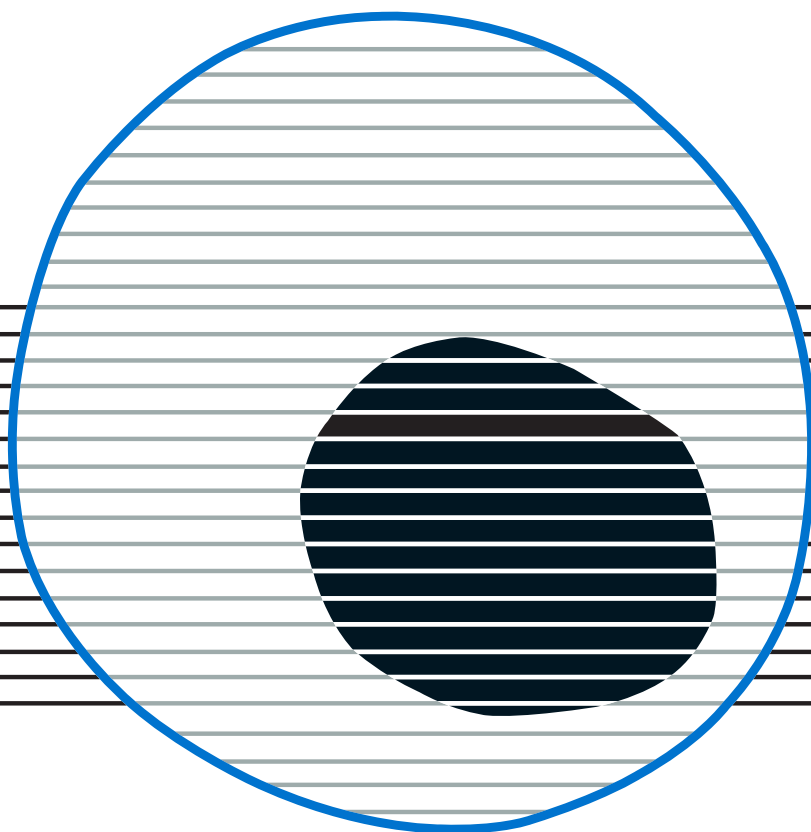


revisiones en

---

# CÁNCER

CÁNCER DE HÍGADO  
VOL. 35. NÚM. 6, 2021





revisiones en

# CÁNCER

**Director:**

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

**Redactor Jefe:**

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

**Consejo Editorial:**

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

© Copyright 2021. ARÁN EDICIONES, S. L.

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

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

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.  
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.  
Depósito Legal: M-19548-1987.

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

ARÁN EDICIONES, S. L.

c/ Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87  
Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com  
Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35

<http://www.grupoaran.com>





revisiones en

---

# CÁNCER

## SUMARIO

**VOL. 35**

**NÚM. 6**

|   |     |
|---|-----|
| Epidemiología e historia natural del cáncer de hígado<br>V. Amado Torres, J. L. Montero Álvarez   | 263 |
| Radiología en hepatocarcinoma<br>M. Á. Gómez Bermejo, J. Blázquez Sánchez   | 269 |
| Tratamiento médico del cáncer extrahepático de vías biliares<br>M. <sup>a</sup> V. Sánchez-Becerra, A. Hurtado-Nuño, X. Mielgo Rubio,<br>C. Olier Garate, S. Hernando-Polo, D. Moreno-Muñoz,<br>E. Jiménez-Aguilar, A. González-López, M. Esteban-García,<br>T. Robles-Bermejo, Y. Pernas-Sánchez, J. C. Cámara-Vicario | 276 |
| Medicina de precisión y el papel de la irradiación<br>en hepatocarcinoma<br>C. de la Pinta Alonso   | 285 |
| Tratamiento médico del carcinoma hepatocelular avanzado<br>I. El Hajra, G. Casanova, M. Reig  | 294 |
| Inmunoterapia en hepatocarcinoma<br>M. de la Torre, P. Sangro, D. D'Avola, B. Sangro  | 300 |
| Trasplante hepático en carcinoma hepatocelular<br>J. Santoyo Villalba, I. Cañas García, J. Santoyo Santoyo  | 313 |

revisiones en

---

# CÁNCER

## SUMMARY

**VOL. 35**

**No. 6**

|   |     |
|---|-----|
| Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma<br>V. Amado Torres, J. L. Montero Álvarez  | 263 |
| Radiology and hepatocelular carcinoma<br>M. Á. Gómez Bermejo, J. Blázquez Sánchez   | 269 |
| Medical treatment of extrahepatic biliary tract cancer<br>M. <sup>a</sup> V. Sánchez-Becerra, A. Hurtado-Nuño, X. Mielgo Rubio,<br>C. Olier Garate, S. Hernando-Polo, D. Moreno-Muñoz,<br>E. Jiménez-Aguilar, A. González-López, M. Esteban-García,<br>T. Robles-Bermejo, Y. Pernas-Sánchez, J. C. Cámara-Vicario | 276 |
| Precision medicine and the role of irradiation<br>in hepatocellular carcinoma<br>C. de la Pinta Alonso  | 285 |
| Medical management of advanced hepatocellular carcinoma<br>I. El Hajra, G. Casanova, M. Reig  | 294 |
| Immunotherapy of hepatocellular carcinoma<br>M. de la Torre, P. Sangro, D. D'Avola, B. Sangro   | 300 |
| Liver transplantation in hepatocellular carcinoma<br>J. Santoyo Villalba, I. Cañas García, J. Santoyo Santoyo   | 313 |

# Epidemiología e historia natural del cáncer de hígado

VÍCTOR AMADO TORRES, JOSÉ LUIS MONTERO ÁLVAREZ

*Unidad de Gestión de Aparato Digestivo. Sección de Hepatología y Trasplante Hepático. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). CIBERehd*

## RESUMEN

El hepatocarcinoma constituye la sexta neoplasia maligna más frecuente y la tercera causa por cáncer en el mundo. La cirrosis hepática es el factor de riesgo más importante en su desarrollo y las causas más frecuentes son la hepatopatía alcohólica y la infección crónica por los virus de la hepatitis B y C, asociadas a un significativo incremento de la enfermedad hepática metabólica en las últimas décadas. La inflamación crónica y la consecuente fibrosis hepática dan lugar a un microambiente que facilita la carcinogénesis, permitiendo evadir al sistema inmune y pasar a la circulación sistémica una vez completada la transición epitelio-mesénquima. Solo un tercio de los casos son diagnosticados en fases iniciales en las que es posible un tratamiento con intención curativa, mientras que los pacientes en estadios avanzados se enfrentan a un pronóstico sombrío.

**PALABRAS CLAVE:** Hepatocarcinoma. Cirrosis. Epidemiología.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer es un problema de salud pública global y la segunda causa de muerte en los países desarrollados (1). Aunque las estrategias de cribado poblacional para determinados tumores, las campañas para la prevención del tabaquismo, las mejoras en las técnicas diagnósticas y los avances en tratamiento han permitido un progresivo descenso de la mortalidad por cáncer en los países occidentales durante las últimas décadas (desde 215,1 muertes

## ABSTRACT

*Hepatocellular carcinoma is the sixth most common malignancy and the third leading cause of cancer death worldwide. Hepatic cirrhosis is the most important risk factor for the development of hepatocellular carcinoma. Alcoholic liver disease and chronic hepatitis B and C virus infection are among its most frequent aetiologies, while the incidence of metabolic-associated fatty liver disease has significantly increased in the last decades. Chronic inflammation and subsequent fibrosis create a microenvironment which promotes carcinogenesis, allowing cancer cells to evade immune system and eventually enter systemic circulation once the epithelial-mesenchymal transition is completed. Only a third of cases are diagnosed in early stages in which a curative-intent treatment is possible, while patients suffering from advanced disease face a grim prognosis.*

**KEYWORDS:** Hepatocellular carcinoma. Cirrhosis. Epidemiology.

por 100 000 habitantes al año en 1991, hasta 152,4 por 100 000 habitantes en 2017), la mortalidad por cáncer de hígado parece estar aumentando, con incrementos anuales de hasta el 3 % en la última década (1).

## EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de hígado constituye la sexta neoplasia maligna más frecuente en el mundo (4,7 %), y la ter-

cera causa de muerte por cáncer a nivel global (8,2 %), con un total de 841 000 nuevos casos y 782 000 fallecimientos al año (2). Las estadísticas tanto de incidencia como de mortalidad son de 2 a 3 veces superiores para el sexo masculino, especialmente en los países en vía de desarrollo, constituyen la segunda causa de muerte por cáncer en varones (10,2 %) (2). En Estados Unidos, se esperan 42 810 nuevos casos diagnosticados durante el año 2020, junto con 30 160 fallecimientos por esta etiología (1). La presente revisión se centrará en la epidemiología y la historia natural del hepatocarcinoma (CHC), que constituye el tumor primario hepático más frecuente. Se trata de una de las enfermedades malignas cuya incidencia se encuentra en aumento (Fig. 1).

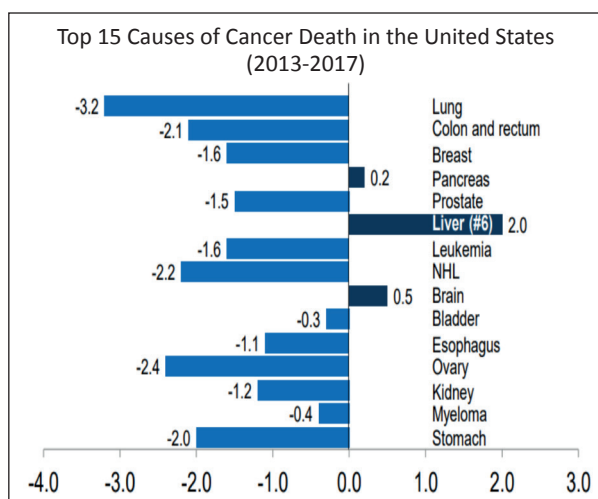


Fig. 1. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (<https://seer.cancer.gov>).

La distribución mundial del CHC es muy heterogénea, con incidencias que oscilan desde 17,7 casos por 100 000 habitantes en el este de Asia, hasta 5,3 casos por 100 000 habitantes en Europa Occidental, o 6,6 casos por 100 000 habitantes en el sur de Europa y en Norteamérica, de acuerdo con la International Agency for Research on Cancer (IARC). En España se diagnosticaron 6499 nuevos casos en 2019, 4869 de ellos en varones, de acuerdo a la Red de Registros de cáncer REDECAN.org. Esta distribución está estrechamente relacionada con la diferente prevalencia de los factores de riesgo asociados al desarrollo del tumor. Además, en todas las áreas geográficas el riesgo de CHC varía dependiendo del grado de fibrosis hepática, con incidencias anuales que no superan el 1 % en los casos de hepatitis crónica sin fibrosis, pero que alcanzan el 3-7 % en los pacientes con cirrosis hepática (3).

#### FACTORES DE RIESGO

La cirrosis hepática es el factor de riesgo más importante para la aparición del CHC, que a su vez es la pri-

mera causa de mortalidad en los pacientes con cirrosis hepática (4). Una vez establecida la cirrosis, el riesgo de desarrollo de CHC persiste incluso aunque se elimine el agente etiológico, como por ejemplo controlando la inflamación hepática con el tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) que permiten una respuesta viral sostenida (RVS) frente al virus de la hepatitis C (VHC) (5), o los análogos de nucleó(t)idos que inhiben la replicación del virus de la hepatitis B (VHB) (6) (Tabla I).

TABLA I  
FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE HEPATOCARCINOMA

| Causas de cirrosis hepática                              | Factores de riesgo contribuyentes       |
|--|---|
| Infección crónica por virus hepatotropos (VHB, VHC, VHD) | Tabaco                                  |
| Alcohol  | Obesidad                                |
| Esteatohepatitis metabólica                              | Aflatoxinas ( <i>Aspergillus spp.</i> ) |
| Colangitis biliar primaria                               | Diabetes mellitus                       |
| Hepatitis autoinmune                                     |   |
| Colangitis esclerosante primaria                         |   |
| Hemocromatosis   |   |
| Enfermedad de Wilson                                     |   |
| Déficit de alfa-1-antitripsina                           |   |

#### HEPATITIS C

El VHC induce fibrosis hepática y cirrosis (3), con una incidencia anual de CHC del 1-4 % y un riesgo acumulado de hasta el 35 % a los 30 años (7). Este riesgo disminuye con la RVS al tratamiento, al igual que el riesgo de complicaciones y la mortalidad asociada al desarrollo de cirrosis, independientemente del grado de fibrosis hepática subyacente (8). Aunque la eliminación de la infección por VHC reduce el riesgo de CHC en pacientes con cirrosis establecida (9,10), la presencia de otros factores de riesgo conocidos como el síndrome metabólico o el consumo de alcohol podrían favorecer el desarrollo de CHC *de novo*, especialmente en aquellos individuos con fibrosis avanzada antes del inicio del tratamiento (5,11). Por otro lado, se ha sugerido la existencia de interacciones específicas entre el tratamiento con AAD, la inmunidad del huésped y la oncogénesis (12),



si bien la evidencia actual indica que aquellos pacientes que alcanzan la RVS presentan una reducción sustancial en la incidencia de CHC *de novo* (45,3 vs. 22,1 casos por 1000 personas/año; RR = 0,29; IC95 % 0,23-0,37) (13,14), así como con una disminución significativa de la mortalidad de causa hepática a medio y largo plazo (RR = 0,27; IC95 % 0,18-0,42;  $p < 0,001$ ) (11,15).

#### HEPATITIS B

La replicación del VHB incrementa el riesgo de CHC (16), con incidencias estimadas de 0,2 por 100 personas/año en pacientes con infección crónica, 0,6 por 100 personas/año en individuos con hepatitis crónica y 3,7 por 100 personas/año en los pacientes con cirrosis (17), constituyendo este último grupo el 70-90 % de los casos de CHC (18). El riesgo aumenta en los individuos con replicación viral elevada, en aquellos casos que expresan el antígeno E del virus (19), o en presencia de determinadas mutaciones en el gen promotor del *core* (20). Los estudios realizados en Asia indican que el tratamiento antiviral puede disminuir el riesgo hasta un 30 % en los pacientes con cirrosis hepática y hasta un 80 % en individuos sin cirrosis (21,22), aunque la evidencia es limitada en los países occidentales. Sin embargo, el tratamiento con análogos de nucleótidos no elimina por completo el riesgo de CHC (23), el cual persiste incluso cuando el DNA es indetectable (24). En este sentido, la puntuación *PAGE-B* se ha validado en población caucásica bajo tratamiento antiviral (25), estratificando el riesgo de CHC en función de la edad, el sexo y parámetros analíticos, lo que permite seleccionar a aquellos pacientes que se beneficiarían del cribado (26). La eficacia de los sistemas poblacionales de vacunación ha permitido reducir de forma relevante la incidencia de CHC asociado al VHB (27,28).

#### ABUSO DE ALCOHOL

El consumo de alcohol continúa siendo una de las etiologías más importantes de cirrosis hepática (29) y es ya la causa más importante de CHC en España (30). El riesgo parece ser dependiente de la dosis (31), mientras que la abstinencia completa podría disminuir la incidencia de CHC hasta un 7 % anual, si bien podrían ser necesarias más de dos décadas para equiparar el riesgo con el de la población general una vez que existe fibrosis avanzada (32). Los casos de CHC por alcohol tienen peor pronóstico, se diagnostican en estadios más avanzados y frecuentemente en el seno de una cirrosis descompensada (29).

#### ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA (MAFLD)

La enfermedad hepática asociada al síndrome metabólico implica riesgo de cirrosis y CHC (33). Su preva-

lencia está aumentando en todos los países, especialmente en Estados Unidos, estimándose que podría afectar al 25 % de la población mundial en la actualidad (34). En aquellos individuos en los que se demuestra esteatohepatitis en la biopsia, la tasa de CHC alcanzaría los 5,29 casos por 1000 personas/año (33). La diabetes *mellitus* tipo 2 se asocia frecuentemente con la esteatohepatitis (35) y constituye el factor de riesgo independiente más importante para la aparición de CHC en estos pacientes (36), duplicando el riesgo de desarrollar el tumor (37). Además, suele tratarse de pacientes de mayor edad y con mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular y obesidad, la cual también constituye por sí misma un factor de riesgo para el desarrollo del CHC (38), y además puede comprometer las opciones de tratamiento curativo (39). Finalmente, hasta un tercio de los casos aparecerán en pacientes sin cirrosis (40), lo que suele implicar un diagnóstico tardío y una menor supervivencia (41,42).

#### OTROS FACTORES DE RIESGO

La hemocromatosis hereditaria es una enfermedad de herencia autosómica recesiva que condiciona una absorción desproporcionadamente elevada del hierro procedente de la dieta. En el hígado, el depósito férrico produce un estado proinflamatorio crónico que puede facilitar la aparición de cirrosis hepática y CHC (43).

Las aflatoxinas, producidas por ciertas especies de *Aspergillus* que infectan el maíz y los frutos secos, constituyen un potente hepatocarcinógeno natural mediante la inducción de mutaciones en el gen p53 (OR = 6,37, IC95 % 3,7-10,8) (44), y su efecto parece potenciarse notablemente en presencia del VHB (OR = 73, IC95 % 36-148) (45). El tabaco es un carcinógeno reconocido y parece ser un factor de riesgo independiente para la aparición de CHC (46), además de relacionarse con un peor pronóstico oncológico (47).

Por otro lado, el consumo de café parece disminuir el riesgo de hepatopatía crónica (48) y CHC (49) en los estudios poblacionales, y existen indicios preliminares de que el consumo prolongado de metformina en pacientes diabéticos (50), el propranolol en los pacientes infectados por VHC (51), las estatinas (52) o la aspirina (53) podrían asociarse a una disminución en la incidencia de CHC (Fig. 2).

#### HISTORIA NATURAL

El CHC aparece en un microambiente de inflamación crónica y/o fibrosis avanzada, tras una sucesión de eventos moleculares que progresivamente confieren a las células tumorales capacidad de crecimiento e invasión. El microambiente tumoral del CHC incluye fibroblastos,

células estrelladas, células endoteliales y angiogénicas, así como células inflamatorias y del sistema inmune, pero también factores de crecimiento, citoquinas inflamatorias, enzimas proteolíticas y elementos de la matriz extracelular (54). El complejo mecanismo de remodelación de esta matriz incluye angiogénesis, inmunosupresión y secreción de citoquinas y factores de crecimiento, facilitando un proceso de inflamación crónica y cambios en la microvascularización que favorecen la carcinogénesis (55).

El proceso de carcinogénesis se inicia mediante la acumulación de mutaciones en oncogenes y genes supresores de tumores. Las vías implicadas mejor conocidas son la del RAF/MEK/ERK, la vía PI3K/AKT/mTOR, la WNT/ $\beta$ -catenina, y el factor de crecimiento antiangiogénico (56), que facilitarían una proliferación descontrolada de los hepatocitos y una inhibición de la apoptosis. Además, el estroma que rodea a los hepatocitos incluye fibroblastos, macrófagos, leucocitos, células estrelladas y células dendríticas, que producen citoquinas proinflamatorias y factores de crecimiento, contribuyendo a la progresión tumoral (54). Simultáneamente, el desarrollo de una angiogénesis aberrante permite obtener nutrientes y oxígeno suficientes para mantener una elevada actividad metabólica tumoral (57). Por otro lado, las células natural-killer hepáticas podrían identificar a las células tumorales a través de receptores *toll-like*, destruyéndolas mediante la secreción de perforinas y metaloproteinasas (58). Sin embargo, las células tu-

morales evolucionadas son capaces de evadir el sistema inmune, lo que constituye un punto de no retorno en el desarrollo del cáncer (57). Por este motivo, una concentración elevada de inhibidores de la calcineurina durante el primer mes tras el trasplante hepático ha demostrado aumentar significativamente el riesgo de recurrencia del CHC (59). Posteriormente, el progresivo proceso de dediferenciación tumoral permite a las células de estirpe epitelial perder progresivamente algunos de sus antígenos, como la molécula de adhesión E-cadherina (60), adquiriendo en su lugar otras características como la proliferación ilimitada o la inmortalidad celular, perdiendo la integridad en la interfase con el estroma circundante y facilitando alcanzar los vasos sanguíneos una vez completada esta transición epitelio-mesenquimal (61). De esta forma, las células tumorales degradan la membrana basal del endotelio vascular mediante metaloproteinasas y acceden a la circulación sistémica rodeadas de una capa de células endoteliales, lo que dificulta su detección por el sistema inmune (62). Esta microinvasión vascular constituye un factor independiente de agresividad tumoral, aumentando el riesgo de recurrencia del CHC tras la cirugía o el trasplante hepático, e identificándose con mayor frecuencia en tumores de mayor tamaño, multinodulares o con metástasis a distancia (63).

El pronóstico del CHC dependerá de la carga tumoral al diagnóstico, su agresividad biológica y la gravedad de la enfermedad hepática subyacente. La clasificación más

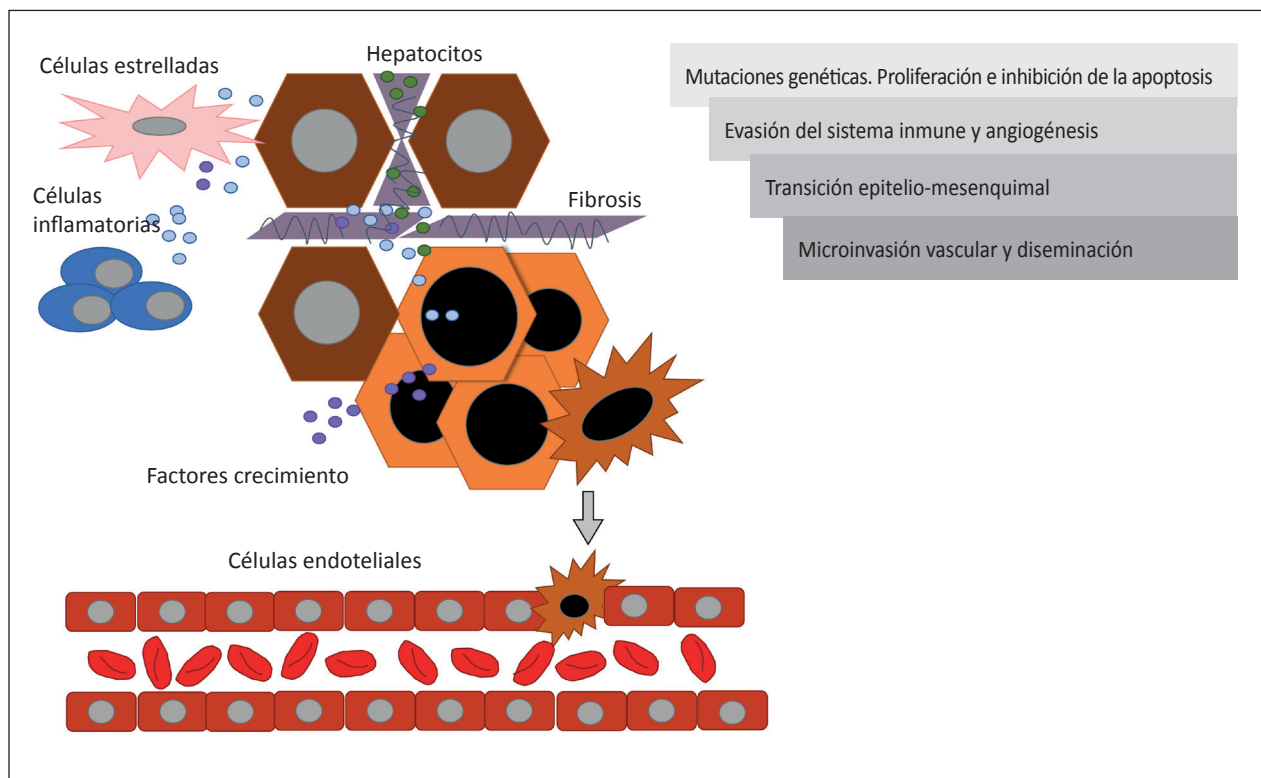


Fig. 2. Historia natural del hepatocarcinoma. La transición epitelio-mesenquimal permite a las células tumorales invadir los vasos sanguíneos y órganos a distancia.

empleada continúa siendo el sistema Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) (64). Aproximadamente un tercio de los pacientes son diagnosticados en estadios iniciales (BCLC 0-A) y se benefician de tratamientos curativos como la resección o el trasplante hepático, logrando una supervivencia mediana superior a los 5 años. Sin embargo, a pesar de la implementación de programas de cribado de CHC en los países desarrollados, hasta la mitad de estos tumores se diagnostican en pacientes con enfermedad hepática previamente desconocida (30), y de ellos más del 25 % se encuentran en fases avanzadas (BCLC C-D). En los pacientes con cirrosis descompensada y cuya carga tumoral excede los criterios de Milán (65), la supervivencia al año no alcanza el 20 % de los casos (66).

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

#### CORRESPONDENCIA:

Víctor Amado Torres  
Unidad de Gestión de Aparato Digestivo  
Sección de Hepatología y Trasplante Hepático  
Hospital Universitario Reina Sofía  
Av. Menéndez Pidal, s/n  
14004 Córdoba  
e-mail: victoramadorres@hotmail.com

#### BIBLIOGRAFÍA

- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70(1):7-30.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394-424.
- Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S35-50.
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69(1):182-236.
- Ioannou GN, Beste LA, Green PK, et al. Increased Risk for Hepatocellular Carcinoma Persists Up to 10 Years After HCV Eradication in Patients With Baseline Cirrhosis or High FIB-4 Scores. *Gastroenterology* 2019;157(5):1264-78.
- Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: a systematic review. *J Hepatol* 2010;53(2):348-56.
- Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2001;34(4 Pt 1):809-16.
- Morgan RL, Baack B, Smith BD, et al. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2013;158(5 Pt 1):329-37.
- Bruno S, Di Marco V, Iavarone M, et al. Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar to the general population. *J Hepatol* 2016;64(6):1217-23.
- van der Meer AJ, Feld JJ, Hofer H, et al. Risk of cirrhosis-related complications in patients with advanced fibrosis following hepatitis C virus eradication. *J Hepatol* 2017;66(3):485-93.
- European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol* 2020;73(5):1170-218.
- Baumert TF, Juhling F, Ono A, et al. Hepatitis C-related hepatocellular carcinoma in the era of new generation antivirals. *BMC Med* 2017;15(1):52.
- Li DK, Ren Y, Fierer DS, et al. The short-term incidence of hepatocellular carcinoma is not increased after hepatitis C treatment with direct-acting antivirals: An ERCHIVES study. *Hepatology* 2018;67(6):2244-53.
- Nahon P, Bourcier V, Layese R, et al. Eradication of Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Reduces Risk of Liver and Non-Liver Complications. *Gastroenterology* 2017;152(1):142-56.
- Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2017;S0168-8278(17)32273-0.
- Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295(1):65-73.
- Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008;48(2):335-52.
- Yang JD, Kim WR, Coelho R, et al. Cirrhosis is present in most patients with hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(1):64-70.
- Yang HI, Lu SN, Liaw YF, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002;347(3):168-74.
- Liu CJ, Chen BF, Chen PJ, et al. Role of hepatitis B viral load and basal core promoter mutation in hepatocellular carcinoma in hepatitis B carriers. *J Infect Dis* 2006;193(9):1258-65.
- Su TH, Hu TH, Chen CY, et al. Four-year entecavir therapy reduces hepatocellular carcinoma, cirrhotic events and mortality in chronic hepatitis B patients. *Liver Int* 2016;36(12):1755-64.
- Kim WR, Looma R, Berg T, et al. Impact of long-term tenofovir disoproxil fumarate on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis. *B Cancer* 2015;121(20):3631-8.
- Papatheodoridis GV, Chan HL, Hansen BE, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: assessment and modification with current antiviral therapy. *J Hepatol* 2015;62(4):956-67.
- Kim JH, Sinn DH, Kang W, et al. Low-level viremia and the increased risk of hepatocellular carcinoma in patients receiving entecavir treatment. *Hepatology* 2017;66(2):335-43.
- Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol* 2016;64(4):800-6.
- Yip TC, Wong GL, Wong VW, et al. Reassessing the accuracy of PAGE-B-related scores to predict hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2020;72(5):847-54.
- Yotsuyanagi H, Takano T, Tanaka M, et al. Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in young adults: Efficacy of nationwide selective vaccination. *Hepatol Res* 2020;50(2):182-9.
- Lin CL, Kao JH. Hepatitis B: Immunization and Impact on Natural History and Cancer Incidence. *Gastroenterol Clin North Am* 2020;49(2):201-214.
- Ganne-Carrie N, Nahon P. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2019;70(2):284-93.
- Rodríguez de Lope C, Reig M, Matilla A, et al. Clinical characteristics of hepatocellular carcinoma in Spain. Comparison with the 2008-2009 period and analysis of the causes of diagnosis out of screening programs. Analysis of 686 cases in 73 centers. *Med Clin (Barc)* 2017;149(2):61-71.
- Turati F, Galeone C, Rota M, et al. Alcohol and liver cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol* 2014;25(8):1526-35.

32. Heckley GA, Jarl J, Asamoah BO, et al. How the risk of liver cancer changes after alcohol cessation: a review and meta-analysis of the current literature. *BMC Cancer* 2011;11:446.
33. Anstee QM, Reeves HL, Kotsiliti E, et al. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16(7):411-28.
34. Estes C, Razavi H, Loomba R, et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* 2018;67(1):123-33.
35. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol* 2014;60(1):110-7.
36. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;126(2):460-8.
37. Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;18(4):223-38.
38. Regimbeau JM, Colombat M, Mognol P, et al. Obesity and diabetes as a risk factor for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004;10(2 Suppl 1):S69-73.
39. Weinmann A, Alt Y, Koch S, et al. Treatment and survival of non-alcoholic steatohepatitis associated hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2015;15:210.
40. Younes R, Bugianesi E. Should we undertake surveillance for HCC in patients with NAFLD? *J Hepatol* 2018;68(2):326-34.
41. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129(1):113-21.
42. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology* 2016;63(3):827-38.
43. Kew MC. Hepatic iron overload and hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2014;3(1):31-40.
44. Williams JH, Phillips TD, Jolly PE, et al. Human aflatoxicosis in developing countries: a review of toxicology, exposure, potential health consequences, and interventions. *Am J Clin Nutr* 2004;80(5):1106-22.
45. Liu Y, Chang CC, Marsh GM, et al. Population attributable risk of aflatoxin-related liver cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2012;48(14):2125-36.
46. Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, et al. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005;42(2):218-24.
47. Shih WL, Chang HC, Liaw YF, et al. Influences of tobacco and alcohol use on hepatocellular carcinoma survival. *Int J Cancer* 2012;131(11):2612-21.
48. Saab S, Mallam D, Cox GA, 2nd, et al. Impact of coffee on liver diseases: a systematic review. *Liver Int* 2014;34(4):495-504.
49. Bravi F, Tavani A, Bosetti C, et al. Coffee and the risk of hepatocellular carcinoma and chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer Prev* 2017;26(5):368-77.
50. Chen HP, Shieh JJ, Chang CC, et al. Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies. *Gut* 2013;62(4):606-15.
51. Nkontchou G, Aout M, Mahmoudi A, et al. Effect of long-term propranolol treatment on hepatocellular carcinoma incidence in patients with HCV-associated cirrhosis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012;5(8):1007-14.
52. Singh S, Singh PP, Singh AG, et al. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;144(2):323-32.
53. Simon TG, Duberg AS, Aleman S, et al. Association of Aspirin with Hepatocellular Carcinoma and Liver-Related Mortality. *N Engl J Med* 2020;382(11):1018-28.
54. Wu SD, Ma YS, Fang Y, et al. Role of the microenvironment in hepatocellular carcinoma development and progression. *Cancer Treat Rev* 2012;38(3):218-25.
55. Li H, Zhang L. Liver regeneration microenvironment of hepatocellular carcinoma for prevention and therapy. *Oncotarget* 2017;8(1):1805-13.
56. Whittaker S, Marais R, Zhu AX. The role of signaling pathways in the development and treatment of hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2010;29(36):4989-5005.
57. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646-74.
58. Aravalli RN. Role of innate immunity in the development of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2013;19(43):7500-14.
59. Rodríguez-Peralvarez M, Tsochatzis E, Naveas MC, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013;59(6):1193-9.
60. Fransvea E, Angelotti U, Antonaci S, et al. Blocking transforming growth factor-beta up-regulates E-cadherin and reduces migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology* 2008;47(5):1557-66.
61. Chen J, Cao SW, Cai Z, Zheng L, et al. Epithelial-mesenchymal transition phenotypes of circulating tumor cells correlate with the clinical stages and cancer metastasis in hepatocellular carcinoma patients. *Cancer Biomark* 2017;20(4):487-98.
62. Quaglia A, Etessami N, Sim R, et al. Vascular invasion and herniation by hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A wolf in sheep's clothing? *Arch Pathol Lab Med* 2005;129(5):639-44.
63. Rodríguez-Peralvarez M, Luong TV, Andreana L, et al. A systematic review of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: diagnostic and prognostic variability. *Ann Surg Oncol* 2013;20(1):325-39.
64. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018;391(10127):1301-14.
65. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10(1):35-43.
66. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, et al. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;51(4):1274-83.

