



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

AVANCES RECIENTES EN LA INMUNOTERAPIA DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2026

Autor: Elena Morgado Ortega

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor: Oriol Juanola Juárez

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. ANTECEDENTES.....	4
2.1. Fisiopatología del carcinoma hepatocelular	4
2.2. Sistema inmunitario en el carcinoma hepatocelular	6
2.3. Evasión inmunitaria en el carcinoma hepatocelular	7
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	8
3.1. Hipótesis	8
3.2. Objetivos	8
4. MATERIALES Y MÉTODOS	8
4.1. Estrategia de búsqueda bibliográfica	9
4.2. Criterio de selección de artículos	9
4.3. Proceso de selección	10
5. RESULTADOS	11
5.1. Inmunoterapia en HCC: visión general	11
5.2. Inmunoterapias y mecanismos de acción	13
5.3. Terapias combinadas	21
5.4. Evidencia clínica	22
5.5. Inmunoterapia en combinación con terapias locorregionales	24
5.6. Inmunoterapia en estadios precoces del HCC: estrategias neoadyuvantes y adyuvantes	25
6. DISCUSIÓN	27
6.1. Impacto de la inmunoterapia y evolución terapéutica en el HCC.....	27
6.2. Papel de las terapias combinadas y del microambiente tumoral.....	28
6.3. Limitaciones actuales	30
7. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS.....	32
8. BIBLIOGRAFÍA	33

1. RESUMEN

El carcinoma hepatocelular (HCC) es uno de los tumores con mayor mortalidad a nivel mundial. En los últimos años, la inmunoterapia ha transformado el tratamiento del HCC mediante el uso de inhibidores de puntos de control inmunitario (ICIs), capaces de restaurar la respuesta inmunitaria antitumoral. Los estudios analizados muestran que combinaciones como atezolizumab + bevacizumab y durvalumab + tremelimumab mejoran la supervivencia y el control tumoral respecto a tratamientos previos. Asimismo, la combinación de inmunoterapia con terapias locorregionales ha mostrado resultados prometedores. También destacan nuevas estrategias en investigación como vacunas terapéuticas, terapias celular adoptiva e inmunoterapia adyuvante y neoadyuvante. A pesar de los avances, persisten limitaciones importantes, como la ausencia de biomarcadores predictivos fiables, la toxicidad inmunomediada y la falta de datos a largo plazo en determinados grupos de pacientes. En conclusión, la inmunoterapia representa una de las estrategias más prometedoras en el tratamiento del HCC y continúa ampliando sus aplicaciones hacia estadios más precoces y terapias combinadas.

Palabras clave: carcinoma hepatocelular, inmunoterapia, inhibidores de puntos de control inmunitario, terapias combinadas, HCC.

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the leading causes of cancer-related mortality worldwide. In recent years, immunotherapy has transformed HCC treatment through the use of immune checkpoint inhibitors (ICIs), which are capable of restoring antitumor immune responses. The analyzed studies show that combinations such as atezolizumab-bevacizumab and durvalumab-tremelimumab improve survival and tumor control compared to previous treatments. Furthermore, the combination of immunotherapy with locoregional therapies has shown promising results. Other emerging strategies under

investigation include therapeutic vaccines, adoptive cell therapy, and adjuvant and neoadjuvant immunotherapy. Despite these advances, important limitations remain, including the lack of reliable predictive biomarkers, immune-related toxicity, and limited long-term data in certain patient populations. In conclusion, immunotherapy represents one of the most promising therapeutic strategies for HCC and continues to expand toward earlier disease stages and combination therapies.

Keywords: hepatocellular carcinoma, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, combination therapies, HCC.

2. ANTECEDENTES

2.1. FISIOPATOLOGÍA DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

El carcinoma hepatocelular (HCC) constituye aproximadamente el 90% de los cánceres de hígado primarios y representa una de las principales causas de muerte relacionadas con cáncer a nivel mundial. Actualmente, es el sexto cáncer más prevalente y tercera causa de mortalidad por cáncer, lo que refleja su agresividad y dificultad de tratamiento en estadios avanzados. Su incidencia ha aumentado en los últimos años, especialmente en los países occidentales, debido al incremento de enfermedades hepáticas crónicas asociadas a factores metabólicos y virales (10,22).

El desarrollo del HCC se produce habitualmente cuando un hígado presenta una enfermedad hepática crónica subyacente, siendo la cirrosis el principal factor predisponente (80-90% de pacientes con HCC presenta cirrosis hepática). Entre las causas más frecuentes se encuentran la infección por el virus de la hepatitis B (HBV), el virus de la hepatitis C (HCV), el consumo excesivo de alcohol y las enfermedades metabólicas como la enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) y la esteatohepatitis no alcohólica (NASH). Otros factores de riesgo son la exposición a toxinas ambientales como las aflatoxinas, enfermedades metabólicas hereditarias y la diabetes mellitus tipo 2 (8,24).

El desarrollo de este tumor es el resultado de la hepatocarcinogénesis, un proceso multifactorial que suele iniciarse con una inflamación persistente en el tejido hepático.

Esta inflamación produce un daño celular repetido, muerte de hepatocitos y procesos continuos de regeneración hepática. Como consecuencia, se produce una acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas que pueden desencadenar en la mutación y proliferación de hepatocitos. Durante este proceso, se producen alteraciones en diferentes vías de señalización celular que regulan la proliferación, la diferenciación y la supervivencia celular. Entre las alteraciones moleculares más frecuentes se encuentran las mutaciones en genes como TP53, activación de la vía WNT/beta-catenina, y alteraciones en genes implicados en la regulación del ciclo celular y la apoptosis. Estas alteraciones favorecen el crecimiento celular descontrolado, la evasión de la muerte celular programada y la formación de tumores malignos. (10,21)

El HCC presenta una gran variabilidad molecular y biológica, pudiendo presentar diferentes perfiles genéticos y de crecimiento, lo cual afecta directamente a las distintas respuestas de los pacientes a los tratamientos, así como su pronóstico. Además, este tumor también se caracteriza por su gran tendencia a invadir estructuras vasculares, lo que facilita la diseminación tumoral dentro del hígado y contribuye a la progresión de la enfermedad. (8)

Desde el punto de vista clínico, el HCC cuenta con el problema de ser asintomático en sus fases iniciales. Por esta razón, muchos pacientes no son diagnosticados hasta estadios avanzados de la enfermedad, cuando las opciones de terapéuticas curativas (resección quirúrgica o trasplante hepático) ya no son efectivas. En estas fases pueden aparecer síntomas como dolor en la parte superior derecha del abdomen, pérdida de peso, fatiga o ascitis (7)

El pronóstico del HCC depende de múltiples factores: tamaño y número de tumores, presencia o no de invasión vascular, la función hepática del paciente y el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico. De este modo, existen diversos sistemas de clasificación clínica, como es el caso del sistema Barcelona Clínico Liver Cáncer (BCLC) que se utilizan para evaluar el estadio tumoral y encaminar las decisiones terapéuticas (7)

En los últimos años, el avance en el descubrimiento de distintos mecanismos moleculares y celulares implicados en la hepatocarcinogénesis ha permitido identificar

nuevas dianas terapéuticas. Entre ellas destaca el sistema inmunitario, cuyo papel en la progresión tumoral y en la respuesta a los tratamientos lo ha convertido en uno de los mayores avances recientes en el tratamiento del HCC avanzado (8,10)

2.2. SISTEMA INMUNITARIO EN CARCINOMA HEPATOCELULAR

El sistema inmunitario desempeña un papel fundamental en la vigilancia y eliminación de células tumorales mediante un proceso conocido como inmunovigilancia tumoral. Este proceso implica la interacción entre la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa para reconocer y destruir células transformadas antes de que se desarrollen tumores detectables (6,10).

