



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia



El tratamiento sistémico del carcinoma hepatocelular avanzado

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2025

Autor: **BADR BELARMIA**

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: ENRIQUE BARRAJON CATALAN

Índice

1. Resumen.....	3
2. ABSTRACT.....	3
3. Introducción.....	4
3.1 Carcinoma hepatocelular (CHC): definición.....	5
3.2 Síntomas de CHC.....	5
3.3 Epidemiología.....	6
3.4 Causas.....	7
a) Enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA).....	7
b) Abuso de alcohol.....	7
c) Virus de la hepatitis B (VHB).....	7
d) Virus de la hepatitis C (VHC).....	8
e) Cirrosis.....	8
3.5 Diagnóstico.....	8
3.6 Evaluación pronóstica.....	10
a) Clasificación Child-Pugh.....	11
b) Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC).....	12
4. OBJETIVOS.....	13
4.1 Objetivo general.....	13
4.2 Objetivos específicos.....	13
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
5.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	15
6. Resultados.....	15
6.1 Inhibidores de la tirosina quinasa (TKI).....	16
6.2 Anticuerpos como estrategia terapéutica en la inhibición del eje VEGF/VEGFR..	20
6.3 Inhibidores de Puntos de Control Inmunitario (Anti-PD-1 / Anti-PD-L1 /	
Anti-CTLA-4).....	20
6.4 Terapias Combinadas de Inmunoterapia, Antiangiogénicos y TKI.....	22
7. DISCUSIÓN.....	33
8. CONCLUSIONES.....	34
9. BIBLIOGRAFÍA.....	35

1. Resumen

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el sexto cáncer más frecuente y la tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. En los últimos años, ha habido un cambio paradigmático en el tratamiento sistémico de este tipo de cáncer. Por eso, esta revisión bibliográfica se centra en evaluar qué tan eficaces y seguras son las opciones de tratamiento de primera y segunda línea, tanto en monoterapia como en combinación. De este modo, se ha realizado una búsqueda exhaustiva en diferentes bases de datos como Medline (a través de PubMed), Embase y Scopus, incluyendo únicamente los ensayos clínicos que cumplieran los criterios de inclusión, utilizando estas palabras clave: carcinoma hepatocelular, inmunoterapia, factores de crecimiento endotelial vascular, proteínas tirosina quinasas, efectividad. Los resultados se han ordenado según el mecanismo de acción, donde la mayoría de los tratamientos, especialmente combinados, mostraron mejoras en la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP), aunque se requiere seguir investigando para reducir la mortalidad.

Palabras clave: carcinoma hepatocelular avanzado, inhibidores de tirosina quinasas, inmunoterapia, terapias combinadas.

2. ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (CHC) is the sixth most common cancer and the third leading cause of cancer death worldwide. In recent years, there has been a major shift in how this cancer is treated at the systemic level. Therefore, this literature review focuses on evaluating how effective and safe the first and second line treatment options are, both in monotherapy and in combination. Thus, an exhaustive search was carried out in different databases such as Medline (through PubMed), Embase and Scopus, including only clinical trials that met the inclusion criteria, using these keywords: hepatocellular carcinoma, immunotherapy, vascular endothelial growth factors, protein tyrosine kinases, effectiveness. The results have been ordered according to mechanism of

action, where most treatments, especially combined, showed improvements in overall survival (SG) and progression-free survival (SLP), although further research is required to reduce mortality.

keywords: advanced hepatocellular carcinoma, tyrosine kinase inhibitors, immunotherapy, combination therapies.

3.Introducción

El hígado es un órgano vital y el más grande del cuerpo, está compuesto principalmente por hepatocitos, que constituyen alrededor del 60% de sus células. Además, incluye otros tipos celulares esenciales (**Figura 1**) como colangiocitos, células estrelladas, células del endotelio sinusoidal y células de Kupffer, cuya interacción permite el correcto funcionamiento hepático. El hígado cumple funciones esenciales como la regulación del metabolismo de macronutrientes, el equilibrio lipídico y del colesterol, la respuesta inmunitaria y la eliminación de compuestos externos como fármacos. Estas actividades son clave para generar energía y mantener la estabilidad metabólica del organismo.

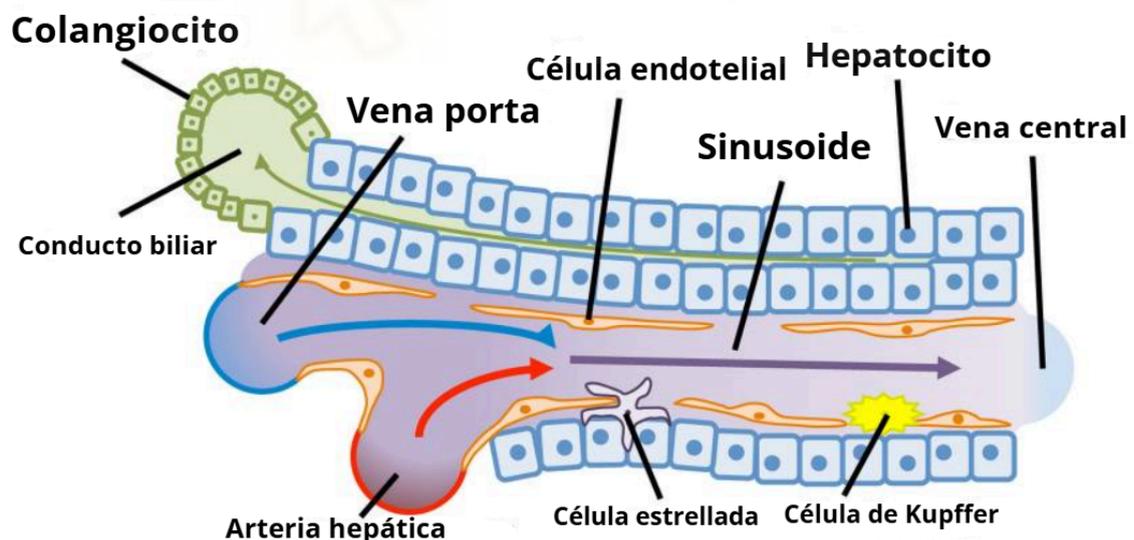


Figura 1. Anatomía funcional del hígado a nivel microscópico.

El hígado cumple múltiples funciones esenciales, como la producción de bilis y albúmina, el procesamiento de bilirrubina, la regulación de la glucosa en sangre y la participación en la respuesta inmunitaria. Estas funciones son clave para la digestión, el transporte de sustancias, el equilibrio energético y la defensa del organismo. Sin embargo, el hígado puede verse afectado por diversos tipos de cáncer, de los cuales el CHC es el más común y es el tema del presente trabajo de fin de grado.

3.1 Carcinoma hepatocelular (CHC): definición

El CHC es el cáncer primario de hígado más común y se origina en los hepatocitos. Suele desarrollarse en pacientes que ya padecen una enfermedad hepática crónica, como la cirrosis. Su desarrollo está asociado a mutaciones genéticas de los hepatocitos que alteran el control del crecimiento celular, provocando una proliferación descontrolada que puede derivar a la formación de tumores (**Figura 2**).

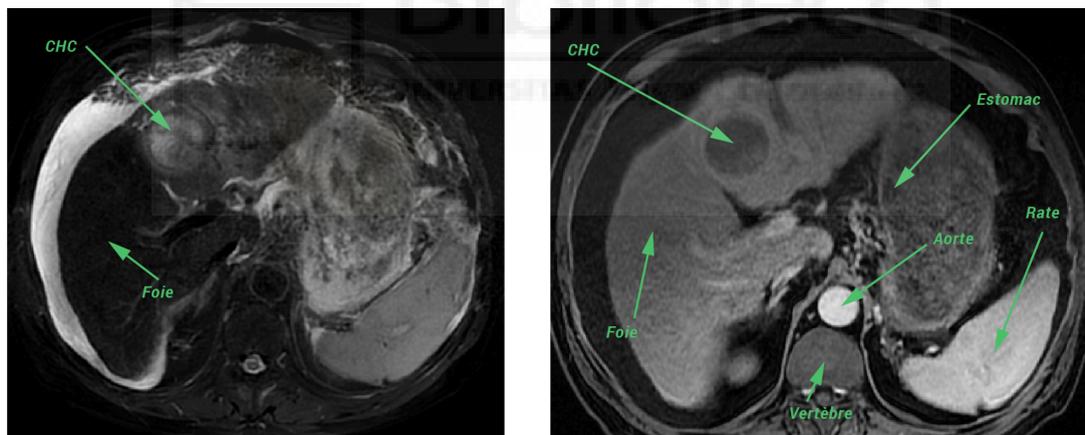


Figura 2. Resonancia magnética en corte axial mostrando un carcinoma hepatocelular (CHC) en el hígado (Foie).

3.2 Síntomas de CHC

En sus etapas iniciales, el CHC suele ser asintomático y los signos clínicos aparecen principalmente en fases avanzadas. Los síntomas varían según la localización y tamaño del tumor, siendo comunes el dolor en la parte superior del abdomen, la hepatomegalia (aumento del tamaño del hígado), náuseas, vómitos y saciedad precoz.

La afectación hepática puede alterar el metabolismo biliar, originando heces de color blanco. También pueden presentarse sensación de presión en el lado izquierdo del abdomen, ascitis, prurito e ictericia. Entre los síntomas sistémicos más comunes destacan el cansancio, la anorexia, la pérdida de peso involuntaria y, en ocasiones, fiebre sin causa aparente. Estos síntomas, en conjunto, reflejan tanto la progresión tumoral como la alteración funcional hepática característica del CHC.

3.3 Epidemiología

El CHC es el cáncer primario de hígado más común, representando entre el 80 % y 90 % de los casos de cáncer originados en este órgano. Su distribución geográfica es desigual, con:

- Alta incidencia en el sudeste asiático y África subsahariana.
- Incidencia intermedia en el norte de Brasil y países mediterráneos.
- Baja incidencia en Australia, Norteamérica y el norte de Europa.

La aparición del CHC varía según la región geográfica. En zonas de baja prevalencia, suele diagnosticarse hacia los 60 años, con una proporción de 3:1 entre hombres y mujeres (1). En áreas de alto riesgo, se presenta en la edad adulta con una proporción hombre:mujer de 7:1 (1). En general, la incidencia aumenta con la edad avanzada

El CHC es la sexta neoplasia más común en el mundo y es la tercera causa principal de mortalidad oncológica. En 2020 se estimaron alrededor de 905.700 nuevos casos de cáncer hepático, representando más del 5 % de todos los cánceres, y se registraron 830.200 muertes relacionadas con esta enfermedad (2).