# Radiología en hepatocarcinoma

MIGUEL ÁNGEL GÓMEZ BERMEJO, JAVIER BLÁZQUEZ SÁNCHEZ

*Servicio de Radiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid*

## RESUMEN

La imagen médica desempeña un papel fundamental en el cribado, diagnóstico, estadificación, tratamiento y evaluación de la respuesta del hepatocarcinoma (HC) a las terapias. La ecografía es la técnica de elección para el cribado en pacientes con riesgo elevado de desarrollar HC. Es el único cáncer cuyo diagnóstico se puede realizar mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) dinámicas en pacientes con cirrosis, sin necesidad de confirmación histológica. La TC y la RM dinámicas también permiten la estadificación de la enfermedad neoplásica, la evaluación de la respuesta a cualquier tratamiento y el seguimiento para detección de recurrencias. La TC y la ecografía son además de gran utilidad para guiar biopsias y procedimientos terapéuticos por vía percutánea o transcatéter cada vez más precisos.

**PALABRAS CLAVE:** Hepatocarcinoma. Radiología. Diagnóstico. Cribado. Tratamiento guiado por imagen.

## INTRODUCCIÓN

El hepatocarcinoma o carcinoma hepatocelular (HC) es el tumor primario maligno más común en el hígado, representando un 90 % de los cánceres hepáticos (1). Es el sexto cáncer más común globalmente con 841.080 nuevos casos diagnosticados en 2018, y se estima un aumento de su incidencia en los próximos años (2).

Uno de los pilares de la disminución de la morbilidad asociada a el HC es el diagnóstico precoz.

## ABSTRACT

*Medical imaging plays a fundamental role in the screening, diagnosis, staging, treatment and evaluation of the hepatocellular carcinoma (HCC) response to therapies. Ultrasound is the technique of choice for screening patients at high risk of developing HCC. It is the only cancer that can be diagnosed by dynamic computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) in patients with cirrhosis, without the need for histological confirmation. Dynamic CT and MRI also allow staging of neoplastic disease, evaluation of the response to any treatment, and follow-up for detection of recurrences. CT and ultrasound are also very useful for guiding biopsies and percutaneous or transcatheter therapeutic procedures that are increasingly precise.*

**KEYWORDS:** Hepatocellular carcinoma. Radiology. Diagnosis. Screening. Imaging-guided therapy.

La práctica totalidad de las guías de práctica clínica vigentes convergen en la idoneidad de las técnicas de imagen para el cribado y el diagnóstico, debido a los escasos riesgos asociados y a su alta especificidad (3-6). Al contrario que muchos cánceres sólidos, el diagnóstico de HC puede establecerse a través de TC y RM, y por tanto iniciar el tratamiento sin necesidad de biopsia de confirmación. Incluso cuando la biopsia es necesaria, las pruebas de imágenes son imprescindibles para guiar el procedimiento (4).

En la presente revisión se expondrán las diferentes formas de presentación del HC en las diversas modalidades de imagen empleadas, así como el papel de la imagen médica en el cribado, diagnóstico, estadificación, tratamiento y valoración de la respuesta a las terapias.

## HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

### GENERALIDADES

Característicamente, el HC diferenciado recibe su vascularización principalmente a través de ramas de la arteria hepática, lo que se traduce en un realce arterial precoz tras la administración de contraste, con lavado en fases posteriores, es decir, igual o menor señal que el parénquima hepático (7).

En fase arterial tardía o venosa portal precoz puede observarse un realce en anillo perinodular, causado por el paso del contraste desde el tumor a los sinusoides hepáticos circundantes (8).

La presencia de septos o de una cápsula fibrosa, que suelen realzar en fases tardías tras la administración de contraste, es altamente sugestiva de HC (9,10).

Los focos de grasa habitualmente corresponden a nódulos displásicos o HC en estadio inicial, siendo menos habitual su hallazgo en HC avanzados (11).

Rara vez muestran una cicatriz central, aunque pueden presentarla y, por tanto, plantear diagnóstico diferencial con otras entidades como la hiperplasia nodular focal.

Los HC pueden crecer siguiendo varios patrones:

- *Focal*: presentación como una masa, que puede mostrar necrosis, componentes grasos o calcificaciones.
- *Multifocal*: múltiples masas de comportamiento variable que pueden asociar también focos de necrosis central (12,13).
- *Infiltrativo o difuso*: difíciles de diferenciar del propio hígado cirrótico en el que suelen originarse (14).

El HC es capaz de extenderse a través de varias vías:

- *Metástasis intrahepáticas*: es el mecanismo más importante. Se desarrollan en HC avanzados, cuando las células malignas entran en las vénulas portales que drenan el tumor primario y se esparcen en el parénquima adyacente. Se manifiestan como pequeñas lesiones satélite, habitualmente en el mismo territorio de drenaje venoso (15). En fases más tardías (16) puede ocurrir la siembra a distancia, afectando a pulmones, ganglios linfáticos, huesos y glándulas adrenales como localizaciones más frecuentes (17).
- *Invasión vascular*: es muy característica del HC, y es un criterio importante para distinguirlo de otras lesiones hepáticas agresivas (13).

- *Invasión biliar*: rara vez se identifica en estudios de imagen (18).
- *Invasión de la cápsula tumoral*, que aumenta el riesgo de una sucesiva invasión vascular o siembra de metástasis intrahepáticas (19).

### ECOGRAFÍA

La apariencia del HC en ecografía es variable y depende de la lesión, su tamaño y las características ecográficas del parénquima hepático de fondo (20).

Los HC de pequeño tamaño suelen ser hipococicos comparados con el hígado normal. Sin embargo, las lesiones grandes habitualmente son heterogéneas por la presencia de necrosis, fibrosis, grasa y/o calcio.

En ocasiones, en pacientes con esteatosis hepática, existe un halo perilesional hipococico que traduce un área de respeto graso, consecuencia de la alteración de la perfusión hepática en torno a la lesión.

El HC difuso puede ser difícil de distinguir entre el parénquima heterogéneo de un hígado cirrótico.

La ecografía con contraste permite una valoración dinámica de las lesiones y puede demostrar el hiperrealce arterial, el lavado precoz e incluso la presencia de trombo tumoral. No obstante, debido a su complejidad técnica y las limitaciones intrínsecas a la ecografía, no es la técnica diagnóstica de elección (21).

### TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (TC)

La TC dinámica, es decir, con contraste yodado intravenoso y adquisición de las imágenes en fase basal, hepática arterial tardía, venosa portal y tardía (3-5 minutos) es, junto a la RM, la prueba diagnóstica de elección (3-6). La obtención de múltiples fases otorga una sensibilidad y especificidad muy altas, aunque también es fuente de una elevada dosis de radiación ionizante.

Los patrones de presentación en TC son múltiples y dependen fundamentalmente del subtipo de HC. En cualquier caso, el patrón de realce es la clave para un correcto diagnóstico. Habitualmente, la masa realiza vívidamente durante la fase arterial tardía (35 segundos) y lava precozmente, siendo en la fase portal indistinguible del parénquima o incluso hipodensa.

Pueden asociar una anomalía de la perfusión en cuña por el desarrollo de *shunts* arteriportales. Esto puede además dar lugar a esteatosis focal en un hígado no graso o a un área de respeto en un hígado con esteatosis (22,23).

La trombosis tumoral portal puede distinguirse del trombo plaquetario por la presencia de realce del propio trombo tras la administración de contraste (24) (Fig. 1).

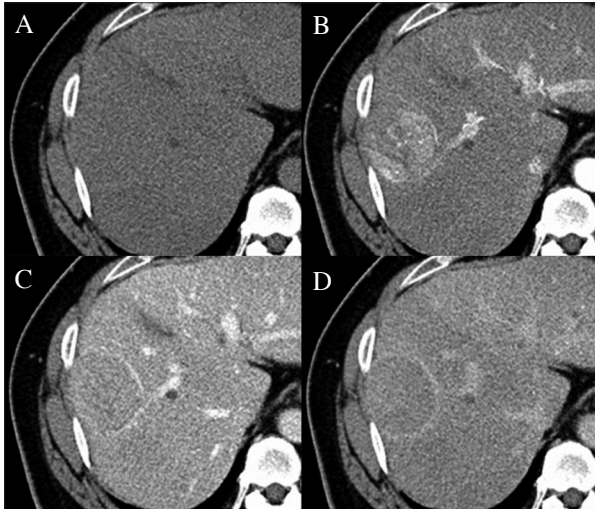


Fig. 1. Paciente de 51 años con cirrosis por VHB. Se realiza una TC dinámica y se objetiva hiperrealce heterogéneo en fase arterial tardía (B) y lavado precoz en fase venosa portal (C) y fase tardía a los 3 minutos (D). Además, en fases venosa portal y tardía se pone de manifiesto la cápsula fibrosa.

#### RESONANCIA MAGNÉTICA

Al igual que la TC, la RM dinámica es de elección para el diagnóstico del HC. Presenta la ventaja de no emplear radiaciones ionizantes. Sin embargo, su coste es mayor.

El comportamiento de los HC en las distintas secuencias es el siguiente (25):

- *Secuencias potenciadas en T1 (pT1)*: señal variable, habitualmente iso- o hipointensa, pudiendo ser hiperintensa si hubiera componente graso intratumoral o el parénquima hepático de fondo fuera hipointenso.
- *Secuencias pT2*: moderadamente hiperintensos, aunque variable.
- *Secuencias pT1 con contraste extracelular (gadolinio)*: presentan un comportamiento equivalente al descrito en la TC dinámica y en la ecografía con contraste, con hiperrealce arterial tardío, lavado precoz y realce en anillo persistente (cápsula).
- *Secuencias pT1 con contraste hepatoespecífico (ácido gadoxético)*: muestra una sensibilidad mayor a la RM con contrastes extracelulares convencionales para la detección de HC pequeños y lesiones premalignas (26-28). La interpretación de los hallazgos es similar a la de la RM con contraste extracelular, con la particularidad de que el realce en fase hepatobiliar es inespecífico, pudiendo estar en relación con una lesión benigna o con un HC precoz. La mayoría de HC no suelen realzar en fase hepatobiliar, aunque no es un hallazgo específico puesto que también puede presentarse en metástasis y en otras lesiones hepáticas (29) (Fig. 2).
- *Secuencias potenciadas en difusión (DWI)*: alta señal intratumoral con restricción a la difusión de moléculas de agua (Fig. 2).

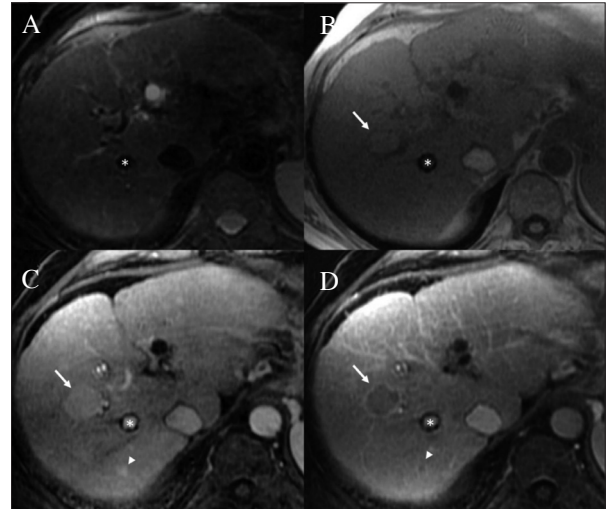


Fig. 2. RM con gadolinio extracelular de un paciente varón de 65 años con cirrosis e hipertensión portal. Se observan dos lesiones nodulares en los segmentos VII (cabeza de flecha) y VIII (flecha). Estas no son visibles en secuencias pT2 (A). La mayor (flecha) muestra un halo hipointenso en T1 (B). Ambos muestran hiperrealce arterial (C) y lavado precoz central en fase tardía (D). El anillo negro con realce central en C y D es un TIPS\* (adaptado de cita 29).

#### VARIANTES HISTOLÓGICAS Y EXPRESIÓN EN IMAGEN

En la quinta edición de la clasificación de tumores gastrointestinales de la Organización Mundial de la Salud (30) se clasifican los HC en no especificados (65 %) y en otros 8 subtipos específicos (35 %), destacando (31) (Fig. 3):

- *HC esteatohepático (5-20 %)*: el más común de los subtipos. Con frecuencia se demuestran focos de grasa intratumorales, aunque también se observan en otros subtipos. Tienden a presentarse en pacientes con un mayor grado de esteatosis, especialmente en aquellos con esteatosis hepática no alcohólica. Suelen tener un tamaño menor y rara vez muestran invasión portal.
- *HC macrotrabecular-masivo (5-15 %)*: el de peor pronóstico. Acostumbran a tener un gran tamaño. Tienen tendencia a la invasión vascular y a la diseminación metastásica.

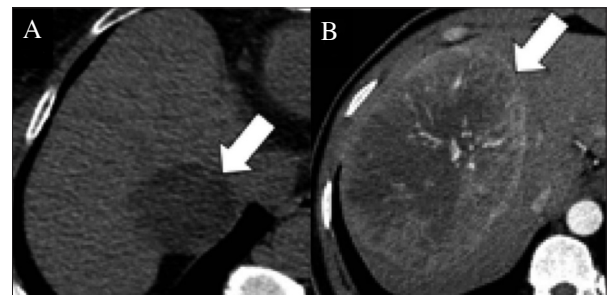


Fig. 3. En A, se demuestra en una TC sin contraste una lesión hepática de baja atenuación, correspondiente a un HC esteatohepático. En B se presenta una lesión hepática de gran tamaño con focos de realce en fase arterial, compatible con HC macrotrabecular-masivo (adaptado de cita 31).

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL (32,33)

Las múltiples formas de presentación del HC dan lugar a un diagnóstico diferencial en ocasiones complejo.

Otros tumores con realce en fase arterial tardía son la hiperplasia nodular focal (HNF), el adenoma hepático, el hemangioma o las metástasis hipervasculares (mama, sarcomas, tumores neuroendocrinos, carcinomas de células renales o melanomas). Mientras que el HC se suele presentar en hígados cirróticos y presenta lavado precoz, la HNF es típica de mujeres jóvenes y el adenoma hepático de pacientes que toman anticonceptivos orales, esteroides anabolizantes o que padecen glucogenosis. Si el paciente tiene un tumor primario conocido y las lesiones son múltiples, pensaremos en metástasis hipervasculares. El hemangioma presenta un patrón de realce nodular periférico que avanza en sentido centrípeto y suele acompañar el realce del *pool* vascular, sin lavado.

El colangiocarcinoma intrahepático también puede presentar un realce arterial, que suele ser periférico, además de lavado en fases venosa portal y tardía. En estos casos, la ecografía con contraste permite distinguirlos del HC. El colangiocarcinoma intrahepático tiene un lavado más precoz (inicia antes de los 60 segundos), que no podría ser valorado en los estudios dinámicos de TC y RM por no realizarse una fase venosa tan precoz de forma habitual (34).

Además del HC se pueden encontrar cicatrices en el interior de la HNF (sobre hígados no cirróticos, retiene contraste hepatoespecífico), el HC fibrolamelar (en adultos jóvenes, lesiones de gran tamaño), el colangiocarcinoma (realce tardío, asocia dilatación de ductos y retracción de la cápsula hepática) y en hemangiomas de gran tamaño.

También podemos encontrar otras lesiones con cápsula fibrosa, como el adenoma hepático, el cistadenoma y el cistadenocarcinoma. No obstante, ante una lesión con cápsula la entidad más frecuente es el HC.

Si prestamos atención a la presencia de grasa intralesional, deberemos realizar diagnóstico diferencial con el adenoma hepático, el liposarcoma metastásico y el angiomiolipoma.

Tanto el HC como el adenoma hepático pueden presentar sangrado, siendo este más común en los adenomas.

Para realizar el diagnóstico diferencial entre estas entidades nos basaremos en el conjunto de hallazgos de imagen y en datos epidemiológicos del paciente, fundamentalmente. Los hallazgos de imagen más específicos para el diagnóstico de HC son la presencia de trombo tumoral, cápsula y el patrón de realce típico en un hígado cirrótico o con otros factores de riesgo (35).

## RADIOLOGÍA Y CRIBADO DEL HEPATOCARCINOMA

Todas las guías de práctica clínica más relevantes acuerdan que la prueba de elección para el cribado es la

ecografía hepática (3-6). Según el consenso de las distintas sociedades españolas (6), se recomienda realizarla cada 6 meses. Los pacientes candidatos para el cribado son, en general, aquellos con cirrosis en clase funcional Child-Pugh A y B, mientras que aquellos con mala clase funcional deben ser evaluados para trasplante hepático y no son candidatos al cribado.

En los pacientes con cirrosis hepática, la probabilidad de que un nódulo de nueva aparición detectado mediante ecografía sea un HC es muy elevada, especialmente si mide más de 10 mm. Por tanto, si el nódulo detectado alcanza o supera este límite, es recomendable proseguir los estudios para llegar a un diagnóstico definitivo (36).

En los nódulos menores de 10 mm se recomienda ecografía de seguimiento cada 3-4 meses. Si se muestra estable durante 2 años, se recomienda volver al cribado semestral (36).

## DIAGNÓSTICO DEL HEPATOCARCINOMA

En un paciente con cirrosis o infección VHB de larga evolución, la detección de un nódulo de al menos 10 mm que en TC o RM dinámicas muestre un intenso realce en fase arterial y lavado en fase portal y/o tardía, permite diagnosticar un HC. Esto es gracias a la elevada especificidad de este conjunto de hallazgos, próxima al 100 % (36-41). Esto permite diagnosticar y decidir el tratamiento, basándose únicamente en el diagnóstico por imagen y sin necesidad, por tanto, de confirmación histológica.

No obstante, la sensibilidad de dichos hallazgos es limitada y se sitúa entre un 60-70 % en lesiones de pequeño tamaño. Aproximadamente un 15 % de los HC de pequeño tamaño no presentan realce en fase arterial por no tener una neovasculatura desarrollada y no por ello carecen de un comportamiento agresivo (42). En estos casos, no parece haber diferencia significativa entre la RM y la TC (6). Tampoco parece haber evidencia suficiente para recomendar el uso de RM con ácido gadolínico (6).

Ante un nódulo con patrón de realce atípico en TC o RM, que no permiten establecer un diagnóstico claro, se recomienda el uso de la ecografía con contraste (3).

En pacientes que no presenten cirrosis ni infección crónica por VHB se recomienda siempre biopsia del nódulo en estudio para confirmación histológica (3-6).

Se han publicado varios sistemas de estandarización de la interpretación y del léxico usados en el diagnóstico del HC. De entre todos ellos destaca el sistema LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System), propuesto por la ACR, que en 2018 publicó su última versión (43). Este sistema clasifica los hallazgos en LR-1, LR-2, LR-3, LR-4 y LR-5 en función de la probabilidad creciente de que correspondan a un HC; así como en LR-M para lesiones con alta probabilidad de ser una neoplasia maligna distinta del HC. Se propone lograr una mayor homo-



geneidad de los informes radiológicos y de la actitud diagnóstica a seguir en función de los hallazgos.

La biopsia se recomienda en pacientes con cirrosis y/o infección crónica por VHB, y nódulos mayores de 1 cm sugestivos de HC que no cumplen con las características diagnósticas. Además, todas las lesiones típicas de HC en pacientes sin factores de riesgo deberán ser también biopsiadas. La restricción de la indicación de biopsia hepática es debida a las comorbilidades frecuentes de estos pacientes, que condicionan una incidencia moderada de complicaciones hemorrágicas, fundamentalmente. Además, aunque infrecuente (menos de un 0,1 % de casos), puede realizarse una siembra tumoral en el trayecto de la punción. La biopsia se puede realizar por vía percutánea guiada por TC o por ecografía (44,45), así como por vía transyugular. Esta última es más útil en pacientes con coagulopatía, ascitis u obesidad mórbida, que pueden dificultar el procedimiento (46).

#### ESTADIFICACIÓN Y CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA

Al contrario que en la mayoría de neoplasias sólidas, el pronóstico de un paciente con HC depende no solo de la extensión del HC, sino también del grado de disfunción hepática (6). El único sistema pronóstico validado es el de BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) (47).

En cuanto a lo que atañe a la imagen médica, la valoración de la extensión de la enfermedad se realiza mediante TC tóraco-abdomino-pélvica. Son factores de mal pronóstico las lesiones de gran tamaño (> 3 cm), la enfermedad multifocal, la invasión de la vena porta y las metástasis ganglionares o a distancia (35,47). Otros hallazgos de imagen con un valor pronóstico negativo, no incluidos en los sistemas BCLC y LI-RADS, son un margen tumoral irregular, el realce peritumoral, la hipointensidad peritumoral en fase hepatobiliar (tras administrar contraste hepatoespecífico), la hipointensidad tumoral en secuencias pT1, la invasión de ductos biliares y la restricción a la difusión (48). El subtipo macrotrabecular-masivo presenta un pronóstico pobre (31).

La radiómica y los métodos de imagen basados en *deep learning* están demostrando ser prometedores en aportar información adicional que permita estratificar a los pacientes de forma más precisa y ayudar así a lograr una terapia más personalizada (49).

#### TERAPIAS GUIADAS POR IMAGEN

##### ABLACIÓN PERCUTÁNEA CON ETANOL

Fue la primera técnica ablativa usada clínicamente para el HC en estadio inicial. Consiste en la inyección percutánea de etanol puro a través de una o más agujas insertadas percutáneamente bajo guía ecográfica o con

TC (50,51). Se realiza habitualmente en 2-12 sesiones, a razón de dos semanales, para lograr una necrosis completa (52,53). Presenta la dificultad de la mala visualización de la lesión durante el procedimiento (54). La emergencia de la termoablación ha eclipsado a esta técnica, que queda reservada para cuando la primera no está disponible, especialmente en tumores de menos de 2 cm (3).

##### ABLACIÓN PERCUTÁNEA POR RADIOFRECUENCIA

La ablación por radiofrecuencia se considera actualmente el tratamiento estándar en pacientes con tumores de menos de 3 cm en estadio BCLC 0 y A no aptos para cirugía (3).

Esta técnica consigue generar altas temperaturas de forma controlada, por efecto resistivo, en un volumen de parénquima a través de la emisión de ondas de radiofrecuencia con un aplicador insertado percutáneamente. Necesita la colocación de almohadillas de puesta a tierra bajo el paciente para generar un circuito eléctrico cerrado (55).

Entre sus limitaciones destacan la pérdida de eficacia según progresa la necrosis y ebullición de la lesión (por incremento de la impedancia tisular), la pérdida de calor por la proximidad de grandes vasos y la posibilidad de generar quemaduras cutáneas por las almohadillas de puesta a tierra (56).

##### ABLACIÓN PERCUTÁNEA POR MICROONDAS

Consiste en la emisión de microondas gracias a un campo magnético oscilante generado en el aplicador, que causa movimientos de fricción de moléculas polares (como el agua) intracelulares, logrando el calentamiento del tejido adyacente a la parte sin aislante del aplicador (57).

A diferencia de la ablación por radiofrecuencia, no precisa de almohadillas de puesta a tierra, no pierde eficacia con la necrosis y ebullición del tejido ablacionado, y la energía depositada es tan intensa que no se disipa por la presencia de grandes vasos adyacentes. Además, permite la ablación simultánea con varios aplicadores, creando potencialmente una mayor área de ablación en un tiempo menor (56).

#### TÉCNICAS TRANSCATÉTER

La quimioembolización (con o sin microesferas de hidrogel), la embolización y la radioembolización transarteriales son alternativas bien toleradas y usadas como terapias puente, para reducir la masa tumoral, o con intención paliativa en pacientes con HC en estadios avanzados (3,51).

## EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

El seguimiento recomendado tras el tratamiento del HC no está claramente definido. En general, parece sensato realizar controles clínicos y de imagen, con TC dinámica de tórax, abdomen y pelvis cada 2-3 meses durante el primer año, espaciando los controles el futuro (3,6). Para la valoración de la respuesta al tratamiento se recomiendan los criterios mRECIST (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (58), aplicables a los cambios tras tratamiento sistémico y locorregional; así como los RECIST 1.1 (59), recomendados únicamente para el seguimiento durante o tras el tratamiento sistémico.

Es especialmente compleja para el radiólogo la evaluación de la respuesta al tratamiento locorregional. La existencia de tejido nodular o irregular con hiperrealce en fase arterial, lavado o realce similar al mostrado previamente al tratamiento (en los márgenes de una lesión tratada), traducen la existencia de tumor residual. La presencia de estos hallazgos recibe el calificativo LR-TR viable en el sistema LI-RADS (43,51).

## CONCLUSIÓN Y PERSPECTIVAS FUTURAS

El HC plantea un reto preventivo, diagnóstico y terapéutico. La imagen médica tiene un papel primordial y ayuda a detectar precozmente los tumores, reducir la incertidumbre en el diagnóstico y guiar procedimientos terapéuticos cada vez más dirigidos. Además, ante un futuro incremento de la incidencia del HC, el advenimiento de técnicas de análisis cuantitativo avanzado de la imagen y de nuevas tecnologías de adquisición prometen ayudar a lograr un mejor manejo diagnóstico-terapéutico.

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

## CORRESPONDENCIA:

Javier Blázquez Sánchez  
Servicio de Radiología  
Hospital Universitario Ramón y Cajal  
M-607, 9,100  
28034 Madrid  
e-mail: javier.blazquez@salud.madrid.org

## BIBLIOGRAFÍA

- Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, Allen C, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol* 2017;3(12):1683-91.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394-424.
- Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69(1):182-236.
- Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases: Marrero et al. *Hepatology* 2018;68(2):723-50.
- Omata M, Cheng A-L, Kokudo N, Kudo M, Lee JM, Jia J, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int* 2017;11(4):317-70.
- Reig M, Forner A, Ávila MA, Ayuso C, Mínguez B, Varela M, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Medicina Clínica* 2021;156(9):463. e1-463.e30.
- Parente DB, Perez RM, Eiras-Araujo A, Oliveira Neto JA, Marchiori E, Constantino CP, et al. MR Imaging of Hypervascular Lesions in the Cirrhotic Liver: A Diagnostic Dilemma. *RadioGraphics* 2012;32(3):767-87.
- Choi J-Y, Lee J-M, Sirlin CB. CT and MR Imaging Diagnosis and Staging of Hepatocellular Carcinoma: Part I. Development, Growth, and Spread: Key Pathologic and Imaging Aspects. *Radiology* 2014;272(3):635-54.
- Kojiro M. Histopathology of liver cancers. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19(1):39-62.
- Ishizaki M, Ashida K, Higashi T, Nakatsukasa H, Kaneyoshi T, Fujiwara K, et al. The formation of capsule and septum in human hepatocellular carcinoma. *Virchows Arch* 2001;438(6):574-80.
- Takayama T, Kosuge T, Yamazaki S, Hasegawa H, Okazaki N, Takayasu K, et al. Malignant transformation of adenomatous hyperplasia to hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1990;336(8724):1150-3.
- Okusaka T, Okada S, Ueno H, Ikeda M, Shimada K, Yamamoto J, et al. Satellite lesions in patients with small hepatocellular carcinoma with reference to clinicopathologic features. *Cancer* 2002;95(9):1931-7.
- Okuda K. Hepatocellular carcinoma: Clinicopathological aspects. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12(9-10):S314-8.
- Reynolds AR, Furlan A, Fetzer DT, Sasatomi E, Borhani AA, Heller MT, et al. Infiltrative Hepatocellular Carcinoma: What Radiologists Need to Know. *RadioGraphics* 2015;35(2):371-86.
- Nakashima Y. Portal vein invasion and intrahepatic micrometastasis in small hepatocellular carcinoma by gross type. *Hepatol Res* 2003;26(2):142-7.
- Trevisani F, Cantarini MC, Wands JR, Bernardi M. Recent advances in the natural history of hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2008;29(7):1299-305.
- Bosman FT, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, editors WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010. p. 417 (World Health Organization classification of tumours).
- Kojiro M, Kawabata K, Kawano Y, Shirai F, Takemoto N, Nakashima T. Hepatocellular carcinoma presenting as intrabiliary duct tumor growth. A clinicopathologic study of 24 cases. *Cancer* 1982;49(10):2144-7.
- Lim JH, Choi D, Park CK, Lee WJ, Lim HK. Encapsulated hepatocellular carcinoma: CT-pathologic correlations. *Eur Radiol* 2006;16(10):2326-33.
- Lau WY. *Hepatocellular Carcinoma*. World Scientific; 2008. p. 864.
- Malhi H, Grant EG, Duddalwar V. Contrast-Enhanced Ultrasound of the Liver and Kidney. *Radiol Clin North Am* 2014;52(6):1177-90.
- Choi BI, Lee KH, Han JK, Lee JM. Hepatic Arterioportal Shunts: Dynamic CT and MR Features. *Korean J Radiol* 2002;3(1):1-15.
- Kim KW, Kim MJ, Lee SS, Kim HJ, Shin YM, Kim PN, et al. Sparing of fatty infiltration around focal hepatic lesions

- in patients with hepatic steatosis: sonographic appearance with CT and MRI correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190(4):1018-27.
24. Bialecki ES, Bisceglie AMD. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *HPB* 2005;7(1):26-34.
  25. Cho E-S, Choi J-Y. MRI Features of Hepatocellular Carcinoma Related to Biologic Behavior. *Korean J Radiol* 2015; 16(3):449-64.
  26. Kobayashi S, Matsui O, Gabata T, Koda W, Minami T, Ryu Y, et al. Relationship between signal intensity on hepatobiliary phase of gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriaminepentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA)-enhanced MR imaging and prognosis of borderline lesions of hepatocellular carcinoma. *Eur J Radiol* 2012;81(11):3002-9.
  27. Kim YK, Lee WJ, Park MJ, Kim SH, Rhim H, Choi D. Hypovascular Hypointense Nodules on Hepatobiliary Phase Gadoteric Acid-enhanced MR Images in Patients with Cirrhosis: Potential of DW Imaging in Predicting Progression to Hypervascular HCC. *Radiology* 2012;265(1):104-14.
  28. Kim SH, Kim SH, Lee J, Kim MJ, Jeon YH, Park Y, et al. Gadoteric Acid-Enhanced MRI Versus Triple-Phase MDCT for the Preoperative Detection of Hepatocellular Carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192(6):1675-81.
  29. Knipe H, Schubert R. Hepatocellular carcinoma. En: *Radiopaedia.org* [Internet]. [Radiopaedia.org](http://radiopaedia.org/cases/hepatocellular-carcinoma-5); 2011 [citado 14 de diciembre de 2021]. Available from: <http://radiopaedia.org/cases/hepatocellular-carcinoma-5>
  30. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmer P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 2020;76(2):182-8.
  31. Cannella R, Burgio MD, Beaufrère A, Trapani L, Paradis V, Hobeika C, et al. Imaging features of histological subtypes of hepatocellular carcinoma: Implication for LI-RADS. *JHEPReport* 2021;3(6).
  32. Brancatelli G, Baron RL, Peterson MS, Marsh W. Helical CT screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: frequency and causes of false-positive interpretation. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180(4):1007-14.
  33. Oliver JH, Baron RL. Helical biphasic contrast-enhanced CT of the liver: technique, indications, interpretation, and pitfalls. *Radiology* 1996;201(1):1-14.
  34. Shin SK, Choi DJ, Kim JH, Kim YS, Kwon OS. Characteristics of contrast-enhanced ultrasound in distinguishing small ( $\leq 3$ cm) hepatocellular carcinoma from intrahepatic cholangiocarcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(41):e12781.
  35. Choi J-Y, Lee J-M, Sirlin CB. CT and MR Imaging Diagnosis and Staging of Hepatocellular Carcinoma: Part II. Extracellular Agents, Hepatobiliary Agents, and Ancillary Imaging Features. *Radiology* 2014;273(1):30-50.
  36. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma - Forner - 2008 - *Hepatology* - Wiley Online Library. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.21966>
  37. Torzilli G, Minagawa M, Takayama T, Inoue K, Hui A-M, Kubota K, et al. Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine-needle biopsy. *Hepatology* 1999; 30(4):889-93.
  38. Levy I, Greig PD, Gallinger S, Langer B, Sherman M. Resection of Hepatocellular Carcinoma Without Preoperative Tumor Biopsy. *Ann Surg* 2001;234(2):206-9.
  39. Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: An explant correlation. *Hepatology* 2003;38(4):1034-42.
  40. Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, Romeo R, Forzenigo LV, Fraquelli M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut*;59(5):638-44.
  41. Khalili K, Kim TK, Jang H-J, Haider MA, Khan L, Guindi M, et al. Optimization of imaging diagnosis of 1–2cm hepatocellular carcinoma: An analysis of diagnostic performance and resource utilization. *J Hepatol* 2011;54(4):723-8.
  42. Forner A, Vilana R, Bianchi L, Rodríguez-Lope C, Reig M, García-Criado MÁ, et al. Lack of arterial hypervascularity at contrast-enhanced ultrasound should not define the priority for diagnostic work-up of nodules < 2 cm. *J Hepatol* 2015;62(1):150-5.
  43. Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A, Kielar AZ, Elsayes KM, Bashir MR, et al. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) Version 2018: Imaging of Hepatocellular Carcinoma in At-Risk Patients. *Radiology* 2018;289(3):816-30. 44.
  44. Vijayaraghavan GR, David S, Bermudez-Allende M, Sarwat H. Imaging-guided Parenchymal Liver Biopsy: How We Do It. *J Clin Imaging Sci* 2011;1:30.
  45. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49(3):1017-44.
  46. Keshava SN, Mammen T, Surendrababu N, Moses V. Transjugular liver biopsy: What to do and what not to do. *Indian J Radiol Imaging* 2008;18(03):245-8.
  47. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018;391(10127):1301-14.
  48. Fowler KJ, Burgoyne A, Fraum TJ, Hosseini M, Ichikawa S, Kim S, et al. Pathologic, Molecular, and Prognostic Radiologic Features of Hepatocellular Carcinoma. *RadioGraphics* 2021;41(6):1611-31.
  49. Lewis S, Hectors S, Taouli B. Radiomics of hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol (NY)* 2021;46(1):111-23.
  50. Guan Y-S, Sun L, Zhou X-P, Li X, Zheng X-H. Hepatocellular carcinoma treated with interventional procedures: CT and MRI follow-up. *World J Gastroenterol* 2004;10(24):3543-8.
  51. Voizard N, Cerny M, Assad A, Billiard J-S, Olivieri D, Perreault P, et al. Assessment of hepatocellular carcinoma treatment response with LI-RADS: a pictorial review. *Insights Imaging* 2019;10:121.
  52. Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005;129(1):122-30.
  53. Lin S-M, Lin C-J, Lin C-C, Hsu C-W, Chen Y-C. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005;54(8):1151-6.
  54. Joseph FB, Baumgarten DA, Bernardino ME. Hepatocellular carcinoma: CT appearance after percutaneous ethanol ablation therapy. *Work in progress. Radiology* 1993;186(2):553-6.
  55. Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174(2):323-31.
  56. Poulou LS, Botsa E, Thanou I, Ziakas PD, Thanos L. Percutaneous microwave ablation vs radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2015;7(8):1054-63.
  57. Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation: principles and applications. *Radiographics* 2005;25(Suppl 1):S69-83.
  58. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30(1):52-60.
  59. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekas S, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer* 2016;62:132-7.

