

Artículo de revisión

Terapias sistémicas en carcinoma hepatocelular: secuencia de tratamientos*Systemic therapies in hepatocellular carcinoma: sequencing of treatment*Juan Ignacio Marín-Zuluaga¹ **Resumen**

El carcinoma hepatocelular (CHC) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad relacionada con el cáncer en todo el mundo. La mayoría de los casos ocurren en un contexto de cirrosis o hepatitis crónica. Los pacientes con CHC avanzado no disponían de terapias efectivas hasta el 2008, cuando el sorafenib, un inhibidor de la tirosina quinasa *multi-target*, demostró un beneficio en comparación con el placebo, en términos de supervivencia y tiempo a progresión de la enfermedad. Desde el 2016, diferentes tratamientos de primera y segunda línea con mecanismos de acción similares (lenvatinib, regorafenib, cabozantinib, ramucirumab) demostraron eficacia. Sin embargo, la investigación de fármacos que inhiben otras vías tumorales seguía siendo de máxima prioridad y los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) mostraron resultados prometedores en el ámbito clínico para el tratamiento del CHC, revolucionando el manejo en estos pacientes. Recientemente, el anticuerpo contra la proteína de muerte programada-1 (PD-1), atezolizumab combinado con bevacizumab, demostró superioridad sobre el sorafenib en un ensayo clínico aleatorizado de fase III, convirtiéndose en la terapia de elección en primera línea. Actualmente están emergiendo resultados de múltiples estudios de fase III, que continuarán modificando el tratamiento del CHC. En este artículo se revisa la evolución y los cambios recientes de las terapias sistémicas para CHC, mostrando la secuencia actual de estos tratamientos, una vez iniciados.

Palabras clave: carcinoma hepatocelular, antineoplásicos, terapias sistémicas, inhibidores de proteínas quinasas, inmunoterapia, tratamiento, terapia combinada.

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the leading causes of cancer-related morbidity and mortality worldwide. Most cases occur in the context of cirrhosis or chronic liver inflammation. Patients with advanced HCC had no effective therapies until 2008, when sorafenib, a multi-target tyrosine kinase inhibitor, showed beneficial results when compared to placebo in terms of survival and time to progression. Since 2016, different first and second line treatments with similar mechanisms of action (lenvatinib, regorafenib, cabozantinib, ramucirumab) have shown efficacy. However, research

¹ Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Hepatología Clínica y Trasplante Hepático. Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia. E-mail: jmarin@hptu.org.co.

Conflicto de interés: el autor declara que no tiene conflicto de interés.

Hepatología 2022;3:57-71. <https://doi.org/10.52784/27112330.148>.

Recibido el 23 de diciembre de 2021; aceptado el 13 de enero de 2022. Editora Médica Colombiana S.A., 2022®.



studies with drugs that inhibit other tumor pathways remained a top priority, and immune checkpoint inhibitors (ICIs) showed promising results in the clinical setting of HCC management. Recently, antibodies against the programmed death protein-1 (PD-1), atezolizumab combined with bevacizumab, have shown superiority over sorafenib in a randomized phase III clinical trial, becoming the first-line therapy of choice. Results from multiple phase III studies are currently emerging, which will continue to modify HCC treatment. This article reviews recent developments and changes in systemic therapies for HCC, showing the current sequencing of these treatments once they begin.

Keywords: hepatocellular carcinoma, antineoplastic agents, systemic therapies, protein kinase inhibitors, immunotherapy, treatment, combined modality therapy.

Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es actualmente un problema de salud pública, con una incidencia y mortalidad que vienen en aumento [1]. Entre el 80% al 85% de los pacientes con CHC tienen cirrosis hepática de base; siendo una indicación frecuente de trasplante de hígado, y una causa de mortalidad importante por diagnóstico tardío [2].

La estadificación del CHC por medio de la clasificación BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*) del Hospital Clínico en Barcelona, fue descrita por primera vez en 1999 [3]. Con múltiples modificaciones en estas dos décadas, se mantiene como la clasificación más utilizada y validada en el mundo (figura 1) [4,5]. El BCLC clasifica los pacientes en 5 estadios. Los estadios 0 y A, son estadios tempranos con opción de acceder a terapias curativas como la resección quirúrgica, el trasplante de hígado o la ablación tumoral por radiofrecuencia. El estadio B o intermedio, es un CHC multifocal cuyo tratamiento recomendado es la quimioembolización transarterial (TACE), algunos pacientes seleccionados podrán ir a trasplante de hígado luego de TACE, y otros por compromiso infiltrativo difuso o extenso de ambos lóbulos deberán ir de entrada a terapias sistémicas. El estadio C es el CHC avanzado, que incluye pacientes con

enfermedad extrahepática y compromiso vascular tumoral, que serán susceptibles de tratamiento con terapias sistémicas siempre y cuando el estado funcional y la función hepática preservada lo permitan [2].

El objetivo de este artículo es revisar los cambios recientes de las terapias sistémicas para CHC y mostrar la secuencia actual que se recomienda para estas terapias, con el fin de lograr la mejor supervivencia para los pacientes.

Evolución de las terapias sistémicas en CHC

El CHC pasó de ser una enfermedad sin terapias sistémicas eficaces, a convertirse en una enfermedad de gran interés por su creciente incidencia y mortalidad, con investigación básica y clínica muy activas. Se han hecho avances sustanciales en la comprensión de los mecanismos centrales que inducen la transformación y progresión tumoral [6]. La terapia sistémica es probablemente el área de manejo del CHC que ha experimentado los avances más grandes en los últimos años [7]. Hasta el 2007, las quimioterapias citotóxicas como la doxorubicina, las sales de platino y fluoropirimidinas, fueron ampliamente utilizadas a pesar de no existir evidencia de alta calidad de su efectividad. La doxorubicina se presentó como el tratamiento estándar y



este fármaco era considerado el comparador ideal para los nuevos agentes, con base en estudios clínicos realizados a fines de la década de 1970 y 1980, que sugirieron una actividad modesta de antraciclinas en CHC, pero sin prueba definitiva de un efecto positivo sobre la supervivencia. Finalmente, la ausencia de beneficio en la supervivencia con doxorubicina y poliquimioterapia [8,9], propició el diseño de nuevos ensayos clínicos controlados contra placebo. Hasta el 2007 estos ensayos clínicos fueron negativos, el último de ellos comparando doxorubicina contra placebo en paciente con CHC irresecable [10].