El hígado presenta un microambiente inmunológico particular distinto al de otros órganos, ya que este está en constante exposición con antígenos procedentes del tracto gastrointestinal a través de la circulación portal. Para evitar respuestas inmunitarias excesivas hacia estos antígenos, el hígado mantiene un entorno inmunológico tolerogénico. Este microambiente inmunológico está compuesto por una amplia variedad de células inmunitarias. Entre las más relevantes se encuentran las células de Kupffer, que son macrófagos residentes del hígado y desempeñan un papel clave en la regulación de las respuestas inmunitarias locales. Estas células participan en la eliminación de patógenos, la presentación de antígenos y la producción de citocinas que modulan la respuesta inmunitaria. Además, el hígado contiene células dendríticas, linfocitos T, linfocitos B, células NK y células NKT. Las células dendríticas son fundamentales para la activación de la inmunidad adaptativa, ya que capturan y presentan antígenos tumorales a los linfocitos T, iniciando así la respuesta inmunitaria específica contra células malignas. Los linfocitos T citotóxicos (CD8+) constituyen uno de los principales efectores de la respuesta antitumoral. Estas células son capaces de reconocer antígenos tumorales presentados por moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en la superficie de las células cancerosas y destruirlas mediante mecanismos citotóxicos. Por otro lado, las células NK también tienen un papel importante en la eliminación de las células tumorales, especialmente cuando estas presentan una baja expresión de moléculas del MHC-I (22,6)

Sin embargo, la respuesta inmunitaria antitumoral suele verse disminuida en HCC debido a la presencia de un microambiente tumoral inmunosupresor. Este entorno

favorece la tolerancia inmunológica frente al tumor y disminuye la capacidad del sistema inmunitario para eliminar células malignas. Además, durante el desarrollo del tumor se produce una alteración en la composición y función de las células inmunitarias presentes en el microambiente tumoral. Esta alteración da lugar a una disminución de la actividad de los linfocitos T y de las células NK y, a su vez, a un aumento de células con actividad inmunosupresora (23).

La comprensión de la interacción entre el sistema inmunitario y el microambiente tumoral ha sido clave para el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento basadas en la regulación de la respuesta inmunitaria.

2.3. EVASIÓN INMUNITARIA EN EL CARCINOMA HEPATOCELULAR

La evasión inmunitaria, es decir, la capacidad de las células tumorales para evadir los mecanismos de vigilancia de sistema inmunitario constituye uno de los principales mecanismos que fomentan la progresión y resistencia terapéutica del HCC (8). En este contexto, el microambiente tumoral desempeña un papel esencial, ya que se caracteriza por un entorno inmunosupresor capaz de limitar la respuesta antitumoral y reducir la eficacia de los tratamientos.

Uno de los procesos celulares implicados en esta inmunosupresión es la respuesta a proteínas mal plegadas (*unfolded protein response*, UPR), que se activa como consecuencia del estrés del retículo endoplasmático. La activación de la UPR permite a las células tumorales adaptarse a condiciones adversas del microambiente tumoral, reduciendo la síntesis proteica, favoreciendo la degradación de proteínas mal plegadas y aumentando la expresión de chaperonas (6).

Destacan diversos estudios sobre la evasión inmunitaria. Liu et al. observaron que el estrés del retículo endoplasmático induce la liberación de exosomas con miR-23a-3p por células tumorales hepáticas, aumentando la expresión de PD-L1 en macrófagos y suprimiendo la función de linfocitos T (20). Asimismo, Song et al. demostraron que la activación de la vía IRE1 α -XBP1 inhibe la infiltración de células T y disminuye la expresión de IFN-gamma, favoreciendo la progresión tumoral (25). Por otro lado, Yang et al. describieron que la activación del estrés del RE puede modular la polarización de

macrófagos mediante la vía PERK (21). En conjunto, estos mecanismos favorecen un microambiente tumoral inmunosupresor que contribuye a la progresión del tumor.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. HIPÓTESIS

El empleo de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a estimular o restaurar una respuesta inmunitaria antitumoral ineficiente mejorará el pronóstico de pacientes con HCC. Esto es debido a que los tumores desarrollan técnicas de evasión inmunitaria que permiten a las células tumorales escapar del sistema inmunitario y de esta forma conseguir su supervivencia y proliferación.

3.2. OBJETIVOS

El presente trabajo de fin de grado tiene como objetivo general el análisis de los avances recientes de la inmunoterapia aplicada al carcinoma hepatocelular, evaluando su fisiopatología, los mecanismos de evasión inmunitaria y, el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

Los objetivos específicos se han definido en función de las distintas ecuaciones de búsqueda empleadas:

- Revisar las principales estrategias de inmunoterapia empleadas en el tratamiento del tumor, así como su eficacia clínica y su aplicación actual.
- Analizar los mecanismos de evasión inmunitaria y el microambiente tumoral en el HCC y en respuesta a la inmunoterapia.
- Describir la fisiopatología del tumor y su relación con la inmunoterapia
- Evaluar la eficacia clínica de los inhibidores de puntos de control inmunitarios, a otras terapias inmunológicas

4. MATERIALES Y MÉTODOS

El presente trabajo se ha realizado mediante una revisión bibliográfica con el objetivo de analizar los avances recientes en la inmunoterapia aplicada al carcinoma hepatocelular.

4.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Los datos fueron obtenidos a partir de artículos mediante la consulta de la base de datos bibliográfica MEDLINE a través de PubMed (National Library of Medicine) Para ello, se utilizaron varias ecuaciones de búsqueda compuestas por combinaciones de distintos términos en inglés, los cuales se obtuvieron del tesoro multilingüe DECS/MeSH (Descriptores en Ciencias de la Salud/Medical Subject Headings).

Los principales términos empleados fueron:

- "hepatocellular carcinoma"
- "immunotherapy"
- "immune evasion"
- "tumor microenvironment"
- "physiopathology"
- "checkpoints inhibitors"

Estos descriptores se combinaron mediante operadores booleanos (AND, OR) para obtener resultados más específicos. De este modo, se diseñaron diferentes ecuaciones de búsqueda con el fin de organizar la búsqueda bibliográfica para abordar así los distintos objetivos.

Como filtros de búsqueda se emplearon: artículos publicados en los últimos 5 años, artículos disponibles en texto completo y búsqueda en MEDLINE

Como ecuaciones de búsqueda se emplearon las siguientes: (Hepatocellular carcinoma) AND (Immunotherapy); ("hepatocellular carcinoma") AND ("immune evasion") AND ("tumor microenvironment"); ("hepatocellular carcinoma") AND

("immunotherapy") AND ("physiopathology"); ("hepatocellular carcinoma") AND ("checkpoints inhibitors") OR ("PD-L1") OR (CTLA-4")

4.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

Se llevó a cabo un proceso de selección de artículos basado en criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- Artículos científicos indexados en la base de datos MEDLINE, a través de PubMed
- Publicaciones con texto completo disponible.
- Artículos publicados en los últimos 5 años.
- Estudios redactados en inglés.
- Revisiones bibliográficas y ensayos clínicos.

Criterios de exclusión:

- Artículos centrados en otros tipos de cáncer distintos al HCC, sin relación directa con el objetivo del estudio.
- Publicaciones sin acceso al texto completo.
- Artículos con baja calidad en su metodología o evidencia limitada.

4.3. PROCESO DE SELECCIÓN

En primer lugar, se realizó una revisión de los títulos y resúmenes obtenidos en la búsqueda inicial con el fin de identificar aquellos artículos de interés para mi trabajo. Una vez seleccionados aquellos relevantes, se procedió a la lectura completa de estos aplicando los criterios de inclusión y exclusión ya mencionados. Por último, se seleccionaron aquellos que contenían información importante y actualizada sobre los mecanismos fisiopatológicos, la evasión

inmunitaria, el microambiente tumoral y las estrategias terapéuticas en el carcinoma hepatocelular.

En la **Tabla 1** se incluyen los artículos más relevantes y con mayor peso para la realización de la revisión bibliográfica.