# Tratamiento médico del cáncer extrahepático de vías biliares

MARÍA VIRGINIA SÁNCHEZ-BECERRA, ALICIA HURTADO-NUÑO, XABIER MIELGO RUBIO, CLARA OLIER GARATE, SUSANA HERNANDO-POLO, DIANA MORENO-MUÑOZ, ELISABETH JIMÉNEZ-AGUILAR, ANDREA GONZÁLEZ-LÓPEZ, MÓNICA ESTEBAN-GARCÍA, TERESA ROBLES-BERMEJO, YANELIS PERNAS-SÁNCHEZ, JUAN CARLOS CÁMARA-VICARIO

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid*

## RESUMEN

Los tumores de vías biliares representan un grupo heterogéneo e infrecuente de tumores y se disponen de escasos estudios que establezcan los estándares de tratamiento.

Dada la alta tasa de recidiva se recomienda la administración de quimiorradioterapia adyuvante especialmente en aquellos pacientes de mayor riesgo.

En pacientes con enfermedad avanzada, la quimioterapia basada en cisplatino-gemcitabina se sitúa como el *gold standard* de tratamiento en primera línea.

La identificación de alteraciones moleculares abre la puerta a tratamientos dirigidos, con resultados prometedores en segunda línea, lo que ha derivado en la aprobación por la FDA de pemigatinib, infigratinib (inhibidores FGFR).

**PALABRAS CLAVE:** Colangiocarcinoma. Cisplatino-gemcitabina. FGFR-2. Isocitrato deshidrogenasa.

## INTRODUCCIÓN

Los colangiocarcinomas engloban un grupo de tumores infrecuentes y heterogéneos. Representan menos del 1 % del total de los tumores a nivel mundial (1).

Según su localización se clasifican en colangiocarcinomas intrahepáticos (10-20 %) y extrahepáticos. Estos últimos se dividen en colangiocarcinoma perihiliar o tumor de Klatskin (50 %) y colangiocarcinoma distal (30-40 %) (2).

## ABSTRACT

*Biliary tract cancers represent a heterogeneous and infrequent group of tumours, so there is a lack of clinical trials to establish the standard of care.*

*Taking into account the high relapse rate, adjuvant chemoradiotherapy is recommended, especially in patients with characteristics of worse prognosis.*

*In metastatic disease, cisplatin-gemcitabine represents the gold standard.*

*Identification of molecular alterations broadens the limited arsenal of treatment, with a promising future that still needs to be developed.*

**KEYWORDS:** *Colangiocarcinoma. Cisplatin-gemcitabine. FGFR-2. Isocitrate dehydrogenase.*

El diagnóstico suele establecerse en estadios avanzados y la terapia sistémica es el pilar principal de tratamiento. Esta terapia está limitada debido a la heterogeneidad de este tipo de tumores, la baja incidencia y los escasos estudios publicados hasta el momento. Aun así, la medicina de precisión y la inmunoterapia (aunque en menor medida) abren el abanico de opciones de tratamiento disponibles para los pacientes hasta el punto de que recientes estudios proponen cambiar la clasificación anatómica por una molecular (3).

## COLANGIOCARCINOMA LOCALIZADO

El tratamiento quirúrgico es el de elección en los estadios localizados. Sin embargo, a pesar de una resección con márgenes libres, entre un 60-75 % de los casos recidivan (4).

La técnica quirúrgica en los colangiocarcinomas distales consistirá en una pancreaticoduodenectomía (Whipple), y en el caso de los colangiocarcinomas perihiliares, la resección ductal. Dado el papel pronóstico de la afectación ganglionar, en ambos casos se debe acompañar de una linfadenectomía regional (5).

## TRATAMIENTO ADYUVANTE

Una revisión sistemática y un metaanálisis pusieron en tela de juicio el papel de la quimioterapia, la radioterapia o la combinación de ambas en el escenario de la adyuvancia, al no encontrar diferencias significativas en términos de supervivencia global (aunque con un posible beneficio en pacientes con afectación ganglionar o márgenes positivos) (6).

Sin embargo, debido a la alta tasa de recidivas, la mayoría de las guías clínicas recomiendan la administración de quimioterapia adyuvante o la inclusión en ensayos clínicos (7-10).

Los estudios BILCAP (capecitabina), ESPAC-3 (gemcitabina y fluorouracilo), un estudio fase III japonés (gemcitabina) y el PRODIGE-12-ACCORD 18-UNICANCER GI (gemcitabina-oxaliplatino) evaluaron el papel de la quimioterapia adyuvante sin alcanzar sus objetivos primarios. No obstante, se identificó un beneficio en aquellos pacientes con factores de mal pronóstico (11-14).

La quimiorradioterapia con capecitabina y gemcitabina demostró en un estudio fase II resultados prometedores (15).

## TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

Una revisión sistemática publicada en 2020 evaluó el papel de la neoadyuvancia dentro del marco de los colangiocarcinomas y concluye que, en colangiocarcinomas extrahepáticos, la quimiorradioterapia neoadyuvante puede permitir la reseabilidad de tumores avanzados o inicialmente irresecables. Además, plantea la posibilidad de seleccionar a pacientes que puedan beneficiarse de una quimiorradioterapia neoadyuvante como puente al trasplante hepático (16).

## COLANGIOCARCINOMA METASTÁSICO O IRRESECABLE

## PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

Debido a la baja frecuencia de este tipo tumoral se dispone de pocos ensayos clínicos que definan los es-

tándares de tratamiento adecuados. Además, la mayoría de los estudios publicados suelen incluir poblaciones heterogéneas, con colangiocarcinomas en distintas localizaciones. Es por ello que debe valorarse, siempre que sea posible, la inclusión en ensayos clínicos.

Un ensayo que incluía pacientes con tumores de vías biliares y cáncer de páncreas, demostró que la quimioterapia frente al tratamiento sintomático prolonga la supervivencia y calidad de vida (17). Un metaanálisis posterior, que incluyó 104 estudios, mostró un incremento en la respuesta tumoral en aquellos pacientes que recibieron esquemas basados en gemcitabina y platino (18).

Los primeros grandes ensayos publicados en 2010 sitúan la combinación cisplatino-gemcitabina como estándar de tratamiento en primera línea.

El estudio inglés ABC-02 fue un estudio fase II que incluyó 410 pacientes con tumores de vía biliar (242, 40 ampulomas), sometidos a tratamiento de primera línea con cisplatino-gemcitabina frente a gemcitabina en monoterapia. La combinación demostró superioridad en términos de supervivencia global, supervivencia libre de progresión y tasa de control de la enfermedad (19).

Estos datos fueron confirmados poco tiempo después con un ensayo fase II japonés (20) y con un metaanálisis (21) que incluyó ambos estudios y que demostró beneficio independientemente de la edad, sexo, localización primaria tumoral o estadio de la enfermedad. No obstante, en pacientes con *performance status 2* el beneficio de la combinación está menos establecido.

Otro metaanálisis de varios estudios en los que se trataba a los pacientes con un esquema de gemcitabina con o sin cisplatino u oxaliplatino, sugirió la superioridad de cisplatino-gemcitabina en términos de supervivencia y tasas de respuesta de la enfermedad. Se incluyeron un total de 3 ensayos clínicos, en dos de ellos se compararon la combinación gemcitabina-cisplatino frente gemcitabina en monoterapia y en el tercero gemcitabina-oxaliplatino frente a fluorouracilo con ácido fólico (22).

Diferentes esquemas de tratamiento han sido analizados, sin embargo, no se han hecho comparaciones entre los diferentes regímenes de poliquimioterapia que permitan establecer el que es más eficaz entre los disponibles.

La combinación de cisplatino, epirrubicina, fluorouracilo y gemcitabina (PEFG) se valoró en un estudio observacional con 37 pacientes con colangiocarcinoma intra y extrahepático. Demostró su actividad en términos de respuesta tumoral alcanzando una tasa de control de enfermedad del 75 % con un perfil de toxicidad aceptable (23).

El ensayo clínico fase III FUGA-BT estudió la combinación de gemcitabina-S1 frente a cisplatino-gemcitabina. Demostró la no inferioridad de este nuevo esquema de tratamiento en supervivencia global, libre de progresión y tasa de respuesta con un perfil de tolerancia similar (24).

Varios fase II se realizaron para estudiar el papel de gemcitabina-oxaliplatino, con un perfil de tolerancia favorable y beneficios en términos de supervivencia y tasa de respuesta de la enfermedad. Uno de los estudios incluyó pacientes en segunda línea de tratamiento que mostró resultados mucho más discretos en este escenario (25-27).

Un ensayo fase III con diseño de no inferioridad comparó capecitabina-oxaliplatino frente a gemcitabina-oxaliplatino en primera línea. El objetivo primario fue conseguido al demostrar la no inferioridad en la supervivencia libre de progresión a 6 meses. En cuanto a las toxicidades, XELOX tuvo un menor número de visitas al hospital de manera significativa (28).

La combinación de capecitabina-gemcitabina ha sido fuente de estudio con varios fase II que han demostrado su actividad antitumoral, con un perfil de tolerancia bueno e incluso una mejoría en la calidad de vida entre aquellos pacientes con respuesta o enfermedad estable (29-31).

La triple terapia con gemcitabina-oxaliplatino-5 fluorouracilo fue estudiada en dos ensayos fase II multicéntricos con resultados similares a los aportados con la doble terapia, aunque con un aumento en las toxicidades (32).

El esquema gemcitabina-oxaliplatino-bevacizumab fue explorado en otro fase II y obtuvo un 41 % de respuesta al tratamiento. No obstante, no se desarrollaron ensayos fase III que hayan confirmado el papel de esta combinación en comparación con otros tratamientos estándar (33).

Otras combinaciones con gemcitabina incluyen nabpaclitaxel, que consiguió mostrar en un ensayo fase II una supervivencia libre de progresión de 7,7 meses y global de 12,4 meses (34).

Se obtuvieron resultados mejores en un estudio fase II que combinó gemcitabina-nabpaclitaxel con cisplatino, aunque a expensas de una mayor toxicidad (35).

La combinación de cisplatino y S-1 frente a cisplatino-gemcitabina, no encontró diferencias en términos de supervivencia (36).

Sin embargo, un fase II que comparó mitomicina C y capecitabina frente a gemcitabina altas dosis, parece tener un perfil más favorable en términos de supervivencia global, libre de progresión y tasa de control de la enfermedad. Los autores recomiendan que se realicen ensayos fase III con esta combinación para validar el papel de la mitomicina C-capecitabina en primera línea de tratamiento para el colangiocarcinoma metastásico (37).

A la vista de todos los estudios previamente descritos, las guías clínicas de las principales sociedades (SEOM, ESMO y NCCN) recomiendan como primera línea de tratamiento el doblete de cisplatino-gemcitabina. Otros esquemas que pueden ser considerados en primera línea es la combinación de gemcitabina-oxaliplatino (especialmente en pacientes con deterioro de la función renal) o gemcitabina-S1 (7-10).

Una consideración aparte debe hacerse en aquellos pacientes frágiles con deterioro de su clase funcional. En este grupo de pacientes, una alternativa válida sería la monoterapia con gemcitabina, o fluoropirimidinas (7-10). No obstante, hay que tener en cuenta que las tasas de respuesta y de supervivencia presentan resultados más pobres en los diferentes estudios realizados con fármacos en monoterapia (38-40).

Hay que considerar que debido a la localización de este tipo de tumor en muchas ocasiones los pacientes se presentan con un síndrome obstructivo biliar que obliga a la realización de técnicas derivativas. En casos de hiperbilirrubinemia persistente, las guías clínicas abogan por esquemas de quimioterapia que eviten la gemcitabina como las combinaciones de fluorouracilo con oxaliplatino (7-10).

Junto con todas estas recomendaciones, hay que hacer hincapié en la importancia de la implementación de los servicios de cuidados paliativos desde las etapas precoces para un adecuado manejo sintomático.

## SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO

Existen pocos estudios prospectivos que evalúen el tratamiento del colangiocarcinoma en segunda línea.

Se han desarrollado algunos que permiten seleccionar a los pacientes que se beneficiarán de una segunda línea de quimioterapia, lo que sugiere que el estado general (*performance status*-ECOG), el grado de respuesta a la primera línea de tratamiento, la ausencia de afectación peritoneal y los niveles bajos de CA 19-9 pueden ser factores de respuesta a tratamiento.

Se realizó una revisión sistemática que incluyó 761 pacientes que no aportó suficiente nivel de evidencia para recomendar una segunda línea de quimioterapia (41).

En este punto cobra especial importancia la valoración del perfil mutacional tumoral y otros marcadores como dMMR que pudiesen ampliar el abanico de posibilidades terapéuticas.

La elección del esquema de tratamiento debe guiarse por el perfil de toxicidad y las características del paciente.

Varios estudios han demostrado beneficio en segunda línea para el tratamiento con FOLFOX (42), irinotecán liposomal (43) y XELIRI (44).

Algunos de los esquemas de tratamiento recogidos en las guías clínicas incluyen FOLFOX, XELOX, GEMOX con o sin bevacizumab o FOLFIRI con o sin bevacizumab (7-10).

## LÍNEAS FUTURAS DE TRATAMIENTO

### *Medicina de precisión*

Uno de los campos que está más en auge dentro de las futuras líneas de tratamiento del colangiocarcinoma

es la medicina de precisión. El mayor conocimiento del plano molecular de estos tumores permite incorporar terapias diana frente a este grupo tumoral.

Los colangiocarcinomas se caracterizan por presentar una heterogeneidad intra e intertumoral importante y con un 40 % alteraciones moleculares potencialmente tratables con terapia dirigida.

Es por ello que se debe instar a la realización de perfiles moleculares ante el diagnóstico de colangiocarcinomas con enfermedad avanzada (45-47).

Las alteraciones moleculares se han relacionado con la localización anatómica del colangiocarcinoma. Los colangiocarcinomas extrahepáticos se asocian con una mayor frecuencia de mutaciones en HER-2, alteraciones en PRKACA/PRKACB y ARID1A. No obstante, las mutaciones no son exclusivas de determinadas localizaciones anatómicas por lo que recientes estudios abogan por una clasificación molecular del colangiocarcinoma en lugar de una anatómica (3).

#### Traslocaciones y fusiones de FGFR-2

Entre un 9 y un 16 % de los pacientes con colangiocarcinoma presentan traslocaciones o fusiones que afectan al factor de crecimiento fibroblástico 2 (FGFR-2).

#### Pemigatinib

El ensayo clínico fase II, abierto de un único brazo FIGHT-202, estudió el papel de pemigatinib (inhibidor selectivo FGFR 1, 2 y 3) en pacientes previamente tratados. Se obtuvo un 80 % de tasas de control de enfermedad, con una duración de respuesta de 7,5 meses. La tolerancia al tratamiento fue buena y la toxicidad más reseñable fue la hiperfosfatemia (48).

El estudio fase III FIGHT-302 que compara pemigatinib frente a la combinación cisplatino-gemcitabina en primera línea en pacientes con reordenamientos de FGFR-2, arrojará luz en el manejo de estos pacientes (49).

#### Infigratinib

Este inhibidor tirosin-quinasa de FGFR1-3 ha mostrado actividad en pacientes con colangiocarcinoma metastásico, en progresión a una o más líneas de quimioterapia, con alteraciones de FGFR-2.

Los resultados finales del estudio fase II han sido presentados en el simposio de tumores digestivos de ASCO de este año. El infigratinib se asoció con una tasa de respuesta del 23 % con una duración media de 5 meses. La supervivencia libre de progresión fue de 7,3 meses y la mediana de supervivencia global fue de 12,2 meses.

En un análisis por subgrupos, los resultados en términos de respuesta de enfermedad fueron mejores en aquellos pacientes que habían recibido una línea de tratamiento frente a los que ya habían progresado a varias líneas. Las toxicidades más frecuentes fueron las secundarias a la homeostasis del calcio y fosfato (50).

*Los resultados de los estudios previamente descritos han derivado en la aprobación de pemigatinib e infigratinib por la FDA.*

#### Mutaciones de isocitrato deshidrogenasa (IDH)

Las mutaciones en los genes codificantes de la isocitrato deshidrogenasa tipo I se presentan hasta en un 25 % de los pacientes con colangiocarcinoma, y el tipo II en el 3 %; si bien cabe destacar que estas mutaciones son más frecuentes en los colangiocarcinomas intrahepáticos (51,52).

#### Ivosidenib

El ensayo clínico fase III, randomizado, doble ciego ClarIDHy, estudió la eficacia de ivosidenib en pacientes con colangiocarcinoma metastásico previamente tratados IDH-1 mutados. Obtuvo diferencias estadísticamente significativas frente a placebo en términos de supervivencia libre de progresión (2,7 frente a 1,4 meses), y una tendencia favorable en supervivencia global (10,8 frente a 9,7 meses,  $p = 0,06$ ) (53).

Los resultados de este estudio se han actualizado este año, con una reducción del riesgo de muerte del 21 %, una supervivencia global a un año de 43 % frente al 36 %, y una supervivencia global tras ajuste del *crossover* de 5,1 meses estadísticamente significativa. El perfil de toxicidad fue favorable y destaca la toxicidad digestiva como la más frecuente (54).

*Estos resultados han permitido la aprobación de ivosidenib por la FDA.*

#### Mutaciones en BRAF

Las mutaciones V600E en BRAF se han reportado hasta en un 5 % de los tumores de la vía biliar, siendo más frecuentes en los colangiocarcinomas intrahepáticos.

#### Dabrafenib y trametinib

El ensayo clínico tipo *basket*, ROAR, incluyó diferentes tumores con mutación V600E en BRAF que fueron tratados con dabrafenib y trametinib. Entre los 35 pacientes con colangiocarcinoma (80 % en progre-

sión a más de dos líneas de quimioterapia) se obtuvo una tasa de respuestas del 41 % con una supervivencia global mediana de 11,3 meses (55,56).

### Sobreexpresión de HER-2

Entre el 4-6 % de los colangiocarcinomas tienen una amplificación del receptor de factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER-2) (57).

Trastuzumab, pertuzumab o lapatinib

Se han publicado series de casos de pacientes con colangiocarcinoma HER-2 amplificado que mediante tratamiento agnóstico tuvieron resultados prometedores (58).

Se han desarrollado estudios *basket* que muestran resultados favorables para el tratamiento dirigido con trastuzumab-pertuzumab (59).

Recientemente se han publicado los resultados de una cohorte de expansión de un estudio fase I del anticuerpo biespecífico zanidatamab en pacientes con colangiocarcinoma con amplificación de HER-2 en el cual se objetivó una tasa de respuesta del 40 % y de control de enfermedad del 65 %, con una duración media de respuesta de 7,4 meses. Estos resultados han puesto en marcha un estudio fase II que pretende confirmar este beneficio (60).

### EGFR

Diferentes ensayos han estudiado el papel de los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

Un único estudio ha valorado el uso de un inhibidor en monoterapia. Se trata de un ensayo clínico fase II publicado en 2006 que valoró el papel de erlotinib en primera o segunda línea. El 81 % de los pacientes tuvieron una inmunohistoquímica positiva para EGFR y 17 % de los pacientes no progresaron a los 6 meses de tratamiento (61).

La combinación de gemcitabina-oxaliplatino con cetuximab en pacientes con enfermedad avanzada se estudió en un ensayo fase II y mostró una mejoría modesta en la supervivencia libre de progresión no estadísticamente significativa, con resultados desfavorables en términos de supervivencia global (62).

La misma combinación de quimioterapia, pero con panitumumab, fue estudiada en pacientes KRAS *wild-type* sin encontrar beneficios clínicos que incentivaran estudios posteriores (63).

Sin embargo, un fase II sobre la combinación panitumumab con gemcitabina e irinotecán mostró resultados más prometedores, con una supervivencia libre de pro-

gresión media de 9,7 meses y una supervivencia global media de 12,9 meses. Estos datos no han sido confirmados en otros estudios (64).

Los resultados de todos los ensayos expuestos hacen que los inhibidores EGFR no formen parte de la práctica clínica habitual.

### Sobreexpresión de VEGFR

La sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular se ha reportado en un 42-76 % de los tumores del tracto biliar y se relaciona con un peor pronóstico (65).

Bevacizumab

Siguiendo lo anteriormente referido en el apartado de primera línea de tratamiento, la combinación de gemcitabina-oxaliplatino-bevacizumab presentó un perfil de respuesta favorable (33).

El esquema gemcitabina-capecitabina-bevacizumab no mostró beneficios clínicos en un estudio fase II en pacientes con enfermedad avanzada en primera línea (66).

Más allá de las combinaciones con quimioterapia, un estudio fase II combinó bevacizumab bisemanal junto con erlotinib, con un 12 % de respuesta parcial y el 51 % enfermedad estable (67).

### Inhibidores multiquinasa

Sorafenib en combinación con gemcitabina y cisplatino fue valorado en un estudio fase II, sin mostrar mejoría en la evolución de la enfermedad, con un incremento en la toxicidad (68).

El fase II VanGogh ha valorado el papel del inhibidor multiquinasa (VEGFR, EGFR, RET) en monoterapia frente a su combinación con gemcitabina y frente a la monoterapia con gemcitabina, sin encontrar una evolución favorable en términos de supervivencia libre de progresión (69).

Un fase III doble ciego randomizado (REACHIN) evaluó la eficacia de regorafenib en segunda línea de tratamiento con una discreta pero significativa mejoría en supervivencia libre de progresión pero sin diferencias en supervivencia global (70).

### Inmunoterapia

El papel de pembrolizumab ha sido estudiado en dos ensayos clínicos no específicos para tumores de vías biliares (un estudio fase Ib y uno fase II). La eficacia de pembrolizumab fue manifiesta en aquellos pacientes



con deficiencia en el sistema de genes reparadores de DNA (dMMR), alteración presente hasta en un 5 % de los colangiocarcinomas extrahepáticos. El papel de PD-L1 fue estudiado también en ambos estudios, sin poder ser validado como predictor de respuesta al tratamiento (71-73).

Otros estudios específicos de poblaciones con colangiocarcinomas han estudiado el papel del nivolumab.

Un estudio fase II con nivolumab mostró una tasa de respuesta objetiva del 22 %, con una tasa de control de enfermedad del 59 %. Un análisis dirigido mostró que todos los pacientes que experimentaron respuesta tenían dMMR. La supervivencia libre de progresión fue de 3,68 meses y la supervivencia global de 14,24 meses (74).

Por otra parte, se ha realizado un fase II no randomizado de combinación de nivolumab e ipilimumab reportando una tasa de respuesta objetiva de 23 %, control de enfermedad del 44 %, supervivencia libre de progresión de 2,9 meses y supervivencia global de 5,7 meses (75).

#### DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los tumores de vías biliares constituyen un grupo heterogéneo e infrecuente de tumores, lo que dificulta la realización de ensayos clínicos que permitan definir el estándar de tratamiento.

A pesar de la ausencia de estudios con resultados favorables, la alta tasa de recidiva de los tumores localizados intervenidos ha derivado en la recomendación de administrar un tratamiento adyuvante basado en quimiorradioterapia, especialmente en aquellos pacientes con un mayor riesgo de recaída (afectación ganglionar o márgenes afectos). Actualmente no se dispone de estudios randomizados que hayan permitido posicionar un esquema de quimioterapia como *gold standard*.

La quimiorradioterapia neoadyuvante puede valorarse en aquellos tumores potencialmente resecables.

La combinación de cisplatino-gemcitabina demostró beneficios en términos de supervivencia y tasa de respuesta en la enfermedad metastásica o no resecable para posicionarse como estándar de tratamiento en primera línea. Otros esquemas aceptados también en primera línea en pacientes seleccionados serían la gemcitabina-oxaliplatino o gemcitabina-S1.

Si bien la quimioterapia con único agente no ha demostrado beneficios, puede ser valorada en aquellos pacientes con situación funcional límite.

Las líneas actuales de investigación del colangiocarcinoma se orientan hacia una medicina de precisión, con las mutaciones en IDH y los reordenamientos y fusiones en FGFR como *hotspot* actuales. Otras potenciales dianas terapéuticas se están explorando.

La inmunoterapia no tiene actualmente un papel robusto en el manejo del colangiocarcinoma, si bien

varios subanálisis de los estudios realizados orientan a un beneficio en pacientes con dMMR.

Actualmente no existe un esquema de tratamiento en segunda línea claramente establecido.

Teniendo en cuenta la baja frecuencia de estos tumores y el pronóstico sombrío, se debe incentivar la realización de ensayos clínicos.

