinoma and Cholangiocarcinoma. *Cancers* 2022;15(1):50. DOI: 10.3390/cancers15010050
99. Nakabori T, Ikawa T, Kozumi K, Urabe M, Kai Y, Takada R, et al. Abscopal effect in a patient with advanced hepatocellular carcinoma upon resuming bevacizumab in combination with atezolizumab after radiotherapy. *Clin J Gastroenterol* 2024;17(6):1053-7. DOI: 10.1007/s12328-024-02030-w
100. Yau T, Kang YK, Kim TY, El-Khoueiry AB, Santoro A, Sangro B, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated with Sorafenib: The CheckMate 040 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020;6(11):e204564. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.4564
101. Yau T, Park JW, Finn RS, Cheng AL, Mathurin P, Edeline J, et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23(1):77-90.

102. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, Cattani S, Ogasawara S, Palmer D, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(7):940-52.
103. Verset G, Borbath I, Karwal M, Verslype C, Van Vlierberghe H, Kardosh A, et al. Pembrolizumab Monotherapy for Previously Untreated Advanced Hepatocellular Carcinoma: Data from the Open-Label, Phase II KEYNOTE-224 Trial. *Clin Cancer Res* 2022;28(12):2547-54.
104. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim HY, et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2020;38(3):193-202.
105. Wang Q, Ji X, Sun J, Zhang A, Jia J, Zhang T, et al. Stereotactic Body Radiotherapy Combined with Lenvatinib With or Without PD-1 Inhibitors as Initial Treatment for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Int J Radiat Oncol* 2024;120(5):1363-76.
106. Chen YX, Yang P, Du SS, Zhuang Y, Huang C, Hu Y, et al. Stereotactic body radiotherapy combined with sintilimab in patients with recurrent or oligometastatic hepatocellular carcinoma: A phase II clinical trial. *World J Gastroenterol* 2023;29(24):3871-82.
107. Thornton LM, Abi-Jaoudeh N, Lim HJ, Malagari K, Spieler BO, Kudo M, et al. Combination and Optimal Sequencing of Systemic and Locoregional Therapies in Hepatocellular Carcinoma: Proceedings from the Society of Interventional Radiology Foundation Research Consensus Panel. *J Vasc Interv Radiol* 2024;35(6):818-24.
108. Lynch C, Korpics MC, Katipally RR, Wu T, Bestvina CM, Pitroda S, et al. Combined Stereotactic Body Radiation Therapy and Immune Checkpoint Inhibition for Liver Metastases: Safety and Outcomes in a Pooled Analysis of 3 Phase 1 Trials. *Int J Radiat Oncol* 2024;118(5):1519-30.
109. Hu Y, Zhou M, Tang J, Li S, Liu H, Hu J, et al. Efficacy and Safety of Stereotactic Body Radiotherapy Combined with Camrelizumab and Apatinib in Patients with Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus. *Clin Cancer Res* 2023;29(20):4088-97.
110. Pinter M, Scheiner B, Peck-Radosavljevic M. Immunotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: a focus on special subgroups. *Gut* 2021;70(1):204-14.

Radioembolización en hepatocarcinoma

Radioembolization for hepatocellular carcinoma

Yoselin Dos Santos Poleo¹, Abrahams Ocantó Martínez²

¹Sección de Radiología Vascular Intervencionista. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid.

²Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario San Francisco de Asís. GenesisCare. Madrid

Palabras clave:

Carcinoma
hepatocelular.
Radioembolización
transarterial.
Radioterapia interna
selectiva. Terapia
locorregional.
Oncología
intervencionista.

Resumen

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia primaria hepática más frecuente y una de las principales causas de mortalidad por cáncer a nivel mundial. Las opciones curativas, como la resección quirúrgica y el trasplante hepático, son viables solo en un pequeño porcentaje de pacientes debido a la extensión tumoral o la función hepática comprometida. En aquellos no candidatos a cirugía, las terapias locorregionales desempeñan un papel central en el manejo de la enfermedad. La radioembolización transarterial (TARE), también conocida como radioterapia interna selectiva (SIRT), consiste en la administración intraarterial de microesferas cargadas con itrio-90, que proporcionan radiación β de alta dosis de manera selectiva a los tumores, lo que preserva el parénquima circundante. Aunque aún no está formalmente incluida en las guías BCLC, la TARE está ganando relevancia en pacientes con CHC en estadios intermedio y avanzado, con aplicaciones que incluyen *downstaging* y control paliativo. Esta revisión resume la evidencia actual sobre principios técnicos, resultados clínicos, seguridad y perspectivas futuras de la TARE.

Keywords:

Hepatocellular
carcinoma.
Transarterial
radioembolization.
Selective internal
radiation therapy.
Locoregional therapy.
Interventional
oncology.

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary liver malignancy and a leading cause of cancer-related death worldwide. Curative options, including surgical resection and liver transplantation, are feasible in a minority of patients due to tumor burden or impaired liver function. For those not eligible for surgery, locoregional therapies play a central role in disease management. Transarterial radioembolization (TARE), also known as selective internal radiation therapy (SIRT), involves intra-arterial delivery of yttrium-90-loaded microspheres, providing selective high-dose β -radiation to tumors while sparing surrounding parenchyma. Although not formally included in the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) guidelines, TARE is gaining popularity in Western countries for intermediate and advanced HCC, with applications including downstaging and palliation. This review summarizes the current evidence on TARE, including technical principles, clinical outcomes, safety, and emerging perspectives, highlighting its evolving role in the multidisciplinary management of HCC.

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.

Dos Santos Poleo Y, Ocantó Martínez A. Radioembolización en hepatocarcinoma. Rev Cáncer 2025;39(3):146-156

DOI: 10.20960/revcancer.00121

Correspondencia:

Yoselin Dos Santos Poleo. Sección de Radiología Vascular Intervencionista. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Avda. Principal de la Universidad, s/n. 28805 Alcalá de Henares, Madrid
e-mail: dossantosyoselin@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia primaria hepática más frecuente y constituye un importante problema de salud pública a nivel mundial. Es el principal tipo de cáncer primario de hígado y la segunda causa más común de muerte por cáncer en todo el mundo (1). Su incidencia está estrechamente relacionada con la enfermedad hepática crónica, generalmente cirrosis secundaria a hepatitis viral, consumo excesivo de alcohol o enfermedad hepática metabólica asociada a disfunción (MASLD).

Entre las terapias locorregionales, la radioembolización ha surgido como una opción cada vez más relevante en pacientes con CHC, especialmente en aquellos que no son candidatos a resección, trasplante o quimioembolización. La radioembolización transarterial (TARE) es una terapia transcáteter que utiliza el radioisótopo itrio 90 (^{90}Y) u holmio 166 (^{166}Ho) y que consiste en administrar microesferas impregnadas del radioisótopo a través de la arteria hepática hacia los tumores, que presentan un aporte arterial predominante, lo que permite depositar de forma selectiva una alta dosis de radiación preservando el parénquima hepático sano (1,2).

Aunque la quimioembolización transarterial (TACE) continúa siendo el tratamiento estándar para los pacientes con CHC en estadio intermedio según el sistema de estadificación Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), la TARE todavía no está formalmente incluida en dichas guías. No obstante, su utilización está creciendo de manera significativa, especialmente en países occidentales, debido a su perfil de seguridad favorable y a los resultados clínicos alentadores (2). Esta terapia selectiva combina los efectos de embolización y radiación. Proporciona control local y, en determinados escenarios, aumenta la supervivencia.

Dadas sus indicaciones en expansión y el creciente interés en su integración con tratamientos sistémicos, el papel de la TARE en el manejo del CHC se encuentra en evolución. Esta revisión tiene como objetivo resumir la evidencia actual, las aplicaciones clínicas, las complicaciones y las perspectivas futuras de la radioembolización en el CHC.

FUNDAMENTOS: PRINCIPIOS FÍSICOS Y RADIOBIOLÓGICOS

La radioembolización es una forma de radiación interna selectiva que aprovecha la vascularización arterial preferente de los tumores hepáticos para administrar microesferas cargadas con itrio 90 (^{90}Y) u holmio 166 (^{166}Ho) de forma intraarterial, con lo que se logran altas dosis en el tumor con relativa preservación del parénquima sano (3).

Desde el punto de vista físico, el Y-90 tiene una vida media de aproximadamente 64 horas, lo que asegura una liberación controlada de radiación en un período relativamente corto. La naturaleza de la emisión β , sin componente gamma significativo, reduce el riesgo de irradiación sistémica y permite que el tratamiento sea seguro en un contexto ambulatorio. La energía máxima de las partículas β es $\sim 2,27$ MeV (media: $\sim 0,93$ MeV) (4).

La penetración de los electrones β de ^{90}Y en el tejido presenta un rango medio $\sim 2,5$ mm y máximo ~ 11 -12 mm, lo que concentra el efecto citotóxico a escala milimétrica y limita la irradiación de estructuras adyacentes (5).

En el aspecto radiobiológico, la radiación interna selectiva combina dos mecanismos de acción: por un lado, el efecto embolizante parcial de las microesferas, que reduce el flujo sanguíneo tumoral, y, por otro, la irradiación directa de las células malignas, que provoca daño irreparable en el ADN mediante radicales libres y roturas de doble cadena, lo que se traduciéndose en necrosis/apoptosis tumoral. Este doble efecto contribuye a una mayor eficacia terapéutica en tumores hipervasculares como el CHC (6).

MICROESFERAS DE VIDRIO FRENTE A RESINA

Existen dos tipos principales de microesferas de ^{90}Y empleadas en radioembolización: de vidrio (TheraSphere®; Boston Scientific) y de resina (SIR-Spheres®; Sirtex Medical, Woburn, Massachusetts). Ambas poseen un tamaño comparable (20-30 μm), pero difieren en actividad específica, número de partículas administradas y efecto embólico.

Con respecto a las esferas de vidrio cada microesfera tiene una actividad más alta, lo que implica administrar un número mucho menor de partículas para alcanzar la dosis prescrita. Esto se traduce en un efecto embólico mínimo y en un perfil eminentemente radioterápico. Por este motivo, suelen preferirse en pacientes con flujo portal reducido o mayor riesgo de isquemia.

Las microesferas de resina presentan menor actividad específica por partícula, lo que obliga a infundir un número mayor de esferas para lograr la dosis requerida. Esto confiere un efecto embólico más marcado y puede inducir una mayor reducción de flujo tumoral. En algunos contextos clínicos, esta característica se ha asociado a un control tumoral más rápido, aunque con potencial incremento del riesgo de complicaciones isquémicas (1,7,8).

Estas diferencias en las propiedades físicas y radiobiológicas influyen en la planificación dosimétrica y en la selección del paciente (8).

NUEVA OPCIÓN DE TRATAMIENTO: ¹⁶⁶HOLMIO

Además de las microesferas de vidrio y resina cargadas con ⁹⁰Y, en 2015 se aprobaron en Europa las microesferas de ácido poli-L-láctico (PLLA) cargadas con ¹⁶⁶Ho (QuiremSpheres®, Terumo, Lovaina, Bélgica) como una tercera plataforma para la radioembolización hepática. El radio-núclido ¹⁶⁶Ho presenta una semivida física de 26,8 horas, notablemente más corta que la del itrio (64 horas), lo que se traduce en una mayor tasa de liberación de dosis en las primeras horas tras la administración (9,10). Su actividad específica (200-400 Bq por partícula) se sitúa entre la de las microesferas de resina y vidrio con ⁹⁰Y, lo que proporciona una cobertura tisular relativamente densa con un efecto embólico mínimo. Una característica diferencial del ¹⁶⁶Ho es su emisión γ de baja energía y sus propiedades paramagnéticas, que posibilitan la dosimetría cuantitativa en tiempo real mediante SPECT y su visualización mediante resonancia magnética, lo que constituye una ventaja significativa frente al ⁹⁰Y en términos de planificación y verificación del tratamiento. Los estudios clínicos iniciales (HEPAR I-II, HEPAR PLuS y HEPAR Primary) han confirmado la factibilidad, la seguridad y la eficacia del ¹⁶⁶Ho-TARE, mostrando una toxicidad inaceptable inferior al 10 % en pacientes con carcinoma hepatocelular y resultados prometedores en neoplasias hepáticas metastásicas (11-15).

ASPECTOS TÉCNICOS Y EVALUACIÓN PREVIA

La radioembolización requiere un estudio de simulación para asegurar una administración segura y eficaz de las microesferas de ⁹⁰Y.

Primero se realiza una arteriografía diagnóstica con el objetivo de obtener un *mapa* detallado de la anatomía del tronco celíaco y de la arteria mesentérica superior, identificando variantes vasculares y colaterales que puedan originar perfusión extrahepática. Según los hallazgos, pueden embolizarse ramas no diana, como la arteria gástrica izquierda, la gastroduodenal o la falciforme, aunque la embolización profiláctica sistemática ya no se recomienda de forma rutinaria (16).

Tras la arteriografía se inyecta en la arteria hepática un radiotrazador marcado con ^{99m}Tc macroagregados de albúmina (Tc-MAA) para simular la distribución del ⁹⁰Y y posteriormente realizar gammagrafía SPECT o SPECT/CT. Este estudio permite calcular la fracción de *shunt* hepatopulmonar y detectar captación extrahepática (16).

Cálculo del shunt hepatopulmonar: se determina la fracción del Tc-MAA que alcanza el pulmón, expresada como shunt

hepatopulmonar. Valores > 20 % representan una contraindicación relativa por riesgo de neumonitis por radiación y obligan a ajustar la dosis o descartar el tratamiento; con valores intermedios (10-20 %) puede ajustarse la dosis. Con microesferas de vidrio, se considera límite una dosis pulmonar > 30 Gy por sesión o acumulada de > 50 Gy (16).

DOSIMETRÍA

La planificación dosimétrica es fundamental para equilibrar la eficacia tumoral y la seguridad hepática. Existen diversos modelos: modelos empíricos: el método de superficie corporal (BSA) se utiliza con frecuencia para microesferas de resina, aunque no considera la heterogeneidad de distribución intrahepática; modelos basados en absorción: el modelo MIRD calcula la dosis absorbida según actividad y masa tisular; y *partition model*: divide el hígado en compartimentos (tumor, parénquima sano y pulmón) y permite un cálculo más preciso de dosis en cada región (8).

Estudios recientes, como el DOSISPHERE-01 (*Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma*), demostraron que la dosimetría personalizada mejora la respuesta tumoral y la supervivencia global (16,17).

En la práctica, la tendencia es hacia la personalización de la dosimetría combinando datos de SPECT/CT o PET/CT pos-Tc-MAA para maximizar la dosis ablativa al tumor (> 205 Gy en algunos protocolos) sin sobrepasar límites de seguridad en el hígado no tumoral ni en el pulmón.

