



ENFERMEDADES HEPÁTICAS: UNA REVISIÓN **O**PORTUNA

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL HEPATOCARCINOMA

Dra. Calvo Ramos

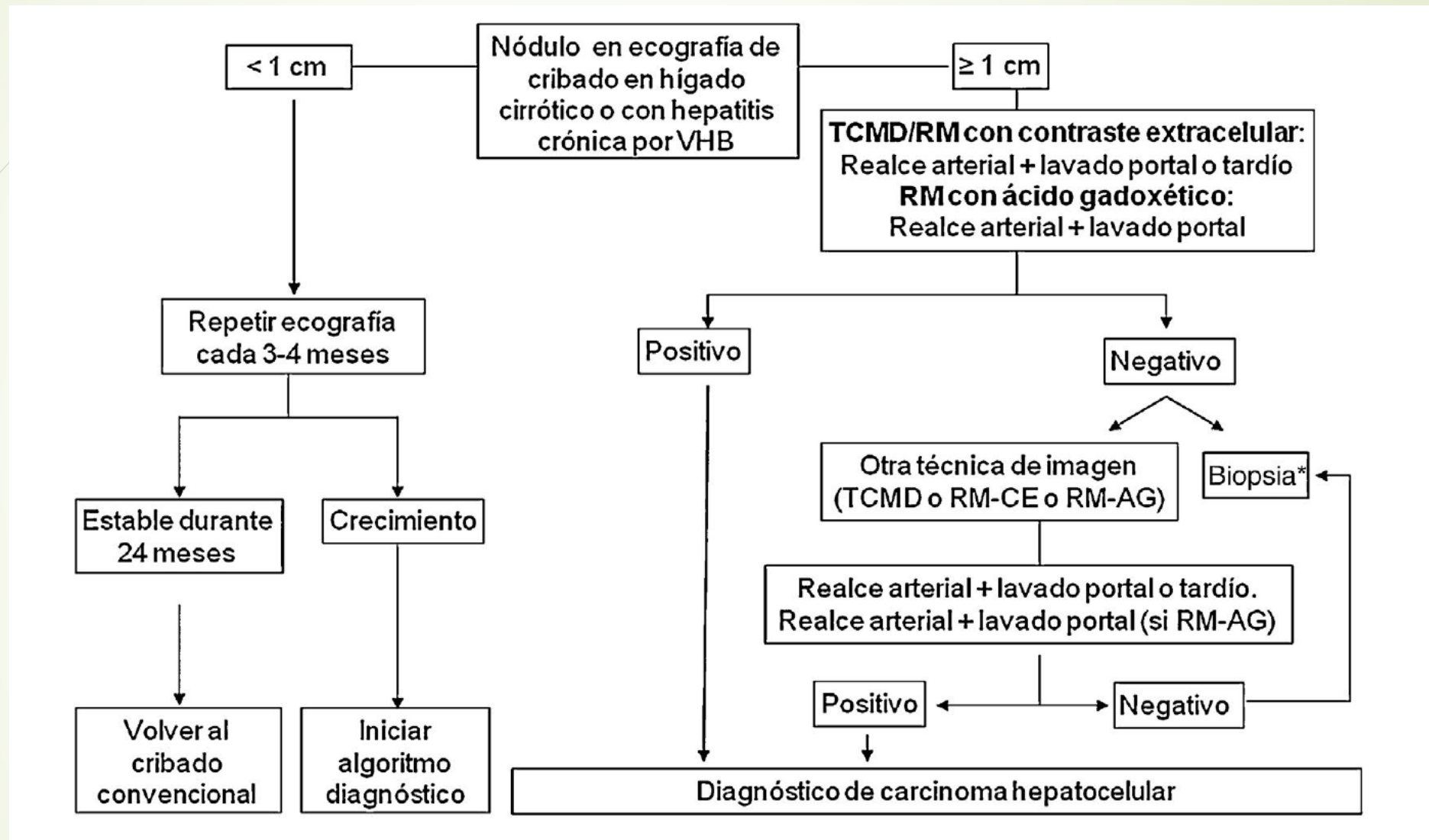
 **Hospital Universitario**
12 de Octubre