Ecuación de búsqueda	Artículos seleccionados (n)	Artículos seleccionados (citas en formato Vancouver)
1. (Hepatocellular carcinoma) AND (Immunotherapy)	4	1. Sangro B, Melero I, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, et al. Advances in immunotherapy for hepatocellular carcinoma. <i>Nat Rev Gastroenterol Hepatol</i>. 2021;18(8):525-43. 2. Llovet JM, Castet F, Heikenwalder M, Maini MK, Mazzaferro V, Pinato DJ, et al. Immunotherapies for hepatocellular carcinoma. <i>Nat Rev Clin Oncol</i>. 2022;19(3):151-72. 3. Llovet JM, Pinyol R, Yarchoan M, Singal AG, Marron TU, Schwartz M, et al. Adjuvant and neoadjuvant immunotherapies in hepatocellular carcinoma. <i>Nat Rev Clin Oncol</i>. 2024;21(4):294-311. 4. Guo W, Tan W, Huang Y, Cai C, Zhang X, Wang Y, et al. Adjuvant immunotherapy for hepatocellular carcinoma after curative resection or ablation: a systematic review and meta-analysis. <i>Front Oncol</i>. 2023;13:1167892.
2. ("hepatocellular carcinoma") AND ("immune evasion") AND ("tumor microenvironment")	2	1. Donne R, Lujambio A. The liver cancer immune microenvironment: Therapeutic implications for hepatocellular carcinoma. <i>Hepatology</i>. 2023;77(5):1773-96. 2. Liu J, Fan L, Yu H, Zhang J, He Y, Feng D, et al. Endoplasmic reticulum stress causes liver cancer cells to release exosomal miR-23a-3p and up-regulate programmed death ligand 1 expression in macrophages. <i>Hepatology</i>. 2019;70(1):241-58.
3. ("hepatocellular carcinoma") AND ("immunotherapy") AND ("physiopathology")	2	1. Song M, Sandoval TA, Chae CS, Chopra S, Tan C, Rutkowski MR, et al. IRE1α-XBP1 controls T cell function in ovarian cancer by regulating mitochondrial activity. <i>Nature</i>. 2018;562(7727):423-8. 2. Zhang Y, Zheng L, Yu D, Sun H, Wang C, Jiang J, et al. Endoplasmic reticulum stress mediates sorafenib resistance through T cell exhaustion in hepatocellular carcinoma. <i>J Hepatol</i>. 2019;71(4):831-41.
4. ("hepatocellular carcinoma") AND ("checkpoint inhibitors") OR ("PD-L1") OR ("CTLA-4")	3	1. 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-224: a non-randomised, open-label phase 2 trial. <i>Lancet Oncol</i>. 2020;21(2):193-202. 2. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (IMbrave150): updated efficacy and safety results in an open-label, randomised, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i>. 2022;23(1):77-90. 3. Kelley RK, Abu-Eid R, Bendell J, Zhu AX, Sangro B, Yau T, et al. Cabozantinib plus atezolizumab versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (COSMIC-312): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i>. 2022;23(8):995-1008.

Tabla 1: Estrategia de búsqueda bibliográfica y artículos seleccionados

Fuente: elaboración propia.

Además de los artículos incluidos en la **Tabla 1**, se seleccionaron otros que se no han sido tan determinantes para la realización del trabajo, pero han servido de apoyo y ampliación en él.

5. RESULTADOS

5.1. INMUNOTERAPIA EN HCC: VISIÓN GENERAL

La inmunoterapia es el tipo de terapia sistémica por excelencia empleada en el HCC avanzado o cuando el tumor no puede tratarse mediante cirugía (irresecable) o terapias locorregionales, lo que ha supuesto un cambio importante en el tratamiento sistémico del tumor. Su desarrollo se basa en la capacidad de modular la respuesta inmunitaria antitumoral mediante el bloqueo de mecanismos que promueven la evasión inmunitaria de las células tumorales. La mayoría de los estudios en los que se emplean inmunoterapia incluyen pacientes con buena función hepática (Child-Pugh A), aunque algunos pacientes seleccionados con Child-Pugh B7 también pueden tolerar este tipo de tratamiento. La quimioterapia convencional tiene un papel limitado en el HCC debido a su baja eficacia, aparición de resistencias y los importantes efectos adversos asociados (6,8)

Sorafenib (inhibidor de la multiquinasa) fue el primer tratamiento sistémico aprobado para HCC avanzado, convirtiéndose durante años en el tratamiento estándar de primera línea. Este fármaco actúa inhibiendo distintas vías implicadas en la proliferación tumoral y la angiogénesis, especialmente VEGFR y PDGFR, pero cuenta con beneficios limitados en cuanto a supervivencia. Sin embargo, los avances en la información y comprensión de la interacción entre el sistema inmunitario y el tumor han llevado a una evolución en el tratamiento con la implantación de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a restaurar la respuesta inmunitaria antitumoral ineficiente en el HCC. Así, aparecen los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICIs), convirtiéndose en la principal estrategia inmunoterapéutica del HCC avanzado. Además, se han desarrollado terapias combinadas que han permitido la mejora significativa de los resultados del tratamiento. Actualmente, la combinación de inmunoterapia con terapias dirigidas antiangiogénicas ha desplazado progresivamente a los inhibidores de tirosina quinasa (TKI) en muchos pacientes como tratamiento de referencia de primera línea, reflejando la rápida evolución terapéutica del HCC avanzado (6,24)

La **Figura 1** resume las principales dianas inmunoterapéuticas y mecanismos de acción implicados en el tratamiento del HCC.

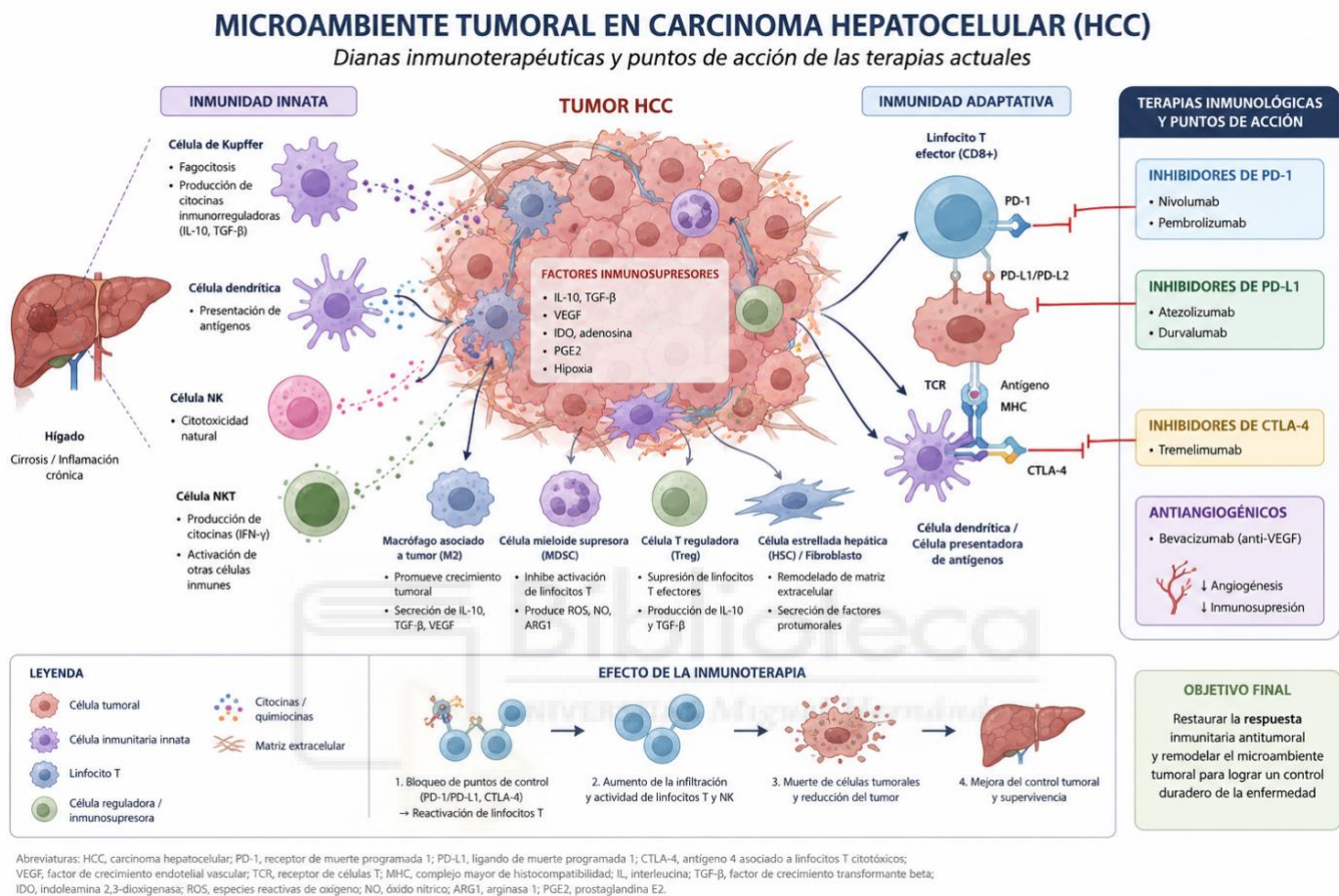


Figura 1: Esquema del microambiente tumoral inmunosupresor en el HCC, incluyendo células inmunitarias implicadas, factores reguladores y principales dianas terapéuticas de la inmunoterapia actual.