Según un estudio del Journal of Hepatology, realizado por la agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) y centros colaboradores, se prevé un aumento superior al 55 % en los nuevos casos y las muertes por cáncer de hígado para 2040 (3). Este crecimiento se relaciona con factores modificables como las infecciones crónicas por VHB y VHC, la obesidad, la diabetes tipo 2, el consumo de alcohol y el tabaquismo. En cuanto

a la distribución regional, la IARC estima tasas de incidencia de 6,8 por 100.000 habitantes en el sur de Europa, 5,3 en Europa occidental y 6,6 en Norteamérica (4).

En España, según el resultado del informe Cifras del cáncer en España 2024 de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), se registraron 6.856 nuevos casos de cáncer de hígado, con 5.334 casos en hombres y 1.522 en mujeres. Debido a la alta mortalidad que caracteriza a esta neoplasia, el número de personas que sobreviven tras el diagnóstico es reducido, por ello, su prevalencia a cinco años es relativamente baja (10.346 pacientes en 2020). Es importante señalar que esta prevalencia puede sufrir cambios en el futuro, en función de los avances terapéuticos que mejoren la supervivencia de los pacientes afectados.

3.4 Causas

Las causas de la CHC son variadas y numerosas, entre ellas:

a) Enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA)

La acumulación anormal de grasa en el hígado, frecuente en personas con sobrepeso, constituye una enfermedad con alta prevalencia mundial (25%) y riesgo de progresión a formas graves como la esteatohepatitis no alcohólica, la cirrosis o el CHC.

b) Abuso de alcohol

Dos metaanálisis (5, 6) de cohortes confirman que el alcohol es la principal causa de CHC. El primero de ellos (5), con 19 estudios, muestra un aumento del 16% en el riesgo por cada aumento en la cantidad de alcohol ingerida, el segundo metaanálisis (6), indica que dejar de consumir alcohol reduce el riesgo de desarrollar CHC en un 6-7% anual.

c) Virus de la hepatitis B (VHB)

El VHB se transmite por fluidos corporales y aumenta significativamente el riesgo de CHC. Diversas investigaciones (7-9) han evidenciado que la infección crónica por este virus se asocia a un incremento significativo del riesgo de

desarrollar CHC. Además, estudios retrospectivos (10-12) muestran que el tratamiento con antivirales utilizados para la infección crónica por VHB, puede reducir dicho riesgo en un 30 % en pacientes con cirrosis y hasta en un 80 % en aquellos sin cirrosis.

d) Virus de la hepatitis C (VHC)

El VHC se transmite por vía sanguínea. Es probable que la transmisión de la infección se produzca por el uso de agujas compartidas, así como por contacto sexual. En ciertos casos, la infección por el VHC puede llevar al desarrollo de cirrosis y con el tiempo, evolucionar hacia un CHC. De hecho, el VHC se considera actualmente la principal causa de cáncer hepático en Europa, Japón y Norteamérica.

e) Cirrosis

En la cirrosis, el tejido hepático sano se reemplaza por tejido cicatricial, lo que aumenta considerablemente el riesgo de CHC. Sus causas principales son el alcoholismo crónico y las infecciones hepáticas, siendo la cirrosis por VHC la que presenta mayor riesgo de cáncer hepático en comparación con la causada por VHB o alcohol.

3.5 Diagnóstico

El diagnóstico del CHC combina técnicas de imagen, biomarcadores y estudios histológicos. Su detección precoz mejora el acceso a tratamientos y el pronóstico del paciente. A continuación, se presentan las pruebas y procedimientos que se pueden utilizar.

- **Historia clínica y exploración física:**

La historia clínica debe considerar factores de riesgo, antecedentes médicos y hábitos del paciente. Se llevará a cabo un examen físico para identificar signos clínicos sugestivos de enfermedad hepática.

- **Pruebas del funcionamiento hepático:**

Las pruebas de función hepática evalúan enzimas, bilirrubina, albúmina y tiempo de protrombina, permitiendo detectar daño, inflamación o disfunción hepática. La alfa-fetoproteína (AFP) actúa como marcador tumoral, y sus niveles elevados pueden sugerir la presencia de CHC.

- **Tomografía axial computarizada (TAC):**

La TAC permite obtener imágenes detalladas del hígado, facilitando la detección, caracterización y extensión de lesiones hepáticas, así como la planificación del tratamiento.

- **Imágenes por resonancia magnética (IRM):**

Mediante un potente imán, ordenador, ondas de radiofrecuencia, la IRM ofrece imágenes precisas del hígado y estructuras adyacentes, útil para evaluar lesiones, diferenciar entre tumores benignos y malignos, y determinar la extensión del CHC.

- **Ecografía hepática:**

La ecografía hepática es una técnica inocua que permite visualizar el hígado mediante ultrasonidos. En pacientes con cirrosis, la detección de nódulos mayores de 10 mm puede sugerir la presencia de CHC, por lo que se recomiendan pruebas complementarias como la IRM o la TAC para una mejor caracterización.

- **Tomografía por emisión de positrones (TEP):**

La TEP detecta células tumorales activas mediante glucosa marcada radiactivamente. Permite localizar tumores y evaluar la función de órganos y tejidos, siendo útil en la caracterización del CHC.

- **Biopsia:**

La biopsia consiste en la extracción de tejido hepático para su análisis histológico y confirmación del diagnóstico de CHC. Puede realizarse mediante

aguja guiada por imagen, laparoscopia (un tubo delgado con luz y cámara) o durante una cirugía. Aunque no siempre es necesaria, se indica cuando el patrón vascular de la lesión es atípico.

Según el algoritmo diagnóstico (**Figura 3**), los nódulos menores de 1 cm requieren seguimiento ecográfico cada tres meses. Si el nódulo supera 1 cm, se debe realizar una TAC o IRM. Un patrón vascular típico de CHC en cualquiera de estas pruebas confirma el diagnóstico. Si el patrón es atípico, se indica una segunda prueba, si persiste la duda, se recurre a biopsia para confirmar la lesión.

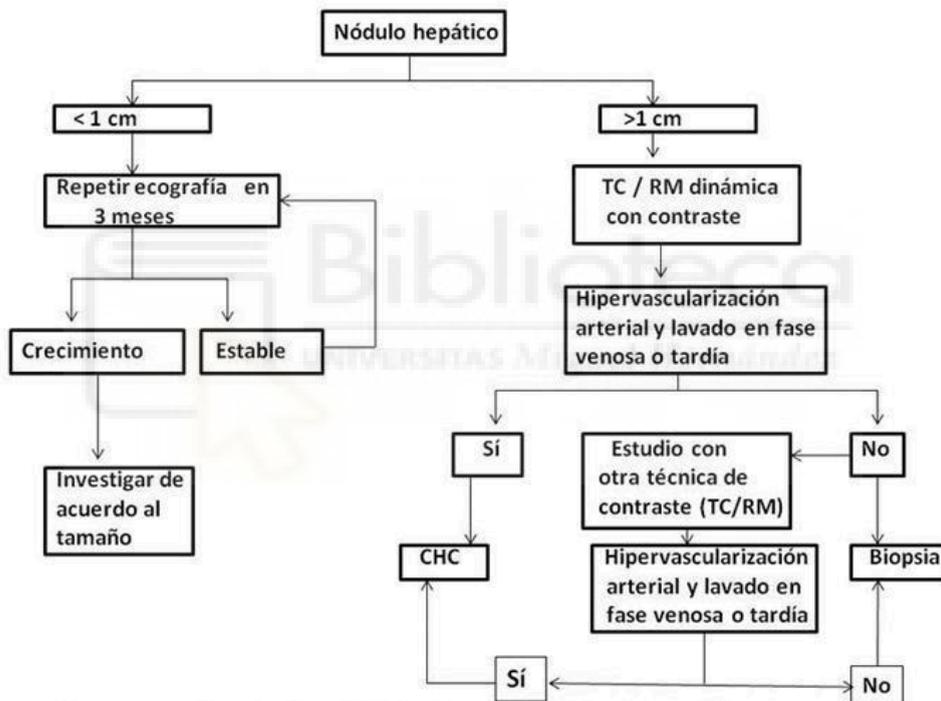


Figura 3: Algoritmo para el diagnóstico de carcinoma hepatocelular (13).

3.6 Evaluación pronóstica

Tras el diagnóstico de CHC, es fundamental evaluar la extensión tumoral y el grado de disfunción hepática, ya que ambos determinan el tratamiento y el pronóstico. Hay varias escalas y clasificaciones diseñadas para medir el grado de disfunción hepática, entre ellas se encuentran:

a) Clasificación Child-Pugh

La clasificación de Child-Pugh se basa en cinco parámetros clínicos para valorar el estado del hígado. Cada uno se puntúa del 1 al 3, donde 3 representa el grado más severo de daño hepático (**Tabla 1**).

Medición	1 punto	2 puntos	3 puntos	unidades
Bilirrubina (total)	< 34 (< 2)	34-50 (2-3)	> 50 (> 3)	μmol/l (mg/dl)
Albúmina sérica	> 3.5	2.8-3.5	< 2.8	g/dl
INR / Tiempo de protrombina	< 1.7 / > 50	1.71-2.20 / 30 – 50	> 2.20 / < 30	sin unidades / %
Ascitis	Ausente	Moderada	Tensa	sin unidad
Encefalopatía hepática	Ausente	Grado I-II (Moderada)	Grado III-IV (Grave)	sin unidad

Tabla 1. Clasificación de Child-Pugh. INR: cociente internacional normalizado

Según la escala de Child-Pugh (**Tabla 2**), el daño hepático crónico, como el causado por cirrosis o CHC, se clasifica en grados A, B o C, en función de la suma de los puntos obtenidos en cinco criterios clínicos (**Tabla 1**). Esta clasificación predice el pronóstico: la supervivencia disminuye a medida que la clase avanza.

Puntos	Clase	Supervivencia al cabo de 1 año	Supervivencia al cabo de 2 años
5-6	A	100%	85%
7-9	B	81%	57%
10-15	C	45%	35%

Tabla 2. interpretación de la puntuación de Child-Pugh

b) Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC)

El sistema más comúnmente utilizado para establecer el estadio del cáncer de hígado combina criterios de la clasificación de Okuda, el estado funcional del paciente según la OMS y la evaluación de la función hepática. Divide la enfermedad en cuatro estadios (**Tabla 3**) y permite orientar objetivamente el tratamiento.