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

#### CORRESPONDENCIA:

Juan Carlos Cámara-Vicario  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Universitario Fundación Alcorcón  
C/ Budapest, 1  
28922 Alcorcón, Madrid  
e-mail: jccamara@fhalcorcon.es

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004;24(2):115-25. DOI: 10.1055/s-2004-828889.
2. Na Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S, et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 1996;224(4):463-73; discussion 473-5. DOI: 10.1097/0000658-199610000-00005
3. Jain A, Javle M. Molecular profiling of biliary tract cancer: a target rich disease. *J Gastrointest Oncol* 2016;7(5):797-803. DOI: 10.21037/jgo.2016.09.01
4. Wang G, Wang Q, Fan X, Ding L, Dong L. The Significance of Adjuvant Therapy for Extrahepatic Cholangiocarcinoma After Surgery. *Cancer Manag Res* 2019;11:10871-82. DOI: 10.2147/CMAR.S224583
5. Murakami Y, Uemura K, Hayashidani Y, Sudo T, Ohge H, Sueda T. Pancreatoduodenectomy for distal cholangiocarcinoma: prognostic impact of lymph node metastasis. *World J Surg* 2007;31(2):337-42; discussion 343-4. DOI: 10.1007/s00268-006-0224-0
6. Horgan AM, Amir E, Walter T, Knox JJ. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30(16):1934-40. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.5381
7. Shroff RT, Kennedy EB, Bachini M, Bekaii-Saab T, Crane C, Edeline J, et al. Adjuvant Therapy for Resected Biliary Tract Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2019;37(12):1015-27. DOI: 10.1200/JCO.18.02178
8. Gómez-España MA, Montes AF, García-Carbonero R, Mercadé TM, Maurel J, Martín AM, et al. SEOM clinical guidelines for pancreatic and biliary tract cancer (2020). *Clin Transl Oncol* 2021;23(5):988-1000. DOI: 10.1007/s12094-021-02573-1
9. Valle JW, Borbath I, Khan SA, Huguet F, Gruenberger T, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl.5):v28-37. DOI: 10.1093/annonc/mdw324
10. Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, Anaya DA, Anders R, Are C, et al. Hepatobiliary Cancers, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19(5):541-65. DOI: 10.6004/jncn.2021.0022
11. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, Malik HZ, Prasad R, Mirza D, et al; BILCAP study group. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20(5):663-73. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30915-X

12. Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, Valle JW, Palmer DH, McDonald AC, et al; European Study Group for Pancreatic Cancer. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected perihilar adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA* 2012;308(2):147-56. DOI: 10.1001/jama.2012.7352. Erratum in: *JAMA* 2012;308(18):1861.
13. Ebata T, Hirano S, Konishi M, Uesaka K, Tsuchiya Y, Ohtsuka M, et al; Bile Duct Cancer Adjuvant Trial (BCAT) Study Group. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer. *Br J Surg* 2018;105(3):192-202. DOI: 10.1002/bjs.10776
14. Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, Watelet J, Hammel P, Joly JP, et al. Gemcitabine and Oxaliplatin Chemotherapy or Surveillance in Resected Biliary Tract Cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER G1): A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol* 2019;37(8):658-67. DOI: 10.1200/JCO.18.00050
15. Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB, Corless CL, Zalupski MM, Lowy AM, et al. SWOG S0809: A Phase II Intergroup Trial of Adjuvant Capecitabine and Gemcitabine Followed by Radiotherapy and Concurrent Capecitabine in Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Carcinoma. *J Clin Oncol* 2015;33(24):2617-22. DOI: 10.1200/JCO.2014.60.2219
16. Le VH, O'Connor VV, Li D, Melstrom LG, Fong Y, DiFronzo AL. Outcomes of neoadjuvant therapy for cholangiocarcinoma: A review of existing evidence assessing treatment response and R0 resection rate. *J Surg Oncol* 2021;123(1):164-71. DOI: 10.1002/jso.26230
17. Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO, Jacobsson G, Sellström H, Enander LK, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996;7(6):593-600. DOI: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a010676
18. Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* 2007;96(6):896-902. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603648
19. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A, et al; ABC-02 Trial Investigators. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010;362(14):1273-81. DOI: 10.1056/NEJMoa0908721
20. Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, Mizuno N, Ohkawa S, Funakoshi A, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer* 2010;103(4):469-74. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605779
21. Valle JW, Furuse J, Jital M, Beare S, Mizuno N, Wasan H, et al. Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials. *Ann Oncol* 2014;25(2):391-8. DOI: 10.1093/annonc/mdt540
22. Yang R, Wang B, Chen YJ, Li HB, Hu JB, Zou SQ. Efficacy of gemcitabine plus platinum agents for biliary tract cancers: a meta-analysis. *Anticancer Drugs* 2013;24(8):871-7. DOI: 10.1097/CAD.0b013e3283637292
23. Cereda S, Passoni P, Reni M, Viganò MG, Aldrighetti L, Nicoletti R, et al. The cisplatin, epirubicin, 5-fluorouracil, gemcitabine (PEFG) regimen in advanced biliary tract adenocarcinoma. *Cancer* 2010;116(9):2208-14. DOI: 10.1002/ncr.24970
24. Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J, Katayama H, Ueno M, Ikeda M, et al. Combination gemcitabine plus S-1 versus gemcitabine plus cisplatin for advanced/recurrent biliary tract cancer: the FUGA-BT (JCOG1113) randomized phase III clinical trial. *Ann Oncol* 2019;30(12):1950-8. DOI: 10.1093/annonc/mdz402
25. André T, Tournigand C, Rosmorduc O, Provent S, Maindrault-Goebel F, Avenin D, et al; GERCOR Group. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. *Ann Oncol* 2004;15(9):1339-43. DOI: 10.1093/annonc/mdh351
26. Harder J, Riecken B, Kummer O, Lohrmann C, Otto F, Usadel H, et al. Outpatient chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in patients with biliary tract cancer. *Br J Cancer* 2006;95(7):848-52. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603334
27. André T, Reyes-Vidal JM, Fartoux L, Ross P, Leslie M, Rosmorduc O, et al. Gemcitabine and oxaliplatin in advanced biliary tract carcinoma: a phase II study. *Br J Cancer* 2008;99(6):862-7. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604628
28. Kim ST, Kang JH, Lee J, Lee HW, Oh SY, Jang JS, et al. Capecitabine plus oxaliplatin versus gemcitabine plus oxaliplatin as first-line therapy for advanced biliary tract cancers: a multicenter, open-label, randomized, phase III, noninferiority trial. *Ann Oncol* 2019;30(5):788-95. DOI: 10.1093/annonc/mdz05
29. Knox JJ, Hedley D, Oza A, Feld R, Siu LL, Chen E, et al. Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2332-8. DOI: 10.1200/JCO.2005.51.008
30. Cho JY, Paik YH, Chang YS, Lee SJ, Lee DK, Song SY, et al. Capecitabine combined with gemcitabine (CapGem) as first-line treatment in patients with advanced/metastatic biliary tract carcinoma. *Cancer* 2005;104(12):2753-8. DOI: 10.1002/ncr.21591
31. Koeberle D, Saletti P, Borner M, Gerber D, Dietrich D, Caspar CB, et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced biliary tract cancers receiving gemcitabine plus capecitabine: a multicenter, phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol* 2008;26(22):3702-8. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.5704
32. Wagner AD, Buechner-Stuedel P, Moehler M, Schmalenberg H, Behrens R, Fahlke J, et al. Gemcitabine, oxaliplatin and 5-FU in advanced bile duct and gallbladder carcinoma: two parallel, multicentre phase-II trials. *Br J Cancer* 2009;101(11):1846-52. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605377
33. Zhu AX, Meyerhardt JA, Blaszkowsky LS, Kambadakone AR, Muzikansky A, Zheng H, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and bevacizumab in advanced biliary-tract cancers and correlation of changes in 18-fluorodeoxyglucose PET with clinical outcome: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 2010;11(1):48-54. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70333-X
34. Sahai V, Catalano PJ, Zalupski MM, Lubner SJ, Munge MR, Nimeiri HS, et al. Nab-Paclitaxel and Gemcitabine as First-Line Treatment of Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018;4(12):1707-12. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.3277
35. Shroff RT, Javle MM, Xiao L, Kaseb AO, Varadhachary GR, Wolff RA, et al. Gemcitabine, Cisplatin, and nab-Paclitaxel for the Treatment of Advanced Biliary Tract Cancers: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019;5(6):824-30. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0270
36. Kang MJ, Lee JL, Kim TW, Lee SS, Ahn S, Park DH, et al. Randomized phase II trial of S-1 and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin in patients with advanced biliary tract adenocarcinoma. *Acta Oncol* 2012;51(7):860-6. DOI: 10.3109/0284186X.2012.682628
37. Kornek GV, Schuell B, Laengle F, Gruenberger T, Penz M, Karall K, et al. Mitomycin C in combination with capecitabine or biweekly high-dose gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer: a randomised phase II trial. *Ann Oncol* 2004;15(3):478-83. DOI: 10.1093/annonc/mdh096
38. Malik IA, Aziz Z. Prospective evaluation of efficacy and toxicity of 5-fu and folinic acid (Mayo Clinic regimen) in patients with advanced cancer of the gallbladder. *Am J Clin Oncol* 2003;26(2):124-6. DOI: 10.1097/00000421-200304000-00004
39. Penz M, Kornek GV, Raderer M, Ulrich-Pur H, Fiebigger W, Lenauer A, et al. Phase II trial of two-weekly gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Ann Oncol* 2001;12(2):183-6. DOI: 10.1023/a:1008352123009
40. Petekaya I, Gezen G, Roach EC, Solak M, Gullu I. Long-term advanced cholangiocarcinoma survivor with single-agent capecitabine. *J BUON* 2012;17(4):796.

41. Neuzillet C, Casadei Gardini A, Briau B, Vivaldi C, Smolenski C, Brandi G, et al. Prediction of survival with second-line therapy in biliary tract cancer: Actualisation of the AGEO CT2BIL cohort and European multicentre validations. *Eur J Cancer* 2019;111:94-106. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.01.019
42. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, et al. ABC-06 1 A randomised phase III, multi-centre, open-label study of active symptom control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin / 5-FU chemotherapy (ASC+mFOLFOX) for patients (pts) with locally advanced / metastatic biliary tract cancers (ABC) previously-treated with cisplatin/gemcitabine (CisGem) chemotherapy. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl.15):4003.
43. Yoo C, Kim KP, Jeong JH, Kim I, Kang MJ, Cheon J, et al. Liposomal irinotecan plus fluorouracil and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin for metastatic biliary tract cancer after progression on gemcitabine plus cisplatin (NIFTY): a multicentre, open-label, randomised, phase 2b study. *Lancet Oncol* 2021;22(11):1560-72. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00486-1
44. Zheng Y, Tu X, Zhao P, Jiang W, Liu L, Tong Z, et al. A randomised phase II study of second-line XELIRI regimen versus irinotecan monotherapy in advanced biliary tract cancer patients progressed on gemcitabine and cisplatin. *Br J Cancer* 2018;119(3):291-5. DOI: 10.1038/s41416-018-0138-2
45. Nakamura H, Arai Y, Totoki Y, Shirota T, Elzawahry A, Kato M, et al. Genomic spectra of biliary tract cancer. *Nat Genet* 2015;47(9):1003-10. DOI: 10.1038/ng.3375
46. Churi CR, Shroff R, Wang Y, Rashid A, Kang HC, Weatherly J, et al. Mutation profiling in cholangiocarcinoma: prognostic and therapeutic implications. *PLoS One* 2014;9(12):e115383. DOI: 10.1371/journal.pone.0115383
47. Okamura R, Kurzrock R, Mallory RJ, Fanta PT, Burgoyne AM, Clary BM, et al. Comprehensive genomic landscape and precision therapeutic approach in biliary tract cancers. *Int J Cancer* 2021;148(3):702-12. DOI: 10.1002/ijc.33230
48. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020;21(5):671-84. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30109-1
49. Bekaii-Saab TS, Valle JW, Van Cutsem E, Rimassa L, Furuse J, Ioka T, et al. FIGHT-302: first-line pemigatinib vs gemcitabine plus cisplatin for advanced cholangiocarcinoma with FGFR2 rearrangements. *Future Oncol* 2020;16(30):2385-99. DOI: 10.2217/fo-2020-0429
50. Javle M, Lowery M, Shroff RT, Weiss KH, Springfield C, Borad MJ, et al. Phase II Study of BGI398 in Patients With FGFR-Altered Advanced Cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2018;36(3):276-82. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.5009
51. Lowery MA, Burris HA 3rd, Janku F, Shroff RT, Cleary JM, Azad NS, et al. Safety and activity of ivosidenib in patients with IDH1-mutant advanced cholangiocarcinoma: a phase 1 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4(9):711-20. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30189-X
52. Borger DR, Tanabe KK, Fan KC, Lopez HU, Fantin VR, Straley KS, et al. Frequent mutation of isocitrate dehydrogenase (IDH)1 and IDH2 in cholangiocarcinoma identified through broad-based tumor genotyping. *Oncologist* 2012;17(1):72-9. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0386
53. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;21(6):796-807. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30157-1. Erratum in: *Lancet Oncol* 2020;21(10):e462.
54. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al. Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation: The Phase 3 Randomized Clinical ClarIDHy Trial. *JAMA Oncol* 2021;7(11):1669-77. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.3836
55. Subbiah V, Lassen U, Élez E, Italiano A, Curigliano G, Javle M, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol* 2020;21(9):1234-43. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30321-1
56. Wainberg ZA, Lassen UN, Elez E, Italiano A, Curigliano G, De Braud FG, et al. Efficacy and safety of dabrafenib (D) and trametinib (T) in patients (pts) with BRAF V600E-mutated biliary tract cancer (BTC): a cohort of the ROAR basket trial. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl.4):187.
57. Yan M, Schwaederle M, Arguello D, Millis SZ, Gatalica Z, Kurzrock R. HER2 expression status in diverse cancers: review of results from 37,992 patients. *Cancer Metastasis Rev* 2015;34(1):157-64. DOI: 10.1007/s10555-015-9552-6
58. Mou HB, Li WD, Shen YJ, Shi JP, Guo XD, Yao M, et al. Trastuzumab, not lapatinib, has therapeutic effects on Chinese patients with HER2-positive cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2018;17(5):477-9. DOI: 10.1016/j.hbpd.2018.09.011
59. Javle M, Borad MJ, Azad NS, Kurzrock R, Abou-Alfa GK, George B, et al. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 2021;22(9):1290-300. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00336-3
60. Meric-Bernstam F, Hanna DL, El-Khoueiry AB, Kang Y-K, Oh D-Y, et al. Zanidatamab (ZW25) in HER-2 positive biliary tract cancers (BTCs): results from a phase I study. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl.3):299
61. Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, Thomas J, Pitot HC, Kim G, et al. Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(19):3069-74. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.3579
62. Gruenberger B, Schueller J, Heubrandtner U, Wrba F, Tamandl D, Kaczirek K, et al. Cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients with unresectable advanced or metastatic biliary tract cancer: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 2010;11(12):1142-8. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70247-3
63. Leone F, Marino D, Cereda S, Filippi R, Belli C, Spadi R, et al. Panitumumab in combination with gemcitabine and oxaliplatin does not prolong survival in wild-type KRAS advanced biliary tract cancer: A randomized phase 2 trial (Vecti-BIL study). *Cancer* 2016;122(4):574-81. DOI: 10.1002/encr.29778
64. Sohal DP, Mykulowycz K, Uehara T, Teitelbaum UR, Damjanov N, Giantonio BJ, et al. A phase II trial of gemcitabine, irinotecan and panitumumab in advanced cholangiocarcinoma. *Ann Oncol* 2013;24(12):3061-5. DOI: 10.1093/annonc/mdt416
65. Möbius C, Demuth C, Aigner T, Wiedmann M, Wittekind C, Mössner J, et al. Evaluation of VEGF A expression and microvascular density as prognostic factors in extrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2007;33(8):1025-9. DOI: 10.1016/j.ejso.2007.02.020
66. Iyer RV, Pokuri VK, Groman A, Ma WW, Malhotra U, et al. A Multicenter Phase II Study of Gemcitabine, Capecitabine, and Bevacizumab for Locally Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer. *Am J Clin Oncol* 2018;41(7):649-55. DOI: 10.1097/COC.0000000000000347
67. Lubner SJ, Mahoney MR, Kolesar JL, Loconte NK, Kim GP, Pitot HC, et al. Report of a multicenter phase II trial testing a combination of biweekly bevacizumab and daily erlotinib in patients with unresectable biliary cancer: a phase II Consortium study. *J Clin Oncol* 2010;28(21):3491-7. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.4075
68. Lee JK, Capanu M, O'Reilly EM, Ma J, Chou JF, Shia J, et al. A phase II study of gemcitabine and cisplatin plus sorafenib in patients with advanced biliary adenocarcinomas. *Br J Cancer* 2013;109(4):915-9. DOI: 10.1038/bjc.2013.432
69. Santoro A, Gebbia V, Pressiani T, Testa A, Personeni N, Arrivas Bajardi E, et al. A randomized, multicenter, phase II study of vandetanib monotherapy versus vandetanib in combination with gemcitabine versus gemcitabine plus placebo in subjects

- with advanced biliary tract cancer: the VanGogh study. *Ann Oncol* 2015;26(3):542-7. DOI: 10.1093/annonc/mdu576
70. Demols A, Borbath I, Van den Eynde M, Houbiers G, Peeters M, Marechal R, et al. Regorafenib after failure of gemcitabine and platinum-based chemotherapy for locally advanced/metastatic biliary tumors: REACHIN, a randomized, double-blind, phase II trial. *Ann Oncol* 2020;31(9):1169-77. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.05.018
71. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2020;38(1):1-10. DOI: 10.1200/JCO.19.02105
72. Silva VW, Askan G, Daniel TD, Lowery M, Klimstra DS, Abou-Alfa GK et al. Biliary carcinomas: pathology and the role of DNA mismatch repair deficiency. *Chin Clin Oncol* 2016;5(5):62. DOI: 10.21037/cco.2016.10.04
73. Piha-Paul SA, Oh DY, Ueno M, Malka D, Chung HC, Nagrial A, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab for the treatment of advanced biliary cancer: Results from the KEYNOTE-158 and KEYNOTE-028 studies. *Int J Cancer* 2020;147(8):2190-8. DOI: 10.1002/ijc.33013
74. Kim RD, Chung V, Alese OB, El-Rayes BF, Li D, Al-Toubah TE, et al. A Phase 2 Multi-institutional Study of Nivolumab for Patients with Advanced Refractory Biliary Tract Cancer. *JAMA Oncol* 2020;6(6):888-94. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0930
75. Klein O, Kee D, Nagrial A, Markman B, Underhill C, Michael M, et al. Evaluation of Combination Nivolumab and Ipilimumab Immunotherapy in Patients with Advanced Biliary Tract Cancers: Subgroup Analysis of a Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020;6(9):1405-9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.2814

# Medicina de precisión y el papel de la irradiación en hepatocarcinoma

CAROLINA DE LA PINTA ALONSO

*Unidad de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid*

## RESUMEN

La radioterapia estereotáxica corporal (SBRT) es un tratamiento de precisión que permite administrar altas dosis de radiación sobre el volumen del tumor y limitar la dosis que reciben los órganos sanos de alrededor. Esto permite dirigir dosis ablativas sobre el tumor con alto control local por lo que se convierte en una alternativa en el tratamiento del hepatocarcinoma. Este tratamiento está indicado en pacientes con hepatocarcinoma de menos de 6 cm, no más de 5 lesiones y función hepática conservada, en pacientes como puente al trasplante, inoperables o tratamiento complementario a otras terapias como la embolización, con control local por encima del 90 % según series. Las dosis y fraccionamientos son variables y no se ha establecido el esquema óptimo. El uso de esta terapia se ha incrementado en los últimos años, aunque su evidencia es limitada. Son necesarios estudios prospectivos aleatorizados para convertir a este tratamiento en primera línea de actuación.

**PALABRAS CLAVE:** Radioterapia estereotáxica corporal. Hepatocarcinoma. Radioterapia.

## ¿QUÉ ES LA SBRT?

La radioterapia estereotáxica corporal o SBRT nace del concepto de radiocirugía (RC). La Sociedad Americana de Oncología Radioterápica (ASTRO, American Society of Radiation Oncology) la describe como el tratamiento radioterápico de alta dosis, guiada por imágenes, con intención ablativa tumoral, en un número limitado de fracciones, de 1 a 5. Otros nombres utilizados

## ABSTRACT

*Stereotactic body radiation therapy (SBRT) is a precision treatment that allows high doses of radiation to be administered to the tumor volume while limiting the dose received by the surrounding healthy organs. This makes it possible to give ablative doses to the tumor with high local control, making it an alternative in the treatment of hepatocellular carcinoma. This treatment is indicated in patients with hepatocellular carcinoma of less than 6 cm, no more than 5 lesions and preserved hepatic function, in patients as a bridge to transplant, inoperable or complementary treatment to other therapies such as embolization, with local control above 90 % according to series. Doses and fractions are variable and the optimal scheme has not been established. The use of this therapy has increased in recent years, although its evidence is limited. Prospective randomized studies are needed to make this treatment the first line of action.*

**KEYWORDS:** Stereotactic body radiation therapy. Hepatocellular carcinoma. Radiotherapy.

son radiocirugía estereotáxica extracraneal o radioterapia ablativa estereotáxica (SABR) (1).

El éxito de la radiocirugía en tumores intracraneales levantó interés en su aplicación en el manejo de tumores extracraneales. Sin embargo, el desarrollo de la SBRT extracraneal ha sido mucho más tardío que el de la RC, debido al constante movimiento interno de los órganos por la respiración y los movimientos intestinales. A nivel

celular, la SBRT produce daño cromosómico celular, disfunción microvascular, apoptosis de las células endoteliales y aumenta el reclutamiento de linfocitos.

#### RECOMENDACIONES PARA EL DISEÑO DE TRATAMIENTOS CON SBRT

La ASTRO ha publicado las recomendaciones para el tratamiento con SBRT y el informe del Task Group 101 de la Asociación Americana de Física Médica (AAPM) las ha ampliado (2,3). Es necesario el uso de sistemas que mejoren la delimitación de los volúmenes y fusión de imágenes incluyendo resonancia magnética y/o tomografía por emisión de positrones, algoritmos de planificación avanzados, sistemas de radioterapia guiada por imagen, métodos de control del movimiento intrafracción y sistemas de inmovilización de los pacientes que permitan conseguir una posición estable y reproducible de los pacientes, para ello se han desarrollado distintos dispositivos que suprimen o limitan el movimiento (4).

El proceso radioterápico implica una secuencia de fases y lo mismo ocurre en los tratamientos con SBRT. Estas fases incluyen: la inmovilización del paciente, la evaluación y manejo del movimiento, la adquisición de imágenes, el análisis y procesamiento del conjunto de imágenes, la fusión de las imágenes de planificación, la delimitación de volúmenes, la planificación dosimétrica, las pruebas de garantía de calidad, la configuración del paciente en la unidad de tratamiento, la adquisición de imágenes de guía para permitir la relocalización del objetivo, el inicio del tratamiento, el control en tiempo real de la integridad del tratamiento, y la estabilidad y la tolerancia del paciente (4).

El principal obstáculo que debe superarse para realizar tratamientos de SBRT implica el control del movimiento relacionado con la respiración. Los errores de posicionamiento durante el tratamiento o entre tratamientos también deben tenerse en cuenta. La radioterapia guiada por imagen o IGRT (*imaged guided radiation therapy*) asegura la relocalización del objetivo y la alineación del haz, indispensable en SBRT (4).

En SBRT se utilizan fotones de alta energía como fuente de radiación terapéutica y se pueden utilizar también partículas cargadas. No existe una solución estándar o de consenso absoluta para lograr una distribución de altas dosis estrechamente enfocada dentro del volumen objetivo de planificación y una rápida caída de dosis fuera de él, la combinación de ángulos de haz o arcos más adecuados, y cada caso puede presentar un nuevo desafío en la planificación. Estos tratamientos son adaptados y personalizados a cada paciente y cada tumor (4).

Las sesiones de tratamiento con SBRT son más largas que los tratamientos convencionales, por ello la

comodidad del paciente es otro aspecto importante y hay que controlar que este cambie su posición entre el momento de la verificación del tratamiento mediante imagen y la del tratamiento o incluso durante el tratamiento (4).

Todo ello configura un tratamiento de “radioterapia de precisión”.

#### INDICACIONES DE SBRT EN HEPATOCARCINOMA

La SBRT está indicada en el hepatocarcinoma candidato a otras terapias entre las que se incluyen la cirugía, la radiofrecuencia o la TACE (quimioembolización transarterial) por localización tumoral, proximidad a vasos o vía biliar y/o tamaño. También se postula su empleo en combinación con las técnicas reseñadas. Es necesario más evidencia para que se convierta en una modalidad terapéutica de primera elección. Los datos sobre calidad de vida pueden ayudar en este proceso, convirtiendo a la técnica además de en eficaz, en cómoda y de bajo impacto en la calidad de vida de los pacientes.

La SBRT es un tratamiento efectivo para el hepatocarcinoma con aceptables tasas de toxicidad en pacientes seleccionados. A pesar de ser un procedimiento destinado a pacientes no candidatos a otros tratamientos, ha demostrado excelente control local en estudios prospectivos y retrospectivos. Puede emplearse como tratamiento exclusivo o combinado con otros. Basado en los datos disponibles, parece complementar a las técnicas locales (Figs. 1 y 2).

#### SBRT Y TACE

La combinación de estos tratamientos ofrece ventajas teóricas, disminuye el tamaño tumoral y facilita la SBRT con tumores más pequeños. La quimioterapia puede ser radiosensibilizante. Además, el lipiodol es radiopaco y puede ayudar a la radioterapia guiada por la imagen (5).

#### SBRT EN INVASIÓN DE VENA PORTA

Pacientes con invasión de la vena porta por hepatocarcinoma tienen muy mal pronóstico. Sin embargo, estos han sido incluidos en el tratamiento con SBRT (6-8) con resultados esperanzadores. La recanalización tras la SBRT facilita el tratamiento con TACE, que es menos efectivo en la invasión vascular. Se han descrito respuestas parciales y completas con SBRT 37-75 % con recanalización en el 44-76 % y bajas tasas de toxicidades graves (9,10). El tiempo máximo de respuesta puede ser de pocos meses.

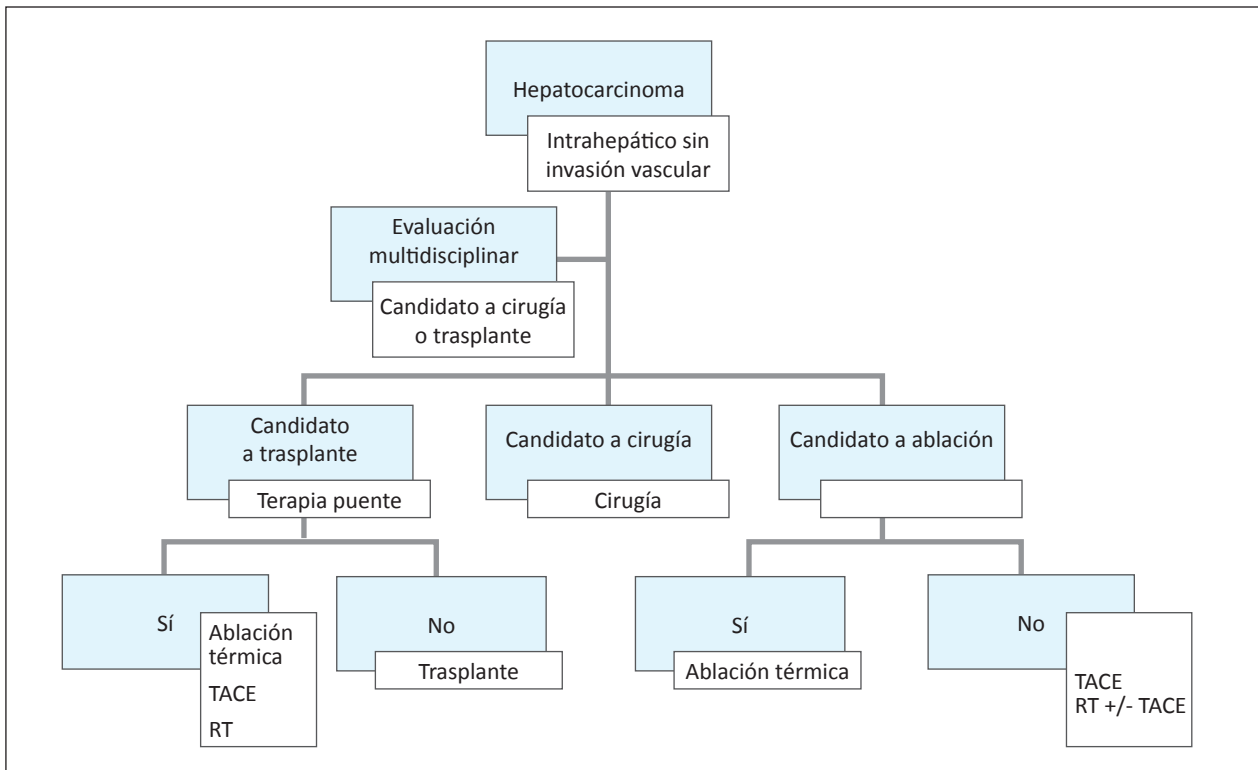


Fig. 1. Recomendaciones del tratamiento en hepatocarcinoma según las guías ASTRO (17).

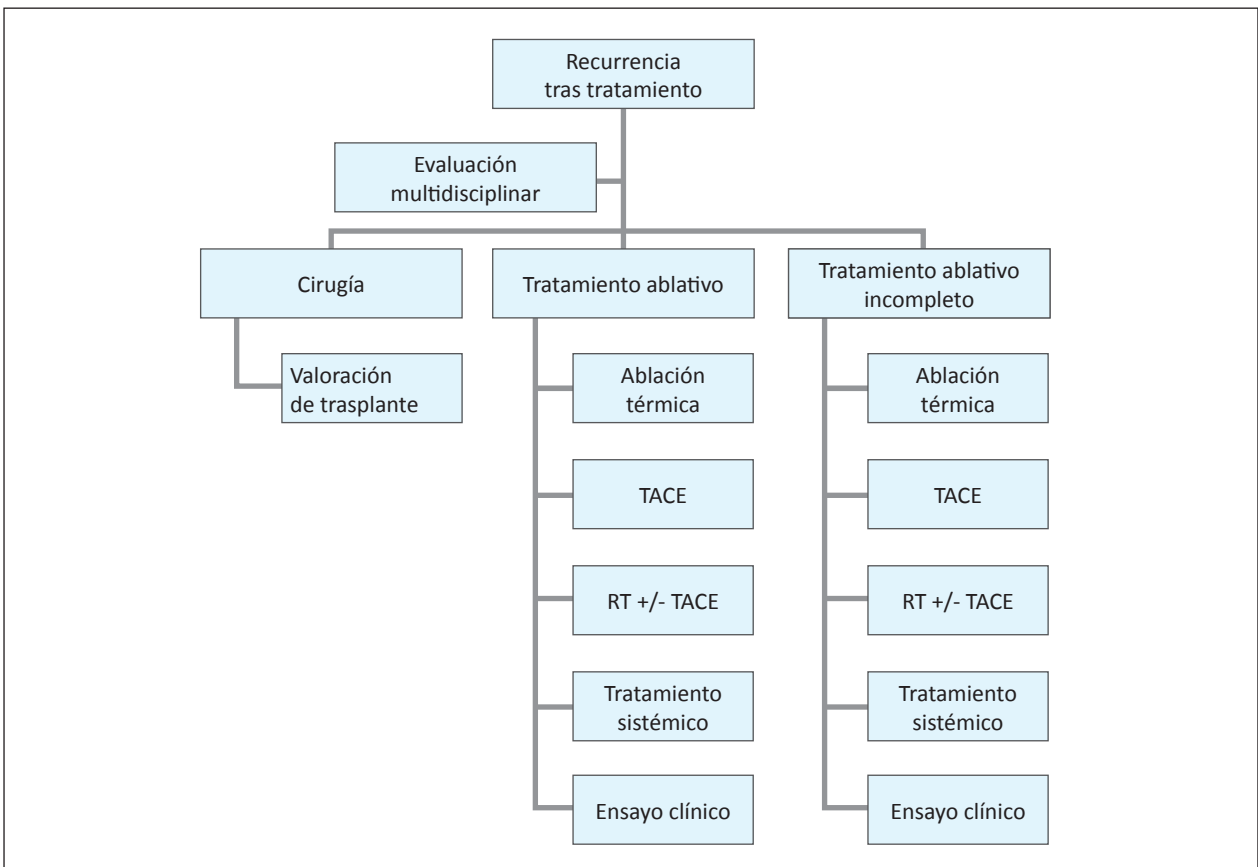


Fig. 2. Recomendaciones de tratamiento en recurrencia tras tratamiento previo según las guías ASTRO (17).

### SBRT COMO PUENTE AL TRASPLANTE

En torno al 25-44 % de los pacientes en lista de espera para trasplante progresan esperando en dicha lista. La SBRT puede ayudar a reducir esto. Entre el 63-100 % de los pacientes llegan al trasplante con bajas tasas de toxicidad y con respuesta parcial o completa en 14-27 % y 23-64 % de las lesiones (11,12). Mohamed y cols. compararon SBRT, TACE, radiofrecuencia y microesferas de itrio-90 como terapia puente al trasplante en una serie retrospectiva con 60 pacientes (13). La media de necrosis no fue estadísticamente significativa entre las modalidades de tratamiento y las toxicidades fueron más bajas con SBRT e Iirio. A pesar de tratarse de estudios retrospectivos con pocos pacientes, parece que la SBRT es un tratamiento efectivo y bien tolerado como puente al trasplante y es competitivo con otros tratamientos.

### SBRT E INMUNOTERAPIA

Otro escenario que está siendo explorado es a la combinación con inmunoterapia; está descrita la exposición antigénica producida por la SBRT y el posible efecto potenciador de la inmunoterapia, ya demostrado en otros tumores. Actualmente están en marcha estudios que exploran la utilidad del tratamiento combinado de SBRT e inmunoterapia debido a los excelentes resultados de la inmunoterapia en hepatocarcinoma (14).

### SBRT EN COMPARACIÓN CON OTROS TRATAMIENTOS

Los estudios comparativos disponibles en series retrospectivas sugieren que la SBRT es un tratamiento competitivo con otros tratamientos más establecidos. Dado su potencial, son necesarios estudios comparativos prospectivos (15,16).

En las figuras 2 y 3 vemos las recomendaciones según ASTRO (17).

### CONTROL LOCAL DE SBRT EN HEPATOCARCINOMA

En la literatura existen múltiples estudios prospectivos, fase I y II, de SBRT en hepatocarcinoma con control local a 2 años oscilando entre 64 y el 95 %.

Méndez Romero y cols. publicaron el primer estudio prospectivo en 2006: 8 pacientes con hepatocarcinoma con 11 lesiones mayores de 7 cm. La prescripción de dosis se basó en el tamaño de la lesión y la presencia de cirrosis. El control local a un año fue del 75 %. El fallo local solo se observó en dosis bajas (25 Gy en 5 fracciones) (18). Kang y cols. publicaron

un estudio fase II incluyendo pacientes con respuesta incompleta a TACE y Child-Pugh A. El control local a 2 años tras la SBRT (42-60 Gy en 3 fracciones) fue del 95 % (7).