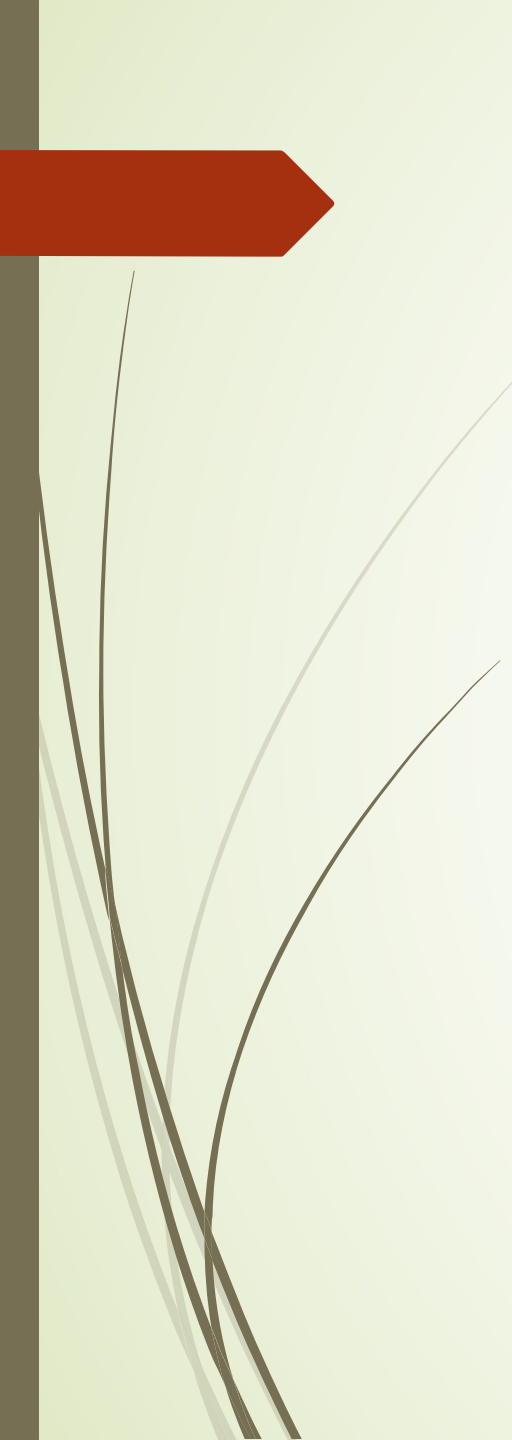
 **Asociación Castellano y
Leonesa de Hepatología**