Estadio	PST	Estadio tumoral	Estadio Okuda	Función hepática
Estadio A: CHC inicial				
A1	0	Único	I	Sin hipertensión portal Bilirrubina normal
A2	0	Único	I	Hipertensión portal Bilirrubina normal
A3	0	Único	I	Hipertensión portal Bilirrubina anormal
A4	0	3 tumores < 3cm	I -II	Child-Pugh A-B
Estadio B: CHC intermedio	0	Multinodular	I -II	Child-Pugh A-B
Estadio C: CHC avanzado	1-2*	Invasión vascular Enfermedad extrahepática*	I -II	Child-Pugh A-B
Estadio D: CHC terminal	3-4**	Cualquier	III**	Child-Pugh C**

Estadio A y B: se requieren todos los criterios.

Estadio C: al menos un criterio. *PST1-2 o invasión vascular/ enfermedad.

Estadio D: al menos un criterio. **PST 3-4 o estadio Okuda III/Child-Pugh C.

Tabla 3. Clasificación Pronóstica del CHC según el Sistema BCLC (14).

Como se ha mencionado anteriormente, el CHC es una neoplasia hepática primaria frecuente y de elevada mortalidad que representa un reto clínico significativo a nivel mundial. En los últimos años, se han producido importantes avances terapéuticos que han permitido optimizar el pronóstico clínico y la calidad de vida de los pacientes con CHC avanzado, destacando

especialmente las estrategias sistémicas. Esta revisión se centra en analizar las opciones innovadoras disponibles y resalta la necesidad de investigaciones continuas que guíen la práctica clínica y optimicen el manejo del CHC.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

- Estudiar la efectividad y seguridad de los principales tratamientos sistémicos empleados en CHC avanzado.

4.2 Objetivos específicos

- Evaluar la efectividad y seguridad de los inhibidores de multiquinasa (TKI) en el tratamiento del CHC avanzado.
- Evaluar la efectividad y seguridad de **ramucirumab** en pacientes con CHC avanzado con niveles altos de AFP.
- Beneficios de los inhibidores de puntos de control inmunológico en CHC avanzado.
- Resultados de combinar inmunoterapia con antiangiogénicos (VEGF/VEGFR) o TKI.
- La eficacia de combinar inmunoterapia con TKI en el tratamiento de CHC avanzado.
- El impacto clínico de la inmunoterapia dual.
- Identificación de efectos adversos (EA) según diferentes estrategias terapéuticas.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

En este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica sobre la efectividad de los tratamientos sistémicos utilizados en la terapia para el CHC avanzado. Se consideraron cuatro indicadores para analizar los resultados. El

primero fue la SG, que evalúa el período de vida de un paciente a partir de su inclusión en el estudio, sin tener en cuenta la causa del fallecimiento. En segundo lugar, la SLP mide el tiempo desde que comienza el tratamiento hasta que la enfermedad empeora o el paciente muere. Tercero, la tasa de respuesta objetiva (TRO), que muestra qué porcentaje de pacientes tuvo una mejora clara (ya sea total o parcial) con el tratamiento. Finalmente, la tasa de control de la enfermedad (TCE) abarca a todos los pacientes cuya condición no mostró deterioro, ya sea porque experimentaron una mejoría o porque la enfermedad permaneció sin cambios. Se efectuó una búsqueda en las principales bases de datos biomédicas, como es el caso de Medline vía PubMed, Embase y Scopus. Además, se consultaron otras fuentes complementarias y plataformas de carácter científico y regulador: Vademecum, BotPlus, AEMPS, FDA y la SEOM, con el fin de obtener información actualizada sobre fichas técnicas, guías clínicas y aprobaciones regulatorias. Las palabras clave de nuestra búsqueda fueron establecidas en español siguiendo el modelo PIR (Población, Intervención y Resultados), que se adaptó específicamente al contexto de nuestro estudio. Estos términos se trasladaron al idioma inglés usando los Descriptores en Ciencias de la Salud DeCS (**Tabla 4**). Desde allí se llevó a cabo una búsqueda sistemática en las diferentes bases de datos con términos de los Medical Subject Headings (MeSH), para una mayor precisión. Se emplearon los operadores booleanos “AND” y “OR” para combinar los términos clave en la estrategia de búsqueda.

PIR	Palabra clave	DeCS
Población	carcinoma hepatocelular	Carcinoma, Hepatocellular
Intervención	Proteínas Tirosina quinasas	Protein-Tyrosine Kinases
	inmunoterapia	Immunotherapy
	Factores de Crecimiento Endotelial Vascolar	Vascular Endothelial Growth Factors
Resultado	Efectividad	Treatment Outcome

Tabla 4. Términos empleados en la búsqueda estructurada y su equivalencia en DeCS

5.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión:

- Artículos de acceso abierto (gratuito), completos o a través del acceso personalizado UMH, realizados exclusivamente en humanos
- Pacientes adultos (mayores de 18 años) con diagnóstico confirmado de CHC.
- Pacientes en estadios BCLC- A, BCLC-B o BCLC-C.
- Pacientes con Función hepática conservada (Child-Pugh A) o con Child-Pugh B.
- Artículos publicados entre 2018 y 2025.
- Artículos que reportan EA de grado 3 o superior.

Criterios de exclusión:

- Estudios con menos de 100 pacientes para evitar inferencias poco fiables derivadas de muestras reducidas y reducir el riesgo de sesgos asociados a muestras pequeñas.
- Artículos en idiomas distintos al inglés.
- Artículos que no se relacionaban directamente con el CHC.

6. Resultados

La búsqueda se realizó en el buscador PubMed y las bases de datos Embase y Scopus, aplicando los filtros definidos en el protocolo. El proceso se desarrolló del modo que se detalla a continuación:

- En PubMed se recuperaron 471 artículos. Tras aplicar los filtros definidos (2018–2025, English, Adult: 19+ years, abstract y free full text), quedaron 54. Luego de excluir estudios no pertinentes, se incluyeron 13 artículos en la revisión.
- En Embase se identificaron 125 artículos, que se redujeron a 19 tras aplicar los mismos filtros utilizados en PubMed. Tras excluir duplicados y evaluar su relevancia, se incluyeron 4 estudios. En Scopus se

recuperaron 3.718 artículos, aplicando los filtros y eliminando duplicados con PubMed y Embase, se incorporaron 3 estudios más.

En total, la revisión se basó en 20 estudios: 13 de PubMed y 7 de Embase y Scopus, todos cumpliendo los criterios de inclusión. La **Figura 4** (diagrama PRISMA) resume el proceso de selección.

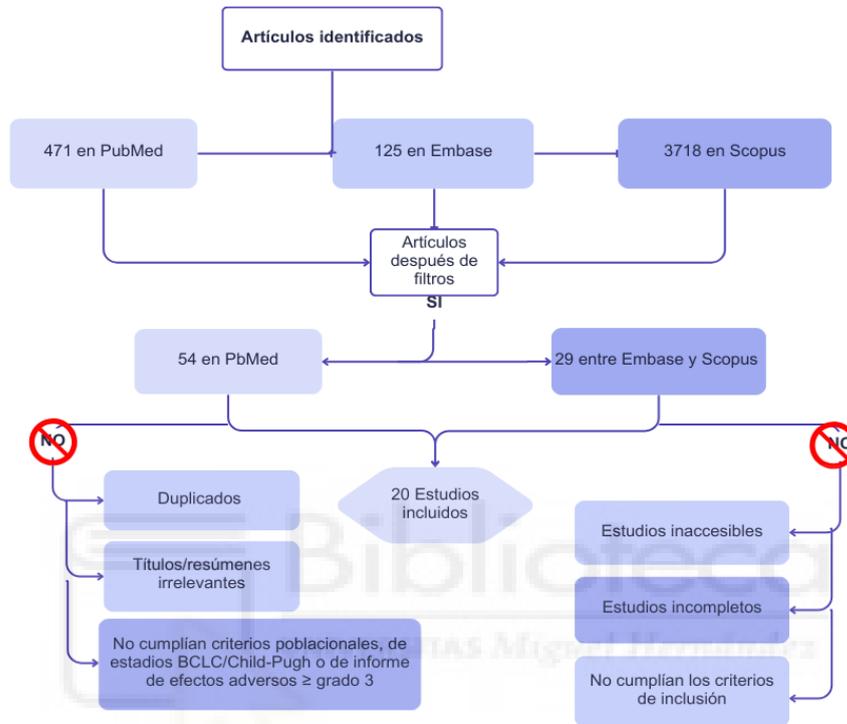


Figura 4. Diagrama PRISMA de la estrategia de búsqueda y selección de estudios.

6.1 Inhibidores de la tirosina quinasa (TKI)

Los TKI son fundamentales en el tratamiento del CHC, ya que regulan vías implicadas en el crecimiento celular, la angiogénesis y la progresión tumoral. Actúan bloqueando receptores clave como PDGF, FGF y VEGF que es una proteína esencial en la formación y desarrollo de vasos sanguíneos tumorales, interfiriendo en los procesos de neovascularización y diseminación del tumor.

En este contexto, **sorafenib**, un inhibidor multiquinasa con efectos antiproliferativos y antiangiogénicos, fue el primer tratamiento sistémico aprobado para el CHC avanzado. La FDA lo aprobó en 2007 tras los resultados

del ensayo clínico fase III **SHARP** (15), un estudio controlado con placebo y doble ciego, que incluyó a 602 pacientes con CHC avanzado. Los resultados mostraron que **sorafenib** aumentó la mediana de SG en 2,8 meses en comparación con el placebo (10,7 vs. 7,9 meses; $p < 0,001$), lo que supuso una reducción del 31 % en el riesgo de muerte.

Otro ensayo clínico (15) aleatorizado y multicéntrico realizado en la región de Asia-Pacífico confirmó de forma similar estos resultados con una mejora en la SG de 2. 3 meses ($p = 0.014$). Asimismo, el estudio multicéntrico prospectivo denominado **GIDEON** (15) ha reforzado la confianza en la seguridad de **sorafenib** en la práctica clínica real, demostrando que **sorafenib** es un tratamiento estándar de primera línea para el CHC avanzado.

Los EA más comunes con **sorafenib** fueron erupción cutánea, síndrome mano-pie y elevación de AST. A pesar de los avances, su eficacia es limitada, con menos del 50 % de los pacientes logrando estabilización o reducción tumoral. Esto resalta la necesidad de seguir investigando nuevos TKI o combinaciones terapéuticas más efectivas.