Fuente: elaboración propia a partir de Donne R, et al. *Hepatology*. 2023. DOI: 10.1002/hep.32740 (10); Sangro B, et al. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021. DOI: 10.1038/s41575-021-00438-0 (8).

Como se observa en la **Figura 1**, las estrategias inmunoterapéuticas actuales actúan sobre distintos componentes de la respuesta inmunitaria y del entorno tumoral, favoreciendo el reconocimiento y destrucción de las células tumorales.

5.2. INMUNOTERAPIAS Y MECANISMOS DE ACCIÓN

5.2.1. INHIBIDORES DE PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIOS

La biología inmunitaria del cáncer es muy compleja, lo que provoca que los mecanismos de acción de los ICI todavía no se hayan comprendido por completo, pero sí se han identificado algunos de los principales mecanismos por los que los ICIs estimulan inmunidad antitumoral.

- **ANTI-PD-1 Y ANTI-PD-L1**

Estos son la mayor parte de los ICI, los cuales actúan en el eje PD-1/PD-L1. Este eje desempeña un papel clave en la inhibición de la respuesta inmune frente al tumor, por lo que se encuentra sobreexpresado en el microambiente de tumores inmunogénicos (19). El receptor PD-1 (expresado en linfocitos T activados), al unirse a su ligando PD-L1 (presente en células tumorales) induce una señal inhibitoria que disminuye la proliferación y actividad citotóxica de los linfocitos T. De este modo, fármacos que bloquean esta interacción permiten reactivar la respuesta inmunitaria antitumoral y favorecer la destrucción de las células cancerosas. Dentro de este grupo encontramos **nivolumab**, **pembrolizumab**, **atezolizumab**, y **durvalumab**, entre otros (3,4,8)

Aunque las terapias anti-PD-1 y anti-PD-L1 presentan resultados clínicos similares, algunos estudios preclínicos sugieren una superioridad del bloqueo de PD-L1 frente al bloqueo de PD-1 en algunas acciones, como la reversión de algunas señales inmunosupresoras y la activación de células mieloides positivas para PD-L1 en médula ósea (19)

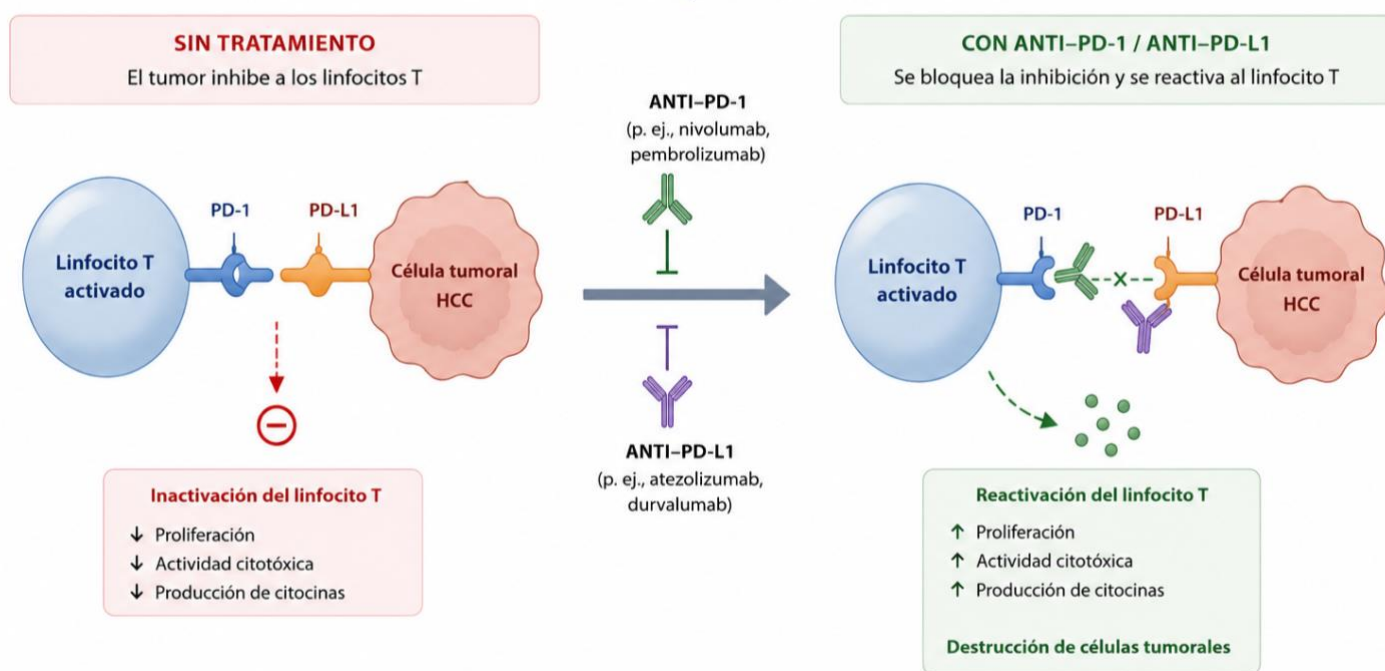


Figura 2: Mecanismo de acción de anti-PD1/PD-L1 en HCC.

Fuente: elaboración propia a partir de a partir de Sangro B, et al. *Nat Rev Gastroenterol*

Hepatol. 2021. DOI: 10.1038/s41575-021-00438-0 (8); Donne R, et al. *Hepatology.* 2023. DOI: 10.1002/hep.32740 (10)

• ANTI CTLA-4

Por otro lado, CTLA-4 es otro punto de control inmunitario relevante. Es un receptor inhibitorio que actúa en fases más tempranas de la respuesta inmunitaria, a diferencia de PD-1/PD-L1, cuya acción se da principalmente en el microambiente tumoral. CTLA-4 actúa principalmente a nivel de los ganglios linfáticos. En condiciones fisiológicas, este receptor se une a sus ligandos (CD80/CD86) en las células dendríticas con mayor afinidad que el receptor co-estimulador CD28. Esta unión desplaza a CD28 e inhibe la señal necesaria para la activación y proliferación de los linfocitos T, limitando así la respuesta inmune excesiva. Por lo tanto, el bloqueo que realizan los inhibidores de CTLA-4, hace que se potencie la señal co-estimuladora, lo que favorece

la activación, proliferación y expansión de los linfocitos T efectores. Un ejemplo son **ipilimumab** y **tremelimumab**. Estos inhibidores se diferencian de la inhibición de PD-1/PD-L1 en la amplitud de los efectos inmunológicos, con una expansión más amplia de las células T efectoras independientemente de su especificidad (12,19)