 **GILEAD**
Creating Possible



DIAGNÓSTICO

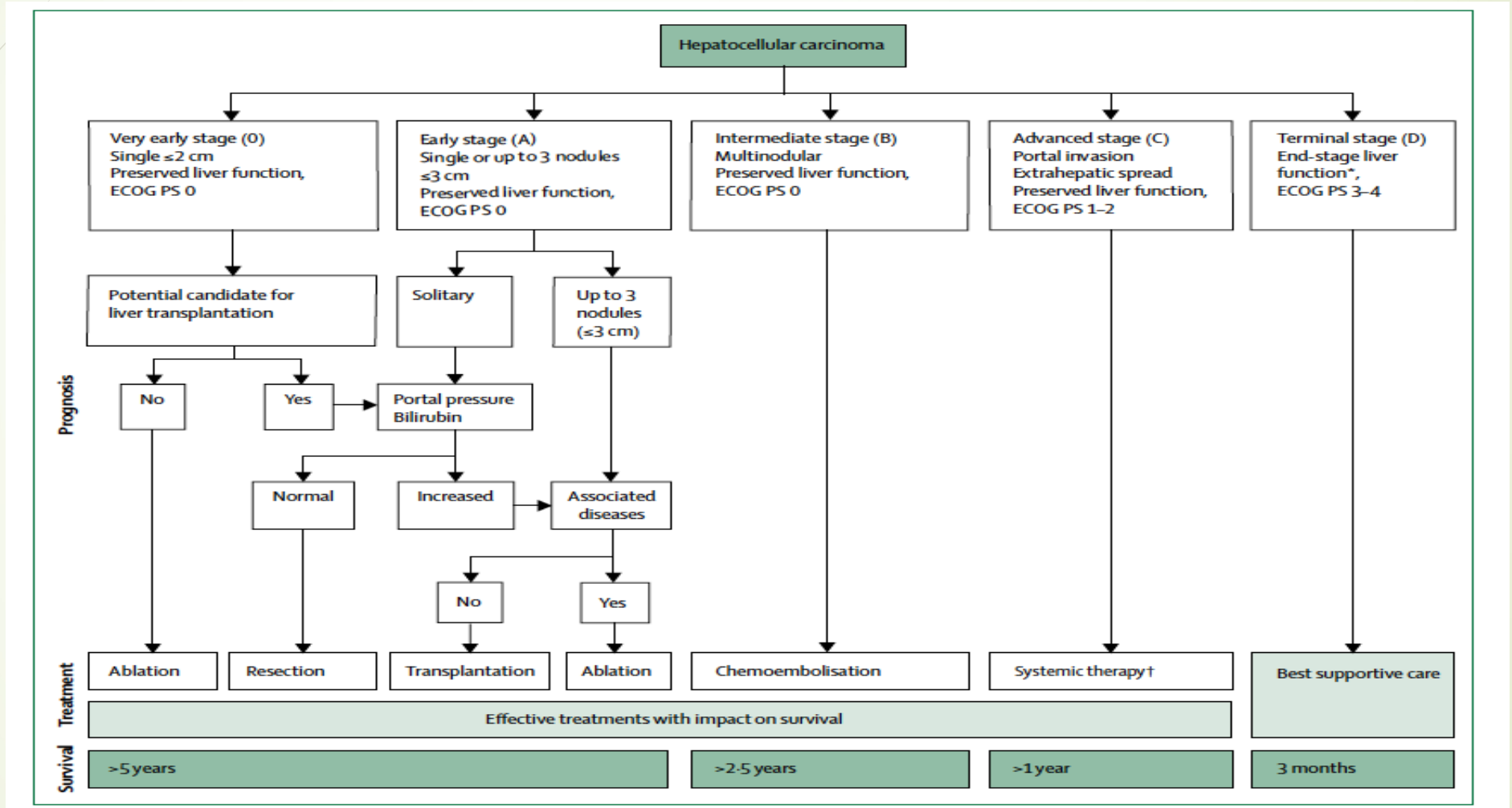


- 
- **Criterios diagnósticos no invasivos:** validados sólo en caso de cirrosis establecida o infección crónica por VHB.
 - **Resonancia con contraste hepato-específico (ácido gadoxético):** no suficiente evidencia científica que apoye su uso como primera técnica diagnóstica. El lavado debe ser evaluado sólo en fase venosa portal.
 - **CEUS (segunda línea en EASL):** no evidencia suficiente para su uso rutinario después de una TC o RM no diagnósticas.
 - **LI-RADS (versión 2018):** en espera de validación prospectiva.
 - **Biopsia:** si patrón vascular no específico o ausencia de hepatopatía crónica. Tasa de falsos negativos en torno al 30%.



