

# Cáncer hepatocelular avanzado: beneficios de atezolizumab y bevacizumab en la práctica clínica. Reporte de caso

## Advanced Hepatocellular Carcinoma: Benefits of Atezolizumab and Bevacizumab in Clinical Practice. Case Report

Erick Andrés Cantor-Rizo,<sup>1</sup>  Andrés Felipe Bejarano-Ramírez,<sup>2\*</sup>  Zamira Fernanda Gómez-Giraldo,<sup>2</sup>  John Alejandro Murillo-Silva,<sup>2</sup>  Henry Alexander Vargas-Díaz,<sup>3</sup>  Mónica Lorena Tapias-Mantilla.<sup>4</sup> 

### Acceso abierto

#### Citación:

Cantor-Rizo EA, Bejarano-Ramírez AF, Gómez-Giraldo ZF, Murillo-Silva JA, Vargas-Díaz HA, Tapias-Mantilla ML. Cáncer hepatocelular avanzado: beneficios de atezolizumab y bevacizumab en la práctica clínica. Reporte de caso. Revista. colomb. Gastroenterol. 2025;40(4):497-501.

<https://doi.org/10.22516/25007440.1304>

<sup>1</sup> Médico Internista, Hemato-oncólogo clínico, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Médico General, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup> Médico Internista, Oncólogo clínico Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.

<sup>4</sup> Médico Internista, Hepatóloga, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.

\*Correspondencia: Andrés Felipe Bejarano-Ramírez. abejaranomd@outlook.com

Fecha recibido: 22/11/2024

Fecha aceptado: 30/05/2025

### Resumen

**Antecedentes:** el cáncer hepatocelular es la sexta causa principal de incidencia y la cuarta causa principal de mortalidad por cáncer a nivel mundial, derivado de los hepatocitos. El tratamiento incluye opciones quirúrgicas, terapias locoregionales, tratamiento sistémico y trasplante hepático, dependiendo del estadio patológico en el que se indique el tratamiento. **Caso clínico:** el caso trata de un paciente masculino de 78 años con múltiples comorbilidades, diagnosticado con cáncer hepatocelular en estadio IIIIB según la clasificación BCLC B, tratado con atezolizumab y bevacizumab, con una respuesta positiva, incluyendo negatividad de los marcadores tumorales y enfermedad estable. **Discusión:** desde 2008, el tratamiento del cáncer hepatocelular ha tenido un gran avance. En ese entonces, los tratamientos disponibles (sorafenib y lenvatinib) ofrecían una tasa de respuesta del 24% y un rango de supervivencia de hasta 13 meses. Actualmente, los tratamientos disponibles muestran resultados alentadores, como lo demuestra el estudio aleatorizado de fase III IMbrave-150, que en 2020 mostró las ventajas de la inmunoterapia combinada con fármacos antiangiogénicos sobre el sorafenib como tratamiento sistémico para individuos con cáncer hepatocelular avanzado. En este estudio, se demostró que el IMbrave-150 logra una supervivencia global de hasta el 89%.

### Palabras clave

Cáncer hepatocelular, inmunoterapia, inhibidores de la tirosina-cinasa.

### Abstract

**Background:** Hepatocellular carcinoma (HCC), originating from hepatocytes, ranks as the sixth most common cancer worldwide and the fourth leading cause of cancer-related mortality. Treatment options include surgical resection, locoregional therapies, systemic therapy, and liver transplantation, depending on disease stage. **Case report:** We describe a 78-year-old male with multiple comorbidities diagnosed with stage IIIIB hepatocellular carcinoma according to the BCLC B classification. He was treated with atezolizumab and bevacizumab, achieving a favorable response with tumor marker negativization and stable disease. **Discussion:** Since 2008, HCC treatment has undergone substantial progress. Earlier systemic therapies such as sorafenib and lenvatinib offered response rates around 24% and overall survival of up to 13 months. Current therapies have demonstrated significantly improved outcomes. Notably, the phase III IMbrave150 trial (2020) showed the advantages of combining immunotherapy with antiangiogenic agents over sorafenib in patients with advanced HCC, with overall survival reaching up to 89%.