PROCEDIMIENTO INTERVENCIONISTA

La TARE se realiza en una sala de angiografía bajo condiciones estériles y con monitorización hemodinámica.

Para el acceso vascular habitualmente se utiliza el acceso femoral, aunque el acceso radial está ganando popularidad por su seguridad y comodidad. Se avanza un catéter guía hasta el tronco celíaco o la arteria mesentérica superior y posteriormente se emplean microcatéteres para cateterizar de forma selectiva o supraselectiva la arteria hepática o sus ramas que nutren el tumor. El objetivo es optimizar la distribución de las microesferas en el parénquima tumoral y minimizar la irradiación del tejido sano.

Dependiendo del tipo de dispositivo (resina o vidrio), las microesferas de ⁹⁰Y se preparan en condiciones controladas de radioprotección y se suspenden en solución fisiológica.

lógica. La actividad final se ajusta en función del modelo dosimétrico previamente planificado. Dichas microesferas se inyectan de forma lenta y pulsátil a través del microcatéter, bajo control fluoroscópico, para favorecer una distribución homogénea y evitar reflujo hacia ramas no diana. Se recomienda monitorizar la resistencia al flujo para ajustar la velocidad de infusión y prevenir estasis arterial. En general, la infusión dura entre 10 y 30 minutos, según la actividad y el volumen de partículas (1,16).

Tras el procedimiento, es habitual realizar una imagen de verificación (SPECT/CT) para confirmar la distribución intratumoral y descartar depósito extrahepático inadvertido. Este control es fundamental para correlacionar la distribución real con la dosimetría planificada y ajustar el seguimiento clínico.

En conjunto, la planificación meticulosa, la precisión técnica en el cateterismo selectivo y el control posprocedimiento son determinantes para la seguridad y la eficacia de la radioembolización.

SELECCIÓN DE PACIENTES E INDICACIONES

La selección individualizada de pacientes para TARE combina el cuadro tumoral, la función hepática y el estado clínico con el fin de optimizar el beneficio y minimizar riesgos.

Perfil del candidato ideal:

- Función hepática intacta (Child-Pugh A), ocasionalmente B7; se busca bilirrubina < 2 mg/dL.
- ECOG 0-1.
- Carga tumoral moderada (< 50 % del volumen hepático); > 70 % es generalmente contraindicación relativa.
- Objetivos clínicos claros: control local, preparación para trasplante o *downstaging* en pacientes no aptos para resección/ablación.

Ahora bien, pueden evaluarse distintos escenarios (Tabla I).

BCLC B y C: pacientes no candidatos a TACE o con progresión tras TACE

En pacientes con carcinoma hepatocelular en estadio intermedio (BCLC-B), la quimioembolización transarterial (TACE) continúa siendo el tratamiento estándar. Sin embargo, un subgrupo de pacientes presenta contraindicaciones relativas a TACE (reserva hepática insuficiente, anatomía vascular desfavorable y alto riesgo de síndrome posembolización) o fracaso tras múltiples ciclos. En estos escenarios, la radioembolización constituye una alternativa válida, con mayor tiempo hasta progresión (TTP) y menor toxicidad en comparación con TACE (16). Ensayos como TRACE (⁹⁰Y Radioembolization versus Drug-eluting Bead Chemoembolization for Unresectable Hepatocellu-

Tabla I. Selección de pacientes e indicaciones para TARE en HCC

Escenario clínico	Criterios de selección	Rol de TARE	Ventajas frente a TACE / sistémicos
HCC temprano (BCLC 0-A)	Child-Pugh A, ECOG 0-1, tumor < 8 cm, no candidato a ablación/resección	Segmentectomía por radiación con intención curativa	Alta tasa de respuesta completa; alternativa válida a ablación/resección
HCC intermedio (BCLC-B)	Multifocalidad, Child-Pugh A, tumor burden < 50 %	Alternativa a TACE o tras fracaso	Menor síndrome posembolización, mayor TTP, menos ingresos
HCC avanzado con PVT (BCLC-C)	Child-Pugh A, ECOG 0-1, sin shunt arterioportal masivo	Opción preferente frente a TACE	No isquémica, segura en PVT; supervivencia superior a sorafenib en series seleccionadas
Puente a trasplante	En lista de espera, tiempo prolongado, Child-Pugh A/B7	Mantener control tumoral hasta trasplante	TTP prolongado, menos hospitalizaciones; necrosis patológica más alta que TACE
<i>Downstaging</i>	UNOS T3 → T2; carga tumoral moderada; sin progresión extrahepática	Reducir carga tumoral para trasplante/resección	Mayor tasa de conversión que TACE; rescate a cirugía/trasplante en 24-29 %
Consideraciones técnicas	^{99m} Tc MAA, LSF < 20 % (resina) o dosis pulmonar ≤ 30 Gy (vidrio); sin captación extrahepática no corregible	Personalización mediante partition model y CBCT	Dosimetría personalizada mejora ORR y OS (DOSISPHERE-01)

lar Carcinoma) y PREMIERE (⁹⁰Y Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared with Chemoembolization in Patients with Hepatocellular Carcinoma) mostraron superioridad de TARE sobre TACE en TTP (18,19).

Pacientes con trombosis portal: ventaja frente a TACE

La trombosis portal (PVT) limita la aplicabilidad de la TACE debido a su efecto isquémico, que puede precipitar un fallo hepático. En contraste, la TARE es segura en pacientes con PVT y función hepática conservada. Estudios reportan supervivencias de 7,7-14 meses en PVT lobar o troncular y hasta 28 meses en PVT segmentaria (20). La dosimetría personalizada ha demostrado duplicar la supervivencia (22,9 frente a 9,5 meses) frente a esquemas estándares, consolidando la ventaja de TARE frente a TACE en este subgrupo (17).

PUENTE A TRASPLANTE Y DOWNSTAGING

La TARE se ha consolidado como una herramienta eficaz en el puente a trasplante y en el *downstaging* de pacientes con CHC no candidatos iniciales a trasplante.

En estudios multicéntricos, hasta el 77 % de los pacientes se mantuvieron o lograron *downstaging* a criterios de Milán a los 6 meses, y en los explantes se observaron mayores tasas de necrosis tumoral completa que con TACE, hecho que se correlaciona con una menor recurrencia postrasplante (16,21).

Comparada con la TACE, la TARE ha mostrado mejor control tumoral, mayor tiempo hasta progresión (TTP) y mayor supervivencia global (OS) en pacientes BCLC-A y BCLC-B, lo que refuerza su papel en escenarios de reducción tumoral pretrasplante (22). Además, su eficacia ha resultado similar a la de TACE cuando ambas se utilizan combinadas con ablación por microondas en nódulos solitarios irresecables ≤ 3 cm, lo que demuestra su versatilidad terapéutica (1,23).

RADIOEMBOLIZACIÓN COMO ALTERNATIVA A TERAPIAS SISTÉMICAS EN CASOS SELECCIONADOS

En estadios avanzados, la primera línea estándar de tratamiento es la terapia sistémica, en particular la combinación de atezolizumab y bevacizumab, que ha demostrado

mejorar la supervivencia global frente a sorafenib. Sin embargo, la TARE representa una alternativa en pacientes seleccionados que no toleran o presentan contraindicaciones a los fármacos sistémicos, como sangrado digestivo, hipertensión arterial no controlada o comorbilidades significativas (24,25).

Ensayos comparativos como SARAH (*Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma*) y SIRveNIB (*Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients with Hepatocellular Carcinoma*) demostraron que la supervivencia global de TARE es similar a sorafenib, pero con un perfil de tolerancia más favorable, menor incidencia de toxicidad sistémica y una mejor calidad de vida reportada por los pacientes (25-27). De manera consistente, el ensayo SORAMIC (*Impact of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatocellular carcinoma*) también confirmó que, aunque TARE no supera al sorafenib en supervivencia, sí aporta beneficios clínicos relevantes en términos de control local y seguridad (28-30).

El creciente reconocimiento del valor de la TARE se refleja en las actualizaciones de guías internacionales. Tanto las de ESMO (European Society for Medical Oncology), NCCN (National Comprehensive Cancer Network) y AASLD (American Association for the Study of liver diseases) como la revisión del BCLC 2022 contemplan la radioembolización como una opción válida en escenarios seleccionados de HCC, especialmente en pacientes con función hepática conservada y carga tumoral intrahepática predominante (31,32).

Por otra parte, la combinación de TARE con inmunoterapia (nivolumab, pembrolizumab, durvalumab y atezolizumab-bevacizumab) está en investigación en ensayos de fase I/II. Los datos preliminares sugieren una sinergia inmunológica, ya que la irradiación selectiva puede potenciar la respuesta inmune y favorecer un efecto abscopal, con mejores tasas de control tumoral (33,34). Esta estrategia apunta a la integración de la TARE en esquemas multimodales junto a las terapias sistémicas de nueva generación.

EVIDENCIA CLÍNICA

La evaluación de la eficacia terapéutica tras radioembolización se fundamenta en criterios estandarizados de imagen. Los criterios RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) cuantifican cambios en el tamaño tumoral, mientras que los mRECIST (*modified Response*

Evaluation Criteria in Solid Tumors) incorporan la valoración de la viabilidad tumoral mediante la captación arterial en estudios dinámicos, lo que resulta especialmente relevante en el CHC.

En este contexto, los mRECIST se consideran más apropiados para monitorizar la respuesta a terapias locorregionales como la TARE, dado que reflejan mejor la necrosis intratumoral y muestran una correlación más estrecha con la OS que los RECIST convencionales (1). Diversos estudios han comunicado tasas de respuesta objetiva (ORR) del 40-65 % y de control de enfermedad superiores al 80 %, con cifras aún mayores cuando la administración es selectiva o segmentaria, donde las dosis alcanzan niveles ablativos.

Los estudios iniciales de segmentectomía por radiación (SR) y lobectomía (LR) demostraron mejores tasas de respuesta tumoral. Se han reportado tasas de respuesta completa (CR) de entre el 47 % y el 83 % con mRECIST, frente a solo el 20 % con RECIST 1.1. El impacto de la dosimetría es igualmente crítico: Chan y cols. describieron una dosis media de 225 Gy en respondedores frente a 83 Gy en no respondedores; Vouche y cols. identificaron un umbral de 190 Gy, por encima del cual se lograron tasas significativamente mayores de necrosis patológica completa (42 % frente a 9 %); finalmente, Toskich y cols. demostraron que la administración de dosis superiores a 500 Gy mediante SR se asoció a necrosis patológica completa en el 75 % de las lesiones tratadas (35-38).

Estos hallazgos confirman que la respuesta radiológica y la necrosis tumoral tras TARE están fuertemente relacionadas con la dosimetría administrada, lo que apoya el paradigma de la dosimetría personalizada.

SUPERVIVENCIA GLOBAL Y LIBRE DE PROGRESIÓN

Los resultados en términos de supervivencia global (OS) y supervivencia libre de progresión (PFS) tras radioembolización dependen de factores como el estadio tumoral, la función hepática y la estrategia dosimétrica aplicada. En pacientes con CHC en estadio intermedio (BCLC-B) y función hepática preservada, la OS media se sitúa entre 20 y 30 meses, mientras que en aquellos con enfermedad avanzada y trombosis portal (BCLC-C) se ha descrito una OS de 7-14 meses, alcanzando hasta 28 meses en casos con afectación segmentaria. Cabe destacar que la dosimetría personalizada ha demostrado un impacto determinante, duplicando la supervivencia respecto a esquemas empíricos, como se evidenció en el ensayo DO-SISPHERE-01 (22,9 frente a 9,5 meses) (1,17).

Ensayos claves que sustentan la evidencia clínica: SARAH, un análisis retrospectivo en el que se comparó TARE frente a sorafenib en 459 pacientes con CHC avanzado o inoperable. La OS fue similar (8,0 frente a 9,9 meses), pero la TARE mostró un mejor perfil de tolerancia y de calidad de vida (28-30). El ensayo SIRveNIB incluyó a 360 pacientes con características similares. No demostró superioridad en OS (8,8 frente a 10,0 meses), aunque confirmó la ventaja en seguridad y calidad de vida de la TARE sobre sorafenib (26). Posteriormente se publicó LEGACY en 2021, un estudio multicéntrico retrospectivo en pacientes con CHC ≤ 8 cm tratados con TARE superselectiva. Reportó una ORR del 72 % (mRECIST) y una supervivencia a 3 años del 86 %, consolidando la radioembolización como opción curativa en estadios tempranos (39). Finalmente, TRACE se realizó en pacientes BCLC-B comparando TARE con TACE. La TARE mostró una PFS significativamente superior (17,1 frente a 9,5 meses) y menor progresión intrahepática, con un perfil de seguridad favorable (18).

En conjunto, estos resultados evidencian que la radioembolización proporciona resultados clínicos competitivos frente a terapias sistémicas y locorregionales, con un impacto particularmente relevante en pacientes seleccionados y bajo esquemas de dosimetría personalizada.

COMPLICACIONES DE LA RADIOEMBOLIZACIÓN

Aunque la radioembolización transarterial presenta un perfil de seguridad favorable, no está exenta de efectos adversos. La mayoría son leves y autolimitados, pero en ciertos casos pueden presentarse complicaciones graves que requieren un diagnóstico precoz (Tabla II). Existen ciertos factores que predisponen al desarrollo de complicaciones.

Factores de riesgo:

- Función hepática deteriorada (Child-Pugh $\geq$ B8, bilirrubina > 2 mg/dL).
- Volumen tumoral extenso (> 70 %) o tratamiento de todo el hígado.
- *Shunt* hepatopulmonar significativo.
- Historia de cirugía o intervenciones biliares previas.
- Uso concomitante de fármacos radiosensibilizantes.

SÍNDROME POSRADIOEMBOLIZACIÓN

El síndrome posradioembolización es la complicación más frecuente y se manifiesta con astenia, fiebre, dolor abdominal, náuseas y elevación transitoria de transaminasas en la primera semana tras el procedimiento. Gene-

Tabla II. Complicaciones asociadas a la TARE

Categoría	Complicación	Incidencia aproximada	Factores de riesgo	Prevención / Manejo
Síndrome posradioembolización	Fiebre, astenia, dolor abdominal, náuseas, elevación leve de transaminasas	30-50 %	Común en todos los pacientes, más leve que en TACE	Tratamiento sintomático (analgésicos, antieméticos)
Toxicidad hepática	REILD (ictericia, ascitis, hiperbilirrubinemia sin progresión tumoral ni obstrucción biliar)	1-5 %	Child-Pugh B/C, bilirrubina elevada, grann volumen de tratamiento, uso concomitante de quimioterapia radiosensibilizante	Selección adecuada, limitar dosis al parénquima sano, dosimetría personalizada
Lesión biliar	Colangitis, bilomas, estenosis biliares	1-4 %	Anastomosis bilioentéricas, tumores centrales, administración excesiva a través de arteria caudada	Evitar altas dosis en lesiones centrales, embolización profiláctica, drenaje o prótesis biliar si se desarrolla estenosis
Complicaciones gastrointestinales	Gastritis radioinducida, úlceras, duodenitis, sangrado digestivo	1,9-3,2 %	Variantes anatómicas no reconocidas, circulación colateral, reflujo de microesferas	Angiografía cuidadosa, CBCT, embolización de ramas de riesgo, revisión de ^{99m} Tc MAA
Complicaciones pulmonares	Neumonitis por radiación (tos seca, fiebre, disnea, vidrio deslustrado en TC)	< 1 % (hasta 1,7 % en series asiáticas)	Shunt hepatopulmonar elevado, enfermedad pulmonar intersticial, dosis > 30 Gy	Calcular LSF con ^{99m} Tc MAA, ajustar dosis, evitar TARE si no puede limitarse la dosis segura

ralmente es autolimitado y menos intenso que el síndrome posembolización observado tras TACE; requiere únicamente tratamiento sintomático.