En el año 2008, en un estudio aleatorizado controlado contra placebo (estudio SHARP), el sorafenib mostró beneficio en la supervivencia y se convirtió en el estándar de cuidado para pacientes con CHC avanzado [11]. Esto planteó un optimismo sobre el potencial de los próximos agentes e impulsó la ejecución de múltiples estudios de fase I, II y III. Sin embargo, los siguientes 10 años vieron fracasos repetidos de múltiples agentes comparadores [12].

Terapias moleculares dirigidas

Terapias de primera línea

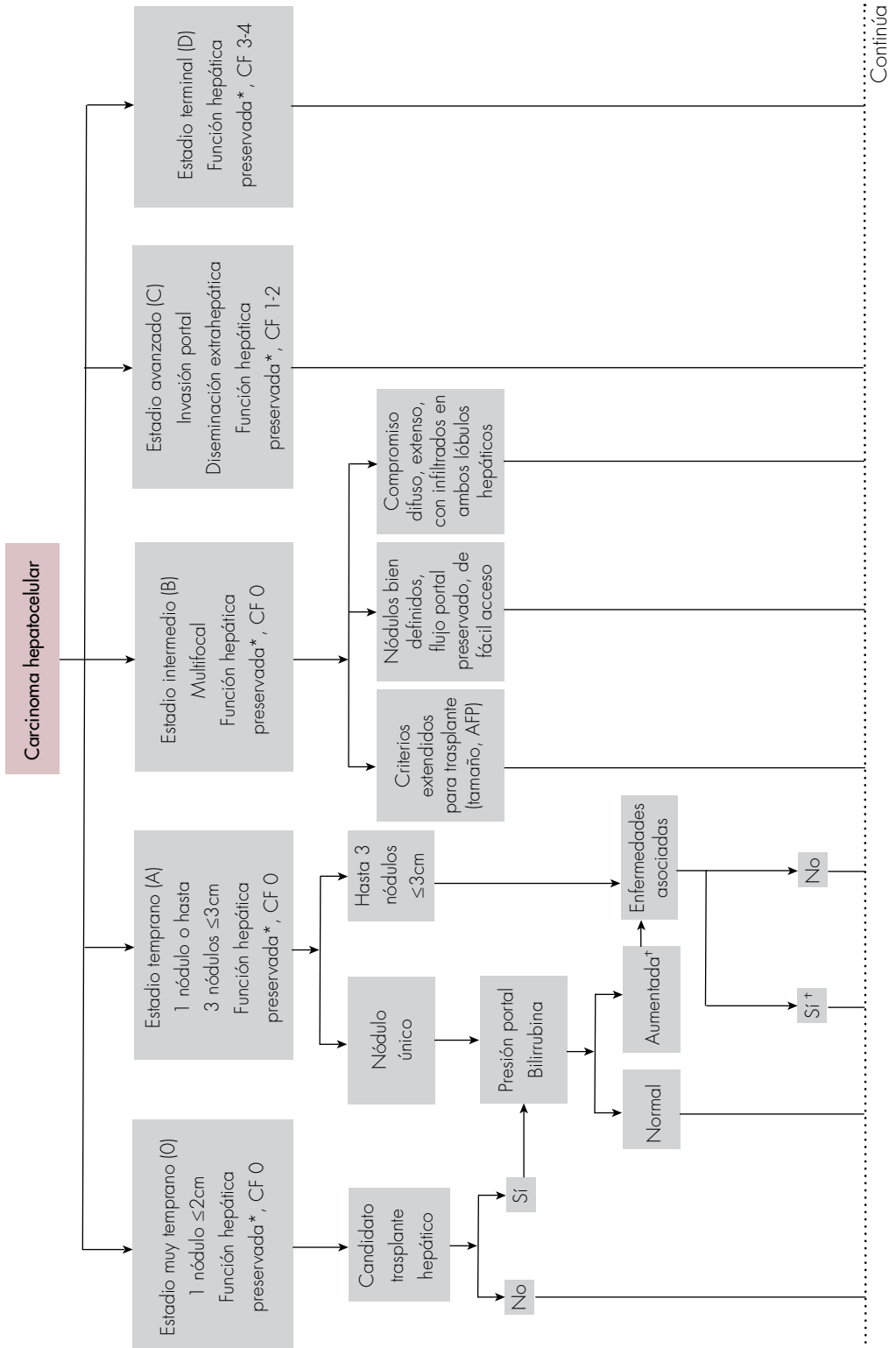
Sorafenib

Los resultados del estudio SHARP fase III demostraron beneficios en la supervivencia con sorafenib versus placebo (mediana de supervivencia global 10,7 meses versus 7,9 meses; HR 0,69; IC95% 0,55-0,87; $p < 0,001$) [11]. Esto representó un gran avance en el manejo del CHC en estadio avanzado. Una magnitud similar de beneficio se observó en otro estudio fase III, llevado a cabo en paralelo en pacientes asiáticos, en su mayoría con CHC relacionado con el virus de la hepatitis B [13]. En estos ensayos clínicos, el tratamiento generalmente se asoció con eventos ad-

versos manejables, como diarrea (grado 3 en el 8% al 9%), eritrodisestesia palmo-plantar o síndrome de mano-pie (grado 3 en el 8% al 16%), fatiga (grado 3 en el 3%) e hipertensión (grado 3 en el 2%). La intolerancia al sorafenib con interrupción del tratamiento debido a eventos adversos, ocurre en el 10% al 15% de los pacientes [11,13]. En particular, el síndrome mano-pie se ha asociado con mejores resultados de supervivencia [14]. Un metaanálisis de los dos ensayos de fase III de sorafenib, reveló un beneficio consistente en la supervivencia en todos los subgrupos clínicos. La mayor magnitud del beneficio se observó en pacientes con tumor confinado al hígado, pacientes con infección por virus de la hepatitis C, o en los que tenían una relación de neutrófilos/linfocitos menor de 3 [15]. Después de estos resultados, el sorafenib fue el estándar de cuidado para el CHC, indicado en pacientes con función hepática preservada (Child-Pugh clase A), ECOG 0-1 y BCLC estadio C; además, para pacientes con enfermedad en estadio BCLC B que hubieran progresado después de terapia loco-regional, esta última indicación en un concepto conocido como migración de tratamiento. Destacando que la mediana de supervivencia general de los pacientes con CHC en estadio BCLC B, tratados con sorafenib, es de 15 a 20 meses según los hallazgos de estudios pos-comercialización [16,17].