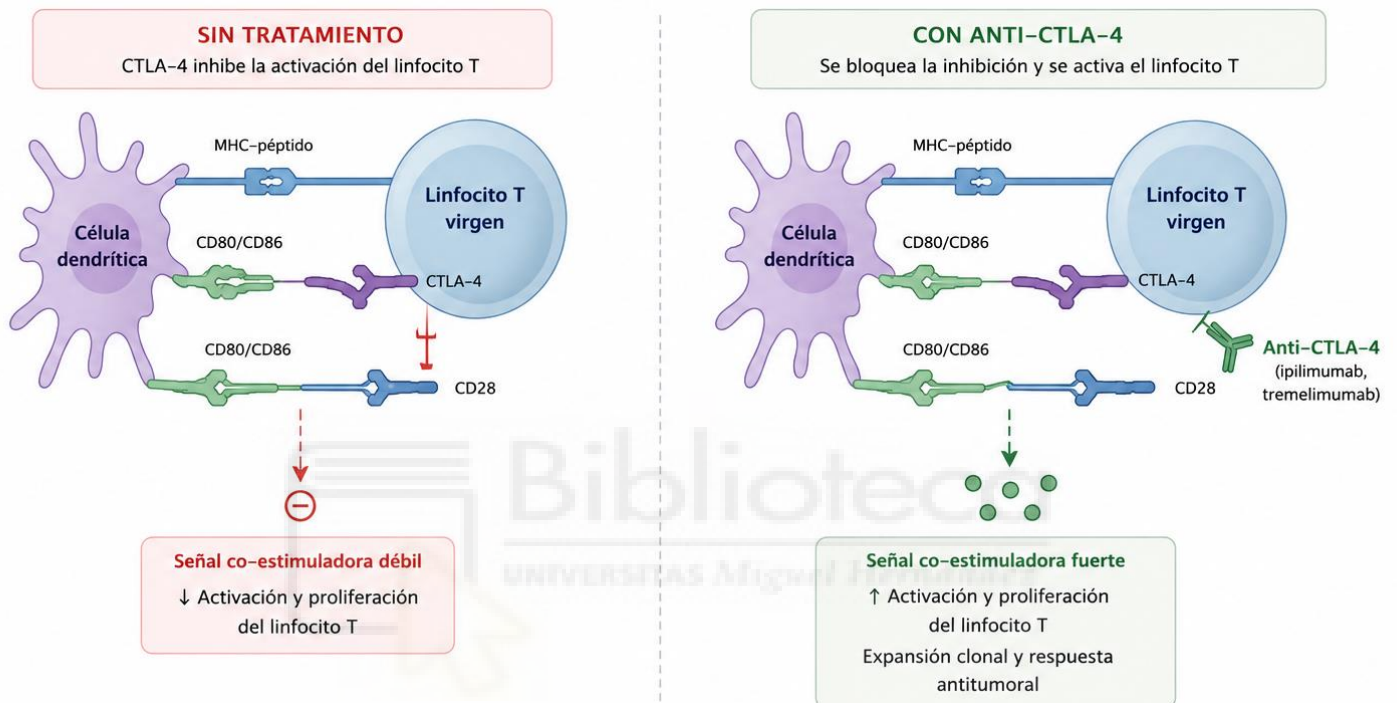


Figura 3: Mecanismo de acción de anti-CTLA-4 en HCC

Fuente: elaboración propia a partir de Sangro B, et al. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021. DOI: 10.1038/s41575-021-00438-0 (8).

Teniendo esto en cuenta, los ICIs actúan bloqueando las señales inhibitorias de la activación de los linfocitos T. Esto permite la restauración de la capacidad de los linfocitos T de reconocer y eliminar las células tumorales. Sin embargo, ambas inmunoterapias pueden causar toxicidades inmunomediadas, las cuales podrían minimizarse mediante el uso de corticoides, solos o combinados con inmunosupresores (8,19). A pesar de ello, ciertos estudios sugieren que la aparición de estos efectos adversos inmunomediados podría asociarse con una mayor eficacia terapéutica y mejor supervivencia (8,19). Por otro lado, la valoración de la respuesta al tratamiento con ICI puede resultar compleja

debido a que algunos pacientes presentan pseudoprogresión, es decir, un aumento inicial del tumor seguido de respuesta clínica (8).

- **OTROS ICIs**

Además de PD-1, PD-L1 y CTLA-4, existen otras moléculas de puntos de control inmunitario que pueden ser utilizadas como dianas terapéuticas para estimular la respuesta inmunitaria antitumoral. Entre ellos se encuentra TIM3, expresado en linfocitos infiltrantes del tumor y en macrófagos asociados al tumor. TIM3 regula negativamente la función efectora de los linfocitos T, así como LAG3, que se une a moléculas del MHC II y transmite señales inhibitorias sobre los linfocitos T. En un estudio realizado por Zhou et al. (2017), el bloqueo de diferentes puntos de control inmunitario en linfocitos T infiltrantes tumorales procedentes de HCC permitió restaurar parcialmente su función efectora y potenciar su respuesta, apoyando el posible uso futuro de estos inhibidores en terapias combinadas, especialmente en combinación con anti-PD-1/PD-L1 (8,25). Actualmente, los inhibidores dirigidos frente a TIM-3 y LAG-3 continúan en investigación preclínica y en ensayos clínicos tempranos.

5.2.2. OTRAS ESTRATEGIAS INMUNOTERAPÉUTICAS EN HCC

- **Terapia celular adoptiva (*adoptive cell therapy*, ACT)** es una forma de inmunoterapia pasiva en la que los linfocitos son sensibilizados y/o expandidos *ex vivo* antes de ser reinfundidos al paciente con el objetivo de potenciar la respuesta antitumoral. Entre las células utilizadas en este tipo de terapia se incluyen las células *lymphokine-activated killer* (LAK), las células *cytokine-induced killer* (CIK), las células NK (*natural killer*), los linfocitos infiltrantes de tumor (TILs) y los linfocitos T periféricos modificados genéticamente (8). Según el tipo de célula empleada actúan con diferente mecanismo frente al tumor.

Las células CIK han demostrado una mayor actividad citotóxica que las células LAK, y un ensayo fase III mostró que la inmunoterapia adyuvante con células CIK mejoró la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global tras resección quirúrgica o ablación. Sin embargo, su aplicación clínica sigue siendo limitada debido a la complejidad de realización del procedimiento (8).

Entre las estrategias más prometedoras se encuentra la terapia con células CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T cells*). En HCC, la glicoproteína-3 (GPC3), expresada en las células tumorales, es considerada una de las principales dianas terapéuticas. Sin embargo, esta estrategia empleada en tumores sólidos, como es el HCC, continúa limitada por problemas como la toxicidad *off-target* y la complejidad del microambiente tumoral inmunosupresor (8).



Figura 4: Mecanismo de acción de ACT en HCC.

Fuente: Elaboración propia a partir de Sangro B, et al. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021.

DOI: 10.1038/s41575-021-00438-0 (8).

- **Vacunas terapéuticas.** Tienen como principal objetivo generar respuestas inmunitarias específicas frente a antígenos tumorales con una mayor potencia antitumoral. Estas estrategias buscan inducir la

activación de linfocitos T frente a antígenos expresados por las células tumorales, potenciar respuestas inmunitarias ya existentes o ampliar el repertorio de respuestas específicas frente al tumor (8). Existen diferentes tipos de vacunas terapéuticas: vacunas *in situ*, basadas en la activación de células presentadoras de antígenos infiltradas en el tumor, y vacunas clásicas, consistentes en la administración exógena de antígenos tumorales o células dendríticas cargadas con dicho antígeno. Actualmente, el uso de estas vacunas está planteado para emplearse en combinación con ICI o con ACT, debido al carácter inmunosupresor de microambiente tumoral del HCC que limita la actividad de los linfocitos T, pero no en monoterapia (8)

En el HCC, las principales vacunas peptídicas se han dirigido frente a antígenos asociados al tumor como la telomerasa, la glicoproteína-3 (GPC3) y la alfa-fetoproteína (AFP). Sin embargo, hasta el momento los resultados clínicos obtenidos han sido limitados (24).

5.2.3. TERAPIAS ADICIONALES USADAS FRECUENTEMENTE EN COMBINACIÓN CON INMUNOTERAPIA

Además de los inhibidores de puntos de control inmunitario, existen otros fármacos no incluidos dentro de la inmunoterapia empleados en el tratamiento del HCC. Estos son los fármacos antiangiogénicos, los cuales inhiben la angiogénesis tumoral y favorecen el microambiente tumoral haciéndolo menos inmunosupresor, potenciando así la actividad de los ICI (22). La diana de estos fármacos es el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Un ejemplo de estos es **bevacizumab** (anticuerpo monoclonal) y **rivoceranib** (inhibidor de tirosina quinasa), que actúa sobre el receptor VEGFR-2 (5).

Los principales fármacos utilizados en el tratamiento del HCC en la actualidad, tanto en combinación como en monoterapia, se resumen en la **Tabla 2**.

FÁRMACO	TIPO DE TERAPIA	DIANA	MECANISMO DE ACCIÓN
NIVOLUMAB	Inmunoterapia (anti-PD-1)	PD-1	Bloquea PD-1 en linfocitos T
PEMBROLIZUMAB	Inmunoterapia (anti-PD-1)	PD-1	Inhibe la interacción PD-1/PD-L1
ATEZOLIZUMAB	Inmunoterapia (anti-PD-L1)	PD-L1	Bloquea PD-L1 en células tumorales
DURVALUMAB	Inmunoterapia (anti-PD-L1)	PD-L1	Inhibe PD-L1
IPILIMUMAB	Inmunoterapia (anti-CTLA-4)	CTLA-4	Bloquea CTLA-4
TREMELIMUMAB	Inmunoterapia (anti-CTLA-4)	CTLA-4	Aumenta la activación del sistema inmune en fases tempranas
BEVACIZUMAB	antiangiogénico	VEGF	Inhibe la angiogénesis tumoral y modula el microambiente inmunológico
RIVOCERANIB	TKI antiangiogénico	VEGFR-2	Bloquea la señalización del VEGF, reduciendo la vascularización tumoral

Tabla 2: Resumen de los principales fármacos empleados en el tratamiento del HCC y sus mecanismos de acción

Fuente: elaboración propia a partir de Krupa K, et al. *Cancers* (Basel). 2024. DOI: 10.3390/cancers16234059 (24); Sangro B, et al. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021. DOI: 10.1038/s41575-021-00438-0 (8).