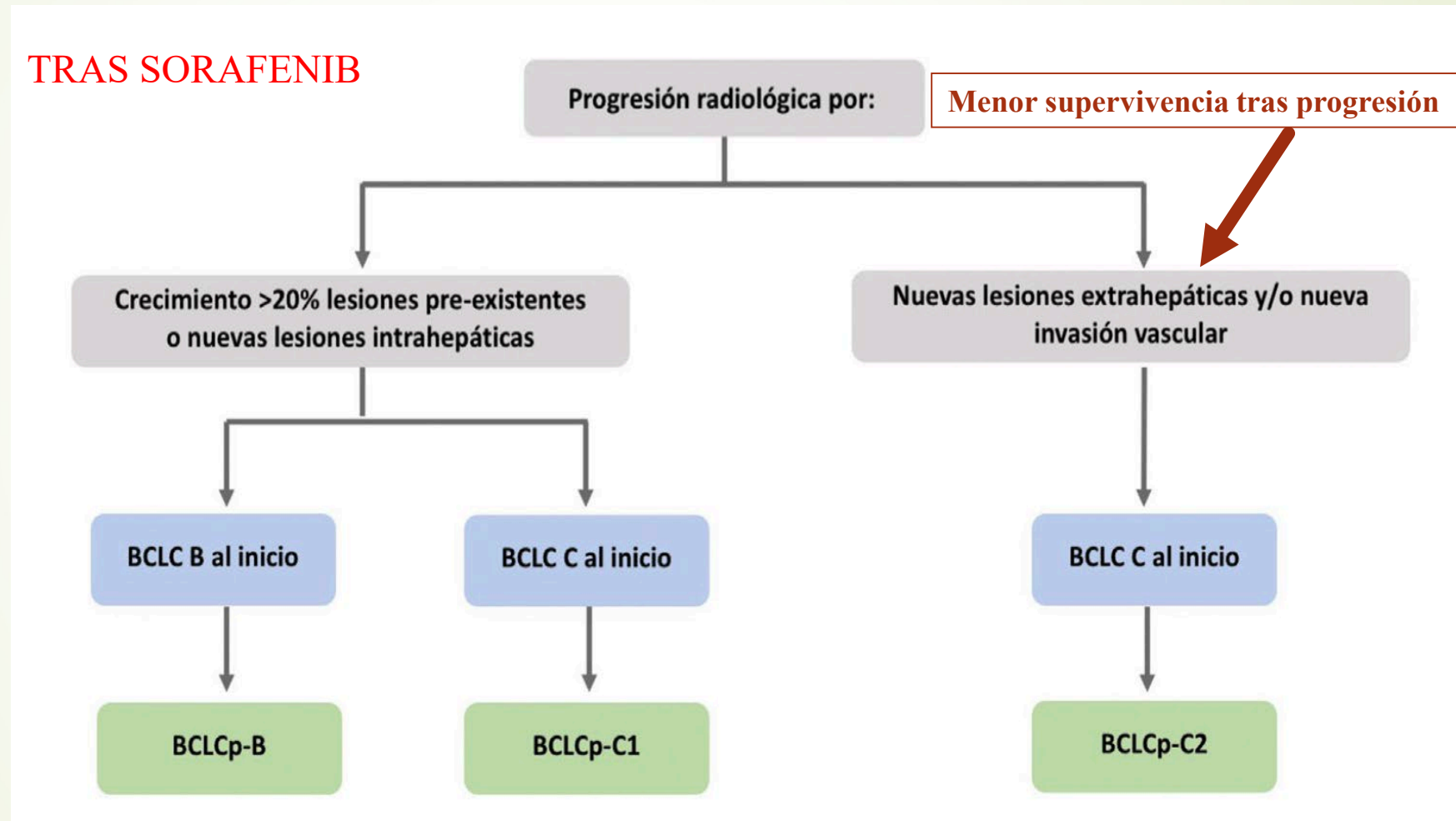
PRONÓSTICO

CLASIFICACIÓN BCLC



VALOR PRONÓSTICO DE LOS PATRONES DE PROGRESIÓN

TRAS SORAFENIB





TRATAMIENTO

TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS

- **RESECCIÓN HEPÁTICA:** CHC en hígado no cirrótico o con cirrosis pero con función hepática preservada y gradiente de presión venosa hepática ≤ 10 mmHg. Tener en cuenta el volumen del remanente tras la cirugía y las comorbilidades del paciente. Intentar en la medida de lo posible abordajes laparoscópicos o mínimamente invasivos. Actualmente ningún tratamiento neoadyuvante o adyuvante ha demostrado eficacia en la prevención de recurrencia tras la cirugía.
- **TRASPLANTE HEPÁTICO:** CHC dentro de criterios de Milán no susceptible de resección hepática, sin invasión vascular macroscópica ni metástasis extrahepáticas. La estrategia *up to seven* (si AFP baja y respuesta favorable a tratamientos loco-regionales) se debe desarrollar en el contexto de protocolos prospectivos bien definidos.

TRATAMIENTOS LOCO-REGIONALES

- ▶ **TRATAMIENTOS POR ABLACIÓN:** CHC inicial no candidato a resección quirúrgica o como tratamiento en lista de espera del trasplante hepático. La Radiofrecuencia es la técnica por ablación de referencia, con una eficacia similar a la resección quirúrgica en tumores menores de 2 cm. La inyección de etanol ha quedado reservada para indicaciones especiales por localización. La ablación por microondas no se ve afectada por la presencia de vasos sanguíneos peritumorales.
- ▶ **QUIMIOEMBOLIZACIÓN:** CHC intermedio con función hepática preservada. La asociación con sorafenib no ha demostrado de forma concluyente una mejoría en tasa de respuesta, tiempo hasta progresión tumoral o supervivencia.
- ▶ **RADIOEMBOLIZACIÓN:** CHC avanzado. Tiene eficacia en cuanto a respuesta radiológica con adecuado perfil de seguridad pero no ha demostrado un incremento de la supervivencia significativo. Evaluación en contexto de ensayos clínicos.
- ▶ **RADIOTERAPIA EXTERNA:** No existe evidencia suficiente actualmente para recomendarla. Evaluación en contexto de ensayos clínicos.