TOXICIDAD HEPÁTICA

La complicación hepática más relevante es la enfermedad hepática inducida por radioembolización (REILD), secundaria a daño endotelial y oclusión microscópica de venas hepáticas, con congestión y necrosis hepatocelular. Se presenta habitualmente entre 4 y 8 semanas después del tratamiento, caracterizada por aumento de bilirrubina y ascitis en ausencia de progresión tumoral u obstrucción biliar. La incidencia descrita oscila entre 1,0 % y 5,4 %, aunque varía según población y criterios diagnósticos (40). Los factores de riesgo incluyen tratamiento de todo el hígado, función hepática basal deteriorada, cirrosis, metástasis hepáticas difusas, hígado de pequeño volumen y, en algunos casos, la administración concomitante de qui-

mioterapia radiosensibilizante (como 5-FU, capecitabina, oxaliplatino o irinotecán) (40-42). Aunque se han descrito cambios morfológicos crónicos similares a cirrosis y signos de hipertensión portal tras TARE, su relevancia clínica suele ser limitada; no obstante, en series de seguimiento prolongado, hasta un 13 % de los pacientes desarrolló hepatotoxicidad crónica de grado ≥ 3 . La prevención requiere una estricta selección de pacientes, dosimetría personalizada y la limitación de la dosis absorbida por el hígado no tumoral (43,44).

LESIÓN DEL ÁRBOL BILIAR

Las complicaciones biliares tras radioembolización son poco frecuentes, con una incidencia estimada entre el 1 % y el 3,9 %; las más habituales son la colangitis y la formación de bilomas. Su baja incidencia se relaciona con el mínimo efecto embólico de las microesferas, cuyo tamaño reducido disminuye el riesgo de isquemia de la vía bi-

liar en comparación con la quimioembolización u otras técnicas de embolización (42,45).

En una serie de 115 pacientes con colangiocarcinoma tratados con TARE, Buettner y cols. no observaron complicaciones biliares, lo que indica que la obstrucción de la vía biliar no constituye, por sí misma, una contraindicación absoluta. No obstante, existen escenarios en los que el riesgo es mayor y se recomienda especial precaución: en pacientes con anastomosis bilioentérica, por el riesgo de colangitis ascendente o necrosis hepática; tratamiento selectivo de tumores perihiliares a través de ramas arteriales para el lóbulo caudado, ya que constituye la principal irrigación de los conductos biliares centrales y puede favorecer la aparición de estenosis, y en tumores centrales en estrecho contacto con la vena porta, donde la radiación β de las microesferas intratumorales puede dañar los conductos biliares y originar estenosis semanas o meses después del procedimiento (46).

Las estenosis biliares suelen ser inicialmente asintomáticas, aunque en algunos casos se manifiestan con ictericia o colangitis, lo que puede requerir drenaje percutáneo o colocación de prótesis endobiliar (47). En situaciones más graves, pueden evolucionar hacia colangitis recurrente o sepsis.

TOXICIDAD EXTRAHEPÁTICA

Gastrointestinales

Las complicaciones gastrointestinales por embolización no diana son infrecuentes (1,9-3,2 %), pero potencialmente graves. La migración de microesferas a ramas gástricas o duodenales puede producir gastritis, úlceras o duodenitis radioinducida, que se manifiestan con dolor abdominal, náuseas, vómitos o sangrado digestivo (48,49). Los síntomas suelen aparecer en las primeras 2-3 semanas, aunque pueden desarrollarse complicaciones tardías, como estenosis o úlceras hasta 12 meses después.

Los mecanismos implicados incluyen variantes anatómicas no reconocidas, circulación colateral, reflujo de microesferas o cambios hemodinámicos durante el procedimiento.

La prevención requiere una angiografía minuciosa, preferiblemente complementada con *cone-beam* CT, para identificar ramas de riesgo (generalmente: arteria gástrica derecha, izquierda, accesoria y gastroduodenal). Estas pueden embolizarse de forma profiláctica con *coils*. Asimismo, la revisión cuidadosa del SPECT con ^{99m}Tc MAA es esencial para descartar captación extrahepática (50).

Si el riesgo no puede mitigarse, la radioembolización debe evitarse en favor de TACE o terapia sistémica.

Pulmonares

La neumonitis por radiación es una complicación poco frecuente de la radioembolización, caracterizada clínicamente por tos seca, fiebre y disnea, y radiológicamente por opacidades en vidrio deslustrado o consolidaciones en la TC de tórax, habitualmente entre 3 y 12 semanas después del tratamiento (51). Aunque en algunos casos puede resolverse espontáneamente, puede persistir más de seis meses y evolucionar hacia fibrosis pulmonar crónica.

El mecanismo principal es la llegada de microesferas al pulmón a través de *shunts* arteriovenosos intrahepáticos o neovascularización tumoral, lo que produce una exposición pulmonar no deseada a radiación. Para prevenirlo, las guías recomiendan limitar la dosis pulmonar a ≤ 30 Gy por sesión y ≤ 50 Gy acumulados, aunque algunos estudios han sugerido umbrales más estrictos: 25 Gy en varones y 20 Gy en mujeres con microesferas de vidrio, y hasta 15 Gy con microesferas de resina, debido a la mayor cantidad de partículas requeridas (51,52).

La incidencia descrita es baja ($< 1\%$ en series occidentales), aunque estudios asiáticos han reportado tasas algo superiores (1,7 %), con casos fatales incluso en pacientes que recibieron dosis pulmonares < 29 Gy, lo que sugiere una mayor susceptibilidad en ciertas poblaciones (42).

La prevención exige una evaluación previa del *shunt* hepatopulmonar mediante ^{99m}Tc MAA y el ajuste de la actividad administrada para no sobrepasar los límites seguros. En pacientes con fracciones de *shunt* elevado, se han propuesto estrategias como la oclusión temporal de venas hepáticas o la administración previa de sorafenib para reducir el *shunt*, aunque su aplicabilidad en la práctica clínica rutinaria es limitada (53).

A pesar de su baja incidencia, la neumonitis por radiación puede ser potencialmente letal. Por ello, se recomienda realizar TC torácica en pacientes con síntomas respiratorios pos-TARE, complementada con pruebas funcionales pulmonares o incluso broncoscopia para excluir diagnósticos diferenciales (54).

Perspectivas futuras

La radioembolización se encuentra en plena evolución, con varias líneas de desarrollo que podrían modificar su posicionamiento en el manejo del CHC.

En primer lugar, la combinación de TARE con inmunoterapia y agentes antiangiogénicos se perfila como una estrategia prometedora al potenciar la inmunogenicidad tumoral y favorecer la sinergia con inhibidores de *checkpoint*. Ensayos de fase I/II en curso respaldan su seguridad y su eficacia preliminares (1).

En segundo lugar, la dosimetría personalizada ha demostrado un impacto decisivo en la supervivencia, como evidenció el ensayo DOSISPHERE-01, lo que confirma la necesidad de estandarizar protocolos basados en dosis ablativas adaptadas al tumor. Innovaciones como las microesferas de ¹⁶⁶Ho, con posibilidad de cuantificación en tiempo real mediante SPECT/MRI, consolidan esta tendencia hacia una radiobiología individualizada (17).

Asimismo, la TARE muestra un papel creciente como terapia puente o neoadyuvante. Estudios multicéntricos han reportado altas tasas de *downstaging* y éxito como puente a trasplante, en ocasiones con mejores resultados que TACE, lo que respalda su integración en estrategias curativas (55,56).

Finalmente, las guías internacionales (EASL, NCCN y AASLD) ya reconocen a la TARE en escenarios seleccionados, especialmente en enfermedad temprana y en pacientes no candidatos a TACE. Ensayos recientes, como LEGACY, sugieren que su papel podría ampliarse a enfermedad multifocal o avanzada bajo criterios de dosimetría individualizada (39).

En conjunto, estas tendencias apuntan a una expansión progresiva del rol de la radioembolización, desde terapia locoregional selectiva hacia una herramienta integrada en esquemas multimodales y personalizados.

CONCLUSIONES

La radioembolización transarterial se ha consolidado como una estrategia terapéutica eficaz y segura en el carcinoma hepatocelular, particularmente en pacientes no candidatos a cirugía o TACE. Los avances en selección de pacientes, técnicas de administración y dosimetría personalizada han permitido optimizar los resultados clínicos y ampliar su espectro de indicaciones.

Esta revisión ha puesto de relieve el camino recorrido y las perspectivas emergentes de la TARE, que incluyen su integración con inmunoterapia, su utilidad como puente o *downstaging* a trasplante y su potencial aplicación en enfermedad multifocal bajo criterios de dosimetría individualizada.

El creciente reconocimiento de su valor en las guías internacionales resalta la necesidad de ensayos prospectivos bien diseñados que definan con precisión su papel dentro del algoritmo BCLC. En este marco, la radioembolización se proyecta no solo como una terapia locoregional, sino como un pilar cada vez más relevante dentro del manejo multidisciplinar del CHC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briody H, Duong D, Yeoh SW, Hodgson R, Yong TL, Hannah A, et al. Radioembolization for Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Current Evidence and Patterns of Utilization. *J Vasc Int Radiol* 2023;34(7):1200-13. DOI: 10.1016/j.jvir.2023.03.020
2. Kim HC. Radioembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Clin Molecular Hepatol* 2017;23(2):109-14. DOI: 10.3350/cmh.2017.0004
3. Anbari Y, Veerman FE, Keane G, Braat AJAT, Smits MLJ, Buijnen RCG, et al. Current status of yttrium-90 microspheres radioembolization in primary and metastatic liver cancer. *J Interv Med* 2023;6(4):153-9. DOI: 10.1016/j.jimed.2023.09.001
4. Busse NC, Al-Ghazi MSAL, Abi-Jaoudeh N, Álvarez D, Ayan AS, Chen E, et al. AAPM Medical Physics Practice Guideline 14.a: Yttrium-90 microsphere radioembolization. *JACMP* 2024;25(2):e14157. DOI: 10.1002/acm2.14157
5. Maciak M, Konior M, Wawszczak D, Majewska A, Brodaczewska K, Piasecki P, et al. Physical properties and biological impact of 90Y microspheres prepared by sol-gel method for liver radioembolization. *Radiation Physics and Chemistry* 2023;202. DOI: 10.1016/j.radphyschem.2022.110506
6. Villalobos A, Soliman MM, Majdalany BS, Schuster DM, Galt J, Bercu ZL, et al. Yttrium-90 Radioembolization Dosimetry: What Trainees Need to Know. *Seminars in Interv Radiol* 2020;37(5):543-54. DOI: 10.1055/s-0040-1720954
7. Chansangrat J, Gadani S. Radioembolization for hepatocellular carcinoma: updated strategies and evolving clinical applications. *Hepatology Res* 2024;10:49. DOI: 10.20517/2394-5079.2024.92
8. Tong AK, Kao YH, Too CW, Chin KF, Ng DC, Chow PK. Yttrium-90 hepatic radioembolization: clinical review and current techniques in interventional radiology and personalized dosimetry. *The British J Radiol* 2016;89(1062):20150943. DOI: 10.1259/bjr.20150943
9. Drescher R, Köhler A, Seifert P, Aschenbach R, Ernst T, Rauchfuß F, et al. Clinical Results of Transarterial Radioembolization (TARE) with Holmium-166 Microspheres in the Multidisciplinary Oncologic Treatment of Patients with Primary and Secondary Liver Cancer. *Biomedicine* 2023;11(7):1831. DOI: 10.3390/biomedicine11071831
10. Stella M, Braat A, Van Rooij R, De Jong H, Lam M. Holmium-166 Radioembolization: Current Status and Future Prospective. *Cardio Vasc Interv Radiol* 2022;45:1634-45.
11. Braat A, Kwekkeboom DJ, Kam BLR, Teunissen JJM, De Herder WW, Dreijerink KMA, et al. Additional hepatic (166)Ho-radioembolization in patients with neuroendocrine tumours treated with (177) Lu-DOTATATE; a single center, interventional, non-randomized, non-comparative, open label, phase II study (HEPAR PLUS trial). *BMC Gastroenterol* 2018;18:84.
12. Prince JF, Van den Bosch M, Nijssen JFW, Smits MLJ, Van den Hoven AF, Nikolakopoulos S, et al. Efficacy of Radioembolization with (166)Ho-Microspheres in Salvage Patients with Liver Metastases: A Phase 2 Study. *J Nucl Med* 2018;59:582-8.
13. Smits ML, Nijssen JF, Van den Bosch MA, Lam MG, Vente MA, Mali WP, et al. Holmium-166 radioembolisation in patients with unresectable, chemorefractory liver metastases (HEPAR trial): A phase 1, dose-escalation study. *Lancet Oncol* 2012;13:1025-34.