La mayoría de las estrategias terapéuticas se basan en la inhibición de puntos de control inmunitarios, tanto anti-PD-1/PD-L1 como anti-CTLA-4. Los agentes antiangiogénicos se utilizan mayoritariamente en combinación con estos para potenciar los resultados

5.3. TERAPIAS COMBINADAS

Típicamente, los ICI se han adoptado como terapia de primera línea en pacientes con HCC avanzado, incluso se plantea la posibilidad de su uso en estadios anteriores de la enfermedad debido a su eficacia (19). Sin embargo, basado en la actividad de los ICI en monoterapia y la mejor comprensión del microambiente tumoral, se han considerado numerosas estrategias terapéuticas combinadas, muchas de las cuales han sido estudiadas en diversos ensayos clínicos (8). Como resultado, estas combinaciones generalmente proporcionan un aumento de dos veces en la tasa de respuesta, con aproximadamente un 5% de remisiones completas y supervivencias de más de 18 meses (8). Los ensayos clínicos más recientes han estudiado la efectividad y seguridad de algunas de estas combinaciones en comparación con el fármaco tradicionalmente usado como tratamiento de elección en HCC (sorafenib) y con algunos de estos en monoterapia.

Entre las combinaciones más relevantes se encuentran atezolizumab (anti-PD-1) con bevacizumab (antiangiogénico). El ensayo IMbrave150 demostró una mejora significativa de la supervivencia global y de la supervivencia libre de progresión frente a sorafenib, consolidándose como tratamiento de primera línea en pacientes con HCC avanzado (1). Otra estrategia destacada es la combinación de durvalumab (anti-PD-L1) con tremelimumab (anti-CTLA-4). El ensayo HIMALAYA mostró una mejora de la supervivencia global frente a sorafenib, posicionando esta combinación como una alternativa terapéutica eficaz en la patología (2). Se destaca también la combinación de camrelizumab (anti-PD1) junto con apatinib (antiangiogénico). En comparación con sorafenib

esta combinación ha demostrado mejoras en la tasa de respuesta tumoral y resultados prometedores en términos de supervivencia. (22)

En conjunto, los resultados de estos ensayos clínicos sugieren que las terapias combinadas ofrecen beneficios superiores a la monoterapia y a tratamientos tradicionales, especialmente en términos de supervivencia y control tumoral.

Sin embargo, las combinaciones de inmunoterapia con TKI presentan una toxicidad más intensa y diversa que la inmunoterapia en monoterapia, debido a la suma de efectos adversos como diarrea, toxicidad cutánea o hepatitis. Por el contrario, la combinación atezolizumab-bevacizumab parece mostrar una mejor tolerabilidad global, aunque bevacizumab incrementa el riesgo de hemorragia gastrointestinal. A pesar de esto, los ensayos clínicos sugieren que dicho riesgo hemorrágico asociado a bevacizumab puede controlarse mediante una adecuada selección de pacientes y cribado endoscópico previo (1,8)

Como se puede ver en los ensayos clínicos más destacados, las combinaciones terapéuticas más eficaces son aquellas que usan la inhibición de puntos de control inmunitarios junto con la modulación del microambiente tumoral, lo que favorece una respuesta inmunitaria más consolidada.

5.4. EVIDENCIA CLÍNICA

Fármaco / Combinación	Ensayo (fase)	Diseño del estudio	Población	Endpoint primario	Resultados principales	Conclusión
Atezolizumab + Bevacizumab	IMbrave150 (III)	Atezolizumab + bevacizumab vs. sorafenib	HCC avanzado no tratado previamente	SG	SG mediana: 19,2 vs. 13,4 meses (HR 0,66; p<0,001). PFS mediana: 6,9 vs. 4,3 meses. ORR: 27% vs. 12%.	Atezolizumab + bevacizumab mejora significativamente la supervivencia frente a sorafenib.
Durvalumab + Tremelimumab	HIMALAYA (III)	Durvalumab + tremelimumab (STRIDE) vs. sorafenib	HCC avanzado no tratado previamente	SG	SG mediana: 16,4 vs. 13,8 meses (HR 0,78; p<0,001). ORR: 20,1% vs. 5,1%.	La combinación durvalumab + tremelimumab mejora la SG frente a sorafenib.
Nivolumab	CheckMate 459 (III)	Nivolumab vs. sorafenib	HCC avanzado no tratado previamente	SG	SG mediana: 16,4 vs. 14,7 meses (HR 0,85; p=0,075). ORR: 15% vs. 7%.	No alcanzó significación estadística para SG, aunque con tendencia favorable.
Pembrolizumab	KEYNOTE-240 (III)	Pembrolizumab (2ª línea) vs. placebo	HCC avanzado previamente tratado con sorafenib	SG	SG mediana: 13,9 vs. 10,6 meses (HR 0,78; p=0,0238). ORR: 18,3% vs. 4,4%.	Pembrolizumab mejora la SG frente a placebo en 2ª línea.
Lenvatinib + Pembrolizumab	LEAP-002 (III)	Lenvatinib + pembrolizumab vs. lenvatinib	HCC avanzado no tratado previamente	PFS	PFS mediana: 8,6 vs. 7,3 meses (HR 0,72; p=0,005). ORR: 36,6% vs. 19,3%.	La combinación mejora la PFS y la tasa de respuesta frente a lenvatinib en monoterapia.
Camrelizumab + Apatinib	CARES-310 (III)	Camrelizumab + apatinib vs. sorafenib	HCC avanzado no tratado previamente	PFS y SG	PFS mediana: 5,6 vs. 1,9 meses (HR 0,45; p<0,001). SG mediana: 21,7 vs. 15,2 meses (HR 0,62; p=0,003).	La combinación mejora significativamente PFS y SG frente a sorafenib.

Abreviaturas: SG: supervivencia global; PFS: supervivencia libre de progresión; ORR: tasa de respuesta objetiva; HCC: carcinoma hepatocelular; HR: hazard ratio.

Tabla 3: Ensayos clínicos clave con ICIs en HCC

Fuente: elaboración propia a partir de Finn RS, et al. *N Engl J Med*. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa1915745 (1); Abou-Alfa GK, et al. *N Engl J Med*. 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2108330 (2). El-Khoueiry AB, et al. *Lancet*. 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31046-2 (3); Zhu AX, et al. *Lancet Oncol*. 2018. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30351-6 (4).

Los principales ensayos clínicos que han evaluado la eficacia de la inmunoterapia en el HCC se resumen en la **Tabla 3**. En conjunto, estos estudios reflejan la transición desde tratamientos basados exclusivamente en inhibidores de tirosina quinasa hacia estrategias inmunoterapéuticas cada vez más complejas y eficaces (1-4,12,14)

La evidencia clínica disponible muestra que las terapias combinadas han obtenido resultados superiores respecto a la monoterapia, lo que parece deberse a la capacidad de actuar simultáneamente sobre diferentes mecanismos de evasión tumoral y sobre el microambiente inmunosupresor característico del HCC. Asimismo, algunos de los ensayos recientes han

mostrado perfiles de seguridad aceptables y respuestas mas duraderas en comparación con tratamientos previos (13,14,15)

No obstante, los resultados no han sido homogéneos en todos los ensayos. Mientras algunas combinaciones han demostrado beneficios clínicamente significativos, determinados estudios basados en monoterapia alcanzaron los objetivos primarios establecidos, lo que sugiere que la eficacia puede depender de múltiples factores, incluyendo el microambiente tumoral, la etiología hepática y las características individuales de cada paciente (3,4,8,15). En conjunto, la evidencia clínica actual respalda el uso creciente de inmunoterapia en HCC y justifica el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas combinadas y enfoques personalizados.