Dos de los estudios retrospectivos con mayor número de pacientes son el estudio de Sanuki y cols., en 2013, y el de Su y cols. (19,20). El primero incluyó 185 pacientes con 185 lesiones,  $\leq 5$  cm. Las dosis de prescripción fueron 40 y 35 Gy para Child-Pugh A y B respectivamente, en 5 fracciones. El control local a 3 años fue del 91 % (19). En el estudio de Su y cols., los autores que publicaron el resultado de 114 Child-Pugh A y 18 B no candidatos a otros tratamientos, con 175 lesiones, todas menores o iguales a 5 cm tratados con 42-46 Gy en 3-5 fracciones, el control local a 1 año fue del 91 % (20).

Recientemente, Rim y cols. realizaron una revisión sistemática y metaanálisis en el que analizaron 32 estudios con 1950 pacientes, incluyendo control local y supervivencia global como objetivo primario, y toxicidad como objetivo secundario. El control local a 3 años fue de 83,9 %. El valor mediano del tamaño tumoral fue de 3,3 cm (1,6-8,6 cm). La mediana de dosis, calculada en EQD2 (dosis equivalente en fracciones de 2 Gy) de 48-114,8 Gy (mediana 83,3 Gy) y se concluyó que la SBRT en hepatocarcinoma proporciona un excelente control local a 3 años (21). La mayoría de estos estudios incluyen pacientes con hepatocarcinoma en hígados cirróticos Child-Pugh A y B. En todos ellos existe una gran heterogeneidad en parámetros dosimétricos con dosis de 12 Gy en 3 fracciones a 55 Gy en 5 fracciones.

### ESQUEMAS DE TRATAMIENTO: DOSIS Y FRACCIONAMIENTO

Se han descrito gran variedad de dosis y fraccionamientos para el tratamiento de hepatocarcinoma con SBRT. Estas dosis varían según los diferentes estudios de 30 a 50 Gy en 3-6 fracciones. La función hepática y la dosis que reciben los órganos sanos influye en la elección de la dosis de prescripción. Algunos estudios han demostrado que la administración de dosis más altas es decisiva para el control local y la supervivencia global pero otros no. De hecho, el hepatocarcinoma se considera un tumor radiosensible, tal que, por encima de una dosis umbral, puede haber poco beneficio en dosis adicionales con aumento de la toxicidad. Para tumores pequeños lejos de los tejidos sanos (sobre todo órganos gastrointestinales) se pueden utilizar 40 Gy en 5 fracciones. Para tumores más grandes, donde las dosis deben ser limitadas debido a la tolerancia hepática, se pueden utilizar esquemas individualizados en cada prescripción (22,23). Además, esto puede variar según la técnica de planificación del tratamiento.



Las dosis de prescripción aún no han sido totalmente definidas y existen en la literatura muchos esquemas de tratamiento diferentes.

Es importante hacer hincapié en que los pacientes con estadios Child-Pugh B 8-9 y C están infrarrepresentados en los estudios de SBRT (21,24). Cuando se incluyen se reducen las dosis de radioterapia. Dada la baja representación de estos pacientes en los estudios, Culleton y cols. publicaron datos prospectivos (14 pacientes) y retrospectivos (15 pacientes) con Child-Pugh B y C, el 76 % con invasión tumoral de la vena porta y 24 % con enfermedad extrahepática. La mediana de dosis prescrita fue de 30 Gy en 6 fracciones. La supervivencia global fue

del 32 % a un año y mejor en pacientes con Child-Pugh B7 comparados con Child-Pugh mayores, y en pacientes con alfafetoproteína (AFP) < 4491 ng/ml. La progresión a 1 año fue de 45 % y el empeoramiento de la clase funcional  $\geq 2$  fue observado en el 63 % a los 3 meses. El efecto secundario más común fue la astenia grado 1-2. No hubo toxicidades mayores o igual a grado 3. No hubo progresión tumoral a pesar de bajar las dosis. El 60 % de los pacientes murieron en el primer año por enfermedad hepática con o sin hepatocarcinoma activo. La AFP elevada fue asociada con peor supervivencia (8). Recientemente se han publicado las recomendaciones de dosis por la ASTRO (Tabla I).

TABLA I  
DOSIS Y FRACCIONAMIENTO GUÍA ASTRO (17)

| <i>Dosis/fraccionamiento</i>                   | <i>BED10</i> |
|--|--------------|
| Hígado no cirrótico<br>40-60 Gy/3-5 fracciones | 72-180 Gy    |
| CP A<br>40-50 Gy/3-5 fracciones                | 72-125 Gy    |
| CP B7<br>30-40 Gy/5 fracciones                 | 48-72 Gy     |
| 40-54 Gy/6 fracciones                          | 67-103 Gy    |

*CP: Child-Pugh; BED10: dosis biológica efectiva con un alfa/beta de 10.*

#### DOSIS DE TOLERANCIA Y EFECTOS SECUNDARIOS

Además de las dosis en el volumen de tratamiento es muy importante la valoración de las dosis en órganos sanos, en el hígado no afecto y en órganos gastrointestinales.

La toxicidad hepática radioinducida, hepatitis radioinducida o RILD, es una forma de daño hepático subagudo debido al tratamiento radioterápico. Sin embargo, ha sido descrita en otros tratamientos como la administración de quimioterapia y en el acondicionamiento para el trasplante de médula. Se trata de una de las complicaciones más temidas en el tratamiento radioterápico y dificulta la escalada de dosis y la reirradiación de tumores hepatobiliares o del tracto gastrointestinal inferior (25).

La toxicidad biliar incluye el riesgo de estenosis biliar, la toxicidad duodenal, gástrica o intestinal, la úlcera y perforación. Recientemente la ASTRO ha publicado las recomendaciones de tolerancia de estos órganos de riesgo (17) (Tabla II).

Otros estudios incluyen los límites de dosis en grandes vasos y esófago. Los límites de tolerancia en grandes vasos incluyen dosis de 50 Gy/5 fracciones (40-60 Gy, 3-5 fracciones) y dosis máxima sobre grandes vasos de 52,5 Gy en 5 fracciones con una toxicidad grado 3 de 0,2 %, grado 4 de 0 % y grado 5 de 0,3 % (26). Los lími-

tes de dosis en esófago incluyen dosis máximas de 32,3-43,4 Gy en 5 fracciones o 35 Gy en 4 fracciones (27).

#### FACTORES RELACIONADOS CON LA RESPUESTA

##### *FACTORES RELACIONADOS CON EL CONTROL LOCAL*

En la literatura existe gran heterogeneidad de dosis, sin haber sido establecida la dosis óptima. Se busca elaborar modelos de relación dosis control para poder optimizar el tratamiento. Lausch y cols. usaron sus datos para elaborar un modelo, e incluyeron 36 pacientes con hepatocarcinoma tratados con una mediana de 4 Gy en cada sesión (2-10 Gy), con una dosis mediana total de 52 Gy (29-83 Gy). Los investigadores demostraron radiosensibilidad del hepatocarcinoma con respecto a las metástasis hepáticas, incluyendo metástasis colorrectales y sugirieron que incrementar la dosis aumenta el control local (28). Jang y cols. desarrollaron un modelo basado en el tamaño tumoral; demostraron que para conseguir el control tumoral en lesiones grandes son necesarias dosis altas (29). Además, recientemente, se ha publicado un modelo de probabilidad de control tumoral (TCP, *tumor control probability*) con datos multiinstitucionales, incluyendo un total de 431 pacientes con hepatocarcinoma

TABLA II  
RECOMENDACIONES DE DOSIS LIMITANTES DE ÓRGANOS DE RIESGO PARA HÍGADO  
Y ESTRUCTURAS LUMINALES SEGÚN LA GUÍA ASTRO (17)

| Órganos de riesgo    | 3 fracciones                         | 5 fracciones                         | Toxicidad                                  |
|----------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--|
| Hígado, no cirrótico | Media < 12-15 Gy<br>> 700 cc > 19 Gy | Media < 15-18 Gy<br>> 700 cc < 21 Gy | RILD                                       |
| Hígado, CPA          | Media < 10-12 Gy                     | Media < 13-15 Gy<br>> 700 cc < 15 Gy | Incremento en CP > 2 a los 3 meses         |
| Hígado, CP B7        | NR                                   | Media < 8-10 Gy<br>> 500 cc < 10 Gy  | Incremento en CP > 2 a los 3 meses<br>RILD |
| Vía biliar           | D0.03 cc < 37,7 Gy                   | D0.03 cc > 40,5 Gy                   | Estenosis                                  |
| Estómago             | D0.03 cc < 22 Gy<br>D10 cc < 16,5 Gy | D0.03 cc < 32 Gy<br>D10 cc < 18 Gy   | Úlcera                                     |
| Duodeno              | D0.03 cc < 22 Gy<br>D5 cc < 16,5 Gy  | D0.03 cc < 32 Gy<br>D5 cc < 18 Gy    | Úlcera                                     |
| Intestino delgado    | D0.03 cc < 25 Gy<br>D5 cc < 18 Gy    | D0.03 cc < 32 Gy<br>D5 cc < 19,5 Gy  | Úlcera                                     |
| Intestino grueso     | D0.03 cc < 28 Gy<br>D5 cc < 24 Gy    | D0.03 cc < 34 Gy<br>D5 cc < 25 Gy    | Úlcera                                     |

y concluyen que no parece existir una relación dosis respuesta en SBRT en hepatocarcinoma. Los autores recomiendan en hepatocarcinoma esquemas conservadores como 8-10 Gy por fracción en 5 fracciones, dosis > 50 Gy en 5 fracciones incrementan el riesgo de toxicidad sin mejorar el control local (30). En el estudio de Cardenes y cols. se estudió la escalada de dosis desde 36 Gy, con incrementos de 2 Gy en 2 Gy, encontrando que la dosis de 48 Gy en 3 fracciones (BED [dosis biológica efectiva] = 125 Gy, EQD2 [dosis equivalente en 2 Gy] = 104 Gy) presentó un control local a 2 años del 90 % y mínima toxicidad (31). Jang y cols. objetivaron que un incremento de EQD2 de 104 Gy a 126 Gy resultó en un incremento de control local de 90 a 100 % (23). Yamashita y cols. analizaron el tratamiento de 79 pacientes con hepatocarcinoma, no encontrando diferencias en control local con dosis por encima y por debajo de 100 Gy de dosis biológica equivalente. Su control local a dos años fue estadísticamente diferente cuando comparamos lesiones por encima y por debajo de 3 cm en el diámetro máximo (control local 64 % vs. 85 %) (32). La dosis respuesta puede simplemente reflejar la variación de tamaño de las lesiones en diferentes ensayos y la capacidad de dar una dosis alta en lesiones pequeñas.

#### FACTORES RELACIONADOS CON LA SUPERVIVENCIA

Otro gran tema de discusión es si la dosis tiene relación con la supervivencia. En 2013 un estudio prospectivo con 102 pacientes con hepatocarcinoma Child-Pugh A, Bujold y cols. demostraron que pacientes que recibían < 30 Gy en

6 fracciones (BED = 45 Gy, EQD2 = 38 Gy) vs.  $\geq$  30 Gy tenían un control local a 2 años 66 % vs. 85 % (29). Esta diferencia no se tradujo en mejora de la supervivencia global, pero fue, sin embargo, la mayor causa de progresión. Estos datos orientan a que una escalada de dosis no aumenta la supervivencia global. Un estudio coreano de Seong y cols. incluyó 398 pacientes (Child-Pugh A 73,9 %) de 10 centros diferentes. Este estudio demostró un beneficio en supervivencia global para pacientes que recibieron BED  $\geq$  53 Gy (33). La escalada de dosis está limitada por la tolerancia de los órganos de riesgo. Existen nomogramas y modelos multivariantes que demuestran que la función hepática, especialmente en Child-Pugh B y C, y el tamaño tumoral son más determinantes en la supervivencia comparado con la escalada de dosis. A pesar de que la dosis se correlaciona con el control local, y el control local con la supervivencia global, solo en una minoría de pacientes derivan en un beneficio en supervivencia. Dosis en hepatocarcinoma mayores de 84 Gy no parecen ser justificadas por el mínimo incremento de control local importante aumento de toxicidad. En el estudio de Myungsoo y cols. se establecieron como factores pronósticos de supervivencia libre de progresión un volumen tumoral mayor o menor de 214 cm<sup>3</sup> y una dosis total mayor o menor de 105 Gy de dosis biológica efectiva. En base a estos factores, los pacientes se dividieron en un grupo pronóstico favorable y otro desfavorable. La supervivencia libre de progresión y la supervivencia global locales fueron mejores en el grupo favorable que en el grupo desfavorable (tasa de supervivencia libre de progresión local a 2 años: 51,3 % frente a 30,0 %, tasa de SG a 2 años: 72,8 % frente a 30,0 %) (34).

## SUPERVIVENCIA GLOBAL EN SBRT

La supervivencia global se encuentra en torno al 66,7 % en 3 años (35). En el estudio de Méndez Romero y cols., la supervivencia global a un año fue del 75 % (18) y en el estudio de Bujold y cols. del 55 % (24-54 Gy en 6 fracciones) (29). Y el estudio de Su y cols., la supervivencia global a 1 año fue del 94 % (20). Kang y cols. objetivaron una SG a 2 años tras la SBRT (42-60 Gy en 3 fracciones) del 69 % (7). En el estudio de Sanuki y cols., la supervivencia global a 3 años fue del 70 %, sin diferencia entre dosis de 35 y 40 Gy (19). La supervivencia global a 1, 2 y 3 años en el estudio de Rim y cols. fue de 72,6 %, 57,8 % y 48,3 % (21).

Cuando la intención del tratamiento es neoadyuvante el objetivo es evitar la progresión de pacientes en lista de espera de trasplante hepático y su salida de la misma. La SBRT es un tratamiento eficaz como puente al trasplante. Un estudio incluyó de forma retrospectiva a 10 pacientes con hepatocarcinoma en lista de trasplante tratados con SBRT. Dos pacientes tenían Child-Pugh B y uno Child-Pugh C, la mediana del tumor fue de 3,4 cm (2,5-5,5 cm) y la mediana de dosis fue de 51 Gy en 3 fracciones. Cuatro pacientes habían recibido tratamiento previo con TACE. Todos los pacientes fueron trasplantados con éxito. En la revisión anatomopatológica, 3 pacientes tenían respuesta completa y 3 pacientes resto mínimo. La supervivencia global a 5 años y supervivencia libre de progresión fue del 100 % y no hubo toxicidades mayores o igual a grado 3 (36). Mannina y cols. analizaron su experiencia usando SBRT en 38 pacientes con hepatocarcinoma, 35 inicialmente no quirúrgicos. Todos los pacientes fueron trasplantados. Se objetivó respuesta completa en el 45 % de las lesiones y respuesta parcial en un 23 %, con pobre concordancia entre la evaluación radiológica y patológica. La supervivencia global a 1, 2, 3 y 5 años fue del 92, 86, 77 y 73 % respectivamente (37).

## EVALUACIÓN DE RESPUESTA TRAS SBRT

Los criterios RECIST v1.1 tienen en cuenta cambios en el tamaño tumoral infraestimando la detección de respuesta completa y sobreestimando las respuestas parciales. La desaparición del hiperrealce arterial se considera respuesta completa, mientras que la reducción del 30 % es respuesta parcial y un incremento en el 20 % progresión (38). Si ninguno de estos cambios está presente se considera enfermedad estable. Los criterios mRECIST, EASL o LIRADS pueden ser útiles para ablación, embolización o tratamiento sistémico, pero su aplicación en SBRT no está clara (39). La mayoría de los ensayos clínicos de SBRT en hepatocarcinoma utilizan estos criterios para evaluación de la respuesta, existe una necesidad de estandarizar la respuesta unificando los cambios en imagen observados

tras SBRT en hepatocarcinoma. Facciuto y cols. mostraron correlación de RECIST v1.1 con respuesta completa en el 14 % de los pacientes a los 3 meses (40). Mannina y cols. evaluaron retrospectivamente 38 pacientes con hepatocarcinoma (Child-Pugh A 45 %) tratados con SBRT antes del trasplante y demostraron poca concordancia de respuestas completas o respuesta parcial con RECIST (sensibilidad 90 %, especificidad 17 %), mRECIST (sensibilidad 54 %, especificidad 50 %) y EASL (sensibilidad 83 %, especificidad 18 %); sin embargo, ningún paciente fue categorizado incorrectamente a progresión (37).

El tiempo de evaluación de respuesta en imagen es crucial. Sanuki y cols. demostraron la mediana de tiempo a RC de 5,9 meses (1,2-34,2 meses) (41). La respuesta completa se incrementó del 24 % a los 3 meses al 67 % a los 6 meses y 71 % a los 12 meses. Kimura y cols. demostraron que el 25,3 % tenía hiperrealce arterial residual a los 3 meses que descendió significativamente al 2 % a los 6 meses (42). Price y cols. demostraron discordancia entre evaluación de respuesta por EASL y RECIST (43). Evaluando la media de descenso del tamaño del tumor (RECIST) encontraron 35 %, 37 %, 48 % y 55 % de reducción a los 3, 6, 9 y 12 meses respectivamente. Sin embargo, el descenso del realce arterial del 50 % (respuesta parcial por EASL) fue más predictor de respuesta en los primeros 6 a 12 meses.

Tras SBRT existen cambios en el tejido hepático de alrededor. De acuerdo con estos cambios, algunos autores han descrito cambios temporales en el hiperrealce, correspondiéndose a áreas de alta dosis, y encontrando incremento de hiperrealce del 12 % a 1 mes al 54 % a los 6 meses. El retraso en la adquisición de las imágenes muestra isoatenuación en la mayoría de los pacientes, y es poco frecuente en la fase tardía, lo que puede ayudar a distinguir la respuesta al tratamiento. Además, el grado de cirrosis puede predecir un comportamiento diferente (41). Kimura y cols. objetivaron que la mayoría de los tumores de pacientes Child-Pugh A pasó de hipo o isoatenuación a hiperatenuación en los 6 meses siguientes al tratamiento, sin embargo, en pacientes Child-Pugh B no se vieron esos cambios. Se debe tener en cuenta que el tiempo óptimo de respuesta es de al menos 6 a 12 meses tras SBRT, la estabilidad o disminución de la lesión se asocia con el éxito del tratamiento local, el hiperrealce en fase arterial puede persistir a pesar de respuesta patológica completa y el lavado tardío puede persistir después de la SBRT (44). Algunas de estas lesiones podrían ser categorizadas de forma incorrecta como fallos de tratamiento administrando tratamientos adicionales innecesarios.

## CALIDAD DE VIDA DE LA SBRT EN HEPATOCARCINOMA

La evidencia disponible es limitada y las herramientas de evaluación varían en cada estudio. No existen estudios limitados a la evaluación de calidad de vida en pacientes

con tumores hepáticos primarios y secundarios. Además, existen diferencias en estas patologías que hacen difícil su agrupación. Sin embargo, el cambio en la calidad de vida de pacientes oncológicos tras un tratamiento puede ser sustancial.

Una revisión sistemática publicada en 2017 de Mutsaers y cols. (45) evaluó la calidad de vida de los pacientes tras tratamiento con SBRT en primarios o metástasis hepáticas. Se analizaron 392 pacientes de 4 estudios prospectivos y un resumen. Los cuestionarios utilizados fueron: EORTC QLQ C-15 PAL/C-30/LM-21, Euro-Qol 5D, FACT-Hep o FLIC. Cuatro estudios describían astenia y dos pacientes presentaron anorexia al mes. La revisión concluye que la calidad de vida se preserva tras el tratamiento con SBRT.

El estudio prospectivo longitudinal de Klein y cols. (46) utilizando los cuestionarios de calidad de vida FACT-Hep y QLQ-C30, incluyó a 99 pacientes con hepatocarcinoma. La pérdida de apetito y la astenia empeoraron al mes, pero se recuperaron a los 3 meses, sin cambios significativos en la calidad de vida en la serie. Shun y cols. (47) encontraron factores incluyendo depresión, estado funcional y severidad de los síntomas asociados a cambios en calidad de vida. El estado nutricional y la salud mental durante el tratamiento podrían afectar a la calidad de vida. Los cambios más habituales fueron la astenia y el estado nutricional.

Existe poca evidencia para comparar datos de calidad de vida de SBRT con otros tratamientos como radiofrecuencia, TACE o cirugía. Si revisamos la calidad de vida tras otros tratamientos locales, los estudios de Rees y cols. (48) (resección hepática) y Toro y cols. (49) (resección hepática, TACE, radiofrecuencia o ningún tratamiento) sugieren una puntuación estable, sin embargo, los estudios de Eid y cols. (50) (resección hepática o ablación) y Huang y cols. (51) (resección vs. radiofrecuencia) un empeoramiento. Variaciones similares se ven posquimio/radioembolización (52). Basado en este análisis de datos limitados, la SBRT es comparable o alternativa favorable a otras técnicas quirúrgicas o no quirúrgicas.

*Conflicto de intereses: la autora declara que no existe ningún conflicto de interés.*

**CORRESPONDENCIA:**

Carolina de la Pinta Alonso  
Unidad de Oncología Radioterápica  
Hospital Universitario Ramón y Cajal  
M-607, km. 9,100  
28034 Madrid  
e-mail: carolinadela.pinta@salud.madrid.org

**BIBLIOGRAFÍA**

- Gunderson and Tepper. Clinical Radiation Oncology. 4ª ed. Philadelphia. Elsevier; 2016.
- Potters L, Kavanagh B, Galvin JM, et al. American society for therapeutic radiology and oncology (ASTRO) and American college of radiology (ACR) practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76(2):326-32.
- Benedict SH, Yenice KM, Followill D, et al. Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM task group 101. Med Phys 2010;37(8):4078-101.
- Fernández-Letón P, Baños C, Bea J, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Física Médica (SEFM) sobre implementación y uso clínico de radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT). SEFM Rev Fis Med 2017;18(2).
- Zhao J, Zeng L, Wu Q, et al. Stereotactic Body Radiotherapy Combined with Transcatheter Arterial Chemoembolization versus Stereotactic Body Radiotherapy Alone as the First-Line Treatment for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis and Systematic Review. Chemotherapy 2019;64(5-6):248-58. DOI: 10.1159/000505739
- Lasley FD, Mannina EM, Johnson CS, et al. Treatment variables related to liver toxicity in patients with hepatocellular carcinoma, Child-Pugh class A and B enrolled in a phase 1-2 trial of stereotactic body radiation therapy. Pract Radiat Oncol 2015;5(5):e443-9.
- Kang JK, Kim MS, Cho CK, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable hepatocellular carcinoma as a local salvage treatment after incomplete transarterial chemoembolization. Cancer 2012;118(21):5424-31.
- Culleton S, Jiang H, Haddad CR, et al. Outcomes following definitive stereotactic body radiotherapy for patients with Child-Pugh B or C hepatocellular carcinoma. Radiother Oncol 2014;111(3):412-7.
- Xi M, Zhang L, Zhao L, et al. Effectiveness of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein and/or inferior vena cava tumor thrombosis. PLoS One 2013;8(5):e63864.
- Choi BO, Choi IB, Jang HS, et al. Stereotactic body radiation therapy with or without transarterial chemoembolization for patients with primary hepatocellular carcinoma: Preliminary analysis. BMC Cancer 2008;8:351.
- Barry AS, Sapisichin G, Russo M, et al. The use of stereotactic body radiotherapy as a bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2016;34(Supl.4):418.
- Facciuto ME, Singh MK, Rochon C, et al. Stereotactic body radiation therapy in hepatocellular carcinoma and cirrhosis: Evaluation of radiological and pathological response. J Surg Oncol 2012;105(7):692-8.
- Mohamed M, Katz AW, Tejani MA, et al. Comparison of outcomes between SBRT, yttrium-90 radioembolization, transarterial chemoembolization, and radiofrequency ablation as bridge to transplant for hepatocellular carcinoma. Adv Radiat Oncol 2016;1(1):35-42.
- Kreidieh M, Zeidan YH, Shamseddine A. The Combination of Stereotactic Body Radiation Therapy and Immunotherapy in Primary Liver Tumors. J Oncol 2019;2019:4304817. DOI: 10.1155/2019/4304817
- Huang WY, Jen YM, Lee MS, et al. Stereotactic body radiation therapy in recurrent hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84(2):355-61.
- Shiozawa K, Watanabe M, Ikehara T, et al. Comparison of percutaneous radiofrequency ablation and CyberKnife((R)) for initial solitary hepatocellular carcinoma: A pilot study. World J Gastroenterol 2015;21(48):13490-9.
- Apisarnthanarax S, Barry A, Cao M, et al. External Beam Radiation Therapy for Primary Liver Cancers: An ASTRO Clinical Practice Guideline. Pract Radiat Oncol 2021;S1879-8500(21)00233-2. DOI: 10.1016/j.pro.2021.09.004
- Méndez Romero A, Wunderink W, Hussain SM, et al. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: A single institution phase I-II study. Acta Oncol 2006;45(7):831-7. DOI: 10.1080/02841860600897934

19. Sanuki N, Takeda A, Oku Y, et al. Stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma: A retrospective outcome analysis in 185 patients. *Acta Oncol* 2014;53(3):399-404.
20. Su TS, Liang P, Lu HZ, et al. Stereotactic body radiation therapy for small primary or recurrent hepatocellular carcinoma in 132 Chinese patients. *J Surg Oncol* 2016;113(2):181-7.
21. Rim CH, Kim HJ, Seong J. Clinical feasibility and efficacy of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Radiother Oncol* 2019;131:135-44.
22. Scorsetti M, Comito T, Cozzi L, et al. The challenge of inoperable hepatocellular carcinoma (HCC): Results of a single-institutional experience on stereotactic body radiation therapy (SBRT). *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141(7):1301-9.
23. Jang WI, Kim MS, Bae SH, et al. High-dose stereotactic body radiotherapy correlates increased local control and overall survival in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol* 2013;8:250.
24. Jang WI, Bae SH, Kim MS, et al. A phase 2 multicenter study of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: Safety and efficacy. *Cancer* 2020;126(2):363-72. DOI: 10.1002/ncr.32502
25. De La Pinta Alonso C. Radiation-induced liver disease in the era of SBRT: a review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;14(12):1195-201. DOI: 10.1080/17474124.2020.1814744
26. Xue J, Kubicek G, Patel A, et al. Validity of current stereotactic body radiation therapy dose constraints for aorta and major vessels. *Semin Radiat Oncol* 2016;26:135-9.
27. Nuyttens JJ, Moiseenko V, McLaughlin M, et al. Esophageal dose tolerance in patients treated with stereotactic body radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 2016;26:120-8.
28. Lausch A, Sinclair K, Lock M, et al. Determination and comparison of radiotherapy dose responses for hepatocellular carcinoma and metastatic colorectal liver tumours. *Br J Radiol* 2013;86(1027):20130147.
29. Jang WI, Kim MS, Bae SH, et al. High-dose stereotactic body radiotherapy correlates increased local control and overall survival in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol* 2013;8:250.
30. Ohri N, Tomé WA, Méndez Romero A, et al. Local Control After Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;110(1):188-95. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.12.288
31. Cardenes HR, Price TR, Perkins SM, et al. Phase I feasibility trial of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2010;12(3):218-25.
32. Yamashita H, Onishi H, Murakami N, et al. Survival outcomes after stereotactic body radiotherapy for 79 Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *J Radiat Res* 2015;56:561-7.
33. Seong J, Lee JJ, Shim SJ, et al. A multicenter retrospective cohort study of practice patterns and clinical outcome on radiotherapy for hepatocellular carcinoma in Korea. *Liver Int* 2009;29(2):147-52.
34. Myungsoo Kim, Seung Kay C, Jang Won, et al. Prognostic value of tumor volumen and radiation dose in moderate-sized hepatocellular carcinoma. A multicenter analysis in Korea (KROG 14-17). *Medicine* 2017;96(24):e7202.
35. Weiner AA, Olsen J, Ma D, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatic malignancies-report of a phase I/II institutional study. *Radiother Oncol* 2016;121:79-85.
36. Sapisochin G, Barry A, Doherty M, et al. Grant DR: stereotactic body radiotherapy vs TACE or RFA as a bridge to transplant in patients with hepatocellular carcinoma: an intention-to-treat analysis. *J Hepatol* 2017;67:92-9.
37. Mannina EM, Cardenes HR, Lasley FD, et al. Role of stereotactic body radiation therapy before orthotopic liver transplantation: retrospective evaluation of pathologic response and outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97:931-8.
38. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30(1):52-60.
39. Vincenzi B, Di Maio M, Silletta M, et al. Prognostic relevance of objective response according to EASL criteria and mRECIST criteria in hepatocellular carcinoma patients treated with loco-regional therapies: a literature-based meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(7):e0133488.
40. Facciuto ME, Singh MK, Rochon C, et al. Stereotactic body radiation therapy in hepatocellular carcinoma and cirrhosis: evaluation of radiological and pathological response. *J Surg Oncol* 2012;105(7):692-8.
41. Sanuki N, Takeda A, Mizuno T, et al. Tumor response on CT following hypofractionated stereotactic ablative body radiotherapy for small hypervascular hepatocellular carcinoma with cirrhosis. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201(6):W812-W20.
42. Kimura T, Takahashi S, Kenjo M, et al. Dynamic computed tomography appearance of tumor response after stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: how should we evaluate treatment effects? *Hepatol Res* 2013;43(7):717-27.
43. Price TR, Perkins SM, Sandrasegaran K, et al. Evaluation of response after stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2012;118(12):3191-8.
44. Mendiratta-Lala M, Gu E, Owen D, et al. Imaging findings within the first 12 months of hepatocellular carcinoma treated with stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102(4):1063-9.
45. Mutsaers A, Greenspoon J, Walker-Dilks C, et al. Systematic review of patient reported quality of life following stereotactic ablative radiotherapy for primary and metastatic liver cancer. *Radiat Oncol* 2017;12(1):110.
46. Klein J, Dawson LA, Jiang H, et al. Prospective longitudinal assessment of quality of life for liver cancer patients treated with stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93(1):16-25.
47. Shun S, Chiou J, Lai Y, Yu P, et al. Changes in quality of life and its related factors in liver cancer patients receiving stereotactic radiation therapy. *Support Care Cancer* 2008;16:1059-65.
48. Rees J, Blazeby J, Brookes S, et al. Patient-reported outcomes in long-term survivors of metastatic colorectal cancer needing liver resection. *Br J Surg* 2014;101:1468-74.
49. Toro A, Pulvirenti E, Palermo F, et al. Health-related quality of life in patients with hepatocellular carcinoma after hepatic resection, transcatheter arterial chemoembolization, radiofrequency ablation or no treatment. *Surg Oncol* 2012;21:e23-30.
50. Eid S, Stromberg A, Ames S, et al. Assessment of symptom experience in patients undergoing hepatic resection or ablation. *Cancer* 2006;107:2715-22.
51. Huang G, Chen X, Lau W, et al. Quality of life after surgical resection compared with radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinomas. *Br J Surg* 2014;101:1006-15.
52. Salem R, Gilbertsen M, Butt Z, et al. Increased quality of life among hepatocellular carcinoma patients treated with radioembolization, compared with chemoembolization. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1358-1365.e1.

# Tratamiento médico del carcinoma hepatocelular avanzado

ISMAEL EL HAJRA<sup>1</sup>, GHERZON CASANOVA<sup>2</sup>, MARIA REIG<sup>3</sup>

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

## RESUMEN

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

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

## ABSTRACT

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

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

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

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

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

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

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

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

TABLA II  
ENSAYOS FASE III EN SEGUNDA O TERCERA LÍNEA

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

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

#### PERFIL DE PACIENTES CANDIDATOS A TRATAMIENTO MÉDICO

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

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

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

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

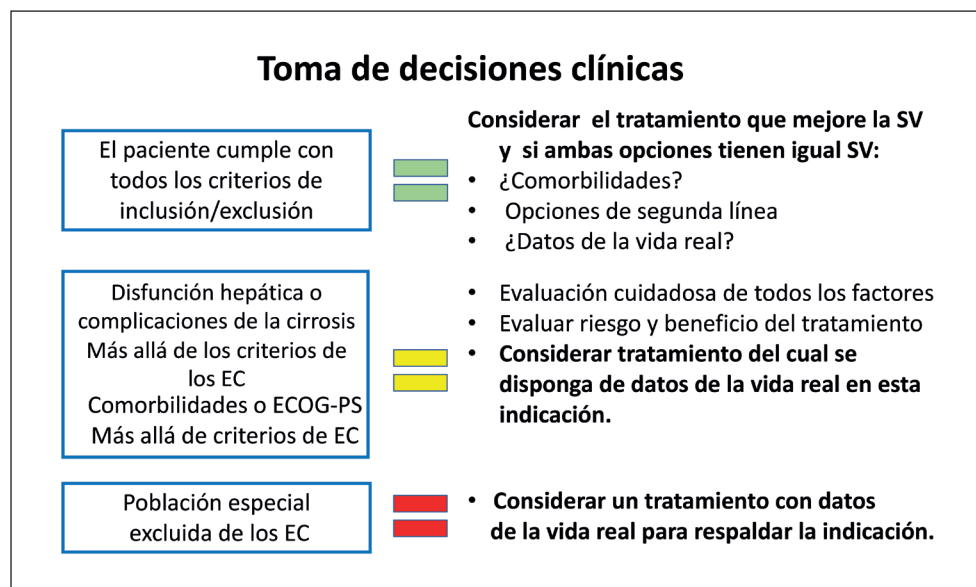


Fig. 1. Criterios para seleccionar el tratamiento médico en función de la población de pacientes.