14. Van Roekel C, Van den Hoven AF, Bastiaannet R, Bruijnen RCG, Braat A, De Keizer B, et al. Use of an anti-reflux catheter to improve tumor targeting for holmium-166 radioembolization-a prospective, within-patient randomized study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:1658-68.
15. Reinders MTM, Van Erpecum KJ, Smits MLJ, Braat A, Bruijnen R, et al. Safety and Efficacy of (166)Ho Radioembolization in Hepatocellular Carcinoma: The HEPAR Primary Study. *J Nucl Med* 2022;63:1891-8.
16. Choi JW, Kim HC. Radioembolization for hepatocellular carcinoma: what clinicians need to know. *J Liver Cancer* 2022;22(1):4-13. DOI: 10.17998/jlc.2022.0116
17. Garin E, Tselikas L, Guiu B, Chalaye J, Edeline J, De Baere T, et al; DOSISPHERE-01 Study Group. Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6(1):17-29. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30290-9
18. Dhondt E, Lambert B, Hermie L, Huyck L, Vanlangenhove P, Geerts A, et al. 90Y Radioembolization versus Drug-eluting Bead Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Results from the TRACE Phase II Randomized Controlled Trial. *Radiology* 2022;303(3):699-710. DOI: 10.1148/radiol.211806
19. Salem R, Gordon AC, Mouli S, Hickey R, Kallini J, Gabr A, et al. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared with Chemoembolization in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2016;151(6):1155-63.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.08.029
20. Spreafico C, Sposito C, Vaiani M, Cascella T, Bhoori S, Morosi C, et al. Development of a prognostic score to predict response to Yttrium-90 radioembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein invasion. *J Hepatol* 2018;68(4):724-32. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.12.026
21. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, Wang E, Riaz A, Ryu RK, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011;140:497-507. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.10.049
22. Hao K, Paik AJ, Han LH, Makary MS. Yttrium-90 radioembolization treatment strategies for management of hepatocellular carcinoma. *World J Radiol* 2024;16(10):512-27. DOI: 10.4329/wjr.v16i10.512
23. Biederman DM, Titano JJ, Bishay VL, Durrani RJ, Dayan E, Tabori N, et al. Radiation Segmentectomy versus TACE Combined with Microwave Ablation for Unresectable Solitary Hepatocellular Carcinoma Up to 3 cm: A Propensity Score Matching Study. *Radiology* 2017;283(3):895-905. DOI: 10.1148/radiol.2016160718
24. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al; IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *The New England J Med* 2020;382(20):1894-905. DOI: 10.1056/NEJMoa1915745
25. Ricke J, Klumpen HJ, Amthauer H, Bargellini I, Bartenstein P, De Toni EN, et al. Impact of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2019;71(6):1164-74. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.08.006
26. Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, Khin MW, Khasbazar A, Ong J, et al; Asia-Pacific Hepatocellular Carcinoma Trials Group. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients with Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol* 2018;36(19):1913-21. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.0892
27. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux GP, et al; SARAH Trial Group. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(12):1624-36. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30683-6
28. Palmer DH, Hawkins NS, Vilgrain V, Pereira H, Chatellier G, Ross PJ. Tumor burden and liver function in HCC patient selection for selective internal radiation therapy: SARAH post-hoc study. *Future Oncol* (London, England) 2020;16(1):4315-25. DOI: 10.2217/fon-2019-0658
29. Hermann AL, Dieudonné A, Ronot M, Sánchez M, Pereira H, Chatellier G, et al. Relationship of Tumor Radiation-absorbed Dose to Survival and Response in Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Radioembolization with 90Y in the SARAH Study. *Radiology* 2020;296(3):673-84. DOI: 10.1148/radiol.2020191606
30. Reinders M, Braat A, Lam M. Toxicity and dosimetry in SORAMIC study. *J Hepatol* 2020;73(3):734-5. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.045
31. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, García-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol* 2022;76(3):681-93. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.018
32. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69(1):182-236. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.019
33. Tai D, Loke K, Gogna A, Kaya NA, Tan SH, Hennedige T, et al. Radioembolisation with Y90-resin microspheres followed by nivolumab for advanced hepatocellular carcinoma (CA 209-678): a single arm, single centre, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6(12):1025-35. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00305-8
34. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al; IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *The New England J Med* 2020;382(20):1894-905. DOI: 10.1056/NEJMoa1915745
35. Kim E, Sher A, Abboud G, Schwartz M, Facciuto M, Tabrizian P, et al. Radiation segmentectomy for curative intent of unresectable very early to early stage hepatocellular carcinoma (RASER): a single-centre, single-arm study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7(9):843-50. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00091-7
36. Chan KT, Alessio AM, Johnson GE, Vaidya S, Kwan SW, Monsky W, et al. Prospective Trial Using Internal Pair-Production Positron Emission Tomography to Establish the Yttrium-90 Radioembolization Dose Required for Response of Hepatocellular Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Physics* 2018;101(2):358-65. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.01.116
37. Vouche M, Habib A, Ward TJ, Kim E, Kulik L, Ganger D, et al. Unresectable solitary hepatocellular carcinoma not amenable to radiofrequency ablation: multicenter radiology-pathology correlation and survival of radiation segmentectomy. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2014;60(1):192-201. DOI: 10.1002/hep.27057
38. Toskich B, Vidal LL, Olson MT, Lewis JT, LeGout JD, Sella DM, et al. Pathologic Response of Hepatocellular Carcinoma Treated with Yttrium-90 Glass Microsphere Radiation Segmentectomy Prior to Liver Transplantation: A Validation Study. *J Vasc Int Radiol* 2021;32(4):518-526.e1. DOI: 10.1016/j.jvir.2020.12.019
39. Salem R, Johnson GE, Kim E, Riaz A, Bishay V, Boucher E, et al. Yttrium-90 Radioembolization for the Treatment of Solitary, Unresectable HCC: The LEGACY Study. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2021;74(5):2342-52. DOI: 10.1002/hep.31819
40. Gil-Alzugaray B, Chopitea A, Iñarraiaegui M, Bilbao JI, Rodríguez-Fraile M, Rodríguez J, et al. Prognostic factors and prevention of radioembolization-induced liver disease. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2013;57(3):1078-87. DOI: 10.1002/hep.26191
41. Van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK, Findlay MP, Ricke J, Peeters M, et al. SIRFLOX: Randomized Phase III Trial Comparing First-Line mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Versus mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Plus Selective Internal Radiation Therapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(15):1723-31. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.1181
42. Padia SA, Lewandowski RJ, Johnson GE, Sze DY, Ward TJ, Gaba RC, et al, & Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee. Radioembolization of Hepatic Malignancies: Background, Quality Improvement Guidelines, and Future Directions. *J Vasc Interv Radiol* 2017;28(1):1-15. DOI: 10.1016/j.jvir.2016.09.024
43. Su YK, Mackey RV, Riaz A, Gates VL, Benson AB 3rd, Miller FH, et al. Long-Term Hepatotoxicity of Yttrium-90 Radioembolization as Treatment of Metastatic Neuroendocrine Tumor to the Liver. *J Vasc Interv Radiol* 2017;28(11):1520-6. DOI: 10.1016/j.jvir.2017.05.011

44. Tomozawa Y, Jahangiri Y, Pathak P, Kolbeck KJ, Schenning RC, Kaufman JA, et al. Long-Term Toxicity after Transarterial Radioembolization with Yttrium-90 Using Resin Microspheres for Neuroendocrine Tumor Liver Metastases. *J Vasc Interv Radiol* 2018;29(6):858-65. DOI: 10.1016/j.jvir.2018.02.002
45. Sangro B, Martínez-Urbistondo D, Bester L, Bilbao JI, Coldwell DM, Flamen P, et al. Prevention and treatment of complications of selective internal radiation therapy: Expert guidance and systematic review. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2017;66(3):969-82. DOI: 10.1002/hep.29207
46. Buettner S, Braat AJAT, Margonis GA, Brown DB, Taylor KB, Borgmann AJ, et al. Yttrium-90 Radioembolization in Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Multicenter Retrospective Analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2020;31(7):1035-43.e2. DOI: 10.1016/j.jvir.2020.02.008
47. Kim HC, Joo I, Lee M, Chung JW. Benign Biliary Stricture after Yttrium-90 Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2020;31(12):2014-21. DOI: 10.1016/j.jvir.2020.07.024
48. Bester L, Meteling B, Pocock N, Pavlakis N, Chua TC, Saxena A, et al. Radioembolization versus standard care of hepatic metastases: comparative retrospective cohort study of survival outcomes and adverse events in salvage patients. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23(1):96-105. DOI: 10.1016/j.jvir.2011.09.028
49. Collins J, Salem R. Hepatic radioembolization complicated by gastrointestinal ulceration. *Seminars in Interventional Radiology* 2011;28(2):240-5. DOI: 10.1055/s-0031-1280673
50. Lam MGEH, Banerjee S, Louie JD, Abdelmaksoud MHK, Iagaru AH, Ennen RE, et al. Root cause analysis of gastroduodenal ulceration after yttrium-90 radioembolization. *Cardiovasc Interv Radiol* 2013;36(6):1536-47. DOI: 10.1007/s00270-013-0579-1
51. McDonald S, Rubin P, Phillips TL, Marks LB. Injury to the lung from cancer therapy: clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring systems. *Int J Rad Oncol Biol Physics* 1995;31(5):1187-203. DOI: 10.1016/0360-3016(94)00429-0
52. Claude L, Pérol D, Ginestet C, Falchero L, Arpin D, Vincent M, et al. A prospective study on radiation pneumonitis following conformal radiation therapy in non-small-cell lung cancer: clinical and dosimetric factors analysis. *Radiother Oncol* 2004;71(2):175-81. DOI: 10.1016/j.radonc.2004.02.005
53. Salem R, Parikh P, Atassi B, Lewandowski RJ, Ryu RK, Sato KT, et al. Incidence of radiation pneumonitis after hepatic intra-arterial radiotherapy with yttrium-90 microspheres assuming uniform lung distribution. *Am J Clin Oncol* 2008;31(5):431-8. DOI: 10.1097/COC.0b013e318168ef65
54. Kim HC, Kim GM. Radiation pneumonitis following Yttrium-90 radioembolization: A Korean multicenter study. *Frontiers in Oncol* 2023;13:977160. DOI: 10.3389/fonc.2023.977160
55. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Senthilnathan S, Mulcahy MF, Ryu RK, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplantation* 2009;9(8):1920-8. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02695.x
56. Mehta N, Frenette C, Tabrizian P, Hoteit M, Guy J, Parikh N, et al. Downstaging Outcomes for Hepatocellular Carcinoma: Results from the Multicenter Evaluation of Reduction in Tumor Size before Liver Transplantation (MERITS-LT) Consortium. *Gastroenterology* 2021;161(5):1502-12. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.07.033

Inhibidores de tirosina-cinasa en carcinoma hepatocelular

Tyrosine-kinase inhibitors on hepatocellular carcinoma

José Luis Mauriz Gutiérrez

Instituto Universitario de Biomedicina (IBIOMED). Departamento de Ciencias Biomédicas. Universidad de León. León

Resumen

El carcinoma hepatocelular constituye el principal tipo de tumor hepático y su tratamiento es complicado debido al diagnóstico en fases avanzadas, la heterogeneidad y la alta tasa de recurrencia. Los receptores de tipo tirosina-cinasa participan en la modulación de diversas vías moleculares implicadas en los procesos de proliferación tumoral y metástasis. El uso de inhibidores de tirosina-cinasa ha demostrado su utilidad en el tratamiento de diversos tipos de cáncer, entre ellos, el carcinoma hepatocelular. Desgraciadamente, uno de los principales problemas del uso de este tipo de inhibidores es la aparición de resistencias, tanto primarias como adquiridas, lo que reduce su efectividad. En los últimos años se ha realizado un gran esfuerzo investigador para conocer mejor las vías moleculares implicadas y generar nuevas moléculas y estrategias terapéuticas, como la coadministración con inmunoterapia, para intentar evadir las resistencias. En la actualidad, el uso de inhibidores de tirosina-cinasa, con o sin coadministración de inmunoterapia, sigue constituyendo un elemento clave en la terapia sistémica contra el carcinoma hepatocelular.

Palabras clave:

Carcinoma hepatocelular.
Inhibidores de tirosina-cinasa.
Terapia antitumoral.
Resistencia.

Abstract

Hepatocellular carcinoma constitutes the main type of liver tumour, and its treatment is complicated due to diagnosis in advanced stages, heterogeneity and high recurrence rate. Tyrosine kinase receptors participate in the modulation of various molecular pathways involved in the processes of tumour proliferation and metastasis. The use of tyrosine kinase inhibitors has proven useful in the treatment of various types of cancer, including hepatocellular carcinoma. Unfortunately, of the main problem associate to the use of this type of inhibitors is the appearance of resistance, both primary and acquired, which reduces their effectiveness. In recent years, a great research effort has been made to better understand the molecular pathways involved, generate new molecules and therapeutic strategies, such as co-administration with immunotherapy, trying to evade these resistances. Currently, the use of tyrosine kinase inhibitors, alone or in coadministration with immunotherapy, remains a key element in the systemic therapy against hepatocellular carcinoma.

Keywords:

Hepatocellular carcinoma. Tyrosine-kinase inhibitors.
Antitumor therapy.
Resistance.

Conflicto de intereses: el autor declara no tener conflictos de interés.

Inteligencia artificial: el autor declara no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Mauriz Gutiérrez JL. Inhibidores de tirosina-cinasa en carcinoma hepatocelular. Rev Cáncer 2025;39(3):157-165

DOI: 10.20960/revcancer.00116

Correspondencia:

José Luis Mauriz Gutiérrez. Departamento de Ciencias Biomédicas. Universidad de León.
Campus Universitario de Vegazana, s/n. 24071 León
e-mail: jlmauriz@unileon.es

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular, o hepatocarcinoma (HCC), constituye aproximadamente el 80-85 % de los casos de cáncer hepático. El manejo de los pacientes con HCC es bastante complejo debido principalmente a tres factores: el diagnóstico en fases avanzadas, la heterogeneidad molecular y la presentación de una alta tasa de recurrencia (1).

El uso del algoritmo del principal sistema de estadificación basado en el Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) facilita la toma de decisiones clínicas, teniendo en cuenta el estadio tumoral, la función hepática y el estado funcional de los pacientes, y clasifica el HCC desde la etapa temprana (BCLC 0-a) hasta la etapa terminal (BCLC D) (2). Desgraciadamente, la mayoría de los casos de HCC se diagnostican en etapas avanzadas (BCLC C), en las que se ha observado que solo la terapia sistémica (basada en quimioterapia y/o inmunoterapia) permite obtener algunos beneficios clínicos (3).

Desde el punto de vista molecular, las tirosina cinasas (TK) se definen como glicoproteínas que actúan como enzimas catalizadoras de la transferencia de grupos γ -fosfato, desde el ATP a residuos tirosina en el sustrato (4). Dicho proceso de fosforilación por parte de las TK está implicado en la modulación de las vías de señalización asociadas a la proliferación, el crecimiento y la diferenciación celular, la motilidad, la angiogénesis o el metabolismo; todos ellos mecanismos de gran importancia en los procesos tumorales, incluyendo la hepatocarcinogénesis (5).

Las TK pueden encontrarse ancladas a la membrana celular, a través de un dominio transmembrana, lo que constituye los denominados receptores de TK (RTK) o estar libres (NRTK). Así, en humanos, la familia de proteínas TK está subdividida en 30 subfamilias: 20 subfamilias RTK (con un total de 58 miembros) y 10 subfamilias de NRTK (con un total de 32 miembros), que se diferencian según la secuencia de su dominio cinasa y del ligando que reconocen (4,5).

