



Dra. Beatriz García Paredes

Servicio de Oncología. Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Instituto de Investigación Hospital Clínico San Carlos (IdISSC). Universidad Complutense, Madrid

TITULARES EN TUMORES HEPATOBILIARES

AIO/CALGP/ACO-GAIN

Este estudio de fase III ha comparado la quimioterapia neoadyuvante con gemcitabina + cisplatino seguida de resección hepática radical frente a la cirugía inmediata seguida de tratamiento adyuvante, en cáncer resecable localizado o localmente avanzado de las vías biliares (colangiocarcinoma intrahepático/extrahepático y cáncer de vesícula biliar).

Los pacientes han sido aleatorizados a recibir quimioterapia sistémica neoadyuvante (gemcitabina + cisplatino, 3 ciclos pre y post cirugía), seguida de cirugía radical (Brazo A) o cirugía directa, seguida de tratamiento adyuvante a elección del investigador (Brazo B).

Resultados:

- El 90.6% de los pacientes del Brazo A han completado los 3 ciclos preoperatorios.
- El 43.8% de los pacientes del Brazo A y el 23.3% de los pacientes del Brazo B han recibido tratamiento adyuvante.
- La mediana de seguimiento ha sido de 11.8 meses.
- La supervivencia global mediana ha sido mejor para el Brazo A (27.8 vs. 14.6 meses; HR 0.46 [0.22–0.96]; $p = 0.04$).
- La tasa de resección R0 ha sido superior en el Brazo A (62.5% vs. 33.3%).
- La morbilidad postoperatoria ha sido similar (33.3% en A vs. 32% en B), aunque con menor mortalidad a 30 y 90 días para el Brazo A (4.2% vs. 24% y 4.2% vs. 28%, respectivamente).

Estos datos respaldan que la quimioterapia neoadyuvante mejora los resultados oncológicos y las opciones quirúrgicas en cáncer de vesícula biliar localmente avanzado.

POLCAGB

El ensayo clínico aleatorizado POLCAGB de fase III ha comparado la quimioterapia neoadyuvante (QNA) versus quimiorradioterapia neoadyuvante (QRNA) en pacientes con cáncer de vesícula biliar localmente avanzado (estadios T3/T4 con infiltración hepática >2 cm y <5 cm; ganglios N1; ictericia obstructiva tipo I/II; contacto con duodeno o colon sin infiltración mucosa; y compromiso vascular <180°).

Los pacientes fueron aleatorizados a recibir 4 ciclos de gemcitabina + platino (Grupo QNA) o radioterapia (55–57 Gy) con gemcitabina concomitante, seguida de 2 ciclos de quimioterapia (Grupo QRNA).

Posteriormente, ha sido evaluada la posibilidad de cirugía.

Los resultados han evidenciado:

- Un mayor porcentaje de resección R0 en el grupo QRNA comparado con QNA (51.6% vs. 29.7%; $p = 0.01$).
- Una mejora significativa en supervivencia global (OS) del grupo QRNA frente al grupo QNA (21.8 vs. 10.1 meses; $p = 0.006$), en el análisis por intención de tratar,
- Una supervivencia libre de eventos superior en el grupo QRNA (10.6 vs. 4.9 meses; $p = 0.006$).
- Una morbilidad postoperatoria de grado ≥ 3 según Clavien-Dindo en el 18.18% (4/22) de los pacientes en el grupo QNA y del 28.12% (9/32) de los pacientes en el grupo QRNA ($p = 0.30$).

GEMINI-Hepatobiliary

Los inhibidores de puntos de control inmunitarios combinados con quimioterapia mejoran la supervivencia en cáncer avanzado de vías biliares, aunque siga siendo limitada (PFS mediana 6.5–7.2 meses).

En el congreso ASCO 2025, el estudio de fase 2 GEMINI-Hepatobiliary ha evaluado rilvelumab solo o en combinación con volrustomig en cáncer hepatocelular avanzado y vías biliares, en pacientes con enfermedad no resecable o metastásica y ECOG 0–1.

Tras tratamiento con rilvelumab cada 3 semanas hasta 2 años, junto con gemcitabina y cisplatino (hasta 8 ciclos), se han evidenciado:

- Una mediana de seguimiento de 6.9 meses (rango intercuartílico 5.6–9.5).
- Un tratamiento con rilvelumab activo en el 36.7% de los pacientes.
- Una supervivencia libre de progresión (PFS) a 6 meses nel 73.0% de los pacientes.
- Una mediana de PFS de 8.3 meses.
- Una mediana de PFS mayor en pacientes con PD-L1 tumoral $\geq 1\%$ (9.4 meses, $n=18$).