Lenvatinib

El lenvatinib es un inhibidor oral multiquinasa selectivo de VEGFR-1-3, FGFR-1-4, RET, KIT y PDGFR α [18]. El estudio REFLECT de fase III, demostró que lenvatinib no fue inferior a sorafenib en términos de supervivencia global (mediana 13,6 meses frente a 12,3 meses; HR 0,92; IC95% 0,79-1,06) [19], siendo importante destacar que los pacientes con compromiso tumoral hepático $\geq 50\%$, invasión evidente de la vía biliar y/o invasión de la vena porta principal,



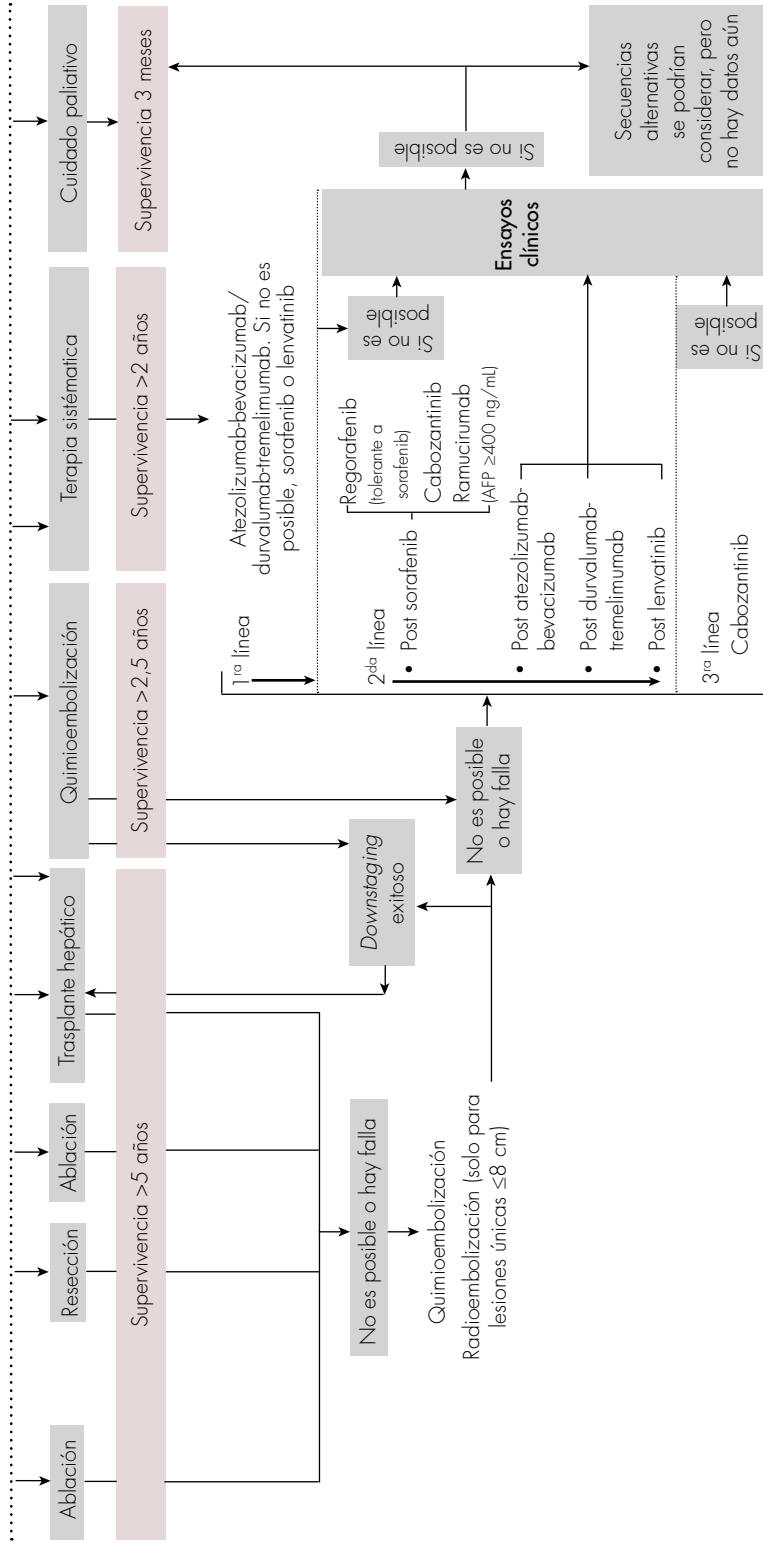


Figura 1. Clasificación BCLC y migración del tratamiento [2]. Clase funcional (CF) 0: sin síntomas; 1: con síntomas leves, capaz de hacer actividad ligera; 2: capaz de autocuidado, pero no de trabajar; 3: capacidad limitada de autocuidado, en cama o sentado >50% del tiempo; 4: dependiente, postrado. AFP: alfa-fetoproteína.

* Incluye un grupo de pacientes con diferentes grados de reserva funcional que deben ser cuidadosamente evaluados. En la mayoría de las opciones de tratamiento se requiere una enfermedad hepática compensada [Child-Pugh A sin ascitis], para obtener resultados óptimos.

† Se puede considerar resección en casos de un CHC único y periférico, en tanto se conserve un remanente hepático adecuado.

fueron excluidos de este estudio [19]. En un análisis de subgrupos, los pacientes con niveles de alfa-fetoproteína (AFP) sérica inicial >200 ng/mL, tuvieron un mayor beneficio con lenvatinib que con sorafenib (HR 0,78; IC95% 0,63-0,98). La frecuencia de eventos adversos grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento, fue mayor con lenvatinib que con sorafenib (57% versus 49%). Los eventos adversos más comunes de cualquier grado asociado con lenvatinib fueron hipertensión (42%), diarrea (39%), disminución del apetito (34%) y disminución del peso corporal (31%). El 9% y 7% de los pacientes tratados con lenvatinib y sorafenib, respectivamente, abandonaron el tratamiento debido a efectos adversos relacionados con la terapia [19].

Con base en estos datos, el lenvatinib es considerado como una opción al sorafenib para el tratamiento de pacientes con CHC en estadio avanzado, excepto en aquellos con trombosis de la vena porta principal, invasión de la vía biliar o con más del 50% de compromiso hepático.