Aunque las NRTK pueden jugar un papel importante, desde el punto de vista clínico, existe un mayor interés por las subfamilias RTK. La relevancia de dichos RTK en las células de HCC es tal que, tradicionalmente, las principales vías de señalización implicadas en este tipo de cáncer se han clasificado en dos grandes grupos: las vías dependientes de RTK y el resto de las vías. Por todo ello, está realizándose un gran esfuerzo en el estudio de dicho tipo de vías de señalización, tanto desde el punto de vista preclínico como clínico, con objeto de intentar diseñar terapias avanzadas para el tratamiento del HCC (5). Dicho esfuerzo ha fructificado con la generación de algunas te-

rapias antitumorales basadas en inhibidores de tirosina-cinasas (TKI), e incluso anticuerpos contra los RTK o sus ligandos, que han mejorado la esperanza de vida de los pacientes con HCC, con relativamente pocos efectos secundarios, y que están incluidos en las guías clínicas para el manejo de esta enfermedad (6-8).

En la presente revisión nos centraremos en el interés de los TKI en el tratamiento sistémico del HCC avanzado. Así, profundizaremos en los RTK, en las vías de señalización asociadas y en los principales TKI disponibles en la actualidad. Además, analizaremos la aparición de resistencias a TKI en el HCC y su combinación con inmunoterapia.

ESTRUCTURA Y FUNCIONAMIENTO BÁSICO DE LAS RTK

La desregulación de las vías de señalización asociadas a proteínas TK, principalmente RTK, ha sido objeto de estudio y se ha asociado a múltiples patologías, entre las que destaca el cáncer. Generalmente, las proteínas TK suelen actuar en las células sanas como supresores tumorales o protooncogenes, que, cuando se alteran, pueden favorecer la aparición y la progresión de las neoplasias (4). Así, en el hígado, dicha desregulación asociada a las proteínas RTK parece jugar un rol clave en la hepatocarcinogénesis y en la evolución del HCC (9).

Desde el punto de vista estructural, los RTK contienen un dominio extracelular en el que se une el correspondiente ligando específico, varias regiones transmembrana y, finalmente, un dominio intracelular en el que reside tanto el sitio de unión del ATP como la actividad TK (dominio tirosina-cinasa). Los RTK deben ser activados mediante la unión de ligandos específicos (generalmente factores de crecimiento u hormonas) y consecuentemente, inducir la fosforilación de sustratos implicados y la señalización asociadas (5). Cuando el ligando no está presente, la gran mayoría de los RTK aparecen en estructura monomérica, con una actividad cinasa muy baja (4). Sin embargo, la unión del ligando específico induce un cambio conformacional que activa a los dominios TK, lo que permite la interacción entre distintos monómeros, con lo que se generan dímeros (e incluso oligodímeros). Dicha dimerización induce mecanismos de transautofosforilación (los dominios TK activos en un monómero se autofosforilan y también fosforilan a los del otro monómero con el que se ha asociado). Así, se produce la activación de los RTK, que pasan a tener un incremento sustancial en su actividad TK y pueden ya fosforilar, en residuos tirosina, a otras moléculas implicadas en la modulación de un buen número de vías de señalización importantes para la evolución tumoral (4,5).

PRINCIPALES RTK ASOCIADOS AL HEPATOCARCINOMA Y TKI DISPONIBLES

Tal como y hemos indicado anteriormente, la hepatocarcinogénesis está inducida por la activación anormal de varios RTK, como el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR), el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), el receptor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), el receptor de crecimiento epidérmico (EGFR), el receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (C-Met; también denominado factor de transición epitelio-mesénquima) y el receptor de células madre (C-Kit; también conocido como CD117) y RET (7,9). Dicha activación induce vías de señalización intracelular como RAS/RAF/MEK/ERK, PI3K/AKT/mTOR, etc., que parecen jugar un rol clave en la carcinogénesis y en la progresión del HCC (7). A continuación, revisamos los principales RTK y los TKI que han mostrado actividad antitumoral con interés para el tratamiento del HCC (Tabla I).

VEGFR

En cuanto a VEGFR y su ligando VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular), están relacionados con la angiogénesis, que constituye un elemento fundamental en el HCC, dado los requerimientos tanto de oxígeno como de nutrientes de los hepatocitos tumorales, y, además, favorece las metástasis. Existen varios tipos de VEGFR. Así, VEGFR1 y VEGFR2 suelen estar sobreexpresados en HCC, y dicha expresión se correlaciona con el grado de diferenciación y con el estadio del tumor (9). Algo parecido ocurre con su ligando VEGF, cuyos niveles plasmáticos sirven como biomarcadores de metástasis de HCC y se han asociado con un microambiente tumoral inmunosupresor; su forma VEGFA es la más implicada en la angiogénesis (10).

Entre los principales TKI disponibles que actúan contra VEGFR contamos con moléculas como el sorafenib (inhibidor de VEGFR2-3), lenvatinib (inhibidor de VEGF), regorafenib (inhibidor de VEGFR1-3) y cabozantinib (inhibidor de VEGFR1-3) (7,9). No obstante, existen otros TKI que pueden actuar sobre VEGFR, pero que analizamos en otros RTK, ya que también tienen capacidad sobre estos otros.

Existen también anticuerpos con utilidad contra la vía VEGFR/VEGF, como bevacizumab (anticuerpo monoclonal humanizado anti-VEGFA), que puede administrarse solo o en combinación con atezolizumab (anticuerpo anti-PD-L1 -ligando 1 de muerte programada relacionado con el microambiente tumoral inmunosupresor), con lo que se obtienen mejores resultados que la monoterapia con bevacizumab (11,12). También se han obtenido buenos resultados con ramucirumab (anticuerpo anti-VEGFR2 [13])

Tabla I. Receptores tirosina-cinasa y principales TKI disponibles para el tratamiento del HCC

Receptor tirosina-cinasa	TKI que han mostrado efectos contra el HCC
VEGFR	Sorafenib Lenvatinib Regorafenib Cabozantinib Apatinib Donafenib Nintedanib Linifanib Sunitinib
PDGFR	Sorafenib Lenvatinib Regorafenib Donafenib Nintedanib Linifanib Sunitinib
FGFR	Lenvatinib Nintedanib
EGFR	Erlotinib
C-Met	Cabozantinib Tivanitib Capmatinib Tepotinib
C-Kit	Sorafenib Lenvatinib Regorafenib Cabozantinib Sunitinib Anlotinib
RET	Lenvatinib Regorafenib Cabozantinib

y apatinib (inhibidor de VEGFR2) administrado en combinación con camrelizumab (anticuerpo anti-PD-1, receptor de PD-L1) (14).

PDGFR

PDGFR parece constituir una interesante diana en la terapia contra el HCC (9). Se han descrito dos isoformas de PDGFR denominadas PDGFR- α y PDGFR- β . Se ha observado que más de la mitad de los pacientes con HCC presentan sobreexpresión en la isoforma α , que se asociado con un incremento en la progresión del HCC y un peor pronóstico de los pacientes (15). Su ligando PDGF

(factor de crecimiento derivado de plaquetas) tiene, al igual que el VEGF, una elevada capacidad angiogénica, por lo que la sobreexpresión de PDGFR- α podría tener utilidad como predictor de metástasis (16).

Existen varios TKI disponibles que actúan frente a varios RTK simultáneamente (denominados genéricamente TKI multicinasa), incluyendo a PDGFR, como los ya citados anteriormente sorafenib, lenvatinib y regorafenib. Donafenib, inhibidor de PDGFR, VEGFR y RAF cinasa, parece tener un efecto terapéutico superior que sorafenib en pacientes con HCC, incrementando la supervivencia global (OS) (17). Los ensayos clínicos realizados con otras moléculas, como nintedanib (inhibidor de PDGFR, VEGFR y FGR), linifanib (inhibidor de PDGFR y VEGFR) y sunitinib (inhibidor de PDGFR, VEGFR, C-Kit y FLT-3), muestran actividad contra el HCC, pero no mejoran los resultados obtenidos con sorafenib (18-20).

Finalmente, aunque se han realizado esfuerzos para obtener moléculas o anticuerpos específicos contra PDFGR, como CHMFL-PDGFR α -159, CP-673451 y olaratumab, que mostraban capacidad antitumoral en estudios preclínicos, en los pocos ensayos clínicos realizados no se han encontrado beneficios significativos en pacientes con HCC (9).

FGFR

Se han descrito hasta 7 diferentes tipos de FGFR y hasta un total de 18 ligandos de dichos receptores. Se ha observado que su disregulación está asociada al 50 % de los casos de HCC, contribuyendo a la hepatocarcinogénesis, a la progresión y a la quimiorresistencia; además, los pacientes con HCC presentan frecuentemente sobreexpresión de FGFR (21).

Entre las vías que modulan las múltiples isoformas de FGR y sus numerosos ligandos, la que mayor interés está generando en el área del HCC es la dependiente de FGF-19/FGFR-4, puesto que se ha observado un incremento progresivo tanto de FGF-19 como FGFR-4 durante las diferentes etapas de la hepatocarcinogénesis (22). Además, la activación de esta vía parece reducir los efectos antitumorales de TKI más ampliamente utilizados en clínica, como sorafenib y regorafenib (9).

Existen inhibidores pan-FGFR que se han aprobado para el tratamiento de algunos tipos de cáncer diferentes al HCC, pero que presentan alta toxicidad, como infigratinib, pemigatinib o erdafitinib. En cuanto a los TKI específicos contra FGFR-4 con interés en HCC, existen datos preliminares de algunas moléculas con diversas capacidades antitumorales, como BLU-554, BLU-9931, CXF-007, FGF-401 y H3B-6527. Además, entre los actuales TKI

aprobados en el tratamiento del HCC se ha observado que lenvatinib también es capaz de inhibir a FGFR, aunque no se conoce su capacidad específica frente a FGFR-4 en HCC (9).

EGFR

EGFR, miembro de la familia de TRK ErbB, aparece fisiológicamente a bajos niveles en diferentes órganos, aunque con una relativamente mayor expresión en hígado adulto. Desde el punto de vista del HCC, en el 60 % de los pacientes se ha observado un incremento en la expresión EGFR que está correlacionada con la actividad proliferativa, el estadio tumoral, la aparición de metástasis y una peor supervivencia libre de progresión (PFS) (9).

En lo relativo a los TKI, la activación de la vía de señalización dependiente de EGR parece estar relacionada con las resistencias a algunos de primera línea contra el HCC, como sorafenib o lenvatinib (23,24). Desafortunadamente, la coadministración de sorafenib junto con TKI específicos contra EGFR, como erlotinib, no parece incrementar la supervivencia de los pacientes con HCC (25).

Por otro lado, aunque las mutaciones en EGFR no son muy frecuentes, se han asociado a resistencias frente a TKI de primera generación contra EGFR, como erlotinib o gefitinib (9).

C-Met

La unión del receptor C-Met a su único ligando conocido, HGF (factor de crecimiento de hepatocitos), activa diversas vías moleculares implicadas en procesos fisiológicos, pero también se ha asociado a mecanismos que favorecen el desarrollo y la progresión del HCC (supervivencia de hepatocitos tumorales, crecimiento, invasión, transición epitelio-mesénquima o resistencia a la quimioterapia). Aunque menos del 1 % de los pacientes con HCC presentan mutaciones en C-Met, se ha observado su sobreexpresión en hasta el 80 % de dichos pacientes (26,27).

En relación con los TKI, la activación de la vía de señalización dependiente C-Met/HGF se ha asociado con la aparición de resistencias a lenvatinib (28). Por ello, la administración conjunta de inhibidores de C-Met junto con sorafenib o lenvatinib aumenta la quimiosensibilización y parece obtener efectos antitumorales sinérgicos (28,29). Entre otros TKI de interés, cabe destacar que los ensayos clínicos coadministrando cabozantinib, fármaco de segunda línea contra el HCC e inhibidor multicinasa y de C-Met, junto con atezolizumab (anticuerpo anti-PD-L1), muestran una mejoría en la PFS, pero no en la OS comparándolo con el tratamiento con sorafenib (30).

El uso de un TKI específico contra C-Met denominado tivantinib, que en ensayos preclínicos parecía tener interesantes capacidades antitumorales contra el HCC, no obtuvo buenos resultados en pacientes previamente tratados con sorafenib, aunque esto podría deberse a la generación de resistencias tras el tratamiento inicial con sorafenib (31). Finalmente, dos TKI denominados capmatinib y tepotinib, aprobados para tumores del pulmón no microcíticos, han demostrado cierta eficacia en los primeros ensayos clínicos en HCC (9).

C-Kit

En condiciones fisiológicas, C-Kit es altamente expresado en células madre hematopoyéticas y tiene un papel importante en la proliferación, la diferenciación y la supervivencia celulares. Su ligando es el factor de células madre o factor de crecimiento de células progenitoras (SCF). A nivel hepático, C-Kit participa en la regeneración hepática, pero su sobreexpresión y su mutación se han asociado con la hepatocarcinogénesis y la invasión (9).

En la actualidad no existe ningún TKI que sea únicamente específico contra C-Kit; en realidad, todos los que se han estudiado son inhibidores multikinasa. Debido a la gran cantidad de RTK inhibidos por estos TKI, aún no se han elucidado claramente los mecanismos moleculares implicados en sus efectos específicos sobre C-Kit. Así, imatinib fue el primer fármaco de tipo TKI aprobado para el tratamiento en cáncer y tenía entre sus dianas a C-Kit, pero los ensayos clínicos con pacientes aquejados de HCC no fueron satisfactorios (32). Los actuales TKI de primera línea (sorafenib y lenvatinib) y de segunda línea (regorafenib y cabozantinib), todos ellos de tipo multikinasa, son también capaces de inhibir a C-Kit (9).

Algunos ensayos clínicos recientes han puesto de manifiesto que anlotinib (también TKI multikinasa con efectos sobre C-Kit), tanto administrado en monoterapia como combinado con toripalimab (anticuerpo anti PD-1) en primera o segunda línea, muestra eficacia contra el HCC (33,34).

RET

RET parece jugar un importante papel durante el desarrollo embrionario en los riñones y en el tejido nervioso y sus mutaciones se han detectado en tumores tiroideos y de pulmón no microcítico. Los datos sobre RET en HCC son escasos, pero muestran una menor expresión de génica en los tejidos HCC respecto a los tejidos adyacentes (9).

Algunos de los TKI multikinasa de primera línea (lenvatinib) y de segunda línea (regorafenib y cabozantinib) utili-

zados en el tratamiento con el HCC son capaces de actuar también sobre RET. Aunque no existen datos preclínicos ni clínicos en HCC, se han autorizado dos TKI específicos contra RET en cáncer de tiroides y de pulmón no microcítico, denominados selpercatinib y pralsetinib, que al menos potencialmente podrían tener algún interés en el área de los tumores hepáticos (35-37).