### Keywords

Hepatocellular carcinoma, immunotherapy, tyrosine kinase inhibitors.



## INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular es la cuarta causa más común de muerte relacionada con el cáncer en todo el mundo y es una de las cinco neoplasias malignas más frecuentes a nivel global. Más del 80% de los casos de cáncer primario de hígado son causados por carcinoma hepatocelular, que se origina a partir de las células parenquimatosas del hígado (hepatocitos)<sup>(1,2)</sup>.

Se estima que en Colombia ocurren dos casos por cada 100.000 personas. El consumo de alcohol, la cirrosis y la hepatitis (B-C) son los principales factores de riesgo. Con una proporción de 2,8:1, los hombres tienen más probabilidades que las mujeres de desarrollar esta enfermedad. La tasa de supervivencia a cinco años es de aproximadamente el 18%<sup>(1,3)</sup>.

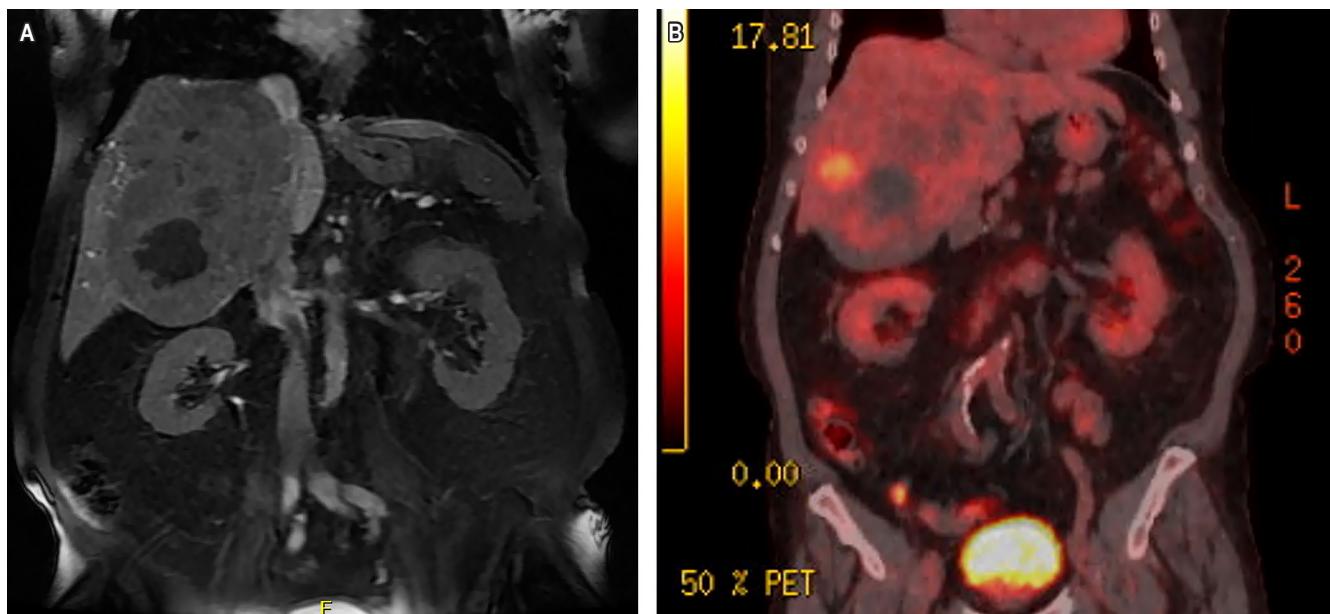
El tratamiento inicialmente se centra en una variedad de opciones, que incluyen el trasplante de hígado, la resección quirúrgica y la ablación local. Los pacientes en la etapa intermedia son tratados con quimioembolización y otras terapias locorregionales<sup>(3-5)</sup>. Los inhibidores de la tirosina cinasa se han utilizado históricamente en etapas avanzadas, con solo pequeñas mejoras en la supervivencia global y las respuestas objetivas<sup>(1)</sup>. Se han demostrado los beneficios de la inmunoterapia sobre el manejo con inhibidores de la tirosina cinasa, y, como resultado, los tratamientos con monoterapia y combinaciones que incluyen estos medicamentos están ganando cada vez más prevalencia<sup>(1)</sup>. Presentamos el