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

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

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

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

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

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

TRATAMIENTO SISTÉMICO MAS ALLÁ DE LOS DATOS DE SUPERVIVENCIA

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

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

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

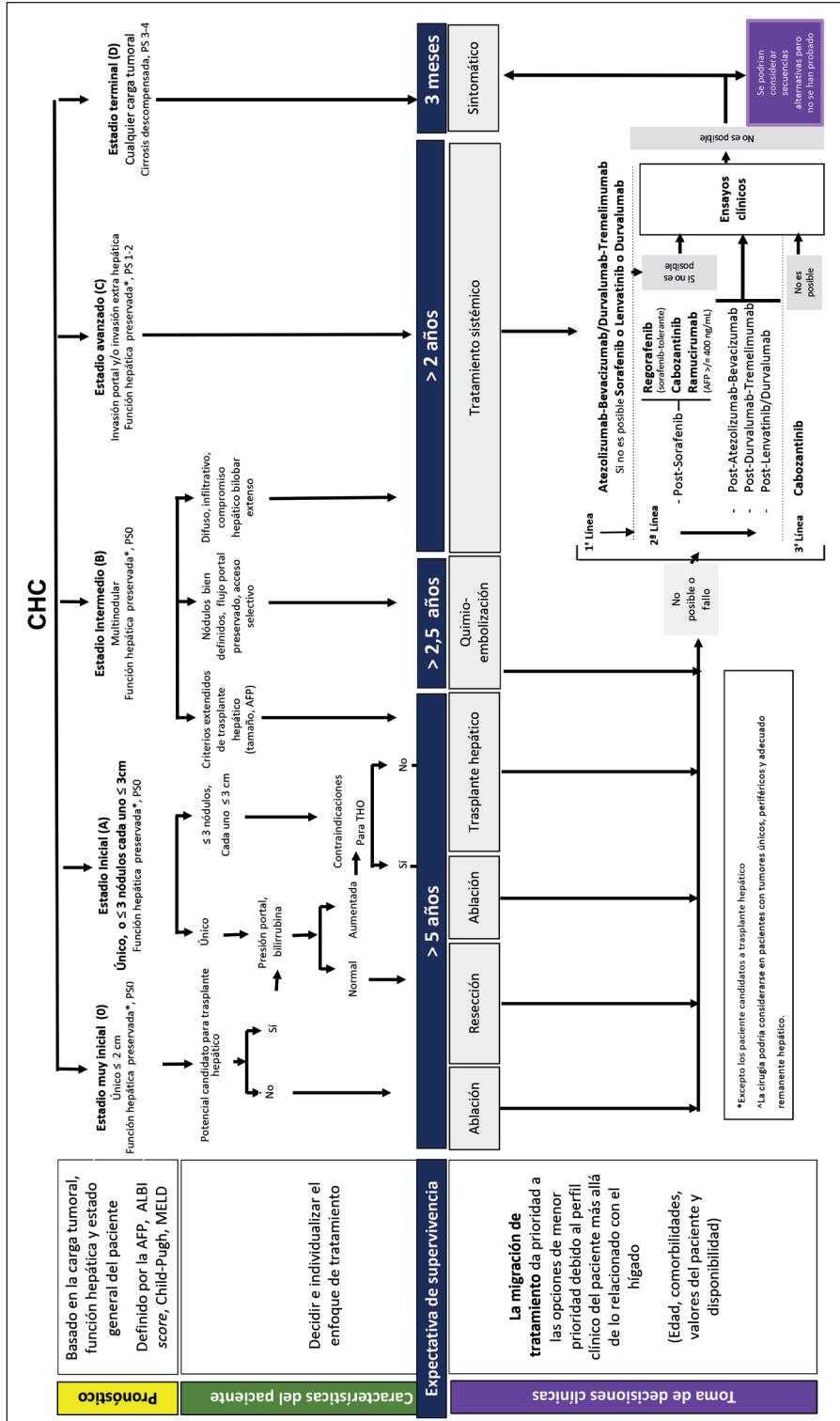


Figura 3. Clasificación BCLC 2022.

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

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

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

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

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382:1894-905.
2. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-90.
3. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1163-73.
4. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:56-66.
5. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo B-Y, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:54-63.
6. Finn RS, Merle P, Granito A, Huang Y-H, Bodoky G, Pracht M, et al. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial. *J Hepatol* 2018;69(2):353-8.
7. Muñoz-Martínez S, Iserte G, Sanduzzi-Zamparelli M, Llarch, Reig M. Current pharmacological treatment of hepatocellular carcinoma. *EISERVIER. Curr Opin Pharmacol* 2021;60:141-8.
8. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol* (2022). DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.018 [online ahead of print].
9. Forner A, Gilibert M, Bruix J, Raoul J-L. Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:525-35.
10. Bruix J, Reig M, Rimola J, Forner A, Burrel M, Vilana R, et al. Clinical Decision Making and Research in Hepatocellular Carcinoma: Pivotal Role of Imaging Techniques. *J Hepatol* 2011;54(6):2238-44.
11. Iavarone M, Invernizzi F, Czuderna C, Sanduzzi-Zamparelli M, Bhoori S, Amaddeo G, et al. Preliminary experience on safety of regorafenib after sorafenib failure in recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Am J Transplant* 2019;(11):3176-84.
12. Invernizzi, F, Iavarone M, Tovoli, Bergna I, Vivaldi C, Martina G, et al. Preliminary experience on safety of cabozantinib in recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. A case series. *EASL 2021*. Available from: [https://www.postersessiononline.eu/173580348\\_eu/congresos/ILC2021/aula/PO\\_1351\\_ILC2021.pdf](https://www.postersessiononline.eu/173580348_eu/congresos/ILC2021/aula/PO_1351_ILC2021.pdf)
13. Pembrolizumab (FDA approval). Available from: <https://www.fda.gov/drugs/fda-grants-accelerated-approval-pembrolizumab-hepatocellular-carcinoma>
14. Nivolumab (FDA approval). Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-nivolumab-hcc-previously-treated-sorafenib>
15. Combination of nivolumab plus ipilimumab (FDA approval). Available from: URL: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-nivolumab-and-ipilimumab-combination-hepatocellular-carcinoma>

# Inmunoterapia en hepatocarcinoma

MANUEL DE LA TORRE<sup>1</sup>, PALOMA SANGRO<sup>1</sup>, DELIA D'AVOLA<sup>1,2</sup>, BRUNO SANGRO<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología. Clínica Universidad de Navarra. Madrid. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas

## RESUMEN

El hepatocarcinoma o carcinoma hepatocelular es un tumor de alta prevalencia a nivel mundial y cuando se encuentra en un estadio avanzado, son pocos los tratamientos sistémicos disponibles para mejorar la supervivencia de estos pacientes. Sin embargo, el mayor conocimiento del microambiente tumoral y el papel del sistema inmune en el control de la progresión del tumor ha permitido desarrollar tratamientos dirigidos contra los puntos de control inmunológico o *immune check-points*, que permiten conseguir tasas de respuesta tumoral notables y supervivencias prolongadas. Aunque la mayor parte de estos tratamientos son bien tolerados, hasta un 20 % de los pacientes puede experimentar efectos secundarios derivados de estimulación no específica del sistema inmune. Por ello, la investigación continuada en el uso de estas nuevas terapias nos permitirá conocer mejor el perfil de pacientes que más se beneficiarán de las mismas.

**PALABRAS CLAVE:** Carcinoma hepatocelular. PDL-1. PD-1. CTLA-4. Respuesta inmune. Microambiente inmune.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de hígado es el sexto cáncer más frecuente a nivel mundial con más de 850 000 nuevos casos cada año (1). Además, constituye la cuarta causa de muerte relacionada con cáncer después del cáncer de pulmón, el cáncer colorrectal y el cáncer gástrico (2). Dentro del cáncer de hígado, el hepatocarcinoma (carcinoma hepatocelular, CHC) es el tumor más frecuente (75-85 %),

## ABSTRACT

*Hepatocellular carcinoma is a highly prevalent tumor worldwide and when it reaches an advanced stage, few systemic treatments are available to improve the survival of these patients. However, the greater knowledge about the tumor microenvironment and the role of the immune system in the control of tumor progression has allowed the development of treatments targeting immune check-points, which result in encouraging tumor response rates and prolonged overall patient survival. Although most of these treatments are well tolerated, up to 20 % of patients may experience side effects derived from non-specific stimulation of the immune system. Therefore, continuous investigation on the use of these new therapies will allow us to better understand the profile of patients who will benefit most from them.*

**KEYWORDS:** Liver cancer. PDL-1. PD-1. CTLA-4. Immune response. Immune microenvironment.

seguido del colangiocarcinoma intrahepático (10-15 %) y otros subtipos más raros (3). Independientemente de la región, tanto la incidencia como la mortalidad son mayores en hombres que en mujeres, probablemente por acumulación de factores de riesgo y cierto efecto protector de los estrógenos (4). La edad media de diagnóstico del CHC se sitúa en torno a 55-59 años en China mientras que en Europa o en América del Norte se sitúa

en torno a 65 años (5). En Estados Unidos, la incidencia está disminuyendo en los grupos de población con edad inferior a 60 años mientras que aumenta en los grupos de más edad (6). La incidencia y la mortalidad están condicionadas por la exposición a los factores de riesgo para el desarrollo del CHC como son la fibrosis hepática avanzada o cirrosis causadas por el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC), la ingesta sostenida de alcohol o el síndrome metabólico (7).

Al diagnóstico, especialmente si no se produce en el contexto de un programa de cribado, el CHC es frecuentemente multinodular debido a carcinogénesis sincrónica o a diseminación intrahepática precoz y no es raro encontrar invasión vascular portal o de venas hepáticas (7). Para el diagnóstico, nos apoyamos en pruebas de imagen con contraste si el paciente es cirrótico y se cumplen criterios estrictos (realce precoz y lavado tardío del contraste intravenoso en tumores mayores de 1 cm); o en la biopsia con aguja cuando el paciente no es cirrótico o no se cumplen esos criterios (8). En países de economías avanzadas, hasta un 40-50 % de los pacientes con CHC son diagnosticados en estadios precoces (8,9). En estos casos en los que el tumor se encuentra localizado en el hígado se pueden plantear terapias loco-regionales con intención de ablación completa, como la resección hepática, la ablación percutánea, la quimioembolización (TACE), la radioembolización (TARE o SIRT) e incluso el trasplante hepático. La elección de uno u otro tratamiento depende de la carga tumoral, la localización de las lesiones y las comorbilidades del paciente (8,10,11). Es esencial en este proceso la discusión de los casos en un equipo multidisciplinar en el que participen hepatólogos, oncólogos, cirujanos, radiólogos intervencionistas y diagnósticos, y patólogos (12). En ausencia de un equipo multidisciplinar de este tipo debe contarse siempre con la valoración por un equipo de cirugía hepática, ya que la valoración de la resecabilidad es multifactorial y exige experiencia.

Sin embargo, cuando el tumor está diseminado u otras terapias han fracasado, a diferencia de otros tipos de tumores, la quimioterapia citotóxica convencional no prolonga la supervivencia de los pacientes debido a la fuerte resistencia que muestra el CHC a la misma. Hasta 2017, sorafenib -un inhibidor de tirosin-kinasa (TKI)-era el único tratamiento sistémico capaz de producir un aumento de la supervivencia de los pacientes con CHC avanzado y función hepática preservada (13). Desde entonces, otros TKI han demostrado su eficacia, como lenvatinib (14), que mostró ser no inferior a sorafenib en primera línea de tratamiento; o regorafenib (15) y cabozantinib (16), que prolongan la supervivencia en segunda línea de tratamiento comparado con placebo, el primero solo en pacientes que toleran bien dosis estables y relevantes de sorafenib. Ramucirumab, un inhibidor del receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), también ha mostrado eficacia en segunda línea en pacientes con niveles de alfa-fetoproteína (AFP)

superiores a 400 ng/mL (17). En base a estos datos, estos cuatro fármacos han sido aprobados por la Agencia Europea del Medicamento, pero solo lenvatinib lo ha sido por la Agencia Española del Medicamento, lo que cercena el tratamiento de segunda línea a los pacientes en nuestro país en el momento actual.

La necesidad de contar con tratamientos sistémicos de mayor eficacia y mejor tolerabilidad ha llevado a la comunidad científica a profundizar en un mayor conocimiento de la genética y el microambiente del tumor para encontrar nuevas dianas terapéuticas.

#### INMUNIDAD Y HEPATOCARCINOMA

El sistema inmune, tanto el sistema innato como el adaptativo, juega un papel muy importante en el control de la progresión del cáncer. Sin embargo, se ha demostrado que el CHC, como otros tumores, puede evadir esa respuesta inmunológica a través de la creación de un microambiente tumoral inmunosupresor o porque tenga lugar un reconocimiento deficiente de los antígenos tumorales por parte de las células inmunes. Una revisión actualizada del papel del microambiente tumoral en el CHC se puede encontrar el artículo de Sangro B y cols. (18).

El propio hígado sano tiene un microambiente anti-inflamatorio, al que colaboran las células de Kupffer y las células endoteliales sinusoidales hepáticas, para tolerar antígenos ajenos (19). El microambiente tumoral inmunosupresor es mucho más complejo y contribuyen a él: a) el acúmulo de células inmunitarias con actividad reguladora negativa, como las células T reguladoras (Treg) o las células supresoras derivadas de células mieloides (MDSC); b) el aumento de los niveles de enzimas tolerogénicas, como indolamina 2,3-dioxigenasa-1 o arginasa-1; c) la potenciación de señales inhibitorias en los linfocitos T, consecuencia de la activación de los “puntos de control inmunológico (PCI)” o *immune check-points*; d) la reducción de la opsonización mediada por inmunoglobulinas; o e) la presencia de metabolitos tóxicos para las células inmunes (18) (Fig. 1).

Por otro lado, el déficit de reconocimiento de los antígenos tumorales puede ocurrir por alteración en la maquinaria de presentación de antígenos o de procesamiento de proteínas, o por silenciamiento epigenético y postranscripcional (20). De hecho, el primer paso para que se desarrolle una respuesta inmunológica es la expresión de antígenos por parte del tumor. Estos pueden ser antígenos compartidos, generalmente proteínas que no se expresan en la vida adulta y se sobreexpresan en los tumores como alfa-fetoproteína (AFP), glypican 3 (GPC3) o gen 1 asociado a melanoma; o antígenos privativos también llamados neoantígenos, derivados de mutaciones en genes que dan lugar a proteínas o péptidos con capacidad para ser reconocidos como extraños (21).

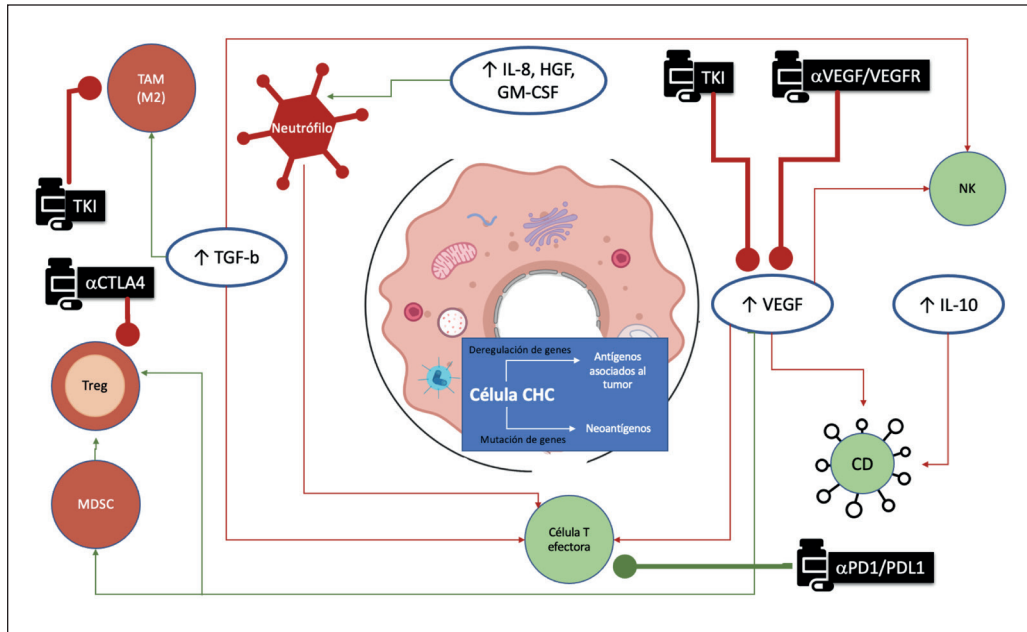


Fig. 1. Microambiente tumoral y dianas de la inmunoterapia. Las células de color rojo ejercen una acción negativa y las células de color verde ejercen una acción positiva. Las flechas de color rojo (—) traducen una acción supresora contra el sistema inmune y las flechas de color verde (—) traducen una acción promotora sobre el sistema inmune. —•: sitio de acción de cada fármaco.  $\alpha$ PD1/PDL1: anti-programmed cell death protein 1.  $\alpha$ CTLA-4: anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4.  $\alpha$ VEGF/VEGFR: anti-vascular endothelial growth factor. CD: célula dendrítica. GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos. HGF: hepatocyte growth factor. IL-10: interleuquina 10. MDSC: células supresoras derivadas de células mieloides. NK: células Natural Killer. TGF $\beta$ : transforming growth factor- $\beta$ . TAM M2: macrófagos asociados al tumor. TKI: inhibidor de tirosin-quinasa. Treg: células T reguladoras (modificado de cita 18).

Los PCI son moléculas que le proporcionan autocontrol al sistema inmune para evitar una activación excesiva de su propia respuesta. Entre las células que están involucradas en estas señales se encuentran los linfocitos B, los linfocitos T, las células *natural killer* (NK) células dendríticas, macrófagos asociados al tumor, monocitos y MDSC. Estas células se encargan de evitar una activación perpetuada de los linfocitos T efectoras tras una estimulación inicial y así limitar el daño colateral tisular. Por tanto, los PCI tienen cierta función inmunosupresora de la que los tumores se aprovechan expresando los ligandos correspondientes en sus células tumorales o en su estroma para evadir la respuesta inmune (18).

Los PCI más estudiados en cáncer y en CHC son: CTLA-4, PD-1, LAG-3 y TIM-3 (22). CTLA-4 se expresa en células T activadas y su estimulación conlleva una disminución de la activación de las células efectoras después de la presentación del antígeno. Las Treg también expresan CTLA-4 en su membrana e inhiben la respuesta inmune a través de varios mecanismos que incluyen el agotamiento de IL-2 y la secreción de factores inmunosupresores como TGF- $\beta$  o IL-10 (23). PD-1 es un factor clave en la fase efectora de la respuesta inmune y lo expresan los linfocitos B, linfocitos T CD8+ y CD4+ activados, NK, Treg, MDSC, monocitos y células dendríticas. PD-L1 y PD-L2 son los ligandos de PD-1.

PD-L1 se expresa en diferentes tipos de células parenquimatosas y en células hematopoyéticas, incluidas células presentadoras de antígenos y MDSC. Por otro lado, PD-L2 se expresa en células hematopoyéticas. La unión de los ligandos con el receptor desencadena una inhibición de la activación de linfocitos T CD8+ y CD4+, entre otros. Ambos ligandos pueden ser expresados por las células tumorales pudiendo por tanto utilizar este mecanismo para escapar de la vigilancia del sistema inmune. La expresión de los ligandos por las células tumorales puede modificarse por diferentes citoquinas y en particular por la expresión de IFN- $\gamma$  producido en situaciones de hipoxia, algo muy característico de los tumores. Esa exposición crónica a IFN- $\gamma$  y por tanto una unión perpetuada de PD-1 (linfocitos T) y PD-L1 (células tumorales) produce finalmente una situación conocida como “agotamiento de los linfocitos T” y consigue esa evasión inmune (24) (Fig. 1). LAG-3, que se expresa en células T activadas, células B y NK y dendríticas, es una proteína de membrana que se une con alta afinidad a moléculas del complejo de histocompatibilidad mayor de clase II, reduciendo la activación de las células T de forma similar a PD-1. Además, actúa sinérgicamente con PD-1 para promover la evasión inmune del cáncer (25). TIM-3 es una proteína transmembrana expresada en células del sistema inmunológico que interactúa con

varios ligandos, incluida la galectina-9 que es una proteína producida por el hígado que regula la diferenciación celular, la adhesión y la muerte celular. La galectina-9 al unirse con TIM-3 suprime las respuestas de las células T. Además, la vía de TIM-3 puede cooperar con la vía PD-1 ya que en modelos animales las células T CD8+ que coexpresan PD-1 y TIM-3 presentan mayores defectos en la progresión celular (26).

#### EXPERIENCIA CLÍNICA CON INMUNOTERAPIA EN HEPATOCARCINOMA

Como hemos mencionado previamente, los pacientes con CHC avanzado han tenido pocas opciones de tratamiento sistémico y durante más de 10 años sorafenib ha sido el único tratamiento aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para estos pacientes, con una mediana de supervivencia de 10,7 meses (IC95 % 9,4-13,3; HR 0,69 [0,55-0,87]) en el ensayo clínico SHARP (13). Dado que los pacientes con CHC avanzado son fundamentalmente pacientes con cirrosis, el tratamiento sistémico debe tener muy en cuenta una cuidadosa valoración de la función hepática (27). La inmunoterapia basada en inhibidores de PCI (IPCI) ha demostrado tener eficacia y un buen perfil de seguridad en pacientes con CHC y hepatopatía crónica, hasta el punto de haberse convertido hoy en día en la base del tratamiento de la enfermedad en estadios avanzados. En las tablas I y II se recopilan los resultados de los principales ensayos clínicos que han evaluado la inmunoterapia en pacientes con CHC.

#### TRATAMIENTO EN MONOTERAPIA

Cuatro años después de la publicación de un ensayo clínico piloto que mostró por primera vez que el bloqueo de CTLA-4 con tremelimumab podía inducir una remisión objetiva duradera en pacientes con CHC y VHC (28), un inhibidor de PD-1 (nivolumab) obtuvo la aprobación por la Food and Drug Administration (FDA) en los Estados Unidos para el tratamiento de pacientes con CHC como segunda línea tras progresión a sorafenib. Esta aprobación se basó en los resultados del ensayo en fase 2 (29) que mostró una excelente tolerancia y una tasa de respuesta en torno al 15-20 %, respuestas que eran duraderas y asociadas a una larga supervivencia.

Los resultados de los ensayos en fase 3 de pembrolizumab (30) y nivolumab (31), comparados respectivamente con placebo en segunda línea y con sorafenib en primera línea, no confirmaron las expectativas iniciales. A pesar de mostrar una mayor tasa de respuesta y otros objetivos secundarios, ninguno de los ensayos confirmó inequívocamente el objetivo principal de prolongar la supervivencia global de los pacientes, aunque esta fue

numéricamente mayor en los pacientes tratados con IPCI que en los controles. El ensayo KeyNote 240 (30), que randomizó 413 pacientes con CHC que habían recibido previamente sorafenib a recibir pembrolizumab o placebo, mostró una mejoría de la supervivencia libre de progresión en los pacientes tratados con pembrolizumab (mediana de 3 y 2,8 meses, respectivamente), y una tendencia a una mayor supervivencia global (mediana de 13,9 y 10,6 meses; HR 0,78;  $p = 0,024$ ). Casi el 20 % de los pacientes que recibieron pembrolizumab tuvieron una respuesta duradera durante más de un año. El ensayo CheckMate 459 (31), randomizó 743 pacientes sin tratamiento previo con agentes sistémicos a recibir nivolumab o sorafenib. Nuevamente, los pacientes tuvieron una mayor supervivencia global después de recibir nivolumab que sorafenib pero la diferencia no alcanzó el nivel predeterminado de significación estadística (medianas de 16,4 y 14,7 meses, HR 0,85;  $p = 0,07$ ). Las tasas de supervivencia a 33 meses fueron del 29 % para nivolumab y 21 % para sorafenib y el tratamiento fue mejor tolerado, con menos eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 o 4 (22 % *versus* 49 %), menos eventos que condujeron a la interrupción del tratamiento y una mejor calidad de vida relacionada con la salud (31).

A pesar de que los IPCI basados en la inhibición de PD1, PDL1 y CTLA-4 vertebran el tratamiento de inmunoterapia en CHC, existen otros potenciales ligandos que están siendo evaluados en los pacientes que no han respondido a inhibidores de PCI clásicos como son TIM3 o LAG3. Los datos preclínicos brindan apoyo a la investigación de inhibidores de LAG3 (relatlimab) y TIM3 (cobolimab) en CHC en combinación con bloqueo de PD1 y PDL1 (32-34).

#### TRATAMIENTO EN COMBINACIÓN

Los datos de combinación de IPCI con otros IPCI, TKI u otros antiangiogénicos tienen en común un aumento en la tasa de respuesta y en la supervivencia global. Sin embargo y como es obvio, las combinaciones también aumentan el número de eventos adversos relacionados con el tratamiento de alto grado y efectos adversos graves o que conllevan a la interrupción del tratamiento.

#### Combinación de dos IPCI

##### Ipilimumab + nivolumab

En el ensayo CheckMate 040, una cohorte comparó de forma randomizada la eficacia y seguridad de tres regímenes de combinación con dosis variables de los dos fármacos en pacientes que habían progresado a sorafenib (35).

RESULTADOS DE ENSAYOS CLÍNICOS NO ALEATORIZADOS DE INMUNOTERAPIA CON INHIBIDORES DE CHECK-POINT INMUNOLÓGICOS EN CHC

TABLA I.

| Tratamiento  | Línea de tratamiento | Pacientes (n) | Invasión portal (%) | Enfermedad extrahepática (%) | AFP > 400 ng/ml (%) | Supervivencia global en meses. Mediana (IC95 %) |
|--|----------------------|---------------|---------------------|------------------------------|---------------------|---|
| <i>Monoterapia de inhibidores de check-point inmunológicos</i>                             |                      |               |                     |                              |                     |   |
| Nivolumab (29)   | Segunda              | 145           | 28                  | 71                           | 38                  | 13,8 (11,5-16,6)                                |
| Pembrolizumab (47)   | Segunda              | 104           | 17                  | 64                           | 57 <sup>a</sup>     | 12,9 (9,7-15,5)                                 |
| Camrelizumab (52)  | Segunda              | 217           | 12                  | 82                           | 51                  | 13,8 (11,5-16,6)                                |
| Durvalumab (36)  | Varias               | 104           | 30                  | 63                           | 39                  | 13,6 (8,7-17,6)                                 |
| Tremelimumab (36)  | Varias               | 69            | 17                  | 31                           | 33                  | 15,1 (11,3-20,5)                                |
| <i>Combinación de dos inhibidores de check-point inmunológicos</i>                         |                      |               |                     |                              |                     |   |
| Durvalumab + tremelimumab (dosis única) (36)   | Varias               | 75            | 21                  | 71                           | 47                  | 18,7 (10,8-27,2)                                |
| Durvalumab + tremelimumab (dosis múltiples) (36)   | Varias               | 84            | 24                  | 57                           | 41                  | 11,3 (8,4-14,9)                                 |
| Nivolumab 1 + ipilimumab 3 (1) (35)  | Segunda              | 50            | 36                  | 80                           | 50                  | 22,8 (9,4-ND)                                   |
| Nivolumab 3 + ipilimumab 1 (2) (35)  | Segunda              | 49            | 27                  | 82                           | 37                  | 12,5 (7,6-16,4)                                 |
| Nivolumab 3 + ipilimumab 1 (3) (35)  | Segunda              | 49            | 39                  | 86                           | 45                  | 12,7 (7,4-33)                                   |
| <i>Combinación de inhibidor de check-point inmunológicos e inhibidor de tirosin-kinasa</i> |                      |               |                     |                              |                     |   |
| Pembrolizumab + lenvatinib (38)  | Primera              | 67            | 19                  | 51                           | ND                  | 20,4 (11-ND)                                    |
| Nivolumab + cabozantinib (40)  | Varias               | 36            | 39                  | 47                           | 39                  | 21,5 (13,1-ND)                                  |
| Nivolumab + ipilimumab + cabozantinib (40)   | Varias               | 35            | 43                  | 66                           | 49                  | NE (15,1-ND)                                    |
| <i>Combinación de un inhibidor de check point inmunológicos e inhibidores de VEGF</i>      |                      |               |                     |                              |                     |   |
| Atezolizumab + bevacizumab (41)  | Primera              | 104           | 53                  | 71                           | 36                  | 17,1 (13,8-ND)                                  |

ND: no disponible. (1) nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas x 4 dosis, seguido de nivolumab 240 mg cada 2 semanas; (2) nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas x 4 dosis, seguido de nivolumab 240 mg cada 2 semanas; (3) nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas + ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas. <sup>a</sup>Alfa-fetoproteína > 200 mg/dl.



Tabla II  
 ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS DE INMUNOTERAPIA COMPARADOS CON EL TRATAMIENTO ESTÁNDAR

|                                       | Número de pacientes (n) | Invasión portal (%) | Enfermedad extrahepática (%) | Alfa-fetoproteína > 400 (%) | Supervivencia global en meses (mediana, IC95 %) | Hazard ratio |
|---------------------------------------|-------------------------|---------------------|------------------------------|-----------------------------|---|--------------|
| <b>KEYNOTE 240 (2.ª línea) (30)</b>   |                         |                     |                              |                             |   |              |
| Pembrolizumab                         | 278                     | 13                  | 70                           | 46                          | 13,9 (11,6-16,0)                                | 0,78         |
| Placebo                               | 135                     | 12                  | 69                           | 43                          | 10,6 (8,3-13,5)                                 |              |
| <b>CHECKMATE 459 (1.ª línea) (31)</b> |                         |                     |                              |                             |   |              |
| Nivolumab                             | 371                     | 75                  | 75                           | 33                          | 16,4 (14,0-18,5)                                | 0,85         |
| Sorafenib                             | 372                     | 70                  | 70                           | 38                          | 14,8 (12,1-17,3)                                |              |
| <b>IMBRAVE 150 (1.ª línea) (53)</b>   |                         |                     |                              |                             |   |              |
| Atezolizumab + bevacizumab            | 336                     | 38                  | 63                           | 38                          | 19,2 (17,0-23,7)                                | 0,58         |
| Sorafenib                             | 165                     | 43                  | 56                           | 37                          | 13,4 (11,4-16,9)                                |              |
| <b>COSMIC-312 (1.ª línea) (39)</b>    |                         |                     |                              |                             |   |              |
| Cabozantinib + atezolizumab           | 432                     | -                   | 298                          | -                           | 15,4  | 0,90         |
| Sorafenib                             | 217                     | -                   | 150                          | -                           | 15,5  |              |
| Cabozantinib                          | 188                     | -                   | 130                          | -                           | -   |              |

ND: no disponible.