TRATAMIENTOS SISTÉMICOS

► **PRIMERA LÍNEA:**

1. SORAFENIB
2. LENVATINIB
3. ATEZOLIZUMAB + BEVACIZUMAB

► **SEGUNDA LÍNEA:**

1. REGORAFENIB
2. CABOZANTINIB
3. RAMUCIRUMAB
4. NIVOLUMAB



TRATAMIENTOS SISTÉMICOS

- **PRIMERA LÍNEA:** Sorafenib y lenvatinib mejoran la supervivencia en comparación con placebo. La combinación atezolizumab + bevacizumab mejoró la supervivencia y la progresión libre de enfermedad en comparación con sorafenib.
- **SEGUNDA LÍNEA:** Regorafenib mejora la supervivencia en pacientes que progresan y son tolerantes a sorafenib, cabozantinib en pacientes candidatos a tratamientos de segunda y tercera línea, y ramucirumab en pacientes candidatos a tratamientos de segunda línea que presentan AFP ≥ 400 ng/dl.



¿QUÉ TRATAMIENTO ELEGIR?

- Decisión basada en los criterios de inclusión/exclusión de los ensayos clínicos, el perfil de efectos adversos y disponibilidad de cada centro.
- No datos en: VIH, trasplante hepático, edad avanzada y hemodiálisis.

PRIMERA LÍNEA

	Study (year)	Randomisation	Time to progression		Survival	
			Months	p value	Months	p value
First line						
Sorafenib*	Llovet et al (2008) ⁷³	Sorafenib (n=299) vs placebo (n=303)	5.5 vs 2.8	<0.001	10.7 vs 7.9	<0.001
Sorafenib*	Cheng et al (2009) ⁷⁴	Sorafenib (n=150) vs placebo (n=76)	2.8 vs 1.4	<0.001	6.5 vs 4.2	0.001
Sunitinib	Cheng et al (2013) ¹²⁹	Sunitinib (n=530) vs sorafenib (n=544)†	3.6 vs 3.6	NS	7.9 vs 10.2	NS
Brivanib	Johnson et al (2013) ¹³⁰	Brivanib (n=577) vs sorafenib (n=578)	4.2 vs 4.1	NS	9.5 vs 9.9	NS
Sorafenib plus erlotinib	Zhu et al (2015) ¹³¹	Sorafenib plus erlotinib (n=362) vs sorafenib (n=358)	3.2 vs 4.0	NS	9.5 vs 8.5	NS
Linifanib	Cainap et al (2015) ¹³²	Linifanib (n=514) vs sorafenib (n=521)	5.4 vs 4.0	0.001	9.1 vs 9.8	NS
Sorafenib plus doxorubicin	Abou-Alfa et al (2016) ⁸³	Sorafenib plus (n=173) doxorubicin vs sorafenib (n=173)	NA	NA	9.3 vs 10.5	NS
Lenvatinib*	Kudo et al (2017) ⁷⁵	Lenvatinib (n=478) vs sorafenib (n=476)†‡	8.9 vs 3.7	<0.001	13.6 vs 12.3	<0.001

PRIMERA LÍNEA

➤ **LENVATINIB (ensayo clínico REFLECT)**

- Ensayo multicéntrico, aleatorizado.
- No inferioridad frente a sorafenib. Eficacia clínica y seguridad.
- 954 pacientes; 1:1 lenvatinib (8-12 mg/día) o sorafenib (400 mg/12h).
- Características pacientes: edad media de 62 años; 84% hombres; **69% asiáticos** y 29% blancos; **ECOG 0-1**; **99% Child-Pugh A** y 1% B; **50% VHB**, 23% VHC, 6% alcohol; 75% cirróticos; 21% estadio B de BCLC y 79% C; 21% con invasión portal; 61% con afectación extrahepática; 43% con AFP basal \geq 200 ng/ml.
- **Criterios de exclusión: infiltración hepática \geq 50%; invasión porta principal o de la vía biliar; >2 antiHTA.**



PRIMERA LÍNEA

- **Atezolizumab:** anticuerpo monoclonal anti-ligando del receptor de muerte programada 1 (anti-PD- L1). Administración iv.
- **Bevacizumab:** anticuerpo monoclonal anti-factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF). Administración iv.