Ante esta necesidad, **lenvatinib** ha emergido como una alternativa prometedora. Es un inhibidor de receptores tirosina-quinasa (RTK) que bloquea selectivamente VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3, así como otros RTK implicados en la oncogénesis, ofreciendo un enfoque terapéutico integral para el CHC.

En 2018 se publicó el ensayo **REFLECT** (16, 17), un estudio fase III que comparó **lenvatinib** con **sorafenib** en CHC avanzado. **Lenvatinib** mostró una SG no inferior (13,6 vs. 12,3 meses, HR = 0,92; IC 95 %: 0,79–1,06) y mejoró significativamente la TRO y la SLP, con mayores beneficios en pacientes con CHC asociado al VHB.

Asimismo, un estudio de **cohortes** (18) comparó dos grupos: el primero, denominado "Era SOR", incluyó a 230 pacientes, de los cuales el 97,4% recibió tratamiento con **sorafenib**, el 0,4% con **nivolumab** y el 2,2 % restante con otros tratamientos. El segundo grupo, conocido como "Era post-SOR", estuvo conformado por 142 pacientes, donde el 23,3% fue tratado con **sorafenib**, el

50.7% con **lenvatinib**, el 22.5% con la combinación de **atezolizumab y bevacizumab**, el 1.4% con la combinación de **durvalumab y tremelimumab**, el 0.7% con **durvalumab** y el 1.4% con otros tratamientos. La mediana de SG fue de 9,8 meses con **sorafenib** (IC 95 %: 8,4–11,8) frente a 12,3 meses con **lenvatinib** (IC 95 %: 9,8–19,2). La SLP también fue superior con **lenvatinib**: 5,9 meses (IC 95 %: 5,0–8,4) frente a 3,8 meses con **sorafenib** (IC 95 %: 3,2–4,6), indicando una mayor eficacia para retrasar la progresión tumoral.

En el grupo tratado con **lenvatinib**, los EA más frecuentes fueron proteinuria (30,0 %), elevación de AST (10,0 %) y hemorragia gastrointestinal (7,5 %). Su perfil de toxicidad, puede influir en la elección terapéutica según las comorbilidades y la tolerancia del paciente.

Lenvatinib ha demostrado ser una opción eficaz de primera línea para el CHC avanzado, especialmente en pacientes no candidatos a inmunoterapia. Sin embargo, debido a la variabilidad en la respuesta y las limitaciones de los tratamientos actuales, se requieren nuevas estrategias. En 2019, la FDA aprobó **cabozantinib** como terapia sistémica de segunda línea tras progresión o intolerancia a **sorafenib**. Este inhibidor de múltiples RTK actúa sobre receptores clave como VEGF y MET, implicados en la progresión tumoral. La aprobación se basó en el ensayo fase III **CELESTIAL** (19), un estudio aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo y doble ciego, con 707 pacientes, que mostró una mejora significativa en la SG de 2,2 meses frente al placebo ($p = 0,005$) (**Figura 5**), reduciendo en un 24 % el riesgo de muerte.

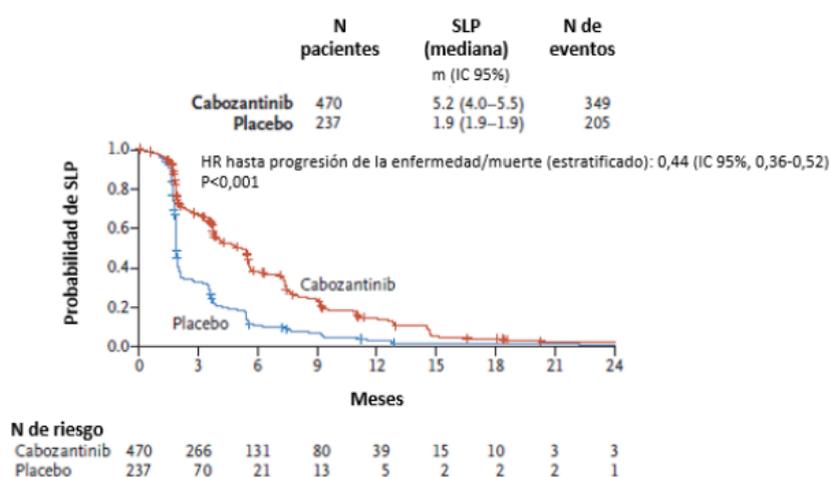


Figura 5. Probabilidad de SG. IC: intervalo de confianza. HR: hazard ratio. N: número.

Cabozantinib mostró una SLP significativamente superior frente al placebo (5,2 vs. 1,9 meses), lo que corresponde a una reducción del 56 % en el riesgo de progresión o muerte (**Figura 6**). Además, la TRO fue mayor con **cabozantinib** (4 % vs. 0,4 %; $p < 0,01$), mostrando una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

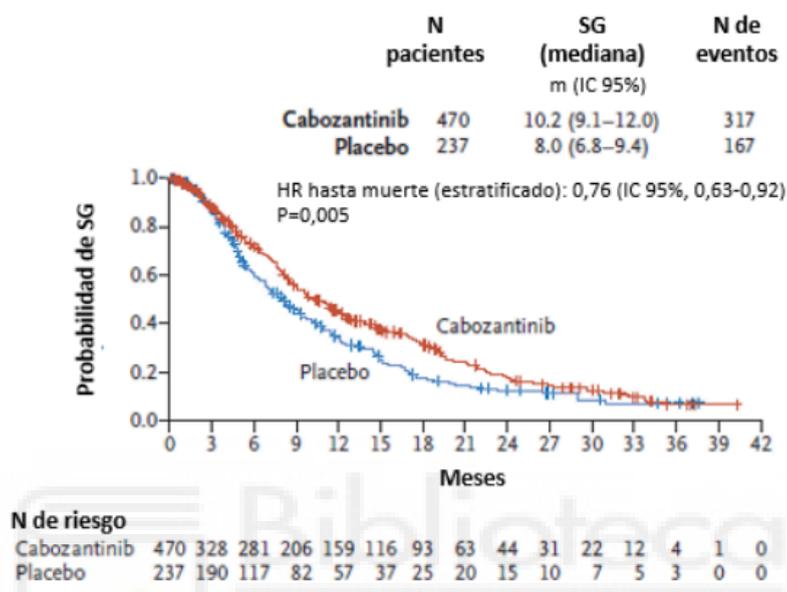


Figura 6. Probabilidad de SLP. IC: intervalo de confianza. HR: hazard ratio.

N: número.

Además, el 60 % de los pacientes tratados con **cabozantinib** logró mantener la enfermedad estable, frente al 33 % en el grupo placebo. También se observó una menor tasa de progresión tumoral, lo que refuerza su eficacia como tratamiento de segunda línea en el CHC avanzado.

El 68 % de los pacientes tratados con **cabozantinib** reportaron EA de grado 3 o 4, frente al 36 % del grupo placebo. Los más frecuentes fueron síndrome mano-pie (17 % vs. 0 % en el grupo placebo), hipertensión (16 % vs. 2 %), fatiga (10 % vs. 4 %), elevación de AST (12 % vs. 7 %) y diarrea (10 % vs. 2 %). Se registraron seis EA graves de grado 5 relacionados con **cabozantinib**, incluyendo insuficiencia hepática y eventos trombóticos. En el grupo placebo, también se reportó un caso de insuficiencia hepática de grado 5. Estos datos

subrayan la necesidad de valorar su perfil de seguridad y realizar una monitorización estrecha durante el tratamiento.

6.2 Anticuerpos como estrategia terapéutica en la inhibición del eje VEGF/VEGFR

Ramucirumab es un anticuerpo monoclonal humano que bloquea el receptor VEGFR-2, inhibiendo la angiogénesis tumoral. Fue evaluado en el ensayo fase III **REACH-2** (20) con diseño doble ciego y aleatorizado, incluyó a 197 pacientes en el grupo tratado y 95 con placebo. Mostró beneficio clínico en pacientes con AFP ≥ 400 ng/mL previamente tratados con **sorafenib**. La mediana de SG aumentó de 7,3 a 8,5 meses ($p = 0,0199$) y la SLP de 1,6 a 2,8 meses ($p < 0,0001$). Estos resultados respaldaron su aprobación por la FDA en 2019 para este subgrupo específico de pacientes.

Se registraron EA graves de grado 3, 4 y 5 en ambos grupos del estudio, con mayor incidencia en el grupo tratado con **ramucirumab**. Los EA más relevantes en este grupo fueron hipertensión (8 % grado 3), eventos tromboembólicos arteriales (1 % grado 4 y 1 % grado 5), y lesión o insuficiencia hepática (2 % grado 3 y 2 % grado 5). En el grupo placebo, los EA fueron menos frecuentes, destacando hemorragia (1 % grado 4), hipertensión (2 % grado 3) y diarrea (1 % grado 3). Complicaciones como encefalopatía hepática, perforación gastrointestinal y proteinuria se registraron solo en el grupo de ramucirumab, con una frecuencia igual o inferior al 2 %.

6.3 Inhibidores de Puntos de Control Inmunitario (Anti-PD-1 / Anti-PD-L1 / Anti-CTLA-4)

Los inhibidores de puntos de control inmunitario representan una estrategia avanzada en el tratamiento del CHC avanzado. Uno de los principales representantes de esta clase terapéutica es **nivolumab**, el primer anticuerpo monoclonal anti-PD-1 aprobado para este fin, bloquea la interacción de PD-1 con sus ligandos (PD-L1 y PD-L2), restaurando la función de los linfocitos T y la respuesta inmunitaria antitumoral. Fue aprobado por la FDA en 2017 tras el

estudio multicéntrico y abierto **CheckMate 040** (21), un ensayo fase I/II que incluyó pacientes con CHC, con o sin infección crónica por VHB o VHC y constó de una fase de aumento de la dosis (en la que se evalúa progresivamente la tolerabilidad del fármaco, con el objetivo de determinar la dosis máxima segura) y otra de expansión de la dosis (validación de dosis con evaluación preliminar de eficacia y confirmación de seguridad).