caso de un paciente con carcinoma hepatocelular en etapa IIIB tratado con atezolizumab y bevacizumab.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 78 años con antecedentes médicos de obesidad, diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensión, hipotiroidismo, dislipidemia, vitíligo y gastritis autoinmune. Una ecografía abdominal de rutina realizada el 25 de septiembre de 2021 reveló la presencia de una masa heterogénea hiperrecogénica con contornos lobulados y bien definidos, que afecta los segmentos VI y VII del lóbulo hepático derecho, con flujo periférico. El examen con Doppler color mostró una imagen sugestiva de una cicatriz central, ejerciendo un efecto compresivo local significativo al desplazar medial y superiormente las venas suprahepáticas, la vena porta y la arteria hepática sin comprimirla.

Tras estos hallazgos, se realizó una resonancia magnética (RM) abdominal el 7 de octubre de 2021, que confirmó la existencia de una masa sólida con contenido heterogéneo en los segmentos VII y VIII de los lóbulos hepáticos derechos de 17 × 11 cm de diámetros en el plano axial, localizada en un hígado morfológicamente normal, sin signos de cirrosis, esteatosis ni estigmas de hepatopatía crónica, la cual presentó un patrón de realce heterogéneo después de la administración de contraste. Se observó un aumento en la captación focal en el lóbulo hepático derecho, correspondiente al segmento 6/7, sin evidencia de otros focos hipermetabólicos (**Figura 1**).



**Figura 1.** **A.** Resonancia magnética (RM): existencia de una masa sólida con contenido heterogéneo en los segmentos VII y VIII de los lóbulos hepáticos derechos. **B.** Tomografía por emisión de positrones (PET). Se observó un aumento focal en la captación en el lóbulo hepático derecho, correspondiente al segmento 6/7. Imágenes propiedad de los autores.

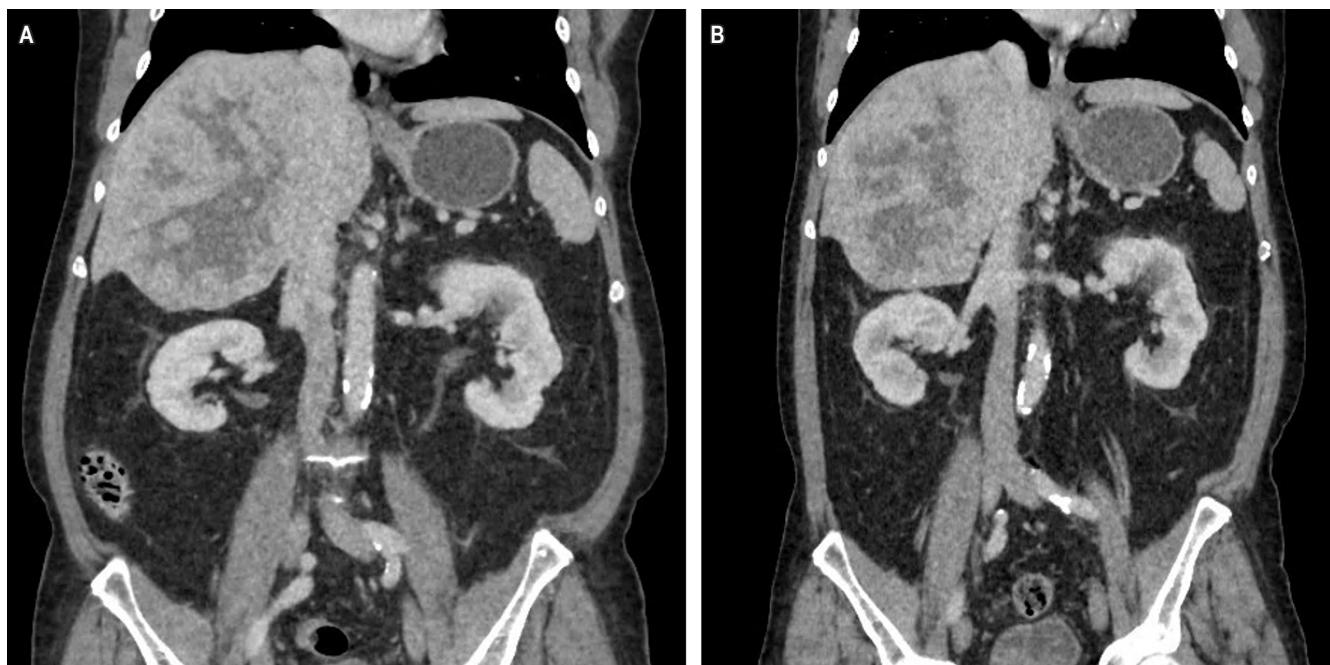
Se realizó una biopsia percutánea de hígado el 14 de octubre de 2021, confirmando el diagnóstico de carcinoma hepatocelular bien diferenciado, con un grado nuclear de 1-2, clasificado como estadio B (intermedio) según el sistema del Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC). Se reportó un puntaje Child-Pugh A de 5 y un puntaje MELD de 8, utilizados como herramientas para evaluar la funcionalidad hepática y no como indicadores de cirrosis, ya que la imagenología no mostró signos de hepatopatía crónica. En ese momento, el paciente presentaba un estado funcional óptimo, con ECOG 0, un desempeño Karnofsky del 100% y un nivel de alfafetoproteína (AFP) de 4,22 ng/mL.