Se observaron los mejores resultados con la combinación de una dosis mayor de Ipilimumab (3 mg/kg) y una dosis menor de nivolumab (1 mg/kg) administradas cada 3 semanas hasta alcanzar 4 dosis, seguido de nivolumab a la dosis estándar de 240 mg cada 2 semanas. Con este tratamiento se observó una tasa de respuestas objetivas del 32 % y una mediana de supervivencia global de 22,8 meses. Estos resultados llevaron a la aprobación acelerada de esta combinación por la FDA para tratar pacientes con CHC después de haber recibido sorafenib. Actualmente está en marcha un ensayo clínico en fase 3 que compara dicha combinación con sorafenib o lenvatinib en primera línea (CHECKMATE-9DW; NCT04039607).

#### Tremelimumab + durvalumab

En el estudio 022 se evaluó de forma randomizada la eficacia y seguridad de la combinación de dos regímenes de combinación de tremelimumab y durvalumab y también ambos fármacos en monoterapia, en pacientes que habían progresado, rechazado o no tolerado el tratamiento con sorafenib (36). Con la combinación de una dosis única inicial de tremelimumab (300 mg) y durvalumab (1500 mg cada 4 semanas) se obtuvieron los mejores resultados, con una mediana de supervivencia global de 18 meses y un perfil de tolerancia aceptable. Esta combinación con una dosis alta inicial de tremelimumab provocó una expansión temprana de células T CD8+ proliferantes en sangre periférica, hallazgos que concuerdan con lo observado en el tratamiento del melanoma. Como en este y otros tumores, en el CHC también la actividad antitumoral de los inhibidores de CTLA-4 es dosis-dependiente. Una nota de prensa reciente ha comunicado que son positivos los resultados del ensayo clínico en fase 3 HIMALAYA en el que se compara esta combinación y la monoterapia de durvalumab con sorafenib en primera línea (37). La supervivencia global y libre de progresión son superiores con la combinación que con sorafenib, y la supervivencia global con durvalumab en monoterapia es no inferior a la de sorafenib, con una mejor tolerabilidad. Pendientes de la presentación de los resultados completos, esta probablemente será una nueva alternativa de primera línea.

#### Inmunoterapia asociada a TKI

##### Pembrolizumab + lenvatinib

La combinación de pembrolizumab con lenvatinib ha mostrado una doble tasa de respuesta en comparación con la observada con pembrolizumab como agente único, y una prometedora mediana de supervivencia global de 22 meses en 104 pacientes con CHC avanzado que no habían recibido tratamiento con TKI; aunque a costa de una mayor toxicidad (38). La tasa de respuesta en

estos pacientes fue de 46 % (IC95 %, 36,0 % a 56,3 %) según criterios RECIST modificados.

##### Atezolizumab + cabozantinib

La eficacia de combinación de atezolizumab con cabozantinib en primera línea para el tratamiento del CHC se está evaluando en el ensayo clínico fase III (COSMIC-321; NCT03755791) (39). Los datos preliminares mostrados en la ESMO Asia Virtual Oncology Week 2021 mostraron mejores datos en cuanto a progresión libre de enfermedad con la combinación que con sorafenib en monoterapia (HR 0,63; IC99 % (0,44–0,91);  $p = 0,0012$ ). Sin embargo, el análisis de la supervivencia global no mostró beneficio de la combinación frente a la monoterapia con sorafenib (HR 0,90; IC96 % (0,69–1,18);  $p = 0,438$ ).

##### Nivolumab + ipilimumab + cabozantinib

En una cohorte del ensayo CheckMate 040 (pacientes con CHC avanzado que habían recibido o no tratamiento con sorafenib previamente), se evaluó la seguridad de la combinación de nivolumab + ipilimumab + cabozantinib (35 pacientes) y la combinación de nivolumab + cabozantinib (36 pacientes) observando un aumento significativo de la tasa de respuesta comparado con nivolumab en monoterapia (tasa de respuesta de 17 % en los pacientes con nivolumab + cabozantinib y 26 % en los pacientes con nivolumab + ipilimumab + cabozantinib), pero con una mayor frecuencia y grado de toxicidad grave (efectos adversos graves en 42 % de los pacientes con nivolumab + cabozantinib y en 71 % con nivolumab + ipilimumab + cabozantinib) (40).

#### Inmunoterapia asociada a inhibidores de VEGF

##### Atezolizumab + bevacizumab

En el ensayo clínico IMbrave 150, 501 pacientes fueron randomizados en una proporción de 2:1 para recibir atezolizumab (1200 mg) y una dosis alta del inhibidor de VEGF bevacizumab (15 mg/kg) cada 3 semanas, o sorafenib. El estudio se detuvo en el primer análisis intermedio, después de una mediana de seguimiento de solo 8,6 meses, porque se objetivó una mejoría de la supervivencia global (HR 0,58; IC95 % (0,42–0,79);  $p = 0,0006$ ) y la progresión libre de enfermedad (HR 0,59; IC95 % (0,47–0,76);  $p < 0,0001$ ) en el brazo tratado con la combinación. La población de este estudio era comparable con la de otros, a excepción de una menor proporción de pacientes con metástasis a distancia y una mayor proporción de pacientes con infección por el virus de la hepatitis B. Después de un seguimiento más prolongado (mediana de 15,6 meses), la supervivencia global fue de 19,2 meses con la combinación *versus* 13,4 meses con sorafenib. Es importante destacar que la

calidad de vida relacionada con la salud también se conservó un tiempo significativamente mayor en el grupo de tratamiento combinado. La mediana del tiempo transcurrido hasta el deterioro de la calidad de vida informada por el paciente fue más prolongada con la combinación (11,2 *versus* 3,6 meses; HR 0,63; IC95 % [0,46-0,85]) y mucho más larga que la mediana de progresión libre de enfermedad en este mismo grupo (41). Actualmente, la combinación de estos dos fármacos se considera la primera opción para el tratamiento en primera línea del CHC avanzado no subsidiario de tratamientos locorreionales.

### Combinación con terapias locorreionales

El tratamiento locorreional mediante quimioembolización arterial (TACE) o radioembolización arterial (TARE o SIRT) es práctica habitual en los pacientes con CHC en estadio intermedio (tumores multinodulares sin invasión vascular ni metástasis extrahepáticas) (42) y, en el caso de la TARE, en pacientes seleccionados con invasión portal (43). Asimismo, las intervenciones guiadas por ecografía como terapias ablativas son también una opción indicada en los pacientes en un estadio más precoz cuando el nódulo de CHC tiene un tamaño inferior a 3 cm y la resección o el trasplante no son posibles. Este tipo de tratamiento puede

causar muerte celular inmunogénica o la generación local de patrones moleculares asociados a patógenos. La liberación de neoantígenos tumorales tras el tratamiento locorreional puede producir una sinergia con los tratamientos basados en inmunoterapia y provocar respuestas mejores y más duraderas. El tratamiento con tremelimumab combinado con una ablación parcial del tumor mediante ablación por radiofrecuencia o TACE en pacientes con CHC avanzado dio como resultado una tasa de respuesta del 26 % en lesiones no sometidas a ablación y una tasa de control de la enfermedad del 89 %, con un 45 % de estabilizaciones que duraron más de 6 meses y una supervivencia global de 12,3 meses (44). Estos datos alentadores han impulsado los ensayos clínicos en los que se administran IPCI solos o en combinación con otros IPCI o bevacizumab en combinación con TACE o SIRT, o después de una ablación quirúrgica o percutánea completa (Tabla III). Actualmente estos ensayos clínicos están todavía en proceso de reclutamiento y no se dispone de resultados. Los resultados preliminares de un ensayo no controlado que evalúa la seguridad de SIRT en combinación con nivolumab (45) no han mostrado un aumento de la toxicidad de manera sinérgica y sí una tasa de respuesta objetiva en torno al 40 % con un tiempo a progresión prolongado (9,3 meses) y una supervivencia global de 20,9 meses. Otro ensayo similar en población asiática ha reportado resultados comparables (46).

TABLA III  
ENSAYOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS EN MARCHA QUE COMBINAN INMUNOTERAPIA Y TRATAMIENTOS LOCORREIONALES

| Ensayo                         | Tipo de ensayo         | Terapias que compara  | Participantes | Población diana  |
|--------------------------------|------------------------|---|---------------|--|
| KEYNOTE-937<br>(NCT03867084)   | Fase 3,<br>doble ciego | A) Pembrolizumab<br>B) Placebo  | 950           | Pacientes que consiguen respuesta completa tras resección o ablación |
| CHECKMATE-9DX<br>(NCT03383458) | Fase 3,<br>doble ciego | A) Nivolumab<br>B) Placebo  | 530           | Pacientes que consiguen respuesta completa tras resección o ablación |
| EMERALD-2<br>(NCT03847428)     | Fase 3,<br>doble ciego | A) Durvalumab + bevacizumab<br>B) Durvalumab + placebo<br>C) Placebo                      | 888           | Pacientes que consiguen respuesta completa tras resección o ablación |
| IMBRAVE-050<br>(NCT04102098)   | Fase 3                 | A) Atezolizumab + bevacizumab<br>B) Seguimiento   |               | Pacientes que consiguen respuesta completa tras resección o ablación |
| EMERALD-1<br>(NCT03778957)     | Fase 3,<br>doble ciego | A) TACE + durvalumab + bevacizumab<br>B) TACE + durvalumab + placebo<br>C) TACE + placebo | 710           | Candidatos a primera TACE  |
| LEAP 012<br>(NCT04246177)      | Fase 3,<br>doble ciego | A) TACE + pembrolizumab + lenvatinib<br>B) TACE + placebo                                 | 950           | Candidatos a primera TACE  |
| TACE-3<br>(NCT04268888)        | Fase 2/3               | A) DEB-TACE + nivolumab<br>B) DEB-TACE  | 522           | Candidatos a primera TACE  |

Con la evidencia obtenida hasta el momento, está claro que la inmunoterapia ha revolucionado el manejo del CHC. Sin embargo, también es evidente que no aporta beneficio a todos los pacientes y, por tanto, identificar a aquellos pacientes con resistencia intrínseca a la inmunoterapia es importante para evitar toxicidad innecesaria, no retrasar el acceso a otros tratamientos y ahorrar una cantidad sustancial de dinero y recursos de salud. Sin embargo, hasta la fecha no se dispone de marcadores que predigan esta resistencia. Para los inhibidores de PD-1 o PD-L1, la expresión de PD-L1 en las células tumorales (estudiada con nivolumab) o en el conjunto del microambiente tumoral incluyendo células tumorales y estromales (estudiada con pembrolizumab) se asocia a una mayor tasa de respuestas (29,47) pero no a un mayor beneficio terapéutico (31).

En algunos análisis de subgrupos se han objetivado diferencias que permiten formular hipótesis para futuros estudios, pero en ningún caso para tomar decisiones clínicas. Por ejemplo, recientemente se ha sugerido que los pacientes con etiología no viral (generalmente asociada al síndrome metabólico) podría tener un menor beneficio (48) pero el argumento es clínicamente débil y sólo cabe plantearlo como hipótesis de trabajo.

#### TOXICIDAD DE LA INMUNOTERAPIA

El gran número de ensayos clínicos realizados hasta la fecha en pacientes con CHC ha demostrado de manera consistente que la inmunoterapia es un tratamiento seguro y globalmente bien tolerado, por lo menos en pacientes sin disfunción hepática intensa. Entre el 5 y el 20 % de los pacientes tratados experimentan efectos secundarios que obligan a la suspensión del tratamiento. Los principales acontecimientos adversos relacionados con la inmunoterapia se deben a reacciones inflamatorias que resultan de la estimulación no específica del sistema inmune (*Immune-Related Adverse Events, IRAE*). Potencialmente cualquier órgano puede verse afectado por IRAE, pero la mayoría de los acontecimientos adversos se producen en la piel (10-40 %), el aparato digestivo (10-50 %), las glándulas endocrinas y el hígado (2-15 %) (48) (Tabla IV). Menos frecuentemente las reacciones inmunes afectan a otros órganos como el pulmón, el corazón, el riñón, el músculo y el sistema hematopoyético. La mayoría de los acontecimientos adversos (AE) son de grado leve y menos del 5 % de los AE reportados en los ensayos clínicos con inmunoterapia en CHC son de grado 3 o superior. La frecuencia de los AE y su intensidad aumentan en pacientes que reciben tratamientos de combinación con dos moduladores de la respuesta inmune o en aquellos que reciben combinación de inmunoterapia con un TKI. En pacientes tratados en monoterapia, la frecuencia de los AE es mayor con los inhibidores

de CTLA-4 respecto a los anti-PD-1 o PD-L1; y en el caso de los CTLA-4, tiene una relación directa con la dosis.

La toxicidad por inmunoterapia puede manifestarse en cualquier momento, aunque es más probable que ocurra en las primeras semanas/meses tras el comienzo del tratamiento. Los AE cutáneos tienden a aparecer más precozmente respecto a otros. La mayoría de los acontecimientos adversos se resuelven espontáneamente retrasando la administración de las siguientes dosis, mientras que otros requieren tratamiento con corticoides u otros inmunosupresores en los casos más graves. Desde el punto de vista clínico es importante diferenciar los IRAE de los síntomas y descompensaciones propios de la cirrosis o del CHC, para mejorar su manejo y para evitar modificaciones de la pauta del tratamiento con inmunoterapia que podrían ser innecesarias.

Con respecto a la *toxicidad cutánea* de la inmunoterapia, las principales manifestaciones son las erupciones cutáneas y el prurito. En la mayoría de los casos se trata de reacciones leves que pueden manejarse con cremas hidratantes, antihistamínicos o corticoides tópicos (triamcinolona 0,1 %) pero en los casos más graves pueden requerir biopsia cutánea y tratamiento sistémico con corticoides. La frecuencia de AE cutáneos de grado 3 o superior es inferior al 2 %, incluyendo un muy pequeño porcentaje de pacientes con reacciones cutáneas muy graves como síndrome DRESS, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson (< 0,1 %).

Cabe mencionar que hasta el 50 % de los pacientes con enfermedad hepática crónica de cualquier origen (colestática y no colestática) pueden presentar prurito (49). Los pacientes con hepatopatía crónica especialmente las de origen viral y metabólico (hemocromatosis), además pueden presentar manifestaciones cutáneas relacionadas con su enfermedad como la porfiria cutánea tarda, el *lichen planus* y vasculitis leucocitoclásticas asociadas a crioglobulinemia. Estas condiciones deben de tenerse en consideración en la evaluación de los síntomas cutáneos durante la inmunoterapia.

El IRAE *digestivo* más común es la diarrea, que es más frecuente en pacientes tratados con inhibidores de CTLA-4 (hasta el 50 %) y menos en los tratados con anti-PD-L1 (25 %). Con menor frecuencia se observa colitis (diarrea con o sin rectorragia pero con signos de inflamación en pruebas radiológicas, endoscopia o biopsia). También es más común en pacientes tratados con anti-CTLA 4 (10 %) con respecto a anti-PD-L1 (< 2 %) y aumenta en los pacientes que reciben tratamientos de combinación. La toxicidad digestiva más intensa, grado 2 o superior, es poco frecuente y se observa en aproximadamente el 2-5 % de pacientes tratados con inmunoterapia especialmente en los pacientes que reciben tratamiento de combinación.

TABLA IV.  
PRINCIPALES ACONTECIMIENTOS ADVERSOS DE BASE INMUNOLÓGICA (IRAE)

| Ensayo clínico                   | Fármaco (dosis)                             | Toxicidad total (grado 3-4)* |                   |                    |                 |
|----------------------------------|---|------------------------------|-------------------|--------------------|-----------------|
|                                  |   | Cutánea-rash                 | Digestiva-diarrea | Hepática-hepatitis | Endocrinológica |
| <i>Anti-CTLA4</i>                |   |                              |                   |                    |                 |
| Study 022 (36)                   | Tremelimumab                                | 21,7 (2,9)                   | 20,3 (8,7)        | 10,1 (4,3)**       | 2,9 (0)         |
| <i>Anti-PD-1</i>                 |   |                              |                   |                    |                 |
| Keynote 240 (30)                 | Pembrolizumab                               | 11,5 (0,7)                   | 1,4 (0,7)         | 1,8 (1,4)          | 10,4 (1,2)      |
| Checkmate 040 (29)               | Nivolumab (dosis 3 mg/kg)                   | 20 (0)                       | 10 (0)            | 20 (10)**          | nr              |
| <i>Combinaciones</i>             |   |                              |                   |                    |                 |
| Study 022 (36)                   | Durvalumab + tremelimumab (dosis única)     | 32,4 (2,7)                   | 9,5 (1,4)         | 14,9 (4,1)**       | 16,2 (0)        |
| Study 022 (36)                   | Durvalumab + tremelimumab (dosis múltiples) | 13,4 (0)                     | 12,2 (1,2)        | 9,8 (2,4)**        | 13,4 (1,2)      |
| Imbrave 150 (41)                 | Atezolizumab + bevacizumab                  | 12,5 (0)                     | 18,8 (1,8)        | 14,0 (3,6)         | nr              |
| <i>Nivolumab + ipilimumab***</i> |   |                              |                   |                    |                 |
| Checkmate 040 (35)               | Brazo A                                     | 35 (6)                       | 10 (6)            | 20 (20)            | 54 (4)          |
|                                  | Brazo B                                     | 29 (4)                       | 2 (2)             | 12 (10)            | 32 (2)          |
|                                  | Brazo C                                     | 17 (0)                       | 2 (2)             | 6 (6)              | 31 (2)          |

\*Se expresa la toxicidad total y entre paréntesis la toxicidad grado 3-4; todo ello expresado en porcentaje de pacientes. \*\*Hepatitis reportada como aumento de ALT (alanine aminotransferase). \*\*\*Brazo A: nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas (4 dosis) seguido de nivolumab 240 mg cada 2 semanas; Brazo B: nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas (4 dosis) seguido de nivolumab 240 mg cada 2 semanas; Brazo C: nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas + ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas. nr: no recogido.

Los casos más leves (grado 1, incremento de 3 deposiciones al día sobre el número basal) pueden vigilarse sin modificación de tratamiento, pero en los casos en que la diarrea sea de mayor intensidad y persista durante más de 3 días se recomienda la suspensión de la inmunoterapia y el tratamiento con corticoides orales o intravenoso según la gravedad.

Ya que la diarrea es un síntoma frecuentemente reportado en pacientes con CHC y que una gran parte (> 40 %) los pacientes cirróticos presentan sobrecrecimiento bacteriano (50), en la evaluación de una diarrea en pacientes con inmunoterapia deben de tenerse en cuenta estas dos posibilidades diagnósticas alternativas.

La *toxicidad hepática* de la inmunoterapia merece ser discutida con más detalle ya que puede ser difícil de diferenciar de una elevación de pruebas de función hepática secundaria a progresión tumoral o de una simple fluctuación de las pruebas hepáticas dependiente de la enfermedad hepática subyacente. Con respecto a otros tumores, los pacientes con CHC experimentan más frecuentemente toxicidad hepática. Además, el patrón de toxicidad hepática puede ser distinto dependiendo del tipo de inmunoterapia, y es más común la hepatitis colestásica (hepatitis granulomatosa con endotelitis de la vena centrolobulillar) en los pacientes que reciben tratamiento con anti-CTLA-4 y la citólisis (hepatitis lobulillar) en pacientes que reciben tratamiento con anti-PD-L1 (51). La frecuencia de hepatitis grado 3 es inferior al 2 % en pacientes con CHC tratados con anti-PD-L1 en monoterapia, pero puede alcanzar el 20 % en pacientes que reciben tratamientos de combinación (35). Cualquier elevación de las pruebas de función hepáticas durante tratamiento con inmunoterapia precisa de una cuidadosa valoración hepatológica que incluya el despistaje de otras causas de hepatitis/reactivación de hepatopatía subyacente y debe tener en cuenta la posibilidad de una progresión tumoral. De acuerdo con la evolución clínica puede ser necesario realizar una biopsia hepática y, si la sospecha de hepatotoxicidad por inmunoterapia es elevada, en presencia de hipertransaminasemia progresiva e intensa, ictericia o descompensación hepática debe de empezarse tratamiento esteroideo oral. El uso de otros inmunosupresores y de bolus de corticoides debe de valorarse caso por caso en los casos más serios o cuando la respuesta al tratamiento inicial no es satisfactoria.

La disfunción tiroidea es el IRAE *endocrinológico* más comúnmente observado en pacientes tratados con inmunoterapia, pudiendo observarse en hasta el 40 % de los pacientes, y más frecuentemente en pacientes tratados con anti-PD-L1 (39 %) que con anti-CTLA-4 (24 %). Puede presentarse como hiper o hipotiroidismo y, en casos muy ocasionales, puede acompañarse de la detección de anticuerpos antitiroideos. En general, el manejo de la disfunción tiroidea secundaria a inmunoterapia no presenta dificultades añadidas con respecto al paciente que no recibe inmunoterapia y se maneja de

manera similar. Casi nunca requiere modificaciones de la pauta del tratamiento oncológico, salvo en los casos de hipertiroidismo intenso, en que la suspensión temporal o el tratamiento esteroideo pueden estar justificados. Menos frecuentemente pueden presentarse hipofisitis y disfunción suprarrenal cuyo manejo es parecido al de los pacientes sin cáncer hepático.

La *neumonitis* es un IRAE poco frecuente, pudiendo afectar aproximadamente al 1 % de los pacientes tratados en monoterapia y hasta al 10 % de los pacientes tratados con tratamientos de combinación. Puede requerir una evaluación por el especialista, con broncoscopia para el diagnóstico diferencial con otras patologías respiratorias. Su manejo depende de la gravedad de los síntomas y puede ir desde el simple retraso de la dosis hasta tratamiento con inmunosupresores y soporte respiratorio. En la evaluación de los AE respiratorios debe de tenerse en cuenta la posibilidad de una enfermedad pulmonar relacionada con la cirrosis, como el síndrome hepatopulmonar y la hipertensión portopulmonar; ambas condiciones pueden producir disnea e hipoxemia y pueden diferenciarse de la neumonitis inmunomediada a través de una evaluación clínica exhaustiva y a través de la realización de pruebas radiológicas y ecocardiograma doppler.

La *toxicidad cardíaca* es un raro pero temible efecto secundario de la inmunoterapia, e incluye un amplio espectro de disfunciones cardíacas pudiendo afectar el miocardio, el pericardio y el tejido de conducción cardíaco. Aunque rara (< 0,1 %), requiere una identificación precoz ya que puede amenazar la vida del paciente. Tanto la neumonitis grado 3-4 como la miocarditis normalmente obligan a la interrupción permanente del tratamiento con inmunoterapia. Lo mismo ocurre en la toxicidad neurológica, que, aunque rara, puede amenazar la vida del paciente.

La toxicidad *hematológica* (citopenia), musculoesquelética y la *nefrotoxicidad* no son frecuentes y normalmente no limitan el mantenimiento del tratamiento con inmunoterapia.

*Autoría: Manuel de la Torre y Paloma Sangro contribuyen por igual al trabajo.*

*Conflictos de interés: BS ha recibido honorarios de asesoría o consultoría de Adaptimmune, Astra Zeneca, Bayer, BMS, BTG, Eli Lilly, Ipsen, Novartis, Merck, Roche, Sirtex Medical y Terumo, honorarios de ponencias de Astra Zeneca, Bayer, BMS, BTG, Eli Lilly, Ipsen, Novartis, Merck, Roche, Sirtex Medical, Terumo BMS and Sirtex Medical; y becas institucionales de BMS y Sirtex Medical.*

**CORRESPONDENCIA:**

Bruno Sangro  
Unidad de Hepatología  
Clínica Universidad de Navarra  
C/ Marqués de Sta. Marta, 1  
28027 Madrid  
e-mail: bsangro@unav.es

## BIBLIOGRAFÍA

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. *CA a cancer J Clin* [Internet] 2015;65(2):87-108.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394-424.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359-86.
4. Yang D, Hanna DL, Usher J, LoCoco J, Chaudhari P, Lenz HJ, et al. Impact of sex on the survival of patients with hepatocellular carcinoma: A surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Cancer* 2014;120(23):3707-16.
5. El-Serag HB. Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* [Internet] 2012;142(6):1264-73.e1.
6. Rich NE, Yopp AC, Singal AG, Murphy CC. Hepatocellular carcinoma incidence is decreasing among younger adults in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18(1):242-8.
7. Llovet JM, Zuñiga-Rossi J, Pikarsky E, Sangro B, Schwartz M, Sherman M, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16018.
8. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* [Internet] 2018;69(1):182-236.
9. Gurusamy KS, Tsochatzis E, Thorburn D, Davidson BR. Management of people with early or very early stage hepatocellular carcinoma: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015(4).
10. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet J, Meyer T, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl. 4):iv238-55.
11. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;68(2):723-50.
12. Reig M, Forner A, Ávila MA, Ayuso C, Mínguez B, Varela M, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Med Clin (Barc)* 2021;156(9):463.e1-463.e30.
13. Copur MS. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359(23):2498.
14. 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(10126):1163-73.
15. 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(10064):56-66.
16. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo B-Y, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379(1):54-63.
17. 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  $\alpha$ -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(2):282-96.
18. Sangro B, Sarobe P, Hervás-Stubbs S, Melero I. Advances in immunotherapy for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;18(8):525-43.
19. Crispe IN. The liver as a lymphoid organ. *Annu Rev Immunol* 2009;27(February):147-63.
20. Cai L, Michelakos T, Yamada T, Fan S, Wang X, Schwab JH, et al. Defective HLA class I antigen processing machinery in cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2018;67(6):999-1009.
21. Yarchoan M, Johnson BA, Lutz ER, Laheru DA, Jaffee EM. Targeting neoantigens to augment antitumour immunity. *Nat Rev Cancer* 2017;17(4):209-22.
22. Gretten TF, Sangro B. Targets for immunotherapy of liver cancer. *J Hepatol* 2018;68(1):157-66.
23. Han Y, Chen Z, Yang Y, Jiang Z, Gu Y, Liu Y, et al. Human CD14+CTLA-4+ regulatory dendritic cells suppress T-cell response by cytotoxic T-lymphocyte antigen-4-dependent IL-10 and indoleamine-2,3-dioxygenase production in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2014;59(2):567-79.
24. Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, Zhu B, Allison JP, Sharpe AH, et al. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature* 2006;439(7077):682-7.
25. Nguyen LT, Ohashi PS. Clinical blockade of PD1 and LAG3-potential mechanisms of action. *Nat Rev Immunol* 2015;15(1):45-56.
26. Anderson AC. Tim-3: An emerging target in the cancer immunotherapy landscape. *Cancer Immunol Res* 2014;2(5):393-8.
27. D'Avola D, Granito A, De la Torre-Aláez M, Piscaglia F. The importance of liver functional reserve in the non-surgical treatment of Hepatocellular Carcinoma. *J Hepatol* 2021;S0168-8278(21)02185-1.
28. Sangro B, Gomez-Martin C, de la Mata M, Iñárraiaegui 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(1):81-8.
29. 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(10088):2492-502.
30. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim HY, et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2020;38(3):193-202.
31. Yau T, Park J-W, Finn RS, Cheng A-L, Mathurin P, Edeline J, et al. Nivolumab Versus Sorafenib Treatment in Advanced Hepatocellular Carcinoma (CheckMate 459): A Randomised, Multicentre, Open-Label, Phase 3 Trial. *SSRN Electron J* 2021;2045(CheckMate 459):1-14.
32. Li Z, Li N, Li F, Zhou Z, Sang J, Chen Y, Han Q, Lv Y, Liu Z. Immune checkpoint proteins PD-1 and TIM-3 are both highly expressed in liver tissues and correlate with their gene polymorphisms in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(52):e5749.
33. Andrews LP, Marciscano AE, Drake CG, Vignali DAA. LAG3 (CD223) as a cancer immunotherapy target. *Immunol Rev* 2017;276(1):80-96.
34. Zhou G, Sprengers D, Boor PPC, Doukas M, Schutz H, Mancham S, et al. Antibodies Against Immune Checkpoint Molecules Restore Functions of Tumor-Infiltrating T Cells in Hepatocellular Carcinomas. *Gastroenterology* 2017;153(4):1107-19.e10.
35. Yau T, Kang YK, Kim TY, El-Khoueiry AB, Santoro A, Sangro B, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated With Sorafenib: The CheckMate 040 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020;6(11):e204564.
36. Kelley RK, Sangro B, Harris W, Ikeda M, Okusaka T, Kang YK, et al. Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of Tremelimumab Plus Durvalumab for Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Randomized Expansion of a Phase I/II Study. *J Clin Oncol* 2021;39(27):2991-3001.
37. Kemp A. Imfinzi plus tremelimumab significantly improved overall survival in HIMALAYA Phase III trial in 1st-line unresectable liver cancer. 2021 Oct.

38. 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. *J Clin Oncol* 2020;38(26):2960-70.
39. Kelley RK, Yau T, Cheng AL, Kaseb A, Qin S, Zhu AX, et al. VP10-2021: Cabozantinib (C) plus atezolizumab (A) versus sorafenib (S) as first-line systemic treatment for advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Results from the randomized phase III COSMIC-312 trial. 2021 Nov.
40. Yau T, Zagonel V, Santoro A, Acosta-Rivera M, Choo SP. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + cabozantinib (CABO) combination therapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Results from CheckMate 040. *J Clin Oncol* 2020;38(4 Suppl.):478.
41. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382(20):1894-905.
42. Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, Galle PR, Mazzaferro V, Piscaglia F, et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) hepatocellular carcinoma: Proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis* 2012;32(4):348-59.
43. de la Torre MA, Buades-Mateu J, de la Rosa PA, Lué A, Bustamante FJ, Serrano MT, et al. A comparison of survival in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein invasion treated by radioembolization or sorafenib. *Liver Int* 2016;36(8):1206-12.
44. Duffy AG, Ulahannan S V., Makorova-Rusher O, Rahma O, Wedemeyer H, Pratt D, et al. Tremelimumab in combination with ablation in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2017;66(3):545-51.
45. De la Torre-Alález M, Matilla A, Varela M, Iñarrairaegui M, Reig M, Lledó JL, et al. A Preliminary Analysis of Early Liver Adverse Events (LAE) In Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated with Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) And Nivolumab. In: *ILCA2019*. 2019.
46. Tai D, Loke K, Googna A, Kaya N, Huey Tan S. Radioembolisation with Y90-resin microspheres followed by nivolumab for advanced hepatocellular carcinoma (CA 209-678): a single arm, single centre, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;0(0):1025-35.
47. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, Cattán S, Ogasawara S, Palmer D, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(7):940-52.
48. Heikenwaelder M et al. NASH limits anti-tumour surveillance in immunotherapy-treated HCC. Vol. 17. 2021.
49. Yoshikawa S, Asano T, Morino M, Matsumoto K, Kashima H, Koito Y, et al. Pruritus is common in patients with chronic liver disease and is improved by nalfurafine hydrochloride. *Sci Rep* 2021;11(1):1-8.
50. Pande C, Kumar A, Sarin SK. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(12):1273-81.
51. De Martin E, Michot JM, Papouin B, Champiat S, Mateus C, Lambotte O, et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *J Hepatol* 2018;68(6):1181-90.
52. Qin S, Ren Z, Meng Z, Chen Z, Chai X, Xiong J, et al. Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(4):571-80.
53. 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. *J Hepatol* 2021:S0168-8278(21)02241-8.



# Trasplante hepático en carcinoma hepatocelular

JULIO SANTOYO VILLALBA<sup>1</sup>, INÉS CAÑAS GARCÍA<sup>2</sup>, JULIO SANTOYO SANTOYO<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. <sup>2</sup>Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada. <sup>3</sup>Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

## RESUMEN

El carcinoma hepatocelular es el tumor hepático primario más frecuente. Se asienta sobre un hígado cirrótico en la mayoría de los casos. El tratamiento varía en función de la carga tumoral, el grado de insuficiencia hepática y del estado general de paciente. La clasificación más ampliamente utilizada en el tratamiento del carcinoma hepatocelular es la Barcelona Clinic Liver Cancer. El trasplante hepático representa el único tratamiento que erradica el tumor y la hepatopatía subyacente, por eso se ha considerado el *gold standard* en pacientes seleccionados. Debido al riesgo de progresión tumoral y al elevado tiempo en lista de espera para trasplante hepático en estos pacientes es frecuente la necesidad de realizar tratamientos puente (radiofrecuencia, quimioembolización, etc.) y de otorgar puntos extra en la clasificación MELD para poder competir con otras indicaciones, ya que con esto se consigue que la supervivencia de pacientes trasplantados por carcinoma hepatocelular sea superior al 70 % a los 5 años.