En el estudio **CheckMate 040** (21) se reclutaron 262 pacientes, divididos en dos grupos: uno sin tratamiento previo con **sorafenib** y otro con exposición previa a este fármaco. Durante la fase de aumento de dosis los pacientes recibieron **nivolumab** en dosis variables (0,1–10 mg/kg) cada dos semanas y luego una dosis fija de 3 mg/kg en la fase de expansión. La TRO fue del 20 % (IC 95 %: 12–30 %) en pacientes naïve y del 14 % (IC 95 %: 9–21 %) en los tratados previamente con **sorafenib**. La SG media fue de 26,6 meses (IC 95 %: 16,6–30,6) en el primer grupo y de 15,1 meses (IC 95 %: 13,0–18,2) en el segundo.

Posteriormente, la eficacia de **nivolumab** fue evaluada en otro estudio de fase III **CheckMate-459** (22), un ensayo aleatorizado y multicéntrico, evaluó la eficacia de **nivolumab** (n = 371) frente a **sorafenib** (n = 372) en un total de 743 pacientes con CHC avanzado y función hepática preservada (Child-Pugh A). Aunque la mediana de SG fue mayor con **nivolumab** (16,4 vs. 14,7 meses; HR = 0,85; $p = 0,075$), no se alcanzó la significación estadística según el umbral predefinido ($p = 0,0419$). No obstante, **nivolumab** mostró un perfil de seguridad más favorable: el 22 % presentó EA de grado ≥ 3 frente al 49 % con **sorafenib**. Los EA más frecuentes con **sorafenib** fueron síndrome mano-pie (14 % vs. <1 %), hipertensión (7 % vs. 0 %) y aumento de AST (6 % vs. 4 %).

Tras no alcanzar significación estadística en el análisis primario de SG en el estudio **CheckMate-459** (22), la FDA retiró en 2021 la aprobación de **nivolumab** como monoterapia para el CHC avanzado. Sin embargo, estos resultados impulsaron el desarrollo de nuevas alternativas inmunoterapéuticas, como **pembrolizumab**, un anticuerpo anti-PD-1 aprobado en 2018 como tratamiento de segunda línea para pacientes que no toleran o han progresado con **sorafenib**. Su aprobación se basó en el estudio fase III **KEYNOTE-240**

(23), realizado en 119 centros de 27 países. Aunque no alcanzó el umbral de significación estadística predefinido, **pembrolizumab** mostró una mediana de SG de 13,9 meses frente a 10,6 meses con placebo, y una SLP de 3,0 frente a 2,8 meses, sugiriendo una tendencia favorable en ciertos perfiles de pacientes.

En cuanto a los EA de grado ≥ 3 , el más frecuente con **pembrolizumab** fue el aumento de AST, presente en el 13,3 % frente al 7,5 % con placebo. También se observaron elevaciones de bilirrubina (7,5 % vs. 5,2 %) y ALT (6,1 % vs. 3,0 %). En el grupo placebo destacaron la anemia (9,0 % vs. 3,9 %) y la diarrea (2,2 % vs. 1,4 %). Estos resultados indican que **pembrolizumab** presenta más toxicidad hepática, pero un perfil hematológico y gastrointestinal más favorable, con un perfil de seguridad globalmente manejable.

Complementando esta evidencia, el estudio **KEYNOTE-394** (24), realizado en población asiática, confirmó la eficacia de **pembrolizumab** en un contexto geográfico distinto. Mostró una mejora significativa en la SG (14,6 vs. 13 meses; $p = 0,018$) y una SLP ligeramente superior (2,6 vs. 2,3 meses). **Pembrolizumab** también demostró actividad antitumoral en pacientes previamente tratados con **sorafenib**, incluidos aquellos con intolerancia, ampliando su aplicabilidad clínica. Aunque no alcanzó significación estadística en todos los estudios para los objetivos primarios, sus beneficios en subgrupos específicos y su tolerabilidad respaldan su inclusión como opción en segunda línea para el CHC avanzado. La selección de pacientes y el uso de biomarcadores podrían ser clave para optimizar su eficacia.

6.4 Terapias Combinadas de Inmunoterapia, Antiangiogénicos y TKI

La administración conjunta de **nivolumab** y **ipilimumab**, que actúan sobre los puntos de control inmunitarios PD-1 y CTLA-4, respectivamente, representa una estrategia terapéutica prometedora en el tratamiento del CHC avanzado. **Ipilimumab**, un anticuerpo monoclonal dirigido contra CTLA-4, potencia la respuesta inmunitaria antitumoral al bloquear señales inhibitorias en los

linfocitos T, promoviendo la activación de células T efectoras y reduciendo las células T reguladoras en el microambiente tumoral. Esta combinación fue evaluada en el estudio clínico fase I/II **CheckMate-040** (25), que incluyó a 148 pacientes con CHC avanzado previamente tratados con **sorafenib**.

- Grupo A: recibió **nivolumab** a baja dosis (1 mg/kg) e **ipilimumab** a dosis alta (3 mg/kg) cada tres semanas, seguido de tratamiento continuo con **nivolumab** 240 mg en monoterapia.
- Grupo B: recibió una dosis más alta de **nivolumab** (3 mg/kg) y una dosis baja de **ipilimumab** (1 mg/kg), con la misma frecuencia y esquema de mantenimiento que el grupo A.
- Grupo C: recibió **nivolumab** (3 mg/kg) e **ipilimumab** (1 mg/kg) cada seis semanas, representando un régimen de combinación menos intensivo y de administración prolongada

La TRO fue del 34 %, 27 % y 29 % en los grupos A, B y C, respectivamente. La mediana de SG fue más prolongada en el grupo A, con 22,2 meses, frente a 12,5 y 12,7 meses en los grupos B y C. Las tasas de SG a 36 meses fueron del 42 %, 26 % y 30 %, respectivamente; y a 60 meses, del 29 %, 19 % y 21 %. En todos los grupos se observaron respuestas profundas y reducción sostenida de la carga tumoral, independientemente de la etiología del CHC. Estos resultados indican que la combinación de **nivolumab** e **ipilimumab** puede ofrecer beneficios clínicos significativos y duraderos en pacientes con CHC avanzado.

En cuanto al perfil de seguridad, los EA asociados al tratamiento de grado 3 o 4 fueron más frecuentes en el grupo A (55 %), en comparación con el 31 % en el grupo B y el 35 % en el grupo C. Además, se notificó un fallecimiento vinculado al tratamiento en el grupo A, atribuido a una neumonitis de grado 5.

Desde 2020, el tratamiento con **nivolumab** e **ipilimumab** está aprobado como opción de segunda línea en el CHC avanzado, especialmente en pacientes tratados previamente con TKI o inmunoterapia.

El desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas ha dado lugar a la combinación de **atezolizumab** con **bevacizumab**. Esta alternativa representa una mejora destacada dentro de las terapias de primera línea para el CHC avanzado.

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea PD-L1, restaurando la respuesta inmunitaria antitumoral sin inducir citotoxicidad ni alterar la señalización PD-L2/PD-1. **Bevacizumab**, por su parte, se dirige al VEGF, inhibiendo su unión con los receptores VEGFR-1 y VEGFR-2, lo que reduce la vascularización tumoral, normaliza los vasos residuales y limita la progresión del tumor.

En 2020, la FDA aprobó la combinación de **atezolizumab** y **bevacizumab** como tratamiento de primera línea para el CHC avanzado, basándose en los resultados del ensayo fase III **IMbrave150** (26). Este estudio incluyó a 501 pacientes de 17 países con características de alto riesgo, como invasión macrovascular de las principales venas portales, invasión de las vías biliares. Comparó la combinación con **sorafenib** en monoterapia. La combinación mostró una mejora significativa en la SG (HR = 0,58; $p < 0,001$), con una tasa de supervivencia a 12 meses del 67,2 % frente al 54,6 % con sorafenib ($p < 0,001$). La mediana de SLP también fue superior con **atezolizumab** más **bevacizumab** (6,9 vs. 4,3 meses; $p < 0,001$), confirmando su beneficio clínico frente al tratamiento estándar.

Complementando esta evidencia, un análisis **retrospectivo multicéntrico** (27), realizado en 18 hospitales europeos, comparó la eficacia y seguridad de **atezolizumab** más **bevacizumab** (**AZ/BV**) frente a **lenvatinib** (**LEN**) en 412 pacientes con CHC avanzado (**AZ/BV**: $n = 207$; **LEN**: $n = 205$). La SG fue comparable entre ambos grupos (13,0 meses para **AZ/BV** vs. 12,5 meses con **lenvatinib**). Sin embargo, la combinación **AZ/BV** mostró una ventaja significativa en la SLP (6,6 vs. 5,8 meses), con una reducción del 27 % en el riesgo de progresión (HR: 0,73; IC 95 %: 0,58–0,90; $p = 0,004$) (**Figura 7**). Además, **AZ/BV** ofreció beneficios destacados en subgrupos como pacientes con etiología vírica, sin diseminación extrahepática, con invasión de la vena

porta o niveles elevados de AFP, consolidando su valor clínico en perfiles específicos.

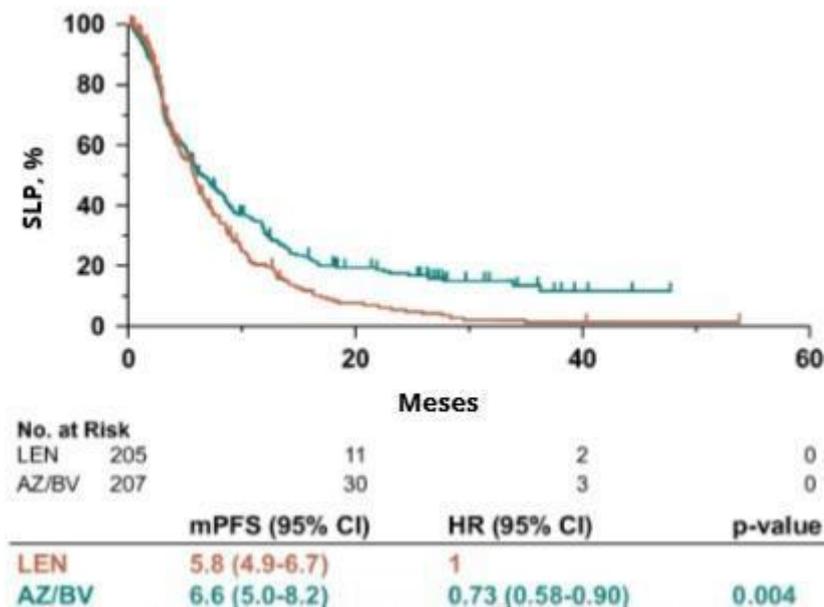


Figura 7. Análisis de la SLP en primera línea entre pacientes que recibieron LEN y la combinación AZ/BV.