Una evaluación multidisciplinaria, en colaboración con el servicio de cirugía hepatobiliar, determinó que, si bien el paciente presentaba una lesión única y clasificaba como estadio B según el sistema BCLC, su condición clínica de multimorbilidad, junto con los riesgos inherentes a cualquier intervención locorregional, hacían que el riesgo del procedimiento superara potencialmente los beneficios esperados. En este contexto, y a pesar de que no cumplía criterios de progresión tumoral (BCLC C), se optó por un abordaje sistémico considerando las características individuales del paciente y priorizando su seguridad clínica. Siguiendo los hallazgos del estudio IMbrave150<sup>(6)</sup>, se decidió iniciar un tratamiento sistémico con atezolizumab intravenoso 1200 mg más bevacizumab intravenoso 400 mg cada tres semanas. El tratamiento comenzó el 9 de noviembre de 2021.

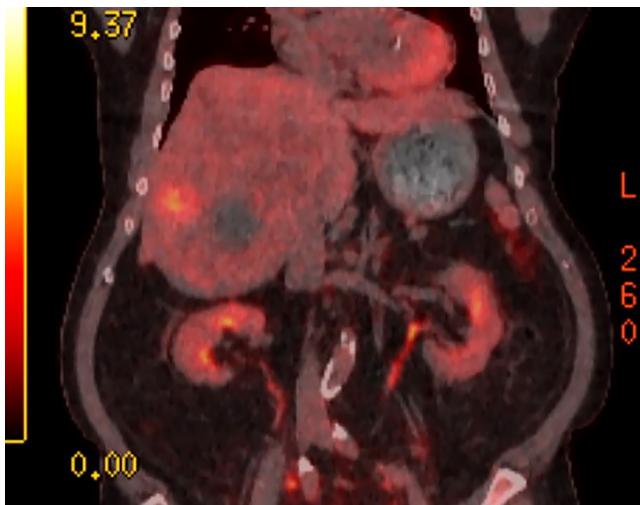
Dos tomografías computarizadas abdominales de seguimiento realizadas en enero y abril de 2022 mostraron ausencia de progresión radiológica de la lesión hepática, sin evidencia de incremento en el tamaño tumoral ni aparición de complicaciones asociadas como trombosis vascular o nuevas lesiones, lo cual permitió continuar con el mismo tratamiento bajo criterios de estabilidad clínica y radiológica, hasta que apareciera toxicidad o intolerancia (**Figura 2**). Por otra parte, el seguimiento de los niveles de AFP en junio y diciembre de 2022 mostraron fluctuaciones dentro del rango de normalidad, con una tendencia descendente respecto al valor inicial, que si bien no se consideró una *negativización* (pues la AFP ya era normal en fases tempranas del seguimiento), sí fue interpretada como un marcador indirecto de buena evolución bajo tratamiento sistémico, lo que respaldó la decisión de mantener el régimen establecido.