Abstract 4078

La frecuencia y los efectos clínicos de la amplificación de MDM2 en cáncer de las vías biliares no ha sido estudiada específicamente.

Durante el congreso ASCO 2025, un estudio con 813 pacientes con cáncer avanzado irresecable o metastásico y datos de secuenciación genómica ha mostrado que:

- el 5.0% presentaban MDM2-amp/TP53-WT (41 pacientes).
- No se ha encontrado una asociación significativa con el sitio primario del tumor (4.7% colangiocarcinoma intrahepático, 3.7% extrahepático, 8.0% cáncer de vesícula biliar; $p=0.111$).
- los pacientes con MDM2-amp/TP53-WT mostraban una frecuencia menor de infección por hepatitis B (2.4% vs. 18.4%, $p=0.009$) y metástasis pulmonares (2.4% vs. 13.2%, $p=0.043$).
- Tras el emparejamiento por puntuación de propensión (40 vs. 155 pacientes), los pacientes MDM2-amp/TP53-WT han mostrado una mayor supervivencia libre de progresión (9.6 vs. 6.9 meses; $p=0.034$).

Los autores han sugerido que el MDM2-amp/TP53-WT puede ser un biomarcador para un subgrupo distinto de cáncer de vías biliares, justificando más investigación en los inhibidores de MDM2.

SHATA-001

La posibilidad que la combinación de sorafenib con quimioterapia por infusión arterial hepática pueda representar una mejor alternativa a la combinación de sorafenib con quimioembolización transarterial en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado, ha sido investigada en el ensayo de fase III SHATA-001.

Los resultados han evidenciado que la administración de sorafenib con quimioterapia por infusión arterial hepática mejora significativamente la supervivencia global en comparación con sorafenib con quimioembolización transarterial en estos pacientes:

- La supervivencia global mediana ha sido de 5.7 vs 11.2 meses ($p < 0.001$)
- El 56.7% de los pacientes que han recibido sorafenib con quimioembolización transarterial ha presentado más eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 o 4, que los pacientes del grupo que ha recibido sorafenib con quimioterapia por infusión arterial hepática (39.3%; $p < 0.023$).
- Una mayor expresión de la enzima fosfofructoquinasa (PFKM) se ha asociado con mejores resultados al recibir quimioembolización transarterial, sugiriendo que estos pacientes puedan beneficiarse de un tratamiento más específico.

Abstract 4088

La eficacia y seguridad de regorafenib en combinación con inhibidores de PD-1 vs. La monoterapia con regorafenib como tratamiento de segunda línea en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) irresecable - tras el fracaso de diferentes tratamientos de primera línea – ha sido evaluada a través de un estudio retrospectivo multicéntrico real world.

Los resultados obtenidos son relevantes para guiar la selección de estrategias de tratamiento de segunda línea en CHC, ya que los pacientes que recibieron solo inhibidores de tirosina quinasa (TKIs) en primera línea y que fueron tratados con regorafenib más PD-1 (Reg-PD-1) en segunda línea, mostraron mejores resultados en comparación con la monoterapia con regorafenib:

- tasa de respuesta objetiva (ORR): 29.69% vs 4.84%; $p < 0.001$,
- tasa de control de la enfermedad (DCR): 89.06% vs 67.74%; $p = 0.004$,
- supervivencia libre de progresión (PFS) mediana: 10.5 vs 4.7 meses; $p < 0.001$
- supervivencia global (OS) mediana: 18.9 vs 14.0 meses; $p = 0.03$

No se han observado diferencias significativas en la PFS, OS, ORR, y DCR entre la cohorte de pacientes que recibieron la combinación de TKI + PD-1 en los dos grupos.

La incidencia de eventos adversos ha sido mayor en el grupo Reg-PD-1 frente al grupo Regorafenib solo en la cohorte TKI (81.25% vs. 58.06%; $p = 0.005$) mientras que en la cohorte TKI + PD-1, la diferencia no ha sido significativa (76.70% vs. 66.10%; $p = 0.144$).

Estos datos sugieren que la combinación de regorafenib con un inhibidor de PD-1 mejora la eficacia en pacientes con CHC irresecable que fallaron a TKI en primera línea, pero, no ofrece beneficios adicionales en aquellos que ya recibieron TKI + PD-1 como primera línea.

Abstract 4093

Nuevas oportunidades de tratamiento para los pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado han sido investigadas en un estudio de fase 1b/2 que ha analizado la combinación de SHR-8068, un nuevo anticuerpo monoclonal anti-CTLA-4, con adebrelimab y bevacizumab.