5.5. INMUNOTERAPIA EN COMBINACIÓN CON TERAPIAS LOCORREGIONALES

Algunos ejemplos de terapias locorregionales empleadas en HCC son TACE (quimioembolización transarterial), TARE (radioembolización transarterial) y ablación. Estos tratamientos son usualmente empleados en estadios tempranos o intermedios del tumor y tienen la capacidad de potenciar la eficacia de la inmunoterapia al inducir la destrucción de células tumorales y favorecer la liberación de antígenos tumorales y citocinas proinflamatorias. De este modo, se consigue la activación del sistema inmune mediante la formación de un microambiente tumoral más inmunogénico, generando un efecto sinérgico con la inmunoterapia (18,19). Esto se produce por distintos mecanismos, entre los cuales destaca la denominada muerte celular inmunogénica, capaz de liberar señales de daño o “alarminas” que activan células presentadoras de antígenos. Este proceso favorece la activación de linfocitos T citotóxicos frente a antígenos tumorales. Otros mecanismos por los cuales se potencia la respuesta inmunitaria antitumoral tras terapias locorregionales son fenómenos relacionados con necrosis, estrés celular y activación del sistema interferón tipo I. (8,11,19)

El hígado y las lesiones tumorales hepáticas presentan una accesibilidad especialmente favorable para la aplicación de tratamientos guiados por imagen, lo que convierte al HCC en un modelo ideal para combinar terapias locorregionales e inmunoterapia sistémica. En este contexto, múltiples ensayos clínicos están evaluando actualmente estas combinaciones. Entre los más relevantes destaca ESMERALD-1, primer ensayo fase III que demostró una mejoría significativa de la supervivencia libre de progresión mediante la combinación de durvalumab, bevacizumab y TACE frente a TACE sola. Además, estudios previos con tremelimumab combinado con ablación parcial o TACE mostraron tasas de control de enfermedades elevadas y respuestas prolongadas en pacientes con HCC avanzado (8,11,19)

5.6. INMUNOTERAPIA EN ESTADIOS PRECOCES DEL HCC: ESTRATEGIAS NEOADYUVANTES Y ADYUVANTES.

El desarrollo reciente de la inmunoterapia ha ampliado considerablemente las posibilidades terapéuticas en el HCC también en estadios potencialmente curativos. En este contexto, las estrategias neoadyuvantes y adyuvantes basadas en ICIs representan una de las áreas de investigación más prometedoras.

La terapia neoadyuvante consiste en la administración de tratamiento sistémico antes de procedimientos con intención curativa (resección quirúrgica o trasplante hepático). Aunque el trasplante hepático de esta contraindicado en pacientes con HCC avanzado, algunos pacientes tratados con inmunoterapia han presentado respuestas completas y mantenidas que posteriormente han permitido realizar un trasplante con éxito. En este contexto, el uso creciente de inmunoterapia como resistente estándar de HCC avanzado ha incrementado el número de pacientes inicialmente no candidatos a trasplante que podrían convertirse en candidatos tras una respuesta favorable al tratamiento (16,19). El principal objetivo de la terapia neoadyuvante es reducir la carga tumoral,

eliminar micrometástasis subclínicas y favorecer una respuesta inmunitaria sistémica capaz de disminuir el riesgo de recurrencia (22).

Por otro lado, la inmunoterapia adyuvante se administra tras tratamientos curativos con el objetivo de prevenir la recaída tumoral. Esta estrategia resulta especialmente relevante en este tumor, ya que las tasas de recurrencia tras resección o ablación es muy elevada (hasta el 70% en los cinco años posteriores). Tras la cirugía pueden persistir metástasis ocultas y desarrollarse un entorno inmunosupresor favorecido por factores asociados al procedimiento quirúrgico, como inflamación, pérdida sanguínea o expansión de linfocitos T reguladores (Treg). En este contexto, la inmunoterapia adyuvante podría contribuir tanto a eliminar enfermedad residual como a revertir parcialmente la inmunosupresión postoperatoria. (19,22)

Actualmente, muchos ensayos clínicos fase III evalúan el papel de la inmunitarias tras resección o ablación, incluyendo ESMERALD-2 (durvalumab y bavacizumab), KEYNOTE-937 (pembrolizumab) y CheckMate 9DX (nivolumab). Entre ellos, IMbrave050 fue el primero que mostró resultados positivos en paciente con alto riesgo de recurrencia tras resección o ablación. No obstante, el seguimiento todavía es limitado y aun no se dispone de datos definitivos sobre supervivencia global ni las guías clínicas han establecido recomendaciones definitivas sobre el uso rutinario de inmunoterapia adyuvante en HCC (19).

La implementación de inmunoterapia en estadios precoces plantea retos importantes relacionados con la toxicidad inmunomediada, el potencial riesgo de rechazo al injerto en pacientes candidatos a trasplante hepático y la dificultad para valorar adecuadamente la respuesta tumoral. Por este motivo, su uso en este contexto requiere extrema precaución (22)

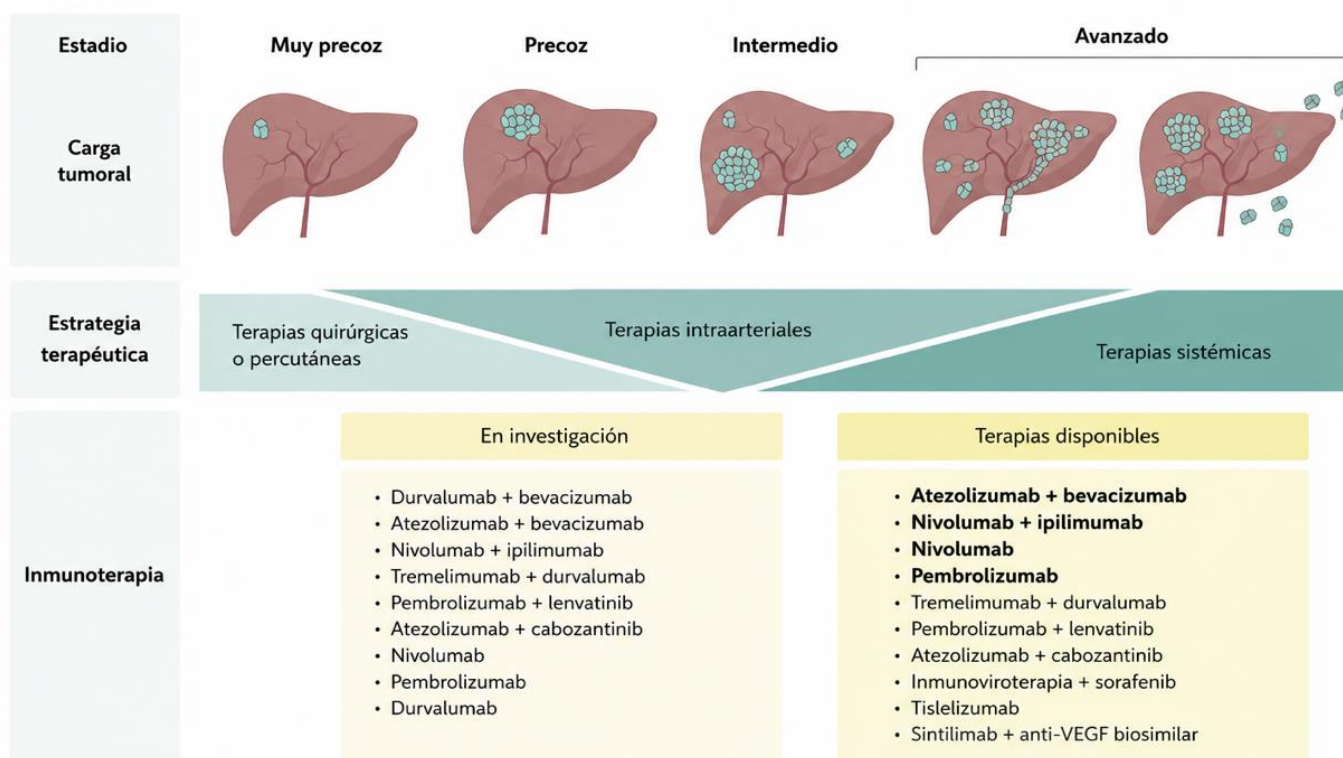


Figura 5. Principales estrategias terapéuticas e inmunoterapéuticas empleadas en el HCC según la progresión tumoral y el estadio de la enfermedad.