En noviembre de 2022, después del 18º ciclo de tratamiento, se realizó una tomografía por emisión de positrones (PET) de seguimiento, que reveló una lesión maligna hipermetabólica estable, sin evidencia de progresión (**Figura 3**).

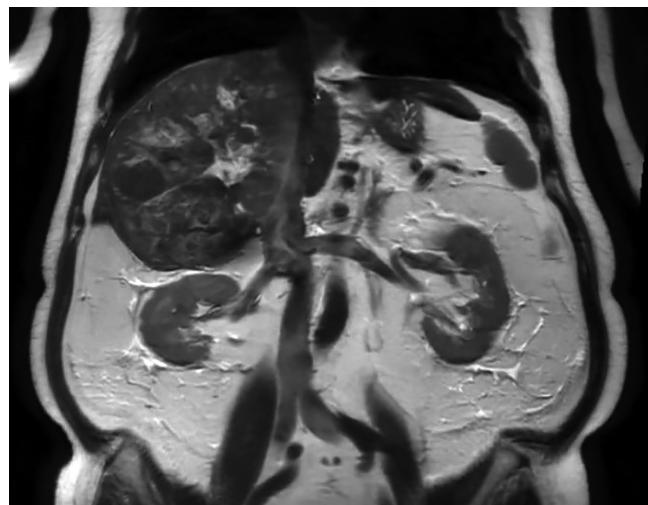
El paciente estuvo clínicamente estable en febrero y marzo de 2023. Una nueva RM realizada durante este período (**Figura 4**) mostró estabilidad en el tamaño de la lesión hepática, sin evidencia de progresión ni aparición de complicaciones como trombosis o nuevas lesiones, lo que apoyó la continuidad del tratamiento. Las pruebas de laboratorio rutinarias también revelaron niveles de AFP soste-



**Figura 2.** Tomografía computarizada de la sección coronal en enero de 2022 (A) y en abril de 2022 (B). Imágenes propiedad de los autores.



**Figura 3.** Tomografía por emisión de positrones (PET) realizada en noviembre de 2022 como parte del seguimiento, que reveló una lesión maligna hipermetabólica estable, sin signos de progresión. Imágenes propiedad de los autores.



**Figura 4.** Marzo de 2023: resonancia magnética sin signos de crecimiento tumoral ni aparición de complicaciones. Imágenes propiedad de los autores.

nidamente dentro del rango normal, lo que, en conjunto con la estabilidad radiológica, fue interpretado como una respuesta positiva al tratamiento actual.

El paciente seguía recibiendo terapia en la Fundación Santa Fe de Bogotá en agosto de 2023, después de completar 31 ciclos de tratamiento y 21 meses de tratamiento. No se reportaron efectos negativos relacionados con la inmunoterapia que requirieran reducir la cantidad administrada o hacer cambios en la dosis. Desde febrero de 2023, la enfermedad ha estado estable y la respuesta inmune y los marcadores tumorales han mostrado resultados negativos.

## DISCUSIÓN

Anteriormente, las opciones de tratamiento para los pacientes diagnosticados con carcinoma hepatocelular avanzado o incurable eran limitadas. La quimioterapia sistémica paliativa no proporcionaba suficiente beneficio para contrarrestar la toxicidad asociada y los problemas subsiguientes, especialmente considerando la quimiorresistencia de los tumores. Sorafenib y lenvatinib, dos de los primeros tratamientos en mostrar alguna mejora en la supervivencia global y las respuestas objetivas desde 2008, han resultado en tasas de respuesta global del 24% y supervivencias que oscilan entre 12 y 13 meses<sup>(7,8)</sup>. El tratamiento del carcinoma hepatocelular ha avanzado desde entonces, con resultados alentadores. Estos incluyen el uso de monoterapias y tratamientos combinados como inhibidores de la tirosina cinasa, antiangiogénicos e inmunoterapia.