RESISTENCIA A LOS TKI EN EL TRATAMIENTO DEL HCC

Uno de los principales problemas en el uso de TKI es la aparición de resistencias, lo que reduce su efectividad y constituye el mayor problema en este tipo de tratamiento. Así, la aparición de resistencias primarias a los TKI, debida a la heterogeneidad del HCC, ocurre en un porcentaje muy bajo de pacientes. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la resistencia a los TKI es adquirida y aparece tras una exposición prolongada al tratamiento. Todo ello hace que la mayoría de los pacientes con HCC adquieran resistencia en un plazo de unos 6 meses y que muy pocos logren una remisión duradera de la enfermedad (38).

Los mecanismos subyacentes a la resistencia a los TKI en el HCC parecen ser de varios tipos, pueden combinarse en diversas proporciones e implican la activación de algunas vías de señalización tumoral, cambios epigenéticos, modulación del microambiente tumoral mediante citocinas, etc. (38).

Resistencias por activación de vías de señalización tumoral

La activación de algunas vías tumorales de señalización puede llevar a la aparición de resistencias a TKI en HCC. Así, se ha descrito la aparición de resistencias a sorafenib y lenvatinib debido a la activación de la vía RAS/RAF/MEK/ERK, lo que bloquea su actividad antitumoral. Dicha activación está inducida por cambios en la expresión de diversos genes, como KLF7 (sobreexpresión asociada a resistencia a sorafenib) o NF1 (cuya baja expresión se asocia con resistencia a lenvatinib) (39,40). Para intentar vencer estas resistencias, mediadas a través de dichas vías, se han puesto en marcha algunos estudios preclínicos y ensayos clínicos. Así, en modelos animales el mebendazol, inhibidor de la vía ERK, parece reducir la resistencia al sorafenib e incrementa la supervivencia (41). Además, en humanos, la coadministración de sorafenib junto con refametinib, un inhibidor de MEK, incrementa la OS en pacientes con HCC irresecable o metastásico (42).

Por otro lado, se ha observado sobreexpresión de EGFR en pacientes con HCC resistentes a lenvatinib y que la

administración de inhibidores de dicho receptor, como gefitinib o erlotinib, incrementa la PFS y la OS (43); sin embargo, dicho efecto no se ha observado en pacientes tratados con sorafenib (25).

Asimismo, la activación de la vía PI3K/AKT/mTOR mediante diversos mecanismos, como la reducción de los niveles de PTEN o el incremento de la expresión de algunas integrinas, como la ITG β 8, se ha relacionado con resistencias a sorafenib y lenvatinib (44,45). La administración *in vitro* de curcumina, inhibidor de EGFR que bloquea la vía PI3K/AKT, parece reducir la resistencia a lenvatinib en células de HCC (46).

Finalmente, la activación de la vía Wnt/ β -catenina a través de la sobreexpresión de diversas proteínas, como Nek-2, la propia β -catenina, FZD10 o IRF-2, juega también un papel en la resistencia a sorafenib y lenvatinib, aunque todavía no hay estudios concluyentes que muestren cómo poder vencer dichas resistencias (38).

Resistencias por modificaciones epigenéticas

Las alteraciones epigenéticas, aquellas que no se deben a cambios en la secuencia de ADN, como la metilación del ADN y del ARN o las modificaciones en histonas, también parecen jugar un papel en la adquisición de resistencias en las células de HCC (38).

Así, se ha descrito que los hepatocitos resistentes a sorafenib presentan hipermetilación del ADN a través de un incremento en la expresión de dos de las principales ADN metiltransferasas: DNMT-1 y DNMT-2 (47,48). De forma similar, la hipermetilación del ARN mediante la sobreexpresión de otra metiltransferasa denominada METTL3, que lleva a un incremento de la traducción del mRNA de EGFR, se ha asociado a la resistencia a lenvatinib (49).

La modificación de las histonas consiste en metilaciones, acetilaciones, fosforilaciones y ubiquitinaciones posraduccionales que pueden regular la actividad y la estabilidad de dichas histonas. Por ejemplo, se ha descrito que la sobreexpresión de SETD1A, metiltransferasa que actúa sobre la histona H3, parece ser responsable de la resistencia primaria a sorafenib en células de HCC y se ha observado una mayor OS en los pacientes con menor expresión de SETD1A respecto a los que presentan dicha sobreexpresión (50). También, la hiperactivación de la desmetilasa-1 específica de lisinas (LSD1, también conocida como KDM1A, activa la vía Wnt/ β -catenina y se ha relacionado con la resistencia tanto a sorafenib como a regorafenib (51). Por otro lado, en modelos animales e *in vitro* de HCC se ha observado que la

coadministración de sorafenib o regorafenib junto con inhibidores de histonas deacetilasas aumenta su eficacia antitumoral, aunque los primeros ensayos clínicos realizados han obtenido resultados aún dispares, por lo que aún debe profundizarse en esta línea de investigación (38).

Resistencias asociadas a citocinas en el microambiente tumoral: citocinas

En el ambiente tumoral algunas citocinas, como IGF-1, VEGF, TNF o TGF- β , parecen tener un rol en la aparición de resistencias, y la combinación de moléculas que las inhiban junto con TKI podría reducir las resistencias y las dosis requeridas de estos últimos en el tratamiento del HCC (38).

Así, por ejemplo, IGF-1 y su receptor IGF-1R parecen mediar la resistencia frente a sorafenib y regorafenib (52,53). Para intentar remediarlo, se han realizado estudios en un modelo *in vitro* de HCC que han demostrado que la coadministración de inhibidores de IGF-1R y vitamina K, incrementa los efectos antitumorales de regorafenib (54).

También en modelos *in vitro* la inhibición de la síntesis de VEGF-A y de IL-8, a través del bloqueo del receptor de la angiotensina II con losartán, parece potenciar los efectos citostáticos del lenvatinib, lo que permitiría el uso de menores dosis de este último (54).

Finalmente, estudios clínicos han demostrado que la coadministración de galunisertib, un inhibidor de receptor de TGF- β 1, junto con sorafenib, aumenta la OS a 18,8 meses en pacientes con HCC respecto a la monoterapia con el TKI (55).

POTENCIAL INTERÉS DE LA COMBINACIÓN DE INMUNOTERAPIA Y TKI EN EL TRATAMIENTO DEL HEPATOCARCINOMA

En los últimos años, varios estudios clínicos, como IMbrave150, ORIENT-32 y CARES-310, han demostrado que la administración de atezolizumab-bevacizumab o sintilimab junto con un biosimilar de bevacizumab denominado IBI305 o camrelizumab-rivoceranib obtienen mejores resultados de OS y PFS que el tratamiento con sorafenib como terapia de primera línea en pacientes con HCC (38). Por ello, parece que la combinación de TKI e inmunoterapia, al actuar sobre el microambiente tumoral, puede resultar de interés para mejorar el tratamiento del HCC.

Tal como hemos indicado anteriormente, algunos estudios usando tratamientos combinados de TKI e inmunoterapia han demostrado interés contra el HCC. Así, se han obtenido buenos resultados clínicos con el TKI apatinib (inhibidor de VEGFR2) administrado en combinación con camrelizumab (14). También la coadministración del TKI de segunda línea cabozantinib junto con atezolizumab muestra una mejoría en la PFS, pero no en la OS comparándolo con el tratamiento con sorafenib (30). Desafortunadamente, según un metaanálisis que incluyó a 3895 pacientes, dicha combinación cabozantinib-atezolizumab parece incrementar el riesgo de hemorragias gastrointestinales respecto al tratamiento solo con TKI (56).

Además, la coadministración de anlotinib (TKI multicinasa) junto con toripalimab (anticuerpo anti-PD-1) muestra eficacia contra el HCC, incrementando tanto la PFS como la OS (33,34).

En los últimos años se ha analizado el interés de la coadministración de un TKI, como es el lenvatinib, junto con otro anticuerpo anti-PD-1 como pembrolizumab, con lo que en ocasiones se han obtenido resultados no significativos o incluso aparentemente contradictorios. Así, dicha coadministración de lenvatinib-pembrolizumab mostró una mayor capacidad antitumoral que la monoterapia en un ensayo clínico Ib (12), aunque posteriormente la misma combinación en un ensayo de fase III no ha encontrado diferencias significativas en cuanto a OS y PFS respecto al tratamiento solo con lenvatinib (57). Además, se ha comparado la coadministración de lenvatinib-pembrolizumab respecto a bevacizumab-atezolizumab en pacientes con HCC avanzado, observando una eficacia terapéutica similar. No obstante, lenvatinib-pembrolizumab mejoraba sus resultados en pacientes con CRP < 1 mg/dl y AFP < 100 ng/ml (58). Por todo ello, tal vez las diferencias observadas entre los diversos estudios usando lenvatinib-pembrolizumab puedan deberse a la selección de los pacientes objeto de tratamiento y deberían realizarse más ensayos clínicos (38).

Algunos estudios han puesto de manifiesto que los efectos de la combinación de TKI e inmunoterapia pueden depender de la etiología del HCC. Así, un ensayo de fase III que utilizaba cabozantinib y atezolizumab observó mejoría en la PFS y en la OS respecto a sorafenib en pacientes con hepatitis B, pero no obtuvo beneficio en aquellos con HCC de etiología no viral (59).

Finalmente, un ensayo clínico en fase II ha analizado la combinación de otro anticuerpo anti-PD1, denominado nivolumab, junto con regorafenib en pacientes con HCC no resecables con buenos resultados (mediana de PFS de 7,38 meses y una ratio del 80,5 % en la OS a un año) (60).

CONCLUSIONES

Los TKI constituyen una importante herramienta terapéutica en el tratamiento del HCC, puesto que aumentan la esperanza y la calidad de vida de los pacientes. No obstante, es necesario profundizar aún más en el conocimiento de la modulación de las vías de señalización intracelular asociadas a los RTK durante la hepatocarcinogénesis, la proliferación y la metástasis para así mejorar en la generación de TKI más específicos y que presenten menos resistencias en pacientes con HCC.

La combinación de TKI e inmunoterapia podría potencialmente aumentar la quimiosensibilización de las células tumorales hepáticas, mejorando la capacidad antitumoral de los tratamientos contra el HCC. Sin embargo, dado que los beneficios son altamente variables, debemos incrementar la investigación en ciertos aspectos, como la selección de los pacientes susceptibles de obtener buenos resultados terapéuticos, puesto que dichos resultados pueden depender tanto de la etiología del HCC como de los parámetros clínicos de cada individuo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018;391:1301-14. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30010-2
2. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, García-Criado A, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol* 2022;76:681-93. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.018
3. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7:6. DOI: 10.1038/s41572-020-00240-3
4. Smidova V, Michalek P, Goliasova Z, Eckschlagler T, Hodek P, Adam V, et al. Nanomedicine of tyrosine kinase inhibitors. *Theranostics* 2021;11:1546-67. DOI: 10.7150/thno.48662
5. Zhang N, Li Y. Receptor tyrosine kinases: biological functions and anticancer targeted therapy. *MedComm (Beijing)* 2023;4:e446. DOI: 10.1002/mco2.446
6. Payo-Serafin T, Méndez-Blanco C, Fernández-Palanca P, Martínez-Geijo J, Reviejo M, Ortiz-de-Urbina JJ, et al. Risk versus Benefit of Tyrosine Kinase Inhibitors for Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Pharmacol Ther* 2024;116:328-45. DOI: 10.1002/cpt.3312
7. Da Fonseca LG, Reig M, Bruix J. Tyrosine Kinase Inhibitors and Hepatocellular Carcinoma. *Clin Liver Dis* 2020;24:719-37. DOI: 10.1016/j.cld.2020.07.012
8. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2025;82:315-74. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.08.028
9. Zheng J, Wang S, Xia L, Sun Z, Chan KM, Bernards R, et al. Hepatocellular carcinoma: signaling pathways and therapeutic advances. *Signal Transduct Target Ther* 2025;10:35. DOI: 10.1038/s41392-024-02075-w
10. Sharma A, Seow JJW, Dutertre C-A, Pai R, Blériot C, Mishra A, et al. Onco-fetal Reprogramming of Endothelial Cells Drives Immunosuppressive Macrophages in Hepatocellular Carcinoma. *Cell* 2020;183:377-394.e21. DOI: 10.1016/j.cell.2020.08.040