Terapias de segunda línea

Regorafenib

El regorafenib tiene similitudes estructurales al sorafenib, pero los perfiles inhibitorios de estos fármacos difieren ligeramente; el regorafenib tiene mayor potencia contra las quinasas VEGFR y una actividad más amplia, por ejemplo, contra el receptor de angiopoyetina 1 (TIE-2), KIT y RET82 [20]. Los resultados del estudio RESORCE, un ensayo clínico global, demostraron una mejora en la mediana de supervivencia general de pacientes que tuvieron progresión del CHC; 7,8 meses con placebo versus 10,6 meses con regorafenib (HR 0,63; IC 95% 0,50-0,79; $p < 0,0001$) [21]. Este estudio se convirtió en el primer ensayo positivo de fase III en pacientes con CHC avanzado, casi una década después de

la aprobación del sorafenib, con la posterior aprobación de la FDA de regorafenib como segunda línea. A diferencia de otros estudios, este ensayo requería que los pacientes no solo tuvieran una progresión documentada con sorafenib (según RECIST, del inglés, *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*), sino también que hubieran tolerado el sorafenib durante un período mínimo de tiempo (≥ 400 mg diarios durante al menos 20 de los 28 días antes de la suspensión) [21]. El regorafenib también mejoró significativamente puntos finales secundarios, incluyendo tiempo a progresión (HR 0,44; IC95% 0,36-0,55; $p < 0,0001$) y supervivencia libre de progresión (SLP) (HR 0,46; IC95% 0,37-0,56; $p < 0,0001$). Las tasas de respuesta objetiva (ORR, del inglés, *Objective Response Rate*) fueron más altas con regorafenib versus placebo por ambos mRECIST (*modified RECIST*) y RECIST (10,6% frente a 4,1% y 6,6% versus 2,6%, respectivamente) [21]. En una evaluación posterior de supervivencia global, desde el inicio del tratamiento con sorafenib hasta la muerte en el estudio, se demostró una mediana de 26 meses para pacientes tratados con regorafenib versus 19 meses para aquellos en el brazo del placebo [22]. La toxicidad fue manejable en esta población tolerante al sorafenib y los efectos adversos fueron similares a los observados con sorafenib, incluyendo reacción cutánea mano-pie, diarrea e hipertensión.

Cabozantinib

Hasta la fecha, el cabozantinib es un inhibidor multiquinasa con un perfil inhibitor único entre las moléculas evaluadas en estudios de fase III en pacientes con CHC. Además de la actividad contra VEGFR, este fármaco también inhibe potentemente a MET y AXL [23]. Cabe destacar que el receptor MET está implicado en la patogénesis de CHC y resistencia al sorafenib. El estudio CELESTIAL fue un ensayo global,

aleatorizado, controlado con placebo, de fase III, con cabozantinib, en pacientes que tuvieron progresión de CHC y tratamiento con sorafenib previo [24]. A diferencia de otros estudios, los pacientes que habían recibido hasta dos tratamientos previos para el CHC en etapa avanzada eran elegibles. Este ensayo se detuvo después de un segundo análisis interino de datos de toda la población del estudio, que reveló una mediana de supervivencia general de 10,2 meses en el grupo de cabozantinib, frente a 8,0 meses en el grupo placebo (HR 0,76; IC95% 0,63-0,92; $p=0,0049$). Aproximadamente el 72% de los pacientes habían recibido solo tratamiento previo con sorafenib, y en esta subpoblación la mediana de supervivencia global fue de 11,3 meses con cabozantinib versus 7,2 meses con placebo (HR 0,70; IC95% 0,55-0,88) [24]. Los eventos adversos con cabozantinib grado 3-4 más frecuentes, fueron síndrome mano-pie en el 17% de los pacientes e hipertensión en el 16% [24].

Ramucirumab

A diferencia de los inhibidores multiquinasa discutidos hasta el momento, el ramucirumab es un anticuerpo monoclonal anti-VEGFR2. El estudio REACH, un ensayo de fase III que involucró a pacientes con CHC avanzado y antecedentes de tratamiento con sorafenib, fue un estudio negativo en cuanto al desenlace de supervivencia global, aunque un subgrupo de pacientes con un nivel basal de AFP sérica ≥ 400 ng/mL tuvo un efecto significativo en la mediana de supervivencia general, de 4,2 meses con placebo a 7,8 meses con ramucirumab (HR 0,67; IC95% 0,51-0,90; $p=0,006$) [25]. Esta observación abrió el camino para un segundo ensayo de fase III con ramucirumab en segunda línea, el REACH-2 [26]. Esta vez incorporando pacientes con concentraciones basales de AFP ≥ 400 ng/mL, encontrando una mediana de supervivencia de 8,5 meses con ramuci-

rumab, frente a 7,3 meses con placebo (HR 0,71; IC95% 0,53-0,95; $p=0,0199$), un perfil de seguridad aceptable, e hipertensión grado ≥ 3 e hiponatremia en el 12,2% y 5,6%, respectivamente [25]. Esto convirtió al ramucirumab en el primer agente con beneficio clínico demostrado para una población de pacientes con CHC, seleccionada por un biomarcador como la AFP.

Cabe anotar que aproximadamente el 40% de los pacientes con CHC en estadio avanzado tienen niveles séricos de AFP ≥ 400 ng/mL, y esta característica se asocia con mal pronóstico.

Inmunoterapia

La inmunoterapia ha cambiado el panorama del tratamiento de pacientes con tumores sólidos recurrentes y con metástasis, tales como melanoma maligno y cáncer de pulmón de células no pequeñas [27,28]. La aplicación de los regímenes de inmunoterapia en CHC, con resultados excelentes en términos de seguridad y eficacia, ha revolucionado el tratamiento de estos pacientes.

Los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) son anticuerpos monoclonales que bloquean las proteínas extracelulares que suprimen la respuesta inmune antitumoral. La presencia de linfocitos infiltrantes que expresan la proteína de muerte programada-1 (PD-1) en el CHC y su correlación con los resultados, sugirieron que los enfoques inmunoterapéuticos podrían jugar un papel protector contra la progresión de este cáncer [29]. Los puntos de control inmunitario son una parte normal del sistema inmunológico y su función es prevenir una respuesta inmune exagerada que conduce al daño tisular; los más conocidos son la proteína de muerte programada-1 (PD-1) y la proteína-4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4). En el ámbito oncológico, la activación patológica de la PD-1 por sus ligandos, en particular el ligando-1 (PD-L1), puede resultar en el es-

cape de las células cancerosas del sistema inmune. Por lo tanto, la prevención de la activación del receptor PD-1 puede restaurar la capacidad de las células inmunitarias para reconocer y destruir las células tumorales [30]. Por otro lado, la CTLA-4 se expresa principalmente en las células T y regula la proliferación de linfocitos activados. En condiciones fisiológicas, previene un exceso en las respuestas de las células T, y en condiciones patológicas, inhibe la activación, proliferación y producción de células T activadas por antígenos en el microambiente tumoral [30]. Los agentes inhibidores de PD-1, PD-L1 y CTLA-4 que se han desarrollado, se conocen como ICI (figura 2).