El estudio clínico aleatorizado de fase III IMbrave-150 mostró las ventajas de la inmunoterapia más medicamentos antiangiogénicos sobre sorafenib como tratamiento sistemático para individuos con cáncer hepatocelular avanzado en 2020. Con un seguimiento medio de 6,8 meses, la combinación de atezolizumab más bevacizumab mostró una supervivencia global a los 6 y 12 meses de 84,8% (IC 95%: 80,9-88,7) y 67,2% (IC 95%: 61,3-73,1), respectivamente, en comparación con 72,2% (IC 95%: 65,1-79,4) y 54,6% (IC 95%: 45,2-64,0) en el grupo de sorafenib. En comparación con el grupo de sorafenib (37,2%), el grupo de atezolizumab más bevacizumab (54,3%) tuvo una supervivencia libre de progresión significativamente más larga a los seis meses. Además, las tasas de respuesta objetiva demostraron una ventaja notable al administrar la combinación IMbrave 150 en comparación con sorafenib (89% frente a 19%)<sup>(6)</sup>. Por otro lado, la actualización del seguimiento reportada en 2022 en el Journal of Hepatology mostró una supervivencia global media de 19,2 meses, con un IC 95% entre 17 y 23,7 meses<sup>(9)</sup>.

En nuestro caso, al momento del diagnóstico el paciente presentaba únicamente una lesión. No obstante, su condición clínica marcada por la multimorbilidad, sumada a los riesgos inherentes a cualquier intervención, hacía que el riesgo del procedimiento superara los beneficios esperados. Por tal motivo, no fue posible optar por el manejo quirúrgico ni la terapia locoregional. Tras una evaluación del riesgo-beneficio, se consideró que el tratamiento de primera línea más adecuado era el régimen con bevacizumab y atezolizumab. Además de demostrar una buena tolerancia

al tratamiento, no fue necesario realizar ajustes en la dosis ni suspensiones de la medicación debido a toxicidad, el paciente mostró una respuesta parcial con una reducción significativa en el tamaño de la lesión, mejoría de los síntomas sistémicos y niveles persistentemente negativos de los marcadores tumorales durante el seguimiento.

Actualmente, el paciente continúa en seguimiento regular y, con base en el interrogatorio médico y el examen físico, se encuentra asintomático, con una nutrición adecuada, recuperación del peso, buena calidad de vida y el mantenimiento de la respuesta obtenida durante más de 18 meses desde el inicio del tratamiento, lo que refuerza el beneficio de la inmunoterapia combinada con la terapia antiangiogénica.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

## Financiación

Los autores no han recibido ningún tipo de financiamiento para la investigación y redacción de este artículo.

## Consentimiento para la publicación

El consentimiento informado para la publicación de este manuscrito fue obtenido del paciente.

## REFERENCIAS

- Chidambaranathan-Reghupaty S, Fisher PB, Sarkar D. Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification. *Adv Cancer Res.* 2021;149:1-61. <https://doi.org/10.1016/bs.acr.2020.10.001>
- Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(10):589-604. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0186-y>
- Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, Salem R, Saborowski A. Hepatocellular carcinoma. *Lancet (London).* 2022;400(10360):1345-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01200-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01200-4)
- Ganesan P, Kulik LM. Hepatocellular Carcinoma: New Developments. *Clin Liver Dis.* 2023;27(1):85-102. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.08.004>
- Sim HW, Knox J. Hepatocellular carcinoma in the era of immunotherapy. *Curr Probl Cancer.* 2018;42(1):40-8. <https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2017.10.007>
- Finn RS, Ducreux M, Qin S, Galle PR, Zhu AX, Ikeda M, et al. IMbrave150: A randomized phase III study of 1L atezolizumab plus bevacizumab vs sorafenib in locally advanced or metastatic hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2018;36(15\_suppl):TPS4141-TPS4141. [https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.TPS4141](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.TPS4141)
- Vogel A, Qin S, Kudo M, Su Y, Hudgens S, Yamashita T, et al. Lenvatinib versus sorafenib for first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: Patient-reported outcomes from a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(8):649-58.
- Yamashita T, Kudo M, Ikeda K, Izumi N, Tateishi R, Ikeda M, et al. REFLECT-a phase 3 trial comparing efficacy and safety of lenvatinib to sorafenib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: an analysis of Japanese subset. *J Gastroenterol.* 2020;55(1):113-22. <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01642-1>
- Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2022;76(4):862-73. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.030>