En el análisis comparativo, los pacientes tratados con **atezolizumab más bevacizumab (AZ/BV)** presentaron una mayor incidencia de EA de grado ≥ 3 en comparación con **lenvatinib (LEN)** (71,0 % vs. 58,5 %; $p = 0,008$). Las complicaciones hemorrágicas fueron significativamente más frecuentes en el grupo **AZ/BV** (17,9 % vs. 2,9 %; $p < 0,0001$), incluyendo hemorragias gastrointestinales no varicosas (5,3 % vs. 1,0 %; $p = 0,02$) y eventos hemorrágicos no gastrointestinales (8,7 % vs. 1,0 %; $p = 0,0003$). Además, el 16,4 % de los pacientes en el grupo **AZ/BV** desarrollaron EA inmunomediados de grado ≥ 3 . Por otro lado, **LEN** mostró mayor frecuencia de EA típicos de los TKI, como síndrome mano-pie (3,4 % vs. 0,5 %; $p = 0,04$), diarrea (4,9 % vs. 1,0 %; $p = 0,02$) y fatiga o deterioro del estado general (10,2 % vs. 3,4 %; $p = 0,006$).

Estos resultados presentan un perfil de toxicidad diferente entre los dos tratamientos, **AZ/BV** está más relacionado con problemas inmunomediados y hemorragias y **LEN** tuvo una mayor tasa de toxicidades típicas de los TKI, lo

que tiene un gran impacto sobre qué terapia elegir en función del perfil clínico de cada paciente.

Tras los avances obtenidos con la combinación de **atezolizumab** y **bevacizumab** en el tratamiento del CHC avanzado, se han investigado nuevas combinaciones inmunológicas. En este contexto, el estudio fase III **ORIENT-32** (28), multicéntrico, aleatorizado y abierto, incluyó a 571 pacientes en 50 centros clínicos de China. Evaluó la combinación de **sintilimab**, un anticuerpo monoclonal anti-PD-1, con **IBI-305**, un biosimilar de bevacizumab que actúa como antiangiogénico bloqueando la vía del VEGF, frente a **sorafenib**. La mediana de SLP fue de 4,6 meses (IC 95 %: 4,1–5,7) con **sintilimab más IBI-305**, frente a 2,8 meses (IC 95 %: 2,7–3,2) con **sorafenib**, con un HR de 0,56 (IC 95 %: 0,46–0,70; $p < 0,0001$), lo que refleja una reducción del 44 % en el riesgo de progresión o muerte. Estos resultados llevaron a su aprobación por la NMPA como tratamiento de primera línea para el CHC avanzado, particularmente en aquellos con enfermedad irreseccable relacionada con el VHB y sin tratamiento sistémico previo.

En el grupo tratado con **sintilimab + IBI-305**, el 56 % de los pacientes presentó EA de grado ≥ 3 , frente al 48 % en el grupo con **sorafenib**. Los EA más frecuentes (≥ 5 %) asociados a la combinación fueron hipertensión (15 % vs. 6 %), trombocitopenia (8 % vs. 3 %), proteinuria (5 % vs. 2 %), elevación de GGT (5 % vs. 2 %) y aumento de AST (2 % vs. 5 %). No se registró síndrome mano-pie en el grupo experimental, a diferencia del 12 % observado con sorafenib, lo que sugiere un perfil de toxicidad distinto y, en algunos aspectos, más tolerable. Estos hallazgos respaldan la eficacia clínica de **sintilimab + IBI-305** y su aprobación como tratamiento de primera línea para el CHC avanzado en China.

En el marco de la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas de primera línea para el CHC, se ha explorado el uso de **cabozantinib**, un inhibidor multiquinasa, con **atezolizumab**, un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1. Esta estrategia busca potenciar la inmunoterapia mediante la inhibición simultánea de múltiples vías implicadas en la progresión tumoral y la evasión inmunitaria.

Cabozantinib es un inhibidor multiquinasa que actúa sobre RTK implicados en la proliferación tumoral, angiogénesis, progresión metastásica y farmacorresistencia. En 2022 se publicaron los resultados del estudio fase III **COSMIC-312** (29), multicéntrico, aleatorizado y abierto, que evaluó la combinación de **cabozantinib con atezolizumab** frente a **sorafenib** como tratamiento de primera línea para el CHC avanzado. El ensayo incluyó a 837 pacientes en 178 centros de 32 países. La combinación mostró una mejora significativa en la SLP, con una mediana de 6,8 meses frente a 4,2 meses con **sorafenib** ($p = 0,0012$). También se observó una mayor TRO (11 % vs. 4 %) y una TCE (78 % vs. 65 %) en el grupo tratado con la combinación.

En cuanto a la seguridad, el 76 % de los sujetos del grupo que recibió la combinación **cabozantinib/atezolizumab** reportaron EA de grado 3 o superior, principalmente hipertensión, aumento de la AST y Síndrome mano-pie. En el grupo de **sorafenib**, casi 6 de cada 10 pacientes que tomaron **sorafenib** experimentaron EA graves, y los más comunes fueron el síndrome mano-pie y la hipertensión. Aunque se observaron mejoras en la SLP y en las tasas de respuesta, no se detectó una diferencia significativa en la SG, que sigue siendo un aspecto clave. Esto resalta la necesidad de seguir investigando más para entender su verdadero impacto a largo plazo.

Dentro de las estrategias combinadas que integran inmunoterapia y terapias dirigidas, la asociación de **pembrolizumab**, anticuerpo monoclonal anti-PD-1, con **lenvatinib**, inhibidor de tirosina quinasa, ha generado interés clínico por su efecto sinérgico en el tratamiento del CHC avanzado. Esta combinación actúa sobre el microambiente tumoral inmunosupresor, las vías de angiogénesis y proliferación tumoral. Para evaluar su seguridad y eficacia, se llevó a cabo el ensayo clínico abierto de fase Ib **KEYNOTE-524** (30), diseñado como un estudio de un solo brazo, en el que participaron 106 pacientes con CHC avanzado.

Los resultados mostraron una SG de 22,0 meses (IC 95 %: 20,4–no estimable) y una SLP de 9,3 meses (IC 95 %: 5,6–9,7). La TRO fue del 46 % (IC 95 %: 36,0–56,3), con un 11 % de respuestas completas, es decir, la desaparición

radiológica completa del tumor. Se observaron reducciones del tamaño tumoral en el 89 % de los pacientes evaluables (83 de 93). El 67 % presentó EA de grado ≥ 3 , siendo los más frecuentes hipertensión y elevación de AST. Además, un 3 % experimentó EA de grado 5. Aunque los resultados fueron prometedores, al tratarse de un estudio no comparativo, no son concluyentes. Por ello, en 2022 se llevó a cabo el ensayo fase III **LEAP-002** (31) para comparar la combinación de **lenvatinib** con **pembrolizumab** frente a **lenvatinib** con placebo como tratamiento de primera opción en el CHC avanzado.

La combinación alcanzó una mediana de SG de 21,2 meses (IC 95 %: 19,0–23,6), frente a 19,0 meses con lenvatinib más placebo (IC 95 %: 17,2–21,7). Aunque la diferencia fue numéricamente favorable, no alcanzó significación estadística (HR = 0,84; IC 95 %: 0,71–1,00; $p = 0,023$), insuficiente para cruzar el umbral de superioridad previamente establecido (p unilateral $< 0,002$). En cuanto a la SLP, fue de 8,2 meses (IC 95 %: 6,4–8,4) en el grupo de combinación, frente a 8,0 meses (IC 95 %: 6,3–8,2) en el grupo placebo, que tampoco alcanzó el límite de superioridad establecido (HR = 0,87; IC 95 %: 0,73–1,02; $p = 0,047$). La hipertensión fue el EA de grado 3-4 más común (17 % en ambos grupos), seguida por el aumento de AST (7 % la combinación vs. 4 % en grupo placebo) y diarrea (6 % vs. 4 % de los grupos de combinación y placebo, respectivamente). En conjunto, la combinación fue bien tolerada, pero no logró demostrar una ventaja estadísticamente significativa en SG o SLP. Ante esta situación, se ha intensificado el desarrollo de nuevas estrategias de inmunoterapia combinada, como la basada en **tremelimumab** y **durvalumab**, que actúan inhibiendo sinérgicamente los puntos de control inmunitario CTLA-4 y PD-L1.

Tremelimumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 que bloquea la interacción entre CTLA-4 y sus ligandos CD80/CD86, promoviendo la activación y expansión de linfocitos T citotóxicos y aumentando la diversidad clonal de la respuesta inmunitaria antitumoral. **Durvalumab**, un anticuerpo monoclonal IgG1k, inhibe la unión de PD-L1 con PD-1 y CD80, potenciando la actividad de

los linfocitos T efectores sin inducir citotoxicidad mediada por anticuerpos. La combinación terapéutica de ambos, conocida como régimen **STRIDE** (tremelimumab en dosis única más durvalumab a intervalos regulares), fue evaluada en el estudio fase III **HIMALAYA** (32, 33), un ensayo internacional, abierto y aleatorizado. Los pacientes se distribuyeron en cuatro grupos: **STRIDE**, **durvalumab**, **sorafenib** y una combinación de dosis bajas de **tremelimumab** con **durvalumab**. Este último brazo fue eliminado tras un análisis intermedio predefinido al no mostrar diferencias significativas respecto a la monoterapia con **durvalumab**, quedando como comparadores principales **STRIDE**, **durvalumab** y **sorafenib**.

Los resultados del estudio **HIMALAYA** (32, 33) mostraron que el régimen **STRIDE** mostró una mediana de SG de 16,43 meses frente a 13,77 meses con **sorafenib**, con una reducción del 22 % en el riesgo de muerte (HR = 0,78; $p = 0,0035$). Las tasas de SG a los 36 y 48 meses fueron del 30,7 % y 25,2 % con **STRIDE**, frente al 20,2 % y 15,1 % con **sorafenib**, respectivamente, lo que indica una durabilidad clínica significativa. En cuanto a la TRO, **STRIDE** alcanzó un 20,1 %, superior a **durvalumab** en monoterapia (17,0 %) y a **sorafenib** (5,1 %). El régimen **STRIDE** presentó menos EA de grado 3-4 (25,8 %) que **sorafenib** (36,9 %) (**Figura 8**). También provocó menos retrasos en el tratamiento (21,4 % vs. 38,5 %) y menos suspensión definitiva del tratamiento por EA (8,2 % vs. 11,0 %), confirmando un mejor perfil de seguridad.