Estudios con monoterapia

El primer estudio con ICI para CHC, fue un estudio piloto de fase II que evaluó tremelimumab como único agente en 21 pacientes con infección por virus de la hepatitis C y CHC avanzado, demostrando una ORR del 17,6% [31]. Posteriormente, el nivolumab recibió aprobación acelerada de la FDA para su uso en pacientes previamente tratados con sorafenib, con base en una ORR del 14,3% [32]. En el 2017, la FDA también otorgó la aprobación acelerada para pembrolizumab en segunda línea, con un estudio fase II, el KEYNOTE-224 [33].

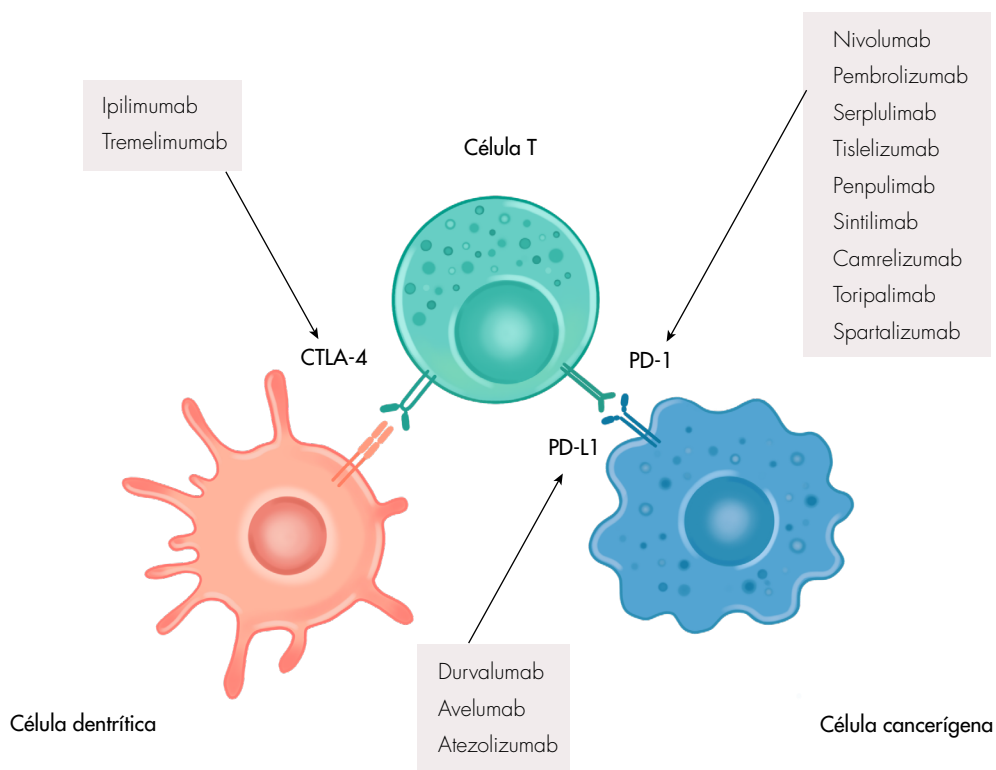


Figura 2. Descripción de los principales inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI), de acuerdo con su mecanismo de acción. CTLA-4: proteína-4 asociada a linfocitos T citotóxicos; PD-1: proteína de muerte programada-1; PD-L1: ligando-1 de la proteína de muerte programada-1.

A pesar de estas aprobaciones, la confirmación con estudios de fase III de nivolumab como agente único en primera línea con el estudio CheckMate 459, y de pembrolizumab en segunda línea con el estudio KEYNOTE-240, no se logró cumplir el desenlace primario de supervivencia, aunque la ORR y el perfil de seguridad se confirmó para ambos ICI [34,35]. El CheckMate 459 reveló una tendencia de supervivencia global mayor con nivolumab versus sorafenib en primera línea, con una mediana de 16,4 meses frente a 14,7 meses (HR 0,85; IC95% 0,72-1,02; $p=0,075$) [34,36]. No obstante, se retiró su indicación como monoterapia en primera línea.

Estudios con terapia combinada

Basados en la actividad de los ICI como agentes únicos y una mejor comprensión del microambiente tumoral, se pueden considerar una serie de combinaciones y estrategias de tratamiento, y muchas de estas se encuentran en desarrollo clínico [37-42]. En la **tabla 1** se resumen los estudios clínicos de fase III con las diferentes terapias emergentes y combinaciones evaluadas en primera línea.

Las terapias combinadas en general, han logrado dar como resultado un aumento de

la ORR, con remisiones completas en cerca del 5% de los pacientes y medianas de supervivencia mayores a 18 meses, lo que ha revolucionado el tratamiento del CHC [43]. Al mismo tiempo, las toxicidades aditivas de estas combinaciones aumentan la tasa de eventos adversos relacionados, con algunos de ellos graves, y muchos que conducen a la interrupción del tratamiento. En la **tabla 2**, se compara la mediana de supervivencia, tasa de respuesta, eventos adversos y tasa de suspensión de tratamientos, comparando la monoterapia con las terapias combinadas.

La combinación de atezolizumab con bevacizumab fue el primer régimen basado en ICI en demostrar superioridad en la sobrevida versus sorafenib, en un ensayo clínico controlado de fase III global, el estudio IMbrave150 [44]. En este estudio, los pacientes con CHC avanzado fueron asignados al azar en una proporción de 2:1 para recibir atezolizumab-bevacizumab ($n=336$) o sorafenib ($n=165$), y se estratificaron por región geográfica (Asia excluyendo Japón versus resto del mundo), invasión macrovascular o enfermedad extrahepática, niveles de AFP y estado funcional por ECOG. Los pacientes con enfermedades autoinmunes, coinfección

Tabla 1. Terapias y combinaciones emergentes de los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) de primera línea.