Los resultados presentados se refieren a pacientes naive para la inmunoterapia (97.0%) o que habían recibido terapia antiangiogénica previa (32.7%). SHR-8068 ha sido administrado en dos regímenes de dosificación con adebrelimab o bevacizumab: 1 mg/kg cada seis semanas (combinación 1), o 4 mg/kg como dosis inicial (combinación 2). Un grupo de pacientes ha sido tratado solo con adebrelimab y bevacizumab (combinación 3).

En los pacientes tratados con la **combinación 2** se ha observado mejores resultados en ORR y supervivencia en comparación con las combinaciones 1 y 3:

- **Una tasa de respuesta objetiva (ORR)** de 47.2% (25/53; IC 95%: 33.3%–61.4%)
- **Una duración mediana de la respuesta (DoR)** de 12.7 meses (IC 95%: 5.8–no alcanzado)
- **Una supervivencia libre de progresión (PFS)** de 8.7 meses (IC 95%: 5.5–11.6)
- **Una supervivencia global (OS)** que no ha sido alcanzada, con una tasa de OS a 12 meses del 76.0% (IC 95%: 59.3%–86.6%)

La combinación de SHR-8068 con adebrelimab y bevacizumab ha mostrado una eficacia prometedora y un perfil de seguridad manejable en pacientes con CHC avanzado, ofreciendo además un perfil beneficio-riesgo más favorable cuando administrada como dosis inicial única (combinación 2).

Abstract 4099

La eficacia y seguridad de cobolimab (anticuerpo monoclonal anti-TIM-3) y dostarlimab (inhibidor de PD-1) en el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC) irresecable han sido evaluadas en un ensayo de fase II multicéntrico, de brazo único.

Aquí se reportan los resultados obtenidos en pacientes con hepatoma irresecable (estadios B o C según la clasificación Barcelona Clinic Liver Cancer) y función hepática Child Pugh A o B7 (límite 6) que recibieron cobolimab 300 mg y dostarlimab 500 mg cada 3 semanas durante un máximo de 2 años:

- El seguimiento mediano fue de 12.9 meses
- Tasa de respuesta objetiva (ORR): 37.1%
- Tasa de control de la enfermedad (DCR): 85.2%
- Supervivencia libre de progresión mediana (PFSm): 11.0 meses (IC 95%: 4.6-17.4)
- Supervivencia global (OS) mediana: 27.3 meses (IC 95%: 21.1-33.5).
- Duración de la respuesta (DoR) mediana: 14.8 meses (IC 95%: 9.4-20.2)
- La incidencia total de eventos adversos de cualquier grado fue del 97.1%, y los eventos adversos inmunomediados de cualquier grado fueron del 64.7%
- No hubo discontinuaciones o muertes relacionadas con el tratamiento.

La combinación de cobolimab y dostarlimab ha mostrado tasas de respuesta prometedoras y buenos resultados de supervivencia con seguridad aceptable como tratamiento de primera línea en pacientes con CHC irresecable y función hepática Child Pugh A.

LEAP-002

El estudio LEAP-002, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de lenvatinib más pembrolizumab como tratamiento de primera línea, frente a lenvatinib más placebo, en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado (CHC), no llegó a alcanzar sus objetivos primarios de supervivencia global (OS) en el análisis final ni de supervivencia libre de progresión (PFS) en el análisis interino.

Durante el congreso han sido presentados los resultados del seguimiento de los pacientes a 15 meses adicionales:

- **OS mediana:** 21.1 meses (lenvatinib + pembrolizumab) vs 19.0 meses (lenvatinib + placebo), con un HR de 0.80 (IC 95%: 0.69–0.94)
- **Tasa de OS a 60 meses:** 19.7% con lenvatinib + pembrolizumab vs 10.7% con lenvatinib + placebo
- **Eventos adversos relacionados al tratamiento (grado 3–5):** 62.8% (lenvatinib + pembrolizumab) vs 58.0% (lenvatinib + placebo)
- No se han reportado muertes adicionales relacionadas con el tratamiento desde el análisis final
- **Terapias posteriores recibidas:**
 - Terapia sistémica posterior: 47.3% (lenvatinib + pembrolizumab) vs 56.1% (lenvatinib + placebo)
 - TKI/VEGF: 38.5% vs 42.6%
 - Inmunoterapia: 17.2% vs 26.8%
 - Quimioterapia: 5.3% vs 4.0%
- **Terapia hepática dirigida:** 21.5% (lenvatinib + pembrolizumab) vs 25.6% (lenvatinib + placebo)
 - Tratamiento locorregional: 20.0% vs 23.8%
 - Cirugía: 2.8% en ambos grupos