**PALABRAS CLAVE:** Carcinoma hepatocelular. Cirrosis. Trasplante hepático.

**ESTADO ACTUAL DEL HEPATOCARCINOMA:  
¿DE DÓNDE PARTIMOS?**

Los tumores hepáticos pueden ser primarios o metastásicos, estos últimos son los más frecuentes. Las metástasis más comunes que involucran al parénquima hepático provienen de cánceres gastrointestinales (principalmente colorrectal), de pulmón y de mama (1,2).

## ABSTRACT

*Hepatocellular carcinoma is the most common primary liver tumour. In most cases it appears on cirrhotic livers. Treatment varies depending on the tumour burden, the degree of liver failure, and the general condition of the patient. The most widely used classification in the treatment of hepatocellular carcinoma is the BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer). Liver transplantation represents the only treatment that eradicates the tumour and the underlying liver disease, which is why it has been considered the gold standard in selected patients. Due to the risk of tumour progression and the long time on the waiting list for liver transplantation in these patients, the need for bridging treatments (radiofrequency, chemoembolization, etc.) is frequent, as well as the need to award extra points in the MELD classification in order to compete with other indications, since the survival of patients transplanted for hepatocellular carcinoma in these cases is greater than 70 % at 5 years.*

**KEYWORDS:** *Hepatocellular carcinoma. Cirrhosis. Liver transplantation.*

Dentro de los tumores primarios, el hepatocarcinoma o carcinoma hepatocelular (CHC) es el más frecuente y representa el 75-85 % de los casos (3).

Los principales factores de riesgo de CHC son: infección crónica por virus de la hepatitis C, en franco descenso debido a la aparición de antivirales de acción directa, infección crónica por virus de la hepatitis B, el consumo excesivo de alcohol, la diabetes y la esteatohepatitis no

alcohólica o NASH (*non-alcoholic steatohepatitis*) (4,5). La mayoría de estas condiciones favorece la aparición de cirrosis hepática. Según algunas series, en estos pacientes cirróticos la posibilidad de desarrollar un CHC a lo largo de la vida puede alcanzar el 33 % (6).

Existen múltiples armas terapéuticas en el tratamiento del CHC como las técnicas ablativas (radiofrecuencia, microondas, crioablación, etc.), quimioembolización, tratamientos sistémicos, cirugía resectiva y trasplante hepático (Fig. 1), entre otras.

La inmunoterapia utilizada en CHC irresecable, según una reciente revisión sistemática, se asocia con altas tasas de rechazo del injerto y mortalidad (40 y 80 %, respectivamente). Es por ello que la indicación de este tratamiento debe individualizarse en pacientes candidatos a trasplante hepático (7).

Según la OPTN (*Organ Procurement and Transplantation Network*), el CHC representa el 20 % de las indicaciones actuales de trasplante hepático, con una supervivencia global a 5 años del 75 % (8). En España, según el Registro Español de Trasplante Hepático (RETH) (9), el CHC representa el 27,9 % de las indicaciones de trasplante hepático y alcanza el 43,2 % en mayores de 60 años (Fig. 2).

La estadificación del CHC es fundamental para poder ofrecer el mejor tratamiento disponible para el paciente. Se han utilizado múltiples sistemas de estadificación a lo largo de los últimos años como el TNM u Okuda. Sin embargo, el sistema de estadificación del Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) (10) ha sido el único que está ampliamente aceptado por la comunidad científica por aunar criterios anatómicos, funcionales y biológi-

cos, además de facilitar una estrategia terapéutica con implicación pronóstica (Fig. 3).

El sistema actual de la BCLC clasifica a los pacientes con CHC en 5 grupos en función de la carga tumoral, el performance status (PS) y la función hepática. Estos 5 grupos son:

- *Estadio 0 o muy temprano*: pacientes con tumores únicos < 2 cm, con función hepática preservada y PS 0.
- *Estadio A o temprano*: pacientes con nódulos únicos o hasta 3 tumores < 3 cm, con función hepática preservada y PS 0.
- *Estadio B o intermedio*: pacientes con tumores multinodulares, con función hepática preservada y PS 0.
- *Estadio C o avanzado*: pacientes con invasión portal y/o enfermedad extrahepática, con función hepática preservada o PS 1-2.
- *Estadio D o terminal*: PS 3-4 o disfunción hepática severa.

La clasificación BCLC ha sido modificada recientemente y se han incluido algunos cambios significativos.

Algunos de los cambios más importantes son:

- Se incluyen el *score* albúmina/bilirrubina (ALBI) y la AFP y se consideran el Child-Pugh y MELD como factores a tener en cuenta en el marco de la valoración multidisciplinar e individualizada de cada caso.
- Debido al auge de la cirugía mínimamente invasiva (laparoscópica y robótica) se consideran candidatos a resección quirúrgica pacientes en estadios iniciales con tumores favorables (nódulos únicos, periféricos y con suficien-

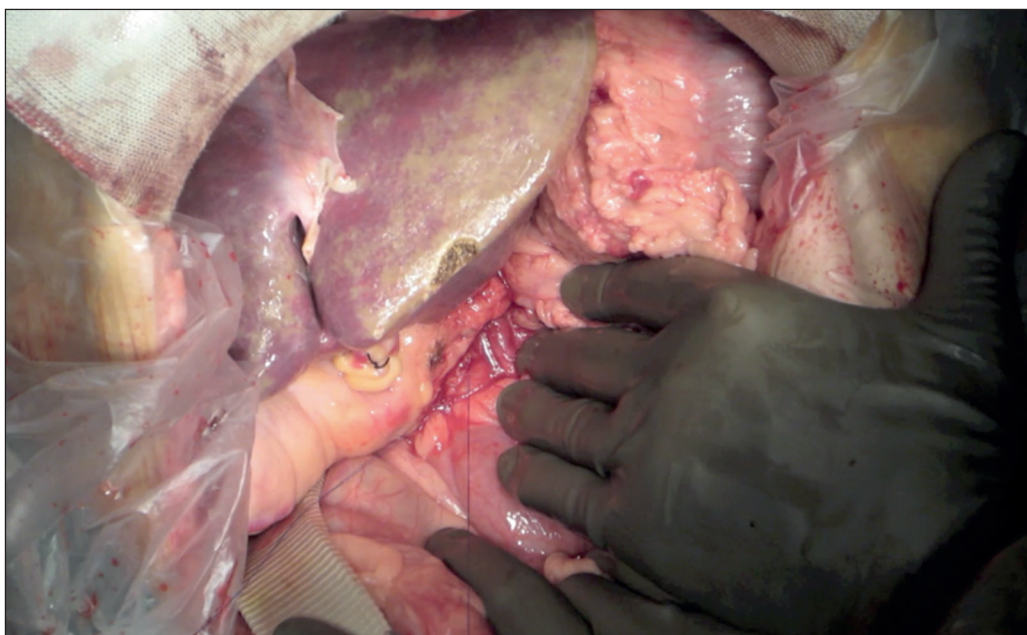


Fig. 1. Trasplante hepático por hepatocarcinoma (Dr. Santoyo). Inicio de reperusión del injerto.

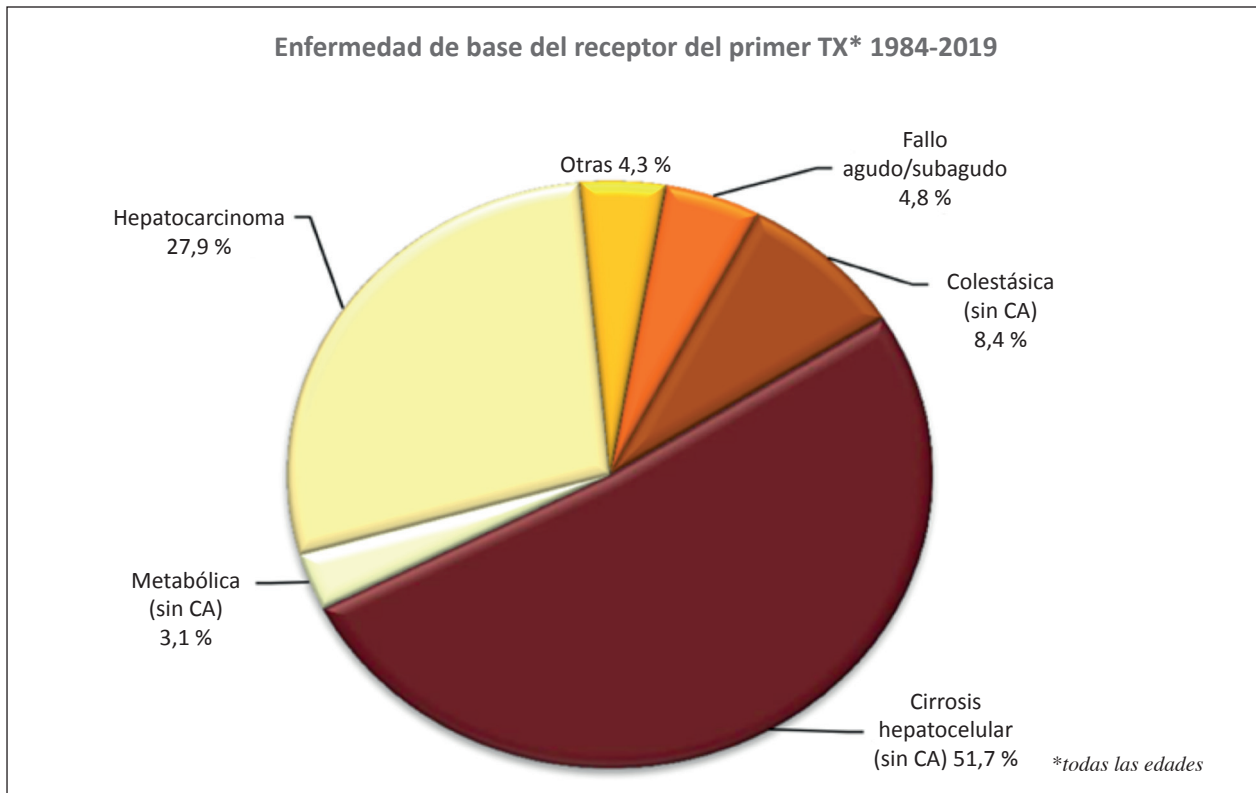


Fig. 2. Indicación de trasplante hepático en España (Registro Español de Trasplante Hepático).

te remanente hepático) como alternativa a la ablación.

- La hipertensión portal leve deja de ser una contraindicación absoluta para la resección quirúrgica mínimamente invasiva, aunque no existe evidencia suficiente para establecer un límite preciso.
- Como novedad, los pacientes estadio B o intermedio se han subdividido en tres grupos en función de la carga tumoral y la función hepática. En el primer subgrupo (nódulos bien definidos) los pacientes pueden ser candidatos a trasplante si cumplen los criterios expandidos de trasplante hepático. El segundo subgrupo incluye pacientes no candidatos a trasplante con nódulos bien definidos, con flujo portal conservado y buen acceso al vaso arterial tumoral (candidatos a quimioembolización transarterial). El tercer subgrupo incluye pacientes con nódulos mal definidos o infiltrativos en los que la terapia sistémica es la opción recomendada.

El éxito del trasplante hepático en pacientes con CHC se debe, entre otros factores, a la selección cuidadosa de los receptores. Actualmente, los pacientes candidatos a trasplante hepático (único tratamiento que erradica el tumor y la hepatopatía subyacente) son aquellos con estadio muy temprano (0) o temprano (A) que cumplen criterios de Milán (11) (1 nódulo de hasta 5 cm o hasta

3 nódulos menores de 3 cm sin invasión vascular ni enfermedad extrahepática). También lo son aquellos pacientes estadio intermedio (B) con nódulos bien definidos y que cumplen criterios expandidos.

Tras la implantación de los criterios de Milán basada en una experiencia consolidada, existe un debate abierto acerca de la pérdida de potenciales candidatos a trasplante a consecuencia de criterios demasiado restrictivos. Varios grupos han propuesto alternativas a dicha clasificación como *up-to-seven criteria* o criterios de San Francisco, con el objetivo de aumentar el porcentaje de pacientes candidatos a trasplante con tasas de supervivencia similares (12-14).

#### ¿QUÉ PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA SE BENEFICIAN DEL TRASPLANTE HEPÁTICO?

La elección cuidadosa del mejor tratamiento para cada paciente con CHC implica el estudio de las distintas opciones terapéuticas y la toma de decisiones en el contexto de estrategias multidisciplinares en base a distintos criterios. La importancia de estos criterios radica en predecir la probabilidad de recurrencia de CHC tras el trasplante. En un reciente estudio de la Universidad de Arizona se observó que algunos de los factores involucrados en la recidiva del CHC tras el trasplante hepático fueron: tiempo desde diagnóstico hasta el trasplante,

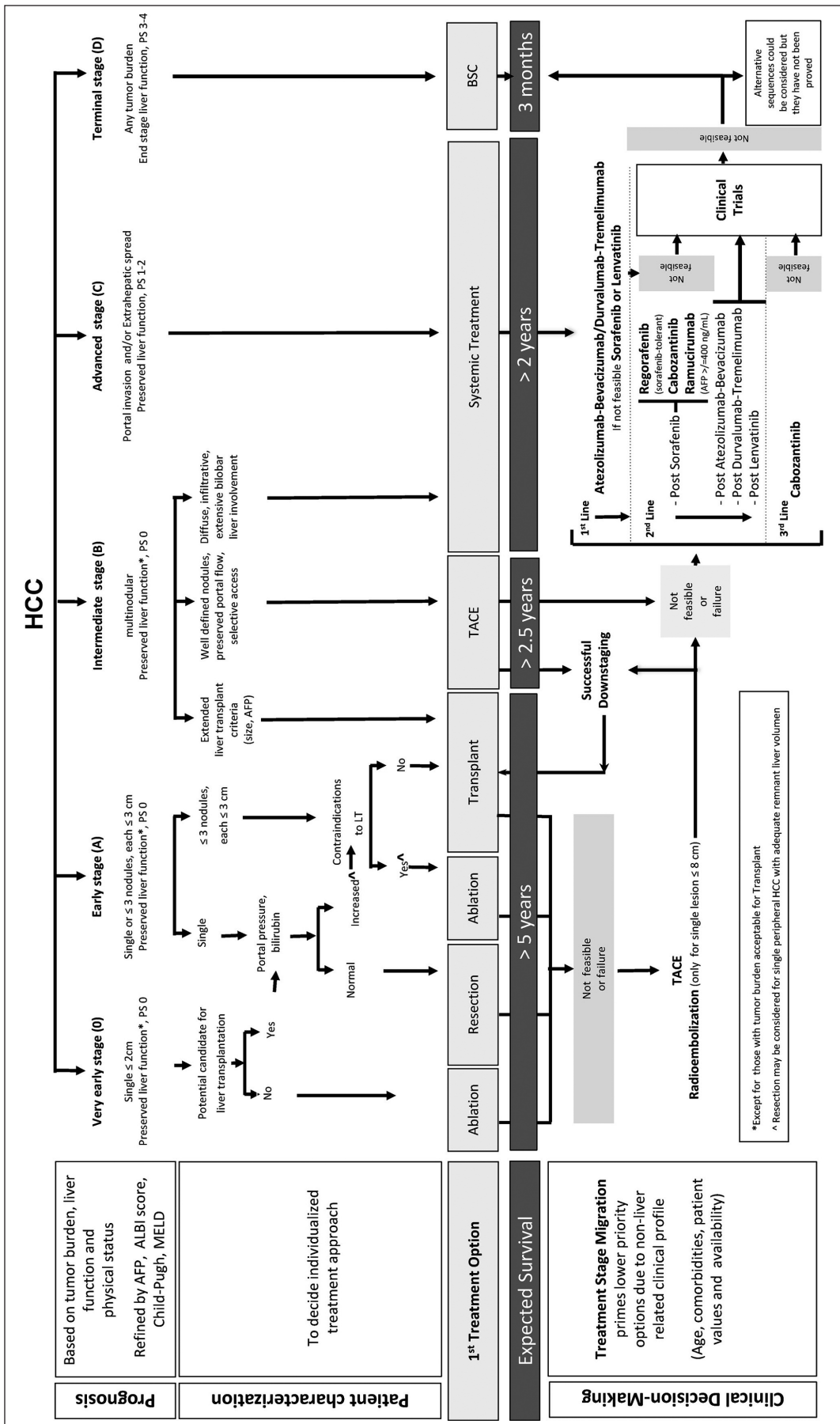


Fig. 3. Clasificación Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC).

localización en el lóbulo caudado, uso de terapias de radiación antes del trasplante y número total de terapias locorregionales (15).

#### CRITERIOS RADIOLÓGICOS

Actualmente la indicación para el trasplante hepático no queda estrictamente sujeta a los criterios de Milán, en casos seleccionados se acepta que estos pueden sobrepasarse (16). Desde la creación en 1996 de estos criterios de Milán por Mazzaferro (17) (con baja tasa de recidiva en pacientes trasplantados, aunque en detrimento del número de posibles receptores con hepatocarcinoma), varios autores han tratado de crear otros modelos morfológicos para predecir la recurrencia del CHC y por tanto de los potenciales beneficios del trasplante en estos pacientes. El propio grupo de Mazzaferro trató de expandir en 2009 los criterios de Milán en los llamados *up-to-seven criteria*, en los que la suma del número de nódulos tumorales y del diámetro en centímetros del nódulo tumoral de mayor tamaño es menor o igual que 7 cm (18).

Los criterios de la Universidad de California San Francisco evaluaron la influencia del diámetro mayor del CHC y concluyen que los tumores < 6,5 cm, o < 3 con el nódulo mayor < 4,5 cm y un diámetro total de < 8 cm asocian tasas de recurrencia del 10 % y una tasa de supervivencia del 75,2 % a los 5 años (19).

En pacientes cirróticos, debido al alto porcentaje de CHC *de novo*, se debe realizar un seguimiento radiológico, usualmente con ecografía abdominal cada 6 meses (tiempo estimado que tarda un CHC en doblar su tamaño). El objetivo de esta vigilancia activa es detectar el CHC en una etapa temprana cuando las opciones curativas son aún factibles. Si se detecta un nódulo sólido en la ecografía abdominal se debe realizar posteriormente una TC helicoidal multifásica con contraste intravenoso o RMN multifásica para mejor caracterización de la lesión (suele observarse un realce en fase arterial con un lavado venoso precoz y/o apariencia de cápsula) (20). Los criterios de la AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) para el diagnóstico de CHC en un paciente con cirrosis se basan en las pruebas de imagen descritas sin necesidad de una biopsia confirmatoria (21). La biopsia se reserva para situaciones dudosas en las que el resultado impacta en la toma de decisiones terapéuticas.

#### CRITERIOS BIOLÓGICOS

La inclusión de parámetros biológicos, junto con los parámetros morfológicos anteriormente descritos, son útiles a la hora de estimar la agresividad del tumor y definir así los potenciales candidatos a trasplante hepático.

Una AFP elevada (o su incremento progresivo) constituye un factor de mal pronóstico, se asocia a invasión microvascular, pobre diferenciación tumoral, altas tasas de recurrencia del CHC y baja supervivencia global tras el trasplante hepático. El riesgo aumenta de manera clara a partir de 100 ng/mL, un valor de  $\geq 400$  ng/mL es una contraindicación en muchos centros españoles. Valores > 1000 ng/mL se asocian con un riesgo inasumible de recurrencia postrasplante (22-24).

#### CRITERIOS COMBINADOS

Algunos autores como Duvoux, Shimamura o Mazzaferro (25-27) han creado *scores* de predicción de la recurrencia tras el trasplante hepático en base a modelos que combinan criterios morfológicos, biológicos (valor de AFP) y respuesta a tratamientos previos (*downstaging*), para la predicción e identificación de pacientes con CHC con bajo riesgo de recurrencia postrasplante. Estos criterios combinados podrían reemplazar a los morfológicos ya existentes, aunque aún deben ser validados prospectivamente (24).

#### TRATAMIENTO PUENTE Y DOWNSTAGING

El tratamiento puente con radiofrecuencia o quimioembolización transarterial es un recurso para intentar disminuir la exclusión de lista de espera ya que trata de evitar la progresión del CHC. También ayuda a reducir la carga tumoral y, de este modo, disminuir la probabilidad de recurrencia tras el trasplante hepático. Este tratamiento puente se suele realizar cuando se prevé que el tiempo en lista de espera va a ser superior a los 6 meses.

Los requisitos para el *downstaging* son: 1 lesión > 5 cm y  $\leq 8$  cm; o 2-3 lesiones cada una de < 5 cm y diámetro total de todas las lesiones  $\leq 8$  cm; o 4-5 lesiones cada una < 3 cm y diámetro total de todas las lesiones  $\leq 8$  cm (28). Los pacientes que cumplen estos criterios y pasan a cumplir los criterios de Milán son elegibles para la aumentar la puntuación MELD (*model for end-stage liver disease*) y así facilitar la posibilidad de trasplante hepático.

La AASLD (29) establece una serie de recomendaciones en pacientes en lista de espera para trasplante hepático que concomitantemente presentan un CHC en función del estadio tumoral. En aquellos pacientes con CHC estadio T1 recomiendan observación con pruebas de imagen. En los pacientes con tumores T2 que cumplen criterios de Milán recomiendan algún tipo de tratamiento puente, aunque este no está definido. Como conclusión, el trasplante hepático está recomendando en pacientes con CHC tras un *downstaging* eficaz: respuesta significativa al tratamiento según criterios radiológicos RECISTm o cumplimiento de criterios de Milán tras el mismo.

## PRIORIZACIÓN EN LISTA DE ESPERA

Actualmente la priorización en lista de espera quirúrgica para trasplante hepático se basa en el MELD. Este sistema de puntuación se diseñó inicialmente para valorar la supervivencia a corto plazo de los pacientes cirróticos sometidos a TIPS (*transcutaneous intrahepatic portosystemic shunt*) y demostró ser un adecuado predictor de supervivencia. Su aplicación se extendió posteriormente al paciente cirrótico candidato a trasplante hepático y, actualmente, es un dato de gran valor para la priorización en la lista de espera (30).

En pacientes con CHC en lista de espera para trasplante hepático, el riesgo de progresión tumoral en algunos casos es demasiado alto, por lo que se limita el acceso al trasplante en ciertos pacientes. Además, en un porcentaje no desdeñable, los pacientes con CHC presentan puntuaciones MELD bajas ya que no tienen insuficiencia hepática significativa. Para lidiar este problema existen excepciones al MELD, el paradigma de estas es el CHC. Por tanto, actualmente, en paciente con CHC estadio T2 (lesión única de 2 a 5 cm de diámetro o 2-3 lesiones, todas ellas < 3 cm de diámetro) se otorgan 22 puntos en el sistema MELD, lo que permite equiparar el acceso al trasplante al resto de indicaciones. En este contexto, a la hora de plasmar esta posibilidad en los protocolos de práctica clínica habitual, debe tenerse en cuenta la posible limitación al trasplante de los pacientes con insuficiencia hepática sin otra alternativa terapéutica. Es por ello que una expansión de los criterios de Milán es plausible siempre y cuando se mantenga un acceso al trasplante equitativo con respecto a pacientes con indicaciones diferentes al CHC (24).

Otro escenario en el que el tiempo en lista de espera es menor es en aquellos pacientes con CHC que reciben un órgano de un donante vivo compatible (familiar, allegado, etc.). Este tipo de donación, frecuentemente utilizada en países asiáticos, está aumentando en el resto del mundo (31) de manera paulatina, y puede ser un recurso para lidiar con la escasez actual de órganos, aunque deben tenerse en cuenta los posibles riesgos asociados a los donantes (pacientes sanos sometidos a hepatectomías mayores).

#### CIRUGÍA MÍNIMAMENTE INVASIVA: ¿CAMBIA LA PRÁCTICA HABITUAL?

El trasplante hepático se postuló hace años como el único tratamiento curativo para pacientes con CHC precoz e hipertensión portal significativa. La resección quirúrgica en estos pacientes no estaba indicada. Si bien es cierto que el trasplante cura el CHC y la hepatopatía subyacente, en la mayoría de los países la escasez de órganos aumenta el tiempo en lista de espera favoreciendo así la progresión tumoral y el *drop-out* consi-

guiente. Además, los pacientes mayores de 70 años no se consideran normalmente candidatos a trasplante. Sin embargo, en los últimos años, debido al auge de la cirugía mínimamente invasiva, se ha planteado el ampliar el *pool* de pacientes candidatos a cirugía resectiva. El candidato ideal para resección es un paciente con un nódulo único y función hepática preservada y estable, sin hipertensión portal clínicamente significativa (ascitis y/o varices gastroesofágicas o gradiente de presión en venas suprahepáticas  $\leq 10$  mmHg).

Es bien conocido que la resección hepática laparoscópica tiene una ventaja indiscutible en el manejo quirúrgico del CHC, con una disminución de la pérdida de sangre intraoperatoria, necesidad de transfusión, tasa de insuficiencia hepática y ascitis posoperatoria y con unos resultados oncológicos similares (32,33).

Según Casellas y cols. (34), al comparar la resección hepática laparoscópica en cirróticos entre los grupos con y sin hipertensión portal existe una mayor morbilidad posoperatoria, con más fallo hepático, encefalopatía y estancias más largas en aquellos con hipertensión portal, aunque sin diferencias significativas en cuanto a la mortalidad.

La indicación de resección quirúrgica mínimamente invasiva en el paciente ideal puede extenderse a pacientes con hipertensión portal en centros especializados y ser llevado a cabo por cirujanos expertos. Diversos estudios han demostrado que la resección laparoscópica en estos pacientes con hipertensión portal clínicamente significativa se puede realizar de manera segura (35-37). Por tanto, la tendencia actual en el tratamiento del CHC en pacientes con cirrosis e hipertensión portal puede derivar en aumentar la cirugía resectiva (robótica y laparoscópica preferiblemente) de entrada frente al trasplante hepático.

#### CONCLUSIONES

La toma de decisiones en el tratamiento del hepatocarcinoma debe realizarse en el contexto de comités multidisciplinares de trasplante hepático.

Los criterios de Milán han sido la piedra angular en la selección de pacientes candidatos a trasplante hepático con hepatocarcinoma. Sin embargo, en los últimos años, se han desarrollado nuevos protocolos con criterios más laxos. Esto permite aumentar el número de potenciales receptores con hepatocarcinoma susceptibles de trasplante hepático.

Debido al riesgo de progresión tumoral y al elevado tiempo en lista de espera para trasplante hepático en pacientes con hepatocarcinoma, es frecuente la necesidad de realizar tratamientos puente (radiofrecuencia, quimioembolización, etc.), así como la de otorgar puntos extra en la clasificación MELD para poder competir con otras indicaciones.

La cirugía mínimamente invasiva cada vez tiene un papel más importante en pacientes con hepatocarcinoma, incluso en aquellos pacientes cirróticos con hipertensión portal clínicamente significativa, que hasta ahora era una contraindicación para la cirugía.

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

**CORRESPONDENCIA:**

Julio Santoyo Santoyo  
Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo  
Hospital Regional Universitario de Málaga  
Av. de Carlos Haya, 84  
29010 Málaga  
e-mail: julio.santoyo.sspa@juntadeandalucia.es

**BIBLIOGRAFÍA**

- Zhang W, Song T. The progress in adjuvant therapy after curative resection of liver metastasis from colorectal cancer. *Drug Discov Ther* 2014;8(5):194-200.
- Manfredi S, Lepage C, Hatem C, et al. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2006;244(2):254-9.
- Mortality GBD, Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388(10053):1459-544.
- Singal AG, El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma from epidemiology to prevention: translating knowledge into practice. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(12):2140-51.
- Garuti F, Neri A, Avanzato F, et al. The changing scenario of hepatocellular carcinoma in Italy: an update. *Liver Int* 2021;41(3):585-97.
- Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006;43:1303-10.
- Ziogas IA, Evangelidou AP, Giannis D, et al. The Role of Immunotherapy in Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis of 2,402 Patients. *Oncologist* 2021;26(6):e1036-49.
- Kwong A, Kim WR, Lake JR, et al. OPTN/SRTR 2018 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant* 2020;20(Supl. 1):193-299.
- Memoria de Resultados del Registro Español de Trasplante Hepático. Disponible en: <http://www.sethepatico.org>
- Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado A, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging system. The 2022 update. *J Hepatol* 2021 [Epub ahead of print] S0168-8278(21)02223-6.
- Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10(1):35-43.
- Lei JY, Wang WT, Yan LN. Up-to-seven criteria for hepatocellular carcinoma liver transplantation: a single center analysis. *World J Gastroenterol* 2013;19(36):6077-83.
- Al-Ameri AAM, Wei X, Wen X, et al. Systematic review: risk prediction models for recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Transpl Int* 2020;33(7):697-712.
- León Díaz FJ, Pérez Daga JA, Sánchez Pérez B, et al. Up-to-7 Criteria for Hepatocellular Carcinoma Liver Transplantation: A Retrospective Analysis of Experiences. *Transplant Proc* 2016;48(9):2969-72.
- Zucker KM, Gomez PA, Kezirian O, et al. Pre-Transplant Factors Influencing Rates of Hepatocellular Carcinoma Recurrence in Liver Transplant Recipients. *Gastroenterology Res* 2021;14(3):190-3.
- Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, et al. Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risks of Death After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2018;154(1):128-39.
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334(11):693-9.
- Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10(1):35-43.
- Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33(6):1394-403.
- Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018;67(1):358-80.
- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53(3):1020-2.
- Toso C, Asthana S, Bigam DL, et al. Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the Scientific Registry of Transplant Recipients database. *Hepatology* 2009;49(3):832-8.
- Yamashita YI, Imai K, Yusa T, et al. Microvascular invasion of single small hepatocellular carcinoma  $\leq 3$  cm: Predictors and optimal treatments. *Ann Gastroenterol Surg* 2018;2(3):197-203.
- Reig M, Forner A, Ávila MA, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update of the consensus document of the AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI, and SETH. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Med Clin (Barc)* 2021;156(9):463.e1-463.e30.
- Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012;143(4):986-94.
- Shimamura T, Akamatsu N, Fujiyoshi M, et al. Expanded living-donor liver transplantation criteria for patients with hepatocellular carcinoma based on the Japanese nationwide survey: the 5-5-500 rule - a retrospective study. *Transpl Int* 2019;32(4):356-68.
- Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, et al. Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risks of Death After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2018;154(1):128-39.
- Yao FY, Mehta N, Flemming J, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: Long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology* 2015;61:1968-77.
- Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018;67(1):358-80.
- Colmenero J, Castro-Narro G, Navasa M. Utilidad del Model for End-stage Liver Disease para asignar prioridades en el trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol* 2010;33:330-6.
- Yang JD, Heimbach JK. New advances in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *BMJ* 2020;371:m3544.
- Ciria R, Gomez-Luque I, Ocana S, et al. A systematic review and meta-analysis comparing the short- and long-term outcomes for laparoscopic and open liver resections for hepatocellular carcinoma: updated results from the European guidelines meeting on laparoscopic liver surgery, Southampton, UK, 2017. *Ann Surg Oncol* 2017;26(1):252-63.
- Xiong JJ, Altaf K, Javed MA, et al. Meta-analysis of laparoscopic vs open liver resection for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2012;18:6657-68.

34. Casellas-Robert M, Lim C, Lopez-Ben S, et al. Laparoscopic Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma in Child-Pugh A Patients With and Without Portal Hypertension: A Multicentre Study. *World J Surg* 2020;44(11):3915-22.
35. Molina V, Sampson-Dávila J, Ferrer J, et al. Benefits of laparoscopic liver resection in patients with hepatocellular carcinoma and portal hypertension: a case-matched study. *Surg Endosc* 2018;32(5):2345-54.
36. Lim C, Osseis M, Lahat E, et al. Safety of laparoscopic hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma and portal hypertension: interim analysis of an open prospective study. *Surg Endosc* 2019;33(3):811-20.
37. Zheng J, Feng X, Liang Y, et al. Safety and feasibility of laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma with clinically significant portal hypertension: a propensity score-matched study. *Surg Endosc* 2021;35(7):3267-78.