Fuente: elaboración propia a partir de Sangro B, et al. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021. DOI: 10.1038/s41575-021-00438-0 (8)

6. DISCUSIÓN

6.1. IMPACTO DE LA INMUNOTERAPIA Y EVOLUCIÓN TERAPÉUTICA EN EL HCC

A pesar de los avances en prevención y diagnóstico precoz, una gran proporción de pacientes continúa diagnosticándose en estadios avanzados, lo que limita las opciones terapéuticas curativas y hace necesario el desarrollo de tratamientos sistémicos mas eficaces. Durante años, las alternativas terapéuticas disponibles fueron limitadas, siendo sorafenib el principal tratamiento de referencia. Sin embargo, en las últimas décadas y, especialmente en los últimos 5 años, se ha presumido una importante evolución terapéutica decaída al desarrollo de nuevas estrategias, especialmente la inmunoterapia. La incorporación de ICIs y de terapias

combinadas ha permitido mejorar el control tumoral y aumentar la supervivencia de los pacientes (24). Aún así, la proporción de pacientes que responden correctamente al tratamiento con ICIs es relativamente pequeña, lo que refleja la escasez de terapias sistémicas efectivas para el HCC (8).

En este contexto, la asociación de inmunoterapia con agentes antiangiogénicos o con terapias locorregionales ha potenciado los resultados mediante la actuación simultánea sobre distintos mecanismos implicados en la progresión tumoral. Estos avances han permitido ampliar progresivamente el uso de la inmunoterapia hacia estadios más precoces de la enfermedad y han abierto nuevas posibilidades terapéuticas, tanto en el contexto adyuvante como neoadyuvante (22). No obstante, esta rápida evolución terapéutica también ha incrementado la complejidad del manejo clínico del HCC. La disponibilidad de múltiples combinaciones inmunoterapéuticas y terapias dirigidas ha generado nuevas incertidumbres sobre cuál es la secuencia óptima de tratamiento y qué pacientes podrían beneficiarse en mayor medida de cada estrategia terapéutica (22)

En comparación con las opciones terapéuticas hace una década, la inmunoterapia ha permitido mejorar no solo la supervivencia, sino también ampliar las posibilidades terapéuticas en paciente con enfermedad avanzada que anteriormente contaban con opciones muy limitadas (8,19)

6.2. PAPEL DE LAS TERAPIAS COMBINADAS Y DEL MICROAMBIENTE TUMORAL.

Uno de los hallazgos más relevantes observados en los estudios recientes sobre inmunoterapia en HCC es la superioridad clínica de las terapias combinadas frente a la monoterapia. Aunque los ICI han demostrado efectividad contra el tumor, los mayores beneficios en supervivencia y control tumoral se han obtenido mediante estrategias que combinan inmunoterapia con agentes antiangiogénicos o con otros inhibidores

inmunitarios. Este beneficio puede explicarse en parte por las características del microambiente tumoral. El HCC presenta un entorno altamente inmunosupresor, caracterizado por alteraciones en la infiltración de células inmunitarias, activación de mecanismos de evasión tumoral y producción de mediadores que limitan la actividad de los linfocitos T. Entre estos mecanismos destaca la angiogénesis mediada por VEGF, que además de favorecer el crecimiento tumoral contribuye a reducir la infiltración inmunitaria y potenciar fenómenos de inmunosupresión tumoral (14).

En este contexto, la combinación de inmunoterapia con agentes antiangiogénicos podría producir un efecto sinérgico mediante la activación de la respuesta inmunitaria y la modulación simultánea del microambiente tumoral (10,14). Este mecanismo podría justificar los resultados observado en el ensayo IMbrave150, donde dicha combinación mostró una mejora significativa de la supervivencia global y de la supervivencia libre de progresión frente a sorafenib (1,13). De forma similar ocurre con las combinaciones de distintos inhibidores de puntos de control inmunitario, que permiten actuar sobre diferentes fases de la activación inmunitaria. Mientras CTLA-4 participa principalmente en la regulación temprana de los linfocitos T, PD-L1 interviene en fases efectoras dentro del microambiente tumoral, por lo que el bloqueo simultáneo de ambas vías podría potenciar la respuesta inmunitaria antitumoral (8,12,17)

Además, algunos estudios sugieren que determinadas alteraciones moleculares del microambiente tumoral, como la activación de la respuesta a UPR, pueden asociarse a una menor infiltración celular y a un peor pronóstico en pacientes con HCC (6). Estos hallazgos refuerzan la importancia del microambiente tumoral en la progresión del tumor y en la respuesta a las estrategias inmunoterapéuticas.

Por otro lado, el mayor control tumoral observado con las terapias combinadas ha favorecido la expansión del uso de la inmunoterapia hacia estadios más precoces del tumor. Por ello, la combinación de inmunoterapia con terapias locorregionales como TACE podría contribuir a mantener respuestas mas duraderas y reducir la progresión tumoral en pacientes candidatos a trasplante hepático (11)

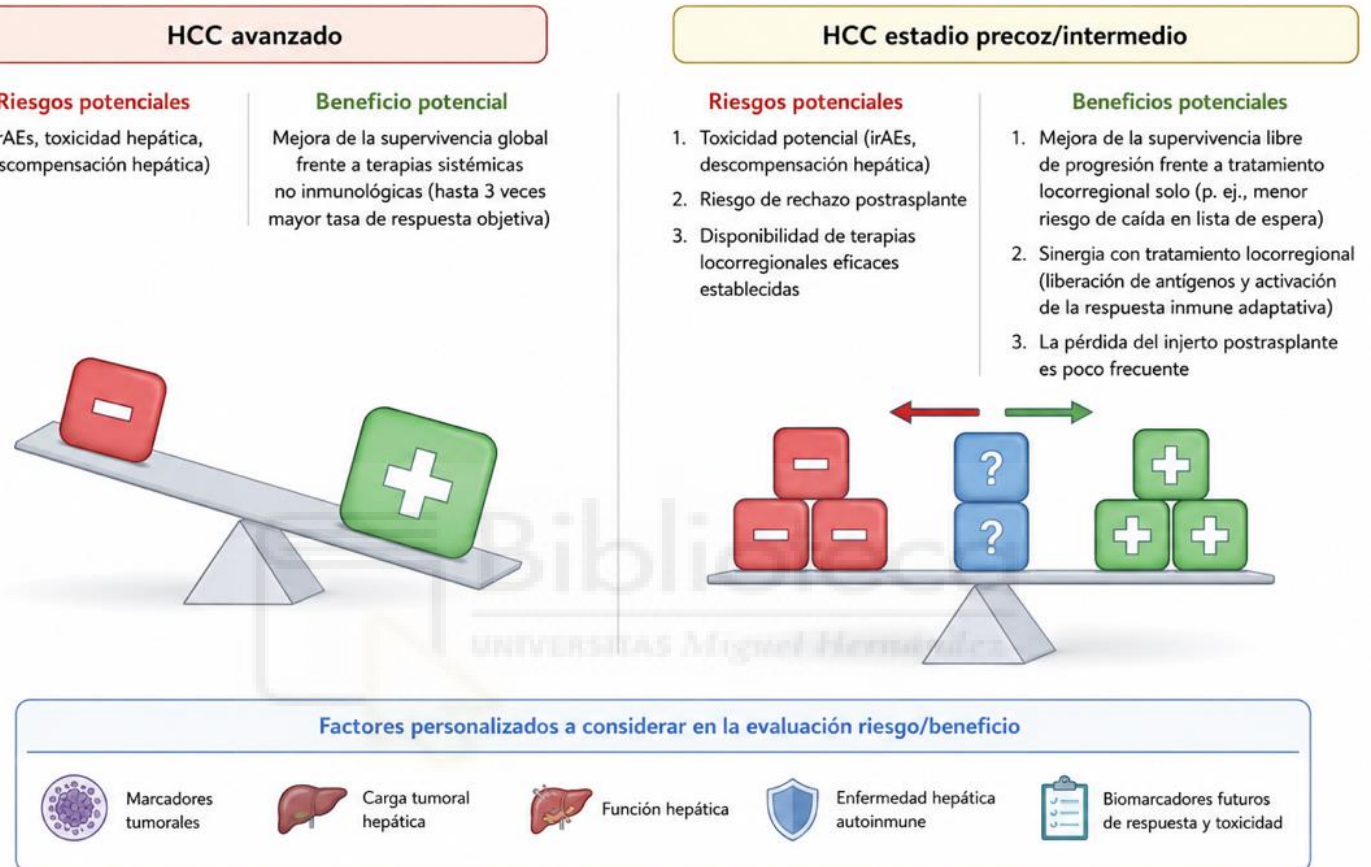
6.3. LIMITACIONES ACTUALES

A pesar de los avances obtenidos, la inmunoterapia continúa presentando importantes limitaciones en el tratamiento del HCC. Uno de los principales problemas es que no todos los pacientes responden de manera favorable al tratamiento. La heterogeneidad tumoral y la complejidad del microambiente