Como resultado de estos hallazgos, el régimen **STRIDE** fue aprobado como tratamiento de primera línea para el CHC avanzado en Estados Unidos (2022), Europa (2023) y Japón (2024), consolidándose como una alternativa competitiva frente a las terapias dirigidas convencionales.

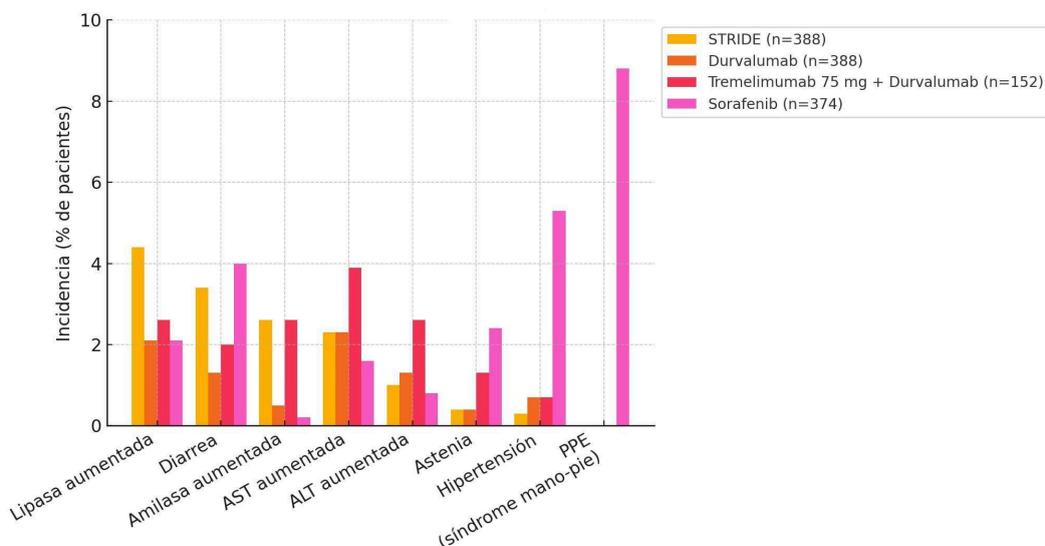


Figura 8. Incidencia de EA de grado 3 o 4 asociadas al tratamiento según los datos del ensayo HIMALAYA ($\geq 2\%$ de los pacientes)

En la última década, el tratamiento del CHC avanzado ha avanzado notablemente con el uso de inmunoterapia y combinaciones. En este contexto, el ensayo **CARES-310** (34), publicado en 2023, evaluó **camrelizumab**, un anticuerpo monoclonal IgG4 anti-PD-1, combinado con **rivoceranib** (conocido como apatinib), un inhibidor de VEGFR2 que bloquea la angiogénesis y la proliferación tumoral, como tratamiento de primera línea.

El estudio **CARES-310** (34), ensayo internacional fase III, aleatorizado y abierto, incluyó a 543 pacientes con CHC avanzado sin tratamiento sistémico previo. Los pacientes recibieron **camrelizumab + rivoceranib** o **sorafenib**. La combinación mostró una mejora significativa en SLP (5,6 vs. 3,7 meses) (**Figura 9A**) y en SG (22,1 vs. 15,2 meses) (**Figura 9B**). Las tasas de supervivencia a 12 y 18 meses fueron superiores en el grupo de combinación (76,5 % y 60,9 % vs. 60,8 % y 45,2 %, respectivamente). Estos datos confirman un beneficio clínico relevante en supervivencia y control de progresión tumoral.

La combinación **camrelizumab/rivoceranib** mostró una mayor incidencia de EA graves de grado ≥ 3 (81 % vs. 52 % en el grupo de **sorafenib**). Los EA más comunes en el grupo de combinación incluyeron hipertensión (38 % vs. 15 %),

síndrome mano-pie (12 % vs. 15 %) y elevación de AST (16 % vs. 5 %) y ALT (13 % vs. 3 %). Pese a su perfil de toxicidad, la NMPA aprobó esta combinación como tratamiento de primera línea para el CHC avanzado.

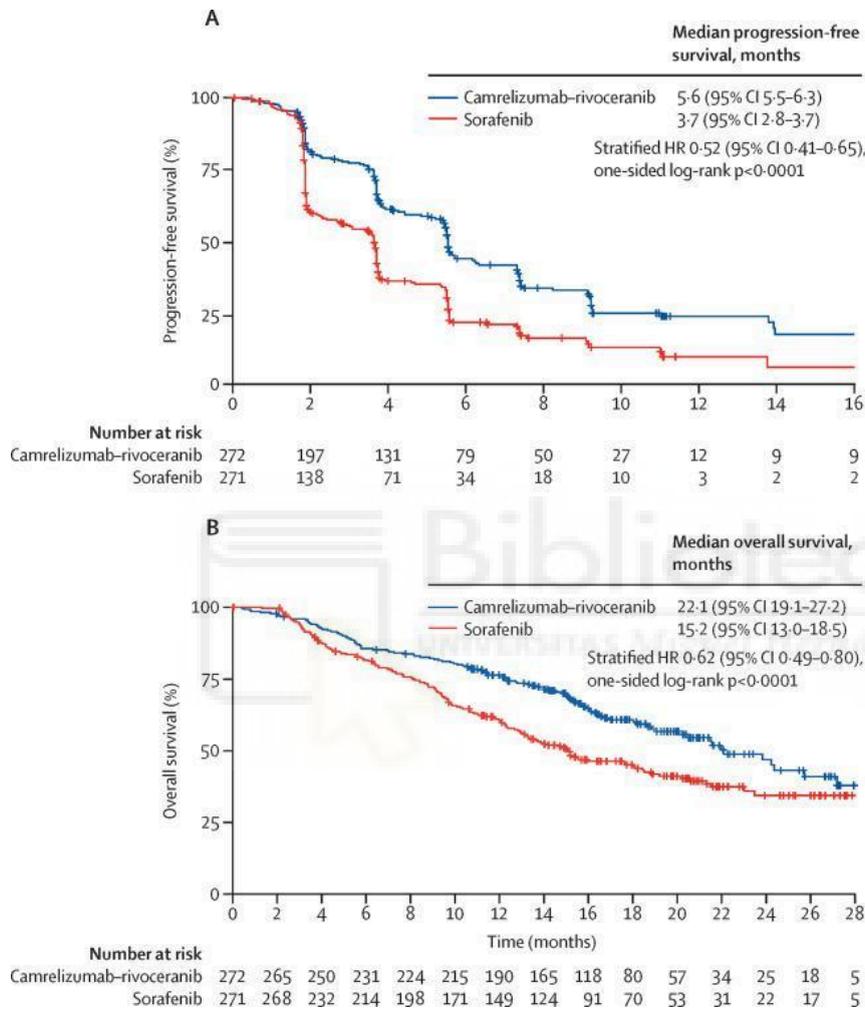


Figura 9. Curvas de Kaplan-Meier de SLP (análisis primario) y SG (análisis intermedio)

La **figura 10** recoge, de forma resumida, los principales ensayos clínicos identificados durante la revisión bibliográfica relacionados con el tratamiento del CHC avanzado. En ella se detallan los fármacos evaluados, la línea terapéutica correspondiente, el año de publicación, los organismos reguladores que aprobaron los tratamientos y los resultados clave observados en cada estudio, proporcionando una visión global y comparativa de la evidencia clínica actual.

Ensayo	Fármaco	Línea	Año	Aprobado por	Resultados clave
SHARP	Sorafenib	1.ª línea	2007	FDA, EMA	↑ SG
Asia-Pacífico RCT	Sorafenib	1.ª línea	-	-	↑ SG)
GIDEON	Sorafenib	1.ª línea	-	-	EA esperables (mano-pie, AST)
REFLECT	Lenvatinib	1.ª línea	2018	FDA, EMA.	↑ SG, TRO y SLP
Cohorte	Era SOR" vs "Era post-SOR	1.ª línea	-	-	↑ SG y SLP
CELESTIAL	Cabozantinib	2.ª línea	2019	FDA, EMA, PMDA	↑ SG
REACH-2	Ramucirumab	2.ª línea	2019	FDA, EMA, PMDA	↑ SG en AFP ≥ 400 ng/mL
CheckMate-040	Nivolumab	2.ª línea	2017	FDA	↑ SG y TRO
CheckMate-459	Nivolumab	2.ª línea	-	aprobación retirada	No significativo
KEYNOTE-240	Pembrolizumab	2.ª línea	2018	FDA	↑ SG y SLP
KEYNOTE-394	Pembrolizumab	2.ª línea	-	FDA	↑ SG y SLP
CheckMate-040	Nivolumab + Ipilimumab	2.ª línea	2020	FDA, PMDA	↑ SG y TRO
IMbrave150	Atezolizumab + Bevacizumab	1.ª línea	2020	FDA, EMA, PMDA	↑ SG y SLP
Retrospectivo	AZ/BV	1.ª línea	-	-	↑ SG y SLP
ORIENT-32	Sintilimab + IBI-305	1.ª línea	-	NMPA	↑ SLP
COSMIC-312	Cabozantinib + Atezolizumab	1.ª línea	2022	-	↑ SLP
KEYNOTE-524	Pembrolizumab + Lenvatinib	1.ª línea	-	-	↑ SG, SLP y TRO
LEAP-002	Lenvatinib + Pembrolizumab	1.ª línea	2022	-	↑ SG y SLP
HIMALAYA	STRIDE	1.ª línea	2022	FDA, EMA, PMDA	↑ SG y TRO
CARES-310	Camrelizumab + Rivoceranib	1.ª línea	2023	NMPA	↑ SG y SLP

Figura 10. Resumen de los ensayos clínicos analizados en la revisión bibliográfica sobre CHC avanzado.

7. DISCUSIÓN

Los TKI han demostrado mejorar la SG y el control tumoral en el CHC avanzado. **Sorafenib**, primer TKI aprobado en primera línea, mostró eficacia frente a placebo, aunque con una limitada tasa de control tumoral (15). **Lenvatinib** ofreció una mayor tasa de respuesta y SLP, sin diferencias significativas en SG frente a **sorafenib** (16–18). En segunda línea, **cabozantinib** mostró beneficios tras progresión con **sorafenib**, mejorando la SLP, aunque con mayor toxicidad (19). La falta de estudios comparativos directos y de estratificación por biomarcadores impide establecer una secuencia óptima de tratamiento, lo que resalta la necesidad de enfoques individualizados y nuevos ensayos clínicos.