11. Craig AJ, von Felden J, García-Lezana T, Sarcognato S, Villanueva A. Tumour evolution in hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17:139-52. DOI: 10.1038/s41575-019-0229-4
12. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1915745
13. Zhu AX, Kang Y-K, Yen C-J, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, 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;20:282-96. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30937-9
14. Qin S, Chan SL, Gu S, Bai Y, Ren Z, Lin X, 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. *Lancet* 2023;402:1133-46. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00961-3
15. Wei T, Zhang L-N, Lv Y, Ma X-Y, Zhi L, Liu C, et al. Overexpression of platelet-derived growth factor receptor alpha promotes tumor progression and indicates poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2014;5:10307-17. DOI: 10.18632/oncotarget.2537
16. Zhang T, Sun H-C, Xu Y, Zhang K-Z, Wang L, Qin L-X, et al. Overexpression of platelet-derived growth factor receptor alpha in endothelial cells of hepatocellular carcinoma associated with high metastatic potential. *Clin Cancer Res* 2005;11:8557-63. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0944
17. Qin S, Bi F, Gu S, Bai Y, Chen Z, Wang Z, et al. Donafenib Versus Sorafenib in First-Line Treatment of Unresectable or Metastatic Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Open-Label, Parallel-Controlled Phase II-III Trial. *J Clin Oncol* 2021;39:3002-11. DOI: 10.1200/JCO.21.00163
18. Cainap C, Qin S, Huang W-T, Chung IJ, Pan H, Cheng Y, et al. Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2015;33:172-9. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.3298
19. Yen C-J, Kim T-Y, Feng Y-H, Chao Y, Lin D-Y, Ryoo B-Y, et al. A Phase I/Randomized Phase II Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Nintedanib versus Sorafenib in Asian Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer* 2018;7:165-78. DOI: 10.1159/000486460
20. Cheng A-L, Kang Y-K, Lin D-Y, Park J-W, Kudo M, Qin S, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2013;31:4067-75. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.8372
21. Gao L, Wang X, Tang Y, Huang S, Hu C-AA, Teng Y. FGF19/FGFR4 signaling contributes to the resistance of hepatocellular carcinoma to sorafenib. *J Exp Clin Cancer Res* 2017;36:8. DOI: 10.1186/s13046-016-0478-9
22. Cui G, Martín RC, Jin H, Liu X, Pandit H, Zhao H, et al. Up-regulation of FGF15/19 signaling promotes hepatocellular carcinoma in the background of fatty liver. *J Exp Clin Cancer Res* 2018;37:136. DOI: 10.1186/s13046-018-0781-8
23. Ezzoukhry Z, Louandre C, Trécherel E, Godin C, Chauffert B, Dupont S, et al. EGFR activation is a potential determinant of primary resistance of hepatocellular carcinoma cells to sorafenib. *Int J Cancer* 2012;131:2961-9. DOI: 10.1002/ijc.27604
24. He X, Hikiba Y, Suzuki Y, Nakamori Y, Kanemaru Y, Sugimori M, et al. EGFR inhibition reverses resistance to lenvatinib in hepatocellular carcinoma cells. *Sci Rep* 2022;12:8007. DOI: 10.1038/s41598-022-12076-w
25. Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TRJ, Ross PJ, Santoro A, Carrilho FJ, 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;33:559-66. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.7746
26. Schulze K, Imbeaud S, Letouze E, Alexandrov LB, Calderaro J, Rebouissou S, et al. Exome sequencing of hepatocellular carcinomas identifies new mutational signatures and potential therapeutic targets. *Nat Genet* 2015;47:505-11. DOI: 10.1038/ng.3252
27. Ang C, Miura JT, Gamblin TC, He R, Xiu J, Millis SZ, et al. Comprehensive multiplatform biomarker analysis of 350 hepatocellular carcinomas identifies potential novel therapeutic options. *J Surg Oncol* 2016;113:55-61. DOI: 10.1002/jso.24086
28. Fu R, Jiang S, Li J, Chen H, Zhang X. Activation of the HGF/c-MET axis promotes lenvatinib resistance in hepatocellular carcinoma cells with high c-MET expression. *Med Oncol* 2020;37:24. DOI: 10.1007/s12032-020-01350-4
29. Ma Y, Liu X, Tang X. ETS-1/c-Met drives resistance to sorafenib in hepatocellular carcinoma. *Am J Transl Res* 2023;15:896-913.
30. Yau T, Kaseb A, Cheng A-L, Qin S, Zhu AX, Chan SL, et al. Cabozantinib plus atezolizumab versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (COSMIC-312): final results of a randomised phase 3 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024;9:310-22. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00454-5
31. Zhao S, Wu W, Jiang H, Ma L, Pan C, Jin C, et al. Selective Inhibitor of the c-Met Receptor Tyrosine Kinase in Advanced Hepatocellular Carcinoma: No Beneficial Effect with the Use of Tivantinib? *Front Immunol* 2021;12:731527. DOI: 10.3389/fimmu.2021.731527
32. Eckel F, Von Delius S, Mayr M, Dobritz M, Fend F, Hosius C, et al. Pharmacokinetic and clinical phase II trial of imatinib in patients with impaired liver function and advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2005;69:363-71. DOI: 10.1159/000089990
33. Sun Y, Zhou A, Zhang W, Jiang Z, Chen B, Zhao J, et al. Anlotinib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: an open-label phase II study (ALTER-0802 study). *Hepatol Int* 2021;15:621-9. DOI: 10.1007/s12072-021-10171-0
34. Zhang C-S, Zeng Z-M, Zhuo M-Y, Luo J-R, Zhuang X-H, Xu J-N, et al. Anlotinib Combined with Toripalimab as First-Line Therapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Prospective, Multicenter, Phase II Study. *Oncologist* 2023;28:e1239-47. DOI: 10.1093/oncolo/oyad169
35. Subbiah V, Wolf J, Konda B, Kang H, Spira A, Weiss J, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selipercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol* 2022;23:1261-73. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00541-1
36. Duke ES, Bradford D, Marcovitz M, Amatya AK, Mishra-Kalyani PS, Nguyen E, et al. FDA Approval Summary: Selpercatinib for the Treatment of Advanced RET Fusion-Positive Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 2023;29:3573-8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-0459
37. Kim J, Bradford D, Larkins E, Pai-Scherf LH, Chatterjee S, Mishra-Kalyani PS, et al. FDA Approval Summary: Pralsetinib for the Treatment of Lung and Thyroid Cancers with RET Gene Mutations or Fusions. *Clin Cancer Res* 2021;27:5452-6. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0967
38. Jiang X, Ge X, Huang Y, Xie F, Chen C, Wang Z, et al. Drug resistance in TKI therapy for hepatocellular carcinoma: Mechanisms and strategies. *Cancer Lett* 2025;613:217472. DOI: 10.1016/j.canlet.2025.217472
39. Lu Y, Shen H, Huang W, He S, Chen J, Zhang D, et al. Genome-scale CRISPR-Cas9 knockout screening in hepatocellular carcinoma with lenvatinib resistance. *Cell Death Discov* 2021;7:359. DOI: 10.1038/s41420-021-00747-y
40. Chen L, Li Y, Chen Y. KLHL7 promotes hepatocellular carcinoma progression and molecular therapy resistance by degrading RASA2. *IScience* 2023;26:106914. DOI: 10.1016/j.isci.2023.106914
41. Younis NS, Ghanim AMH, Saber S. Mebendazole augments sensitivity to sorafenib by targeting MAPK and BCL-2 signalling in n-nitrosodiethylamine-induced murine hepatocellular carcinoma. *Sci Rep* 2019;9:19095. DOI: 10.1038/s41598-019-55666-x
42. Lim HY, Merle P, Weiss KH, Yau T, Ross P, Mazzaferro V, et al. Phase II Studies with Refametinib or Refametinib plus Sorafenib in Patients with RAS-Mutated Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2018;24:4650-61. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3588
43. Shi Y, Cui D, Xia L, Shi D, Jin G, Wang S, et al. Efficacy and safety of lenvatinib plus gefitinib in lenvatinib-resistant hepatocellular carcinomas: a prospective, single-arm exploratory trial. *Signal Transduct Target Ther* 2024;9:359. DOI: 10.1038/s41392-024-02085-8

44. Sun Y, Zhang H, Meng J, Guo F, Ren D, Wu H, et al. S-palmitoylation of PCSK9 induces sorafenib resistance in liver cancer by activating the PI3K/AKT pathway. *Cell Rep* 2022;40:111194. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111194
45. Hou W, Bridgeman B, Malnassy G, Ding X, Cotler SJ, Dhanarajan A, et al. Integrin subunit beta 8 contributes to lenvatinib resistance in HCC. *Hepatol Commun* 2022;6:1786-802. DOI: 10.1002/hep4.1928
46. Miyazaki K, Morine Y, Xu C, Nakasu C, Wada Y, Teraoku H, et al. Curcumin-Mediated Resistance to Lenvatinib via EGFR Signaling Pathway in Hepatocellular Carcinoma. *Cells* 2023;12. DOI: 10.3390/cells12040612
47. Liu J, Liu Y, Meng L, Liu K, Ji B. Targeting the PD-L1/DNMT1 axis in acquired resistance to sorafenib in human hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 2017;38:899-907. DOI: 10.3892/or.2017.5722
48. Wang T, Qin Z-Y, Wen L-Z, Guo Y, Liu Q, Lei Z-J, et al. Epigenetic restriction of Hippo signaling by MORC2 underlies stemness of hepatocellular carcinoma cells. *Cell Death Differ* 2018;25:2086-100. DOI: 10.1038/s41418-018-0095-6
49. Wang L, Yang Q, Zhou Q, Fang F, Lei K, Liu Z, et al. METTL3-m6A-EGFR-axis drives lenvatinib resistance in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2023;559:216122. DOI: 10.1016/j.canlet.2023.216122
50. Wu J, Chai H, Li F, Ren Q, Gu Y. SETD1A augments sorafenib primary resistance via activating YAP in hepatocellular carcinoma. *Life Sci* 2020;260:118406. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118406
51. Huang M, Chen C, Geng J, Han D, Wang T, Xie T, et al. Targeting KDM1A attenuates Wnt/ β -catenin signaling pathway to eliminate sorafenib-resistant stem-like cells in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2017;398:12-21. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.03.038
52. Lippolis C, Refolo MG, D'Alessandro R, Carella N, Messa C, Cavallini A, et al. Resistance to multikinase inhibitor actions mediated by insulin like growth factor-1. *J Exp Clin Cancer Res* 2015;34:90. DOI: 10.1186/s13046-015-0210-1
53. Cai W, Ma Y, Song L, Cao N, Gao J, Zhou S, et al. IGF-1R down regulates the sensitivity of hepatocellular carcinoma to sorafenib through the PI3K / akt and RAS / raf / ERK signaling pathways. *BMC Cancer* 2023;23:87. DOI: 10.1186/s12885-023-10561-7
54. Refolo MG, D'Alessandro R, Lippolis C, Carella N, Cavallini A, Messa C, et al. IGF-1R tyrosine kinase inhibitors and Vitamin K1 enhance the antitumor effects of Regorafenib in HCC cell lines. *Oncotarget* 2017;8:103465-76. DOI: 10.18632/oncotarget.21403
55. Kelley RK, Gane E, Assenat E, Siebler J, Galle PR, Merle P, et al. A Phase 2 Study of Galunisertib (TGF- β 1 Receptor Type I Inhibitor) and Sorafenib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Clin Transl Gastroenterol* 2019;10:e00056. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000056
56. Song Y-G, Yeom K-M, Jung EA, Kim SG, Kim YS, Yoo J-J. Risk of Bleeding in Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Atezolizumab/Bevacizumab: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Liver Cancer* 2024;13:590-600. DOI: 10.1159/000539423
57. Llovet JM, Kudo M, Merle P, Meyer T, Qin S, Ikeda M, 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;24:1399-410. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00469-2
58. Hsu Y-C, Lin P-T, Teng W, Hsieh Y-C, Chen W-T, Su C-W, et al. Comparing Lenvatinib/Pembrolizumab with Atezolizumab/Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Real-World Experience with Propensity Score Matching Analysis. *Cancers (Basel)* 2024;16. DOI: 10.3390/cancers16203458
59. Kelley RK, Rimassa L, Cheng A-L, Kaseb A, Qin S, Zhu AX, et al. Cabozantinib plus atezolizumab versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (COSMIC-312): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:995-1008. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00326-6
60. Kim H-D, Jung S, Lim HY, Ryoo B-Y, Ryu M-H, Chuah S, et al. Regorafenib plus nivolumab in unresectable hepatocellular carcinoma: the phase 2 RENOBATE trial. *Nat Med* 2024;30:699-707. DOI: 10.1038/s41591-024-02824-y

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

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

Juan José Urquijo Ponce, Carlos Alventosa-Mateu

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

Resumen

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

Palabras clave:

Carcinoma
hepatocelular.
Tratamiento
sistémico.
Neoadyuvancia.

Abstract

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

Keywords:

Hepatocellular
carcinoma.
Systemic treatment.
Neoadjuvant therapy.

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

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

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

DOI: 10.20960/revcancer.00104

Correspondencia:

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

INTRODUCCIÓN

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

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

Finalmente, los pacientes del estadio avanzado, que no son candidatos a los tratamientos anteriores, pero con función hepática preservada y buena calidad de vida, son subsidiarios a tratamiento sistémico, con una mSG > 12 meses, y

cuyo objetivo no es curativo, sino prolongar la supervivencia (5). Aunque esta mSG sea muy limitada, se ha visto incrementada en los últimos años a raíz de la aparición de nuevos tratamientos sistémicos aprobados para primera línea tras haber mostrado en ensayos clínicos (EC) un incremento significativo de mSG, especialmente la inmunoterapia con los inhibidores de los puntos de control (o *checkpoint* inmune [ICI]). Estos fármacos consiguen una eliminación tumoral selectiva a través de la estimulación del sistema inmune (15,16).

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

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

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO EN ESTADIOS PRECOSES E INTERMEDIOS

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

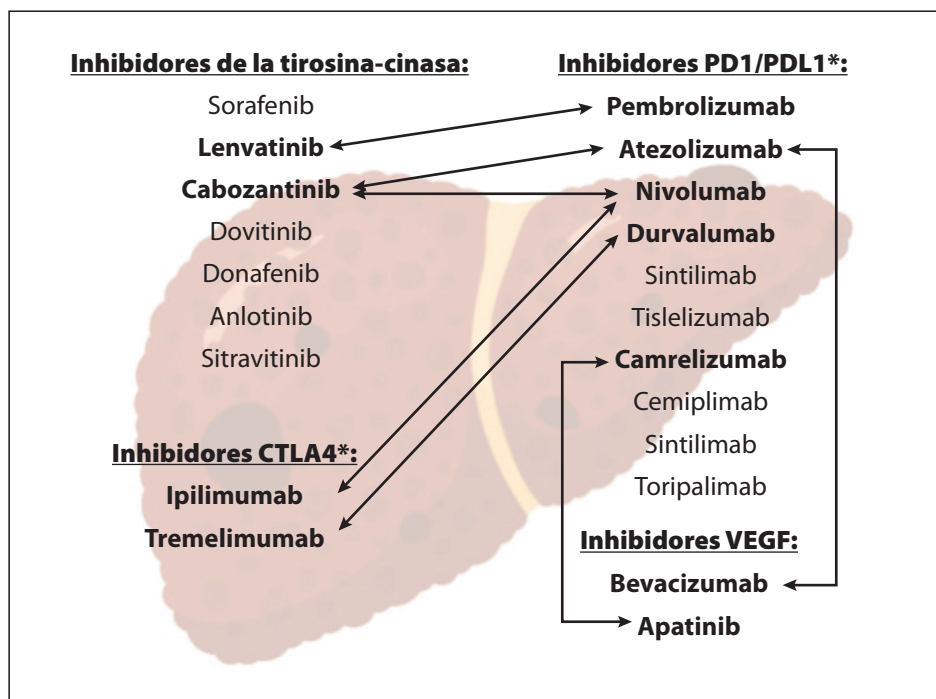


Fig. 1. Arsenal farmacológico utilizado en los estudios, según su mecanismo de acción, así como las principales combinaciones entre ellos. *Inmunoterapia. PD1: programmed cell death protein 1. PDL1: programmed death-ligand 1. CTLA4: cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4. VEGF: vascular endothelial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

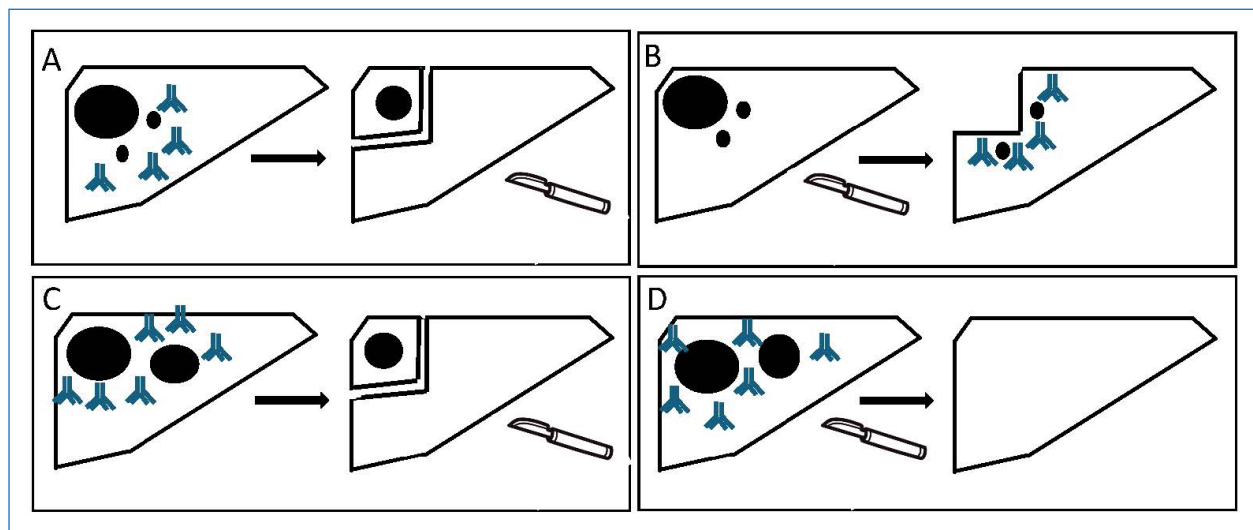


Fig. 2. Representación de los contextos clínicos en los que se ha valorado el tratamiento sistémico en los estadios precoces e intermedios del carcinoma hepatocelular (CHC). A: neoadyuvancia en CHC estadio precoz con alto riesgo de recurrencia (representado con tumor primario con dos micrometástasis),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

Neoadyuvancia previa a resección / ablación local

- EC fase Ib con cabozantinib + nivolumab (25). Quince pacientes con CHC localmente avanzado no candidatos a resección recibieron adyuvancia con estos fármacos y 12 (80 %) fueron posteriormente sometidos a resección, todos con márgenes de resección libres. En 5 de estos pacientes la pie-

za quirúrgica mostró RP > 90 %. Los efectos adversos de grado 3 se presentaron en el 13 %.