ATEZOLIZUMAB + BEVACIZUMAB

► Ensayo clínico IMbrave 150

- Primera línea (no tratamiento sistémico previo) frente a Sorafenib.
- 2:1 ratio: 336 pacientes (Atezolizumab + Bevacizumab: A+B) y 165 (Sorafenib: S).
- Características pacientes: edad media de 64-66 años; 82-3% hombres; **40-1% asiáticos** y 60-59% resto del mundo; **ECOG 0-1**; **Child-Pugh A**; **49-46% VHB**, 21-22% VHC, 30-32% no viral; 15-16% estadio B de BCLC y 82-81% C; 38-43% con invasión vascular; 63-56% con afectación extrahepática; 38-37% con AFP basal ≥ 400 ng/ml; 48-52% TLR previo; **26% con varices**.
- **Criterios de exclusión: historia de enfermedad autoinmune, coinfección con VHB o VHC, varices esofágicas-gástricas no tratadas.**
- Efectos secundarios más frecuentes en tratamiento combinado: HTA, fatiga, proteinuria, elevación de transaminasas, prurito y diarrea. El 38% de los pacientes tuvieron algún efecto adverso grave.
- Resultados: Supervivencia global a los 6 y 12 meses (84.8 y 67.2% en A+B; 72.2 y 54.6% en S) y tiempo libre de progresión (6.8 meses en A+B; 4.3 meses en S) significativamente mejor en A+B.

SEGUNDA LÍNEA

➤ REGORAFENIB

- Inhibidor multiquinasa. Administración oral.
- Ensayo clínico (RESORCE).
- Segunda línea frente a placebo.
- Tolerantes a Sorafenib (≥ 400 mg/día y ≥ 20 días).
- Child-Pugh A.
- Aumenta supervivencia frente a placebo (mediana SV 10.6 meses frente a 7.8 meses).
- Aprobado en España como 2L pero **no financiado**.



SEGUNDA LÍNEA

➤ CABOZANTINIB

- Inhibidor multiquinasa. Administración oral.
- Ensayo clínico (CELESTIAL).
- Segunda línea frente a placebo.
- Independientemente del motivo de suspensión del Sorafenib.
- Aumenta supervivencia frente a placebo (mediana SV 10.2 meses frente a 8 meses).
- Aprobado en España como 2L pero **no financiado**.

SEGUNDA LÍNEA

➤ RAMUCIRUMAB

- Anticuerpo monoclonal anti-VEGFR-2. Administración iv.
- Ensayo clínico (REACH-2).
- Segunda línea frente a placebo.
- Intolerantes o con progresión radiológica a Sorafenib con AFP basal ≥ 400 ng/dl.
- Aumenta supervivencia frente a placebo (mediana SV 8.5 meses frente a 7.3 meses).
- **No aprobado en España como 2L** pero se puede dar como uso compasivo.

SEGUNDA LÍNEA

► NIVOLUMAB

- Anticuerpo monoclonal anti-PD-1. Administración iv.
- Ensayo clínico (CheckMate 040), sin grupo control.
- Se permitía Sorafenib previo e infección VHB (tratada para CV < 100 UI/ml) o VHC (no precisaba antiviral).
- Child-Pugh \leq B7.
- Tasa objetiva de respuesta: 15-20% → Suponen mejoría de SV.
- **No aprobado en España como 2L** pero se puede dar como uso compasivo.



BIBLIOGRAFÍA

- Reig 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. 2021;156:463
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2018; 69: 182-236
- Heimbach JK et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2018; 67: 358-80
- Marrero JA 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: 723-50
- Forner A et al. Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2018; 391:1301-14
- Bruix J et al. Insights into the success and failure of systemic therapy for hepatocellular carcinoma. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019; 16: 617-30