Ensayo clínico	Intervención	Comparador
NCT03755791 (COSMIC-312)	Cabozantinib + atezolizumab	Sorafenib
NCT03713593 (LEAP-002)	Lenvatinib + pembrolizumab	Lenvatinib
NCT02576509 (CheckMate 459)	Nivolumab	Sorafenib
NCT03298451 (HIMALAYA)	Durvalumab + tremelimumab	Sorafenib
NCT02562755 (PHOCUS)	Pexa-Vec + sorafenib	Sorafenib
NCT03434379 (IMbrave150)	Atezolizumab + bevacizumab	Sorafenib
NCT03412773 (RATIONALE-301)	Tislelizumab	Sorafenib
NCT04039607 (CheckMate 9DW)	Nivolumab + ipilimumab	Sorafenib/lenvatinib

Tabla 2. Comparación entre monoterapia y terapias combinadas en ensayos clínicos en cuanto a eficacia y seguridad.

Parámetro/ desenlace	Nivolumab	Pembrolizumab	Atezolizumab + bevacizumab	Pembrolizumab + lenvatinib	Nivolumab + ipilimumab
Mediana SG (meses)	16,4	13,9	17,0	22,0	12,2-22,5
Mediana SLP (meses)	3,7	3,0	6,8	8,6	No reportado
ORR	15%	18,3%	27,3%	36,6%	31%-32%
Grado ≥ 3 EA	22%	46,3%	56,5%	67%	37%
Tasa de des- continuación por EA	4%	17,2%	15,5%	No reportado	2%-18%

SG: supervivencia global; SLP: sobrevida libre de progresión; ORR: tasa de respuesta objetiva; EA: eventos adversos.

por virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis C, y várices gástricas esofágicas no tratadas, fueron excluidos. El 40% de los pacientes incluidos fueron asiáticos, explicando la etiología viral como principal causa de la cirrosis y factor de riesgo para CHC; pacientes con virus de la hepatitis B (47,5%) y con virus de la hepatitis C (21,5%). Todos los pacientes tenían función hepática preservada (Child A), y 26% de los pacientes tenían várices de bajo riesgo al inicio del ensayo clínico [44]. El estudio fue suspendido en el primer análisis interino debido a que demostró mejoría significativa en la sobrevida global (HR 0,66; IC95% 0,52-0,85; $p < 0,001$) y en la sobrevida libre de progresión (HR 0,65; IC95% 0,53-0,81; $p < 0,001$) [44,45]. Estos resultados reflejaron una ORR del 35% según mRECIST, incluyendo una tasa de respuesta completa del 8% y una mediana de supervivencia de 19,2 meses, con perfil de seguridad aceptable. Se informaron eventos adversos de grado 3-4 relacionados con el tratamiento en el 36% de los pacientes, siendo el más común la

hipertensión (15%) y la elevación de la aspartato aminotransferasa sérica (7%). En el 7% de los pacientes, los eventos adversos llevaron a la suspensión del tratamiento con ambos fármacos. El éxito del estudio IMbrave150 condujo a la aprobación de atezolizumab-bevacizumab como terapia de elección en primera línea para pacientes con CHC avanzado [38,46].

Recientemente, el estudio ORIENT-32, un ensayo clínico de fase III de diseño similar al estudio IMbrave150, comparó sintilimab más un biosimilar de bevacizumab frente a sorafenib, demostrando significancia estadística para los desenlaces propuestos [47]. La combinación mejoró la sobrevida global (HR 0,57; IC95% 0,43-0,75; $p < 0,0001$) y la sobrevida libre de progresión (HR 0,56; IC95% 0,46-0,70; $p < 0,0001$), con una mediana de supervivencia aún no reportada, contra 10,4 meses para el grupo de sorafenib, y con un perfil de seguridad similar y una tasa de suspensión de tratamiento del 14%, contra el 16% reportado para atezolizumab-

bevacizumab. Es importante a la hora de evaluar la validez externa del ORIENT-32, los siguientes aspectos: es un estudio realizado solo en China; la población de pacientes era más joven, 53 años en promedio versus 64 años en el IMbrave150; el 94% de los pacientes tenían infección por virus de la hepatitis B y esto explica una carga tumoral más grande, con enfermedad extrahepática en 74% de los pacientes, una AFP mayor de 400 ng/mL en el 43% de los pacientes y el 82% con terapia loco-regional previa versus 49% en el IMbrave150 [47].

Más recientemente se reportó un análisis interino del estudio COSMIC-312, aún en curso, un ensayo clínico que evalúa la combinación de cabozantinib con atezolizumab en primera línea, y mostró una mejoría en la supervivencia libre de progresión versus sorafenib (HR 0,63; IC95% 0,44-0,91; $p=0,0012$), pero una tendencia no significativa en la supervivencia global, por lo que se deben esperar los resultados finales del estudio [48].

Por último, el 15 de octubre de 2021 se anunció en la web por parte de la compañía farmacéutica que avala el estudio HIMALAYA, registrado en *Clinical Trials* como (NCT03298451), que la combinación en primera línea de tremelimumab y durvalumab logró un beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia global en comparación con sorafenib, en pacientes con CHC irreseccable que no habían recibido terapia sistémica previa y no eran elegibles para terapia loco-regional [49]. El estudio HIMALAYA incluyó 1.324 pacientes de 190 centros en 16 países, y es el primer ensayo de fase III que utiliza un anticuerpo anti-CTLA4 (tremelimumab) sumado a un ICI-PDL-1 (durvalumab), con el objetivo de maximizar la supervivencia a largo plazo con efectos secundarios tolerables. Quedando a la espera de los datos finales, y se convertirá en otra opción de tratamiento en primera línea.

Secuencia de tratamientos actuales para CHC

Después de ver la evolución de las terapias sistémicas en el tratamiento del CHC, la secuencia óptima de tratamientos está por definirse; en algunos casos con evidencia científica disponible, y en otros basados en la experiencia y recomendación de expertos. Ninguno de los medicamentos aprobados ha sido evaluado en la progresión de la enfermedad después de atezolizumab-bevacizumab en ensayos clínicos [50]. Es por esto que un artículo de opinión publicado por la EASL (Asociación Europea para el Estudio de Enfermedades Hepáticas) sugiere mantener la secuencia de agentes aprobados por la FDA, es decir, después de atezolizumab-bevacizumab en primera línea, pasar a sorafenib o lenvatinib, y luego de estos, pasar de acuerdo a las características y tolerancia del paciente, a los medicamentos de segunda línea actuales: regorafenib, cabozantinib o ramucirumab [33]. Sin embargo, otros autores recomiendan con menor nivel de evidencia, utilizar en segunda línea cualquiera de los cinco antiangiogénicos aprobados en la primera progresión después de atezolizumab-bevacizumab [34].