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

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

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

(Continúa en la página siguiente)

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

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

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

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

Adyuvancia tras resección / ablación local

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

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

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

(Neo)adyuvancia tras resección / ablación local

- *EC DE fase II con nivolumab frente a nivolumab + ipilimumab* (39). Veintisiete pacientes con CHC resecable se asignaron aleatoriamente a (neo)adyuvancia con nivolumab (13 pacientes) o con

nivolumab + ipilimumab (14 pacientes). De todos ellos 20 pacientes se sometieron a resección. La RP > 70 % se alcanzó en 6 pacientes (3 de cada brazo), sin observar recidivas tras 24 meses de seguimiento. Sin embargo, la mitad de aquellos con RP < 70 % presentó recidiva. La mediana de SLP fue de 9,4 meses en el grupo de nivolumab y de 19,5 meses en el grupo de nivolumab + ipilimumab. Aparecieron efectos adversos de grado 3-4 en ambos grupos (43 % frente a 23 %), pero no condicionó ningún retraso en la cirugía.

- *EC de fase II con camrelizumab + apatinib* (40). Recibieron neoadyuvancia 18 pacientes con CHC resecable, de los que 17 se sometieron a resección y finalmente 13 llevaron adyuvancia. En 6 pacientes se obtuvo una respuesta radiológica completa tras la neoadyuvancia, según mRECIST. Tras la cirugía, la RP > 90 % se obtuvo en 4 pacientes. Los eventos adversos de grado ≥ 3 ocurrieron en 3 pacientes. La tasa de recurrencia tumoral fue mayor en el grupo que no alcanzó RP > 90 %.

Neoadyuvancia en el trasplante hepático

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

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

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

(Neo)adyuvancia junto con tratamiento locorregional

- *EC de fase III con QETA + pembrolizumab + lenvatinib (LEAP-012) (45)*. Se incluyeron 480 pacientes con CHC irresecable no metastásico aleatorizados a QETA + lenvatinib + pembrolizumab ($n = 237$) frente a QETA + placebo ($n = 243$). Durante una mediana de seguimiento de 25 meses, la mediana de SLP (según RECIST 1.1) fue mayor en el grupo de tratamiento sistémico (14,6 frente a 10 meses; HR 0,66; $p = 0,0002$). La mediana de SG a los 24 meses fue mayor en el grupo de tratamiento sistémico (75 % frente a 69 %; HR 0,80; $p = 0,087$). Se produjeron eventos adversos de grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento en el 71 % del grupo de tratamientos sistémicos y del 32 % en el grupo placebo. Las muertes relacionadas con el tratamiento ocurrieron en 4 pacientes del grupo del tratamiento sistémico y en 1 del grupo placebo.
- *EC de fase III con QETA + durvalumab ± bevacizumab (EMERALD-1) (46)*. Se incluyeron 616 pa-

cientes con CHC irresecable con criterios de tratamiento con QETA que fueron aleatorizados en tres brazos para tratamiento con QETA más uno de los siguientes: durvalumab + bevacizumab ($n = 204$), durvalumab + placebo ($n = 207$) o placebo ($n = 205$). La respuesta se evaluó mediante RECIST v1.1 y el objetivo primario fue la SLP. En una mediana de seguimiento de 27,9 meses, la mediana de SLP fue de 15,0 meses con durvalumab + bevacizumab, 10,0 meses con durvalumab + placebo y de 8,2 meses con placebo. El *hazard ratio* de SLP fue de 0,77 ($p = 0,032$) para durvalumab + bevacizumab frente a placebo y de 0,94 ($p = 0,64$) para durvalumab + placebo frente a placebo. La tasa de eventos adversos de grado 3-4 fue similar en los tres grupos y los más comunes fueron hipertensión en el grupo durvalumab + bevacizumab (6 %), anemia en los pacientes con durvalumab + placebo (4 %) y síndrome posembolización en el grupo de placebo solo (4 %). Los eventos adversos que desencadenaron fallecimiento ocurrieron en el 1 % del grupo durvalumab + placebo y en el 2 % del grupo placebo.

- *EC de fase II con QETA + sintilimab (47)*. Se incluyeron 60 pacientes con CHC irresecables de estadio A del BCLC y fuera de Milán o estadio B del BCLC, que recibieron tratamiento con QETA + sintilimab. El objetivo primario fue la SLP según mRECIST. La tasa de respuesta objetiva fue del 62 % (37/60) y 51 pacientes recibieron cirugía. Tras una mediana de seguimiento de 26 meses, la mediana de SLP fue de 30,5 meses. En el grupo de pacientes sometidos a cirugía, la tasa de SLP a los 12 meses fue del 76 %. La RP completa se evidenció en el 14 % (7/51). Todos los pacientes presentaron al menos un evento adverso, pero todos ellos manejables.

VALORACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS ACTUALES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Por otra parte, la neoadyuvancia ofrece la oportunidad de analizar histológicamente el tumor en búsqueda de factores predictivos de respuesta y de evaluación de eficacia

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

OPORTUNIDADES PARA EL FUTURO

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

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

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

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

CONCLUSIONES

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

BIBLIOGRAFÍA

- 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
- Llovet JM, Willoughby CE, Singal AG, et al. Nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2023;20(8):487-503. DOI: 10.1038/s41575-023-00754-7
- Wolf E, Rich NE, Marrero JA, et al. Use of Hepatocellular Carcinoma Surveillance in Patients With Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatology* 2021;73(2):713-25. DOI: 10.1002/hep.31309

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

24. Teng W, Wu T-C, et al. Hepatocellular carcinoma systemic treatment 2024 update: from early to advanced stage. *Biomed J* 2024;100815. DOI: 10.1016/j.bj.2024.100815
25. Ho WJ, Zhu Q, Durham J, et al. Neoadjuvant Cabozantinib and Nivolumab Converts Locally Advanced HCC into Resectable Disease with Enhanced Antitumor Immunity. *Nat cancer* 2021;2(9):891-903. DOI: 10.1038/s43018-021-00234-4
26. Zhu XD, Huang C, Shen YH, et al. Downstaging and Resection of Initially Unresectable Hepatocellular Carcinoma with Tyrosine Kinase Inhibitor and Anti-PD-1 Antibody Combinations. *Liver cancer* 2021;10(4):320-9. DOI: 10.1159/000514313
27. Zhang W, Hu B, Han J, et al. Surgery After Conversion Therapy With PD-1 Inhibitors Plus Tyrosine Kinase Inhibitors Are Effective and Safe for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Pilot Study of Ten Patients. *Front Oncol* 2021;11:747950. DOI: 10.3389/fonc.2021.747950
28. Pinato DJ, Cortellini A, Sukumaran A, et al. PRIME-HCC: phase Ib study of neoadjuvant ipilimumab and nivolumab prior to liver resection for hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2021;21(1):301. DOI: 10.1186/s12885-021-08033-x
29. Woei-A-Jin FJSH, Weijl NI, et al. Neoadjuvant Treatment with Angiogenesis-Inhibitor Dovitinib Prior to Local Therapy in Hepatocellular Carcinoma: A Phase II Study. *Oncologist* 2021;26(10):854-64. DOI: 10.1002/onco.13901
30. Bouattour M, Fartoux L, Rosmorduc O, et al. BIOSHARE multicenter neoadjuvant phase 2 study: Results of pre-operative sorafenib in patients with resectable hepatocellular carcinoma (HCC)-From GERCOR IRC. *JCO* 2016;34(4):suppl.252. DOI: 10.1200/jco.2016.34.4_suppl.252
31. Ming K, Xie W, Chen J, et al. Neo-adjuvant tislelizumab combined with lenvatinib treatment for resectable, recurrent hepatocellular carcinoma. *JCO* 2024;42(3):suppl.517. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.517
32. Marron TU, Fiel MI, Hamon P, et al. Neoadjuvant cemiplimab for resectable hepatocellular carcinoma: a single-arm, open-label, phase 2 trial. *lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7(3):219-29. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00385-X
33. Qin S, Chen M, Cheng AL, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus active surveillance in patients with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (IMbrave050): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2023;402(10415):1835-47. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01796-8
34. Yopp A, Kudo M, Chen M et al. LBA39 Updated efficacy and safety data from IMbrave050: Phase III study of adjuvant atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) frente a active surveillance in patients (pts) with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (HCC). *Ann Oncol* 2024;35(Suppl.2):1-72. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.08.2279
35. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1344-54. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00198-9
36. Mao X, Duan X WD et al. Preliminary results of ALTER-H006: A phase II study of TQB2450 plus anlotinib as adjuvant therapy in hepatocellular carcinoma (HCC) with high risk of recurrence after radical resection. *JCO* 2024;42(3):suppl.494. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.494
37. Chen Y, Shen Y, Zhang M, et al. Adjuvant therapy with donafenib plus anti-PD-1 antibody for patients (pts) with hepatocellular carcinoma (HCC) at high risk of recurrence after resection (PATH study). *JCO* 2024;42(16):suppl.e16228. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e16228
38. Wang J, Peng T, Liu C, et al. Tislelizumab plus sitravatinib as adjuvant therapy for patients with hepatocellular carcinoma at high risk of recurrence after surgical resection: Preliminary analysis of a multi-center, non-randomized, open-label phase 2 study. *JCO* 2024;42(16)suppl.e16. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e16239
39. Kaseb AO, Hasanov E, Cao HST, et al. Perioperative nivolumab monotherapy versus nivolumab plus ipilimumab in resectable hepatocellular carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial. *lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7(3):208-18. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00427-1
40. Xia Y, Tang W, Qian X, et al. Efficacy and safety of camrelizumab plus apatinib during the perioperative period in resectable hepatocellular carcinoma: a single-arm, open label, phase II clinical trial. *J Immunother Cancer* 2022;10(4):e004656. DOI: 10.1136/jitc-2022-004656
41. Mazzaferro V, Citterio D, Bhoori S, et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(7):947-56. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30224-2
42. Lv Z, Xiang X, Yong J, et al. Pembrolizumab in combination with Lenvatinib in participants with hepatocellular carcinoma before liver transplant as Neoadjuvant Therapy-PLenty pilot study. *Int J Surg* 2024;110(10):6647-57. DOI: 10.1097/JS9.0000000000001813
43. Tabrizian P, Marino R, Bhoori S, et al. Neoadjuvant atezolizumab plus bevacizumab prior liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *JHEP reports Innov Hepatol* 2024;7(2):101246. DOI: 10.1016/j.jhepr.2024.101246
44. Tabrizian P, Holzner M, Ajmera V, et al. Intention-to-treat outcomes of patients with hepatocellular carcinoma receiving immunotherapy before liver transplant: The multicenter VITALITY study. *J Hepatol* 2025;82(3):512-22. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.09.003
45. Kudo M, Ren Z, Guo Y, et al. Transarterial chemoembolisation combined with lenvatinib plus pembrolizumab versus dual placebo for unresectable, non-metastatic hepatocellular carcinoma (LEAP-012): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet (London, England)* 2025;405(10474):203-15. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02575-3
46. Sangro B, Kudo M, Erinjeri JP, et al. Durvalumab with or without bevacizumab with transarterial chemoembolisation in hepatocellular carcinoma (EMERALD-1): a multiregional, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet (London, England)* 2025;405(10474):216-32. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02551-0
47. Guo C, Zhang J, Huang X, et al. Preoperative sintilimab plus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma exceeding the Milan criteria: A phase II trial. *Hepatol Commun* 2023;7(3):e0054. DOI: 10.1097/HCP.0000000000000054
48. Nakazawa M, Fang M, Vong T, et al. Impact of Neoadjuvant Immunotherapy on Recurrence-Free Survival in Patients with High-Risk Localized HCC. *Cancer Res Commun* 2024;4(8):2123-32. DOI: 10.1158/2767-9764.CRC-24-0151
49. Tetzlaff MT, Messina JL, Stein JE, et al. Pathological assessment of resection specimens after neoadjuvant therapy for metastatic melanoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2018;29(8):1861-8. DOI: 10.1093/annonc/mdy226
50. Li M, Bhoori S, Mehta N, et al. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma: The next evolution in expanding access to liver transplantation. *J Hepatol* 2024;81(4):743-55. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.05.037
51. Sia D, Jiao Y, Martínez-Quetglas I, et al. Identification of an Immune-specific Class of Hepatocellular Carcinoma, Based on Molecular Features. *Gastroenterology* 2017;153(3):812-26. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.06.007
52. Lucas MW, Versluis JM, Rozeman EA, et al. Personalizing neoadjuvant immune-checkpoint inhibition in patients with melanoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2023;20(6):408-22. DOI: 10.1038/s41571-023-00760-3
53. Patel SP, Othus M, Chen Y, et al. Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2023;388(9):813-23. DOI: 10.1056/NEJMoa2211437
54. Marron TU, Galsky MD, Taouli B, et al. Neoadjuvant clinical trials provide a window of opportunity for cancer drug discovery. *Nat Med* 2022;28(4):626-9. DOI: 10.1038/s41591-022-01681-x
55. Jørgensen JT. The current landscape of the FDA approved companion diagnostics. *Transl Oncol* 2021;14(6). DOI: 10.1016/j.tranon.2021.101063

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