Ramucirumab, eficaz en segunda línea para pacientes con AFP ≥ 400 ng/mL, prolongó la SG en 1,2 meses y mejoró significativamente la SLP según el ensayo **REACH-2** (20), aunque con mayor riesgo de EA graves como tromboembolismo, hipertensión y toxicidad hepática. Estos resultados subrayan la necesidad de una selección cuidadosa del paciente.

Las inmunoterapias han abierto nuevas opciones en el CHC avanzado. **Nivolumab** mostró resultados prometedores en el estudio **CheckMate-040** (21), lo que permitió su aprobación inicial. Sin embargo, el estudio fase III **CheckMate-459** (22) no evidenció superioridad frente a **sorafenib**, lo que llevó a retirar su indicación como monoterapia, aunque conserva un perfil de seguridad favorable. Por otro lado, **Pembrolizumab** mostró beneficios clínicos en los estudios **KEYNOTE-240** (23) y **KEYNOTE-394** (24), aunque no siempre con significación estadística. Su perfil de seguridad es favorable, con toxicidades hepáticas manejables y baja incidencia de efectos graves, lo que lo hace una opción válida en segunda línea. Aunque los inhibidores inmunitarios son una opción prometedora, su eficacia se ve limitada, ya que el biomarcador de PD-L1 es difícil de medir con precisión y no tiene un umbral claro de utilidad, ya que algunos pacientes responden a la inmunoterapia incluso con niveles bajos o nulos.

Las terapias combinadas en el CHC avanzado han mejorado significativamente la SG, la SLP y la TRO frente a las monoterapias (25–30, 32, 33). Actúan sobre distintos mecanismos tumorales, como la evasión inmunitaria y la angiogénesis, representan una nueva etapa terapéutica con mejores expectativas de control tumoral, supervivencia y calidad de vida. Las terapias combinadas han incrementado la frecuencia e intensidad de los EA, especialmente los inmunomediados y hemorrágicos (25–27, 34). Se han reportado mayores tasas de hipertensión, proteinuria, hemorragias, toxicidades inmunitarias graves como neumonitis y hepatitis (25). Esto exige una evaluación rigurosa y un monitoreo estrecho.

La combinación de **atezolizumab** y **bevacizumab** según la evidencia clínica y estadística actual es la opción terapéutica más respaldada para el CHC avanzado, consolidándose como tratamiento de referencia en primera línea. Sin embargo, a pesar de estos avances, es fundamental destacar que estas estrategias siguen siendo de carácter paliativo, centradas en prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida, sin ofrecer una cura definitiva. El futuro del tratamiento del CHC avanzado dependerá del desarrollo de terapias más eficaces y personalizadas, capaces de avanzar hacia un enfoque con intención curativa.

8. CONCLUSIONES

- En el CHC avanzado, los inhibidores multiquinasa como **sorafenib** y **lenvatinib** mejoran la SG, destacando **lenvatinib** por una mayor tasa de respuesta y SLP. Entre los EA más frecuentes se encuentran fatiga, diarrea, el síndrome mano-pie e hipertensión.
- **Ramucirumab** demostró eficacia en CHC avanzado en pacientes con AFP ≥ 400 ng/mL, mejorando modestamente la SG y SLP, aunque con riesgos de hipertensión, trombosis y complicaciones hepáticas que requieren monitoreo.
- **Nivolumab** y **pembrolizumab** han mejorado el manejo del CHC avanzado, ofreciendo mayores tasas de respuesta y mejor perfil de

seguridad, aunque sin siempre superar estadísticamente a los tratamientos estándar.

- La combinación de inmunoterapia con antiangiogénicos (**atezolizumab** más **bevacizumab**) ha mostrado la mayor evidencia de beneficio clínico hasta la fecha, mejoró significativamente la supervivencia y el control tumoral en CHC avanzado, demostrando una reducción del 42% en el riesgo de muerte según el estudio **IMbrave-150** (26), aunque aumenta el riesgo de complicaciones hemorrágicas e inmunomediadas.
- En cuanto a la combinación de inmunoterapia con TKI, mostró resultados preliminares prometedores, pero el estudio **LEAP-002** (31) no confirmó una mejora significativa en SG.
- La inmunoterapia dual (**nivolumab** con **ipilimumab** y **STRIDE**) mejoró la supervivencia y la duración de respuesta en CHC avanzado, aunque con mayor toxicidad inmunológica, que pueden ser manejables con intervención temprana.
- Los TKI se asocian a toxicidades vasculares y dermatológicas, los inhibidores de puntos de control a toxicidades inmunomediadas (hepatitis, neumonitis) y las combinaciones, especialmente con anti-VEGF, aumentan el riesgo de complicaciones hemorrágicas.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Médica SEdO. Cáncer de hígado. [Online].; 2019 [cited 2025. Available from: <https://www.seom.org/info-sobre-el-cancer/higado>.
2. H R, M A, J F, O L, C J C, J V, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. *J Hepatol*. 2022; 77(6): p. 1598–1606.
3. Cancer IAfRo. Number of new cases and deaths from liver cancer predicted to rise by more than 55% by 2040. [Online]. Available from: https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2022/10/pr320_E.pdf.
4. Reig M FAÁMACMBVMea. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Med Clin (Barc)*. 2020; 146(11).

5. Turati F, Galeone C, Rota M, Pelucchi C, Negri E, Bagnardi V, et al. Alcohol and liver cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Annals of Oncology*. 2014; 25(8): p. 1526-1535.
6. Heckley GA, Jarl J, Asamoah BO, G-Gerdtham U. How the risk of liver cancer changes after alcohol cessation: A review and meta-analysis of the current literature. *BMC Cancer*. 2011; 11(446): p. 446.
7. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *Journal of the American Medical Association*. 2006; 295(1): p. 65-73.
8. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2002; 347(3): p. 168–174.
9. Chen CJ, Yang HI, Iloeje UH, Liaw YF, Jen CL, You SL, et al. Hepatitis B virus DNA levels and outcomes in chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2009; 49(5).
10. Papatheodoridis GV, Chan HLY, Hansen BE, Janssen HLA, Lampertico P. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: assessment and modification with current antiviral therapy. *Journal of Hepatology*. 2015; 62(4): p. 956–967.
11. Su TH, Hu TH, Chen CY, Huang YH, Chuang WL, Lin CC, et al. Four-year entecavir therapy reduces hepatocellular carcinoma, cirrhotic events and mortality in chronic hepatitis B patients. *Liver International*. 2016; 36(12): p. 1755–1764.
12. Kim WR, Loomba R, Berg T, Schall REA, Yee LJ, Dinh PV, et al. Impact of long-term tenofovir disoproxil fumarate on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Cancer*. 2015; 121(20): p. 3631–3638.

13. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology*. 2011; 53(3): p. 1020–1022.
14. Collette S, Bonnetain F, Paoletti X, Doffoel M, Bouché O, Raoul JL, Rougier P, Masskouri F, Bedenne L, Barbare JC. Prognosis of advanced hepatocellular carcinoma: comparison of three staging systems in two French clinical trials. *Annals of Oncology*. 2008;19(6): p. 1117–1126.
15. Wu TKH, Hui RWH, Mak LY, Fung J, Seto WK, Yuen MF. Hepatocellular carcinoma: Advances in systemic therapies. *F1000Research*. 2024; 13(104): p. 104.
16. Al-Salama ZT, Syed YY, Scott LJ. Lenvatinib: A Review in Hepatocellular Carcinoma. *Drugs*. 2019; 79(6): p. 665–674.
17. Masatoshi K, S FR, Shukui Q, Kwang-Hyub H, Kazuhiko I, Fabio P, 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): p. 1163–1173.
18. Lim CA ACDPCWTV. Outcomes of hepatocellular carcinoma patients treated in the lenvatinib and immunotherapy era (2018-2021) compared to the sorafenib era (2008-2018). *Cancer Medicine*. 2024; 13(13): p. e7415.
19. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, Cicin I, Merle P, Chen Y, Park JW, Blanc JF, Bolondi L, Klümper HJ, Chan SL, Zagonel V, Pressiani T, Ryu MH, Venook AP, Hessel C, Borgman-Hagey AE, Schwab G, Kelley RK. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Jul 5;379(1):54–63
20. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, 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. *The Lancet Oncology*. 2019; 20(2): p. 282–296.
21. El-Khoueiry AB, Trojan J, Meyer T, Yau T, Melero I, Kudo M, et al. Nivolumab in sorafenib-naïve and sorafenib-experienced patients with advanced hepatocellular carcinoma: 5-year follow-up from CheckMate 040. *Annals of Oncology*. 2024; 35(4): p. 381–391.
22. 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. *The Lancet Oncology*. 2022; 23(1): p. 77–90.
23. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38(3): p. 193–202.
24. Qin S, Chen Z, Fang W, Ren Z, Xu R, Ryoo BY, et al. Pembrolizumab Versus Placebo as Second-Line Therapy in Patients From Asia With Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2023; 41(7): p. 1434–1443.
25. Melero I, Yau T, Kang YK, Kim TY, Santoro A, Sangro B, et al. Nivolumab plus ipilimumab combination therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib: 5-year results from CheckMate 040. *Annals of Oncology*. 2024; 35(6): p. 537–548.
26. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2022; 76(4): p. 862–873.
27. Tiago dC, Sabrina W, Leonie J, Cathrine L, Kateryna S, Fabian F, et al. Atezolizumab/bevacizumab and lenvatinib for hepatocellular carcinoma:

- A comparative analysis in a European real-world cohort. *Hepatology Communications*. 2024; 8(11): p. e0562.
28. 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. *The Lancet Oncology*. 2021; 22(7): p. 977–990.
29. Kelley RK, Rimassa L, Cheng AL, 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 Oncology*. 2022; 23(8): p. 995–1008.
30. Finn RS, Ikeda M, Zhu AX, Sung MW, Baron AD, Kudo M, et al. Phase Ib Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38(26): p. 2960–2970.
31. 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. *The Lancet Oncology*. 2023; 24(12): p. 1399–1410.
32. L FN, A BH. Tremelimumab: A Review in Advanced or Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Targeted Oncology*. 2024; 19: p. 115–123.
33. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, Chan SL, Kelley RK, Furuse J, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evidence*. 2022; 1(8): p. EVIDoA2100070.
34. 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(10408): p. 1133–1146.