Se debe tener presente que el 20% de los pacientes con CHC avanzado no serán elegibles para primera línea con atezolizumab-bevacizumab, debido a enfermedades autoinmunes, trasplante de hígado previo, infección por virus de la hepatitis B activa o en coinfección con virus de la hepatitis C, con presencia de várices esofágicas de alto riesgo no tratadas o Child-Pugh B. En estos casos, los pacientes serían candidatos a primera línea con sorafenib o lenvatinib. Aquellos con várices de alto riesgo, se deben llevar a manejo endoscópico y posponer la terapia sistémica por 2 a 6 semanas. La **figura 3** muestra una secuencia de esquemas combinando la propuesta hecha por EASL y el *Update* de BCLC 2022, que

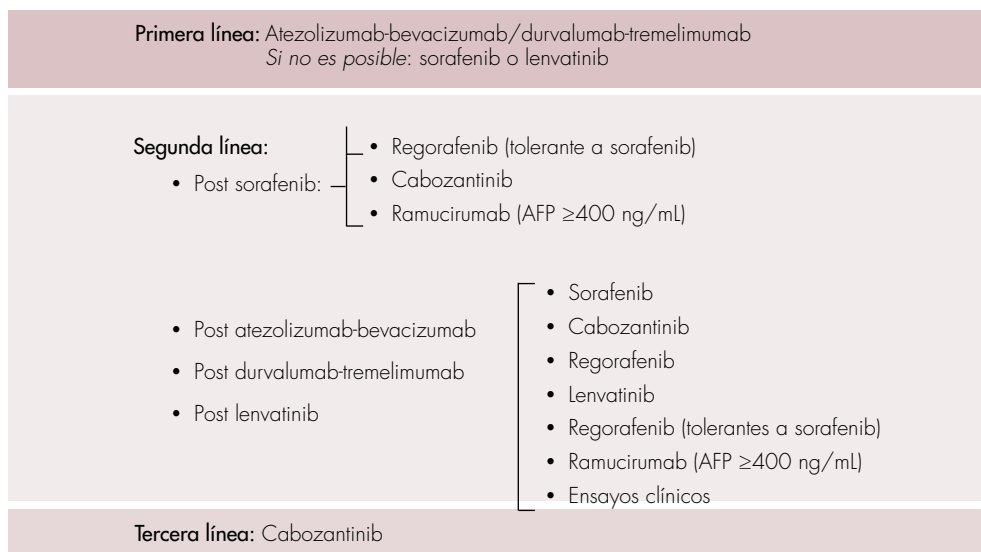


Figura 3. Secuencia de tratamientos actuales para carcinoma hepatocelular (CHC). AFP: alfa-fetoproteína.

están basadas en la evidencia actual disponible [2,51].

Conclusión

Todo lo anterior, sumado a las nuevas opciones en primera línea que estarían por aprobarse o incluso opciones futuras de inmunoterapia en segunda línea, muestran un panorama que resalta la elección de estas terapias y secuencia posterior en grupos multidisciplinarios, individualizando la mejor opción para los pacientes, analizando su estado funcional, función hepática, perfil de efectos adversos y calidad de vida en cada caso particular.

Referencias

1. 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;71:209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
2. 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* 2021;S0168-8278:02223-02226. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018>.
3. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329-338. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1007122>.
4. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005;41:707-716. <https://doi.org/10.1002/hep.20636>.
5. Liu PH, Hsu CY, Hsia CY, Lee YH, Su CW, Huang YH, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: Assessment of eleven staging systems. *J Hepatol* 2016;64:601-608. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.029>.
6. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7:6. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3>.



7. **Tella SH, Kommalapati A, Mahipal A.** Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: targeted therapies. *Chin Clin Oncol* 2021;10:10. <https://doi.org/10.21037/cco-20-117>.
8. **Gish RG, Porta C, Lazar L, Ruff P, Feld R, Croitoru A, et al.** Phase III randomized controlled trial comparing the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with nolatrexed or doxorubicin. *J Clin Oncol* 2007;25:3069-3075. <https://doi.org/10.1200/jco.2006.08.4046>.
9. **Qin S, Bai Y, Lim HY, Thongprasert S, Chao Y, Fan J, et al.** Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. *J Clin Oncol* 2013;31:3501-3508. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.44.5643>.
10. **Lai CL, Wu PC, Chan GC, Lok AS, Lin HJ.** Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer* 1988;62:479-483. [https://doi.org/10.1002/10970142\(19880801\)62:3<479::aid-cncr2820620306>3.0.co;2-l](https://doi.org/10.1002/10970142(19880801)62:3<479::aid-cncr2820620306>3.0.co;2-l).
11. **Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al.** Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857>.
12. **Faivre S, Rimassa L, Finn RS.** Molecular therapies for HCC: Looking outside the box. *J Hepatol* 2020;72:342-352. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.09.010>.
13. **Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, 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;10:25-34. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(08\)70285-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(08)70285-7).
14. **Reig M, Torres F, Rodriguez-Lopez C, Forner A, N LL, Rimola J, et al.** Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib. *J Hepatol* 2014;61:318-324. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.03.030>.
15. **Bruix J, Cheng AL, Meinhardt G, Nakajima K, De Sanctis Y, Llovet J.** Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies. *J Hepatol* 2017;67:999-1008. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.06.026>.
16. **Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F, Zavaglia C, Grieco A, Villa E, et al.** Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology* 2011;54:2055-2063. <https://doi.org/10.1002/hep.24644>.
17. **Ganten TM, Stauber RE, Schott E, Malfertheiner P, Buder R, Galle PR, et al.** Sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma-results of the observational INSIGHT study. *Clin Cancer Res* 2017;23:5720-5728. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-16-0919>.
18. **Zschäbitz S, Grüllich C.** Lenvatinib: A tyrosine kinase inhibitor of VEGFR 1-3, FGFR 1-4, PDGFR α , KIT and RET. *Recent Results Cancer Res* 2018;211:187-198. https://doi.org/10.1007/978-3-319-91442-8_13.
19. **Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al.** Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1163-1173. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30207-1).
20. **Arai H, Battaglin F, Wang J, Lo JH, Soni S, Zhang W, et al.** Molecular insight of regorafenib treatment for colorectal cancer. *Cancer Treat Rev* 2019;81:101912. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.101912>.
21. **Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al.** Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:56-66. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32453-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32453-9).
22. **Finn RS, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, Pracht M, et al.** Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial. *J Hepatol* 2018;69:353-358. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.04.010>.
23. **Grüllich C.** Cabozantinib: Multi-kinase inhibitor of MET, AXL, RET, and VEGFR2. *Recent Results Cancer Res* 2018;211:67-75. https://doi.org/10.1007/978-3-319-91442-8_5.

24. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:54-63. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1717002>.
25. Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, Yen CJ, Poon R, Pastorelli D, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:859-870. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00050-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00050-9).
26. Zhu AX, Kang Y-K, Yen C-J, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. REACH-2: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated baseline alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib. *J Clin Oncol* 2018;36:4003. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4003.
27. Liu X, Qin S. Immune checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma: Opportunities and challenges. *Oncologist* 2019;24:S3-10. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0-S1-s01>.
28. Liu JK, Irvine AF, Jones RL, Samson A. Immunotherapies for hepatocellular carcinoma. *Cancer Med* 2021;00:1-21. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/cam4.4468>.
29. Prieto J, Melero I, Sangro B. Immunological landscape and immunotherapy of hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:681-700. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.173>.
30. Ringelhan M, Pfister D, O'Connor T, Pikarsky E, Heikenwalder M. The immunology of hepatocellular carcinoma. *Nat Immunol* 2018;19:222-232. <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0044-z>.
31. Sangro B, Gomez-Martin C, de la Mata M, Iñarrairaegui M, Garralda E, Barrera P, et al. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2013;59:81-88. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.02.022>.
32. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017;389:2492-2502. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31046-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31046-2).
33. 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;19:940-952. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30351-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30351-6).
34. Yau T, Park JW, Finn RS, Cheng AL, Mathurin P, Edeline J, et al. CheckMate 459: A randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *Ann Oncol* 2019;30:v874-v875. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394.029>.
35. 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;38:193-202. <https://doi.org/10.1200/jco.19.01307>.
36. Yau T, Park J-W, Finn RS, Cheng A-L, 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;23:77-90. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00604-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00604-5).
37. El-Khoueiry AB, Hanna DL, Llovet J, Kelley RK. Cabozantinib: An evolving therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2021;98:102221. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102221>.
38. Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK, Beg MS, Brower ST, Gade TP, et al. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2020;38:4317-4345. <https://doi.org/10.1200/jco.20.02672>.
39. Taylor MH, Schmidt EV, Dutcus C, Pinheiro EM, Funahashi Y, Lubiniecki G, et al. The LEAP program: lenvatinib plus pembrolizumab for the treatment of advanced solid tumors. Fu-



- ture *Oncol* 2021;17:637-648. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-0937>.
40. **Abou-Alfa GK, Galle PR, Chao Y, Brown KT, Heo J, Borad MJ, et al.** PHOCUS: A phase 3 randomized, open-label study comparing the oncolytic immunotherapy Pexa-Vec followed by sorafenib (SOR) vs SOR in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) without prior systemic therapy. *J Clin Oncol* 2016;34:TPS4146. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.TPS4146.
 41. **Qin S, Finn RS, Kudo M, Meyer T, Vogel A, Ducreux M, et al.** RATIONALE 301 study: tislelizumab versus sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *Future Oncol* 2019;15:1811-1822. <https://doi.org/10.2217/fon-2019-0097>.
 42. **Kudo M, Matilla A, Santoro A, Melero I, Gracián AC, Acosta-Rivera M, et al.** Check-Mate 040 cohort 5: A phase I/II study of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh B cirrhosis. *J Hepatol* 2021;75:600-609. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.047>.
 43. **Zhang T, Merle P, Wang H, Zhao H, Kudo M.** Combination therapy for advanced hepatocellular carcinoma: do we see the light at the end of the tunnel? *Hepatobiliary Surg Nutr* 2021;10:180-192. <https://doi.org/10.21037/hbsn-2021-7>.
 44. **Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al.** Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382:1894-1905. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745>.
 45. **Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al.** IMbrave150: Updated overall survival (OS) data from a global, randomized, open-label phase III study of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2021;39:267-267. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.267.
 46. **Lim H, Ramjessingh R, Liu D, Tam VC, Knox JJ, Card PB, et al.** Optimizing survival and the changing landscape of targeted therapy for intermediate and advanced hepatocellular carcinoma: A systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2021;113:123-136. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa119>.
 47. **Ren Z, Xu J, Bai Y, Xu A, Cang S, Du C, et al.** Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): a randomised, open-label, phase 2-3 study. *Lancet Oncol* 2021;22:977-990. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00252-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00252-7).
 48. **EXELISIS and IPSEN pharma.** Exelixis and Ipsen announce cabozantinib in combination with an immune checkpoint inhibitor significantly improved progression-free survival in phase 3 COSMIC-312 pivotal trial in patients with previously untreated advanced liver cancer. Louisville, USA: EXELISIS and IPSEN pharma; 2021. Acceso 13 de diciembre de 2021. Disponible en <https://www.ipсен.com/press-releases/exelixis-and-ipсен-announce-cabozantinib-in-combination-with-an-immune-checkpoint-inhibitor-significantly-improved-progression-free-survival-in-phase-3-cosmic-312-pivotal-trial-in-patients-with-previo/>.
 49. **Kemp A.** Imfinzi plus tremelimumab significantly improved overall survival in HIMALAYA Phase III trial in 1st-line unresectable liver cancer. Cambridge, Inglaterra: AstraZeneca; 2021. Acceso 4 de diciembre de 2021. Disponible en <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/imfinzi-and-tremelimumab-improved-os-in-liver-cancer.html>.
 50. **Yoo C, Kim JH, Ryu M-H, Park SR, Lee D, Kim KM, et al.** Clinical outcomes with multikinase inhibitors after progression on first-line atezolizumab plus bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma: A multinational multicenter retrospective study. *Liver Cancer* 2021;10:107-114. <https://doi.org/10.1159/000512781>.
 51. **Bruix J, Chan SL, Galle PR, Rimassa L, Sangro B.** Systemic treatment of hepatocellular carcinoma: An EASL position paper. *J Hepatol* 2021;75:960-974. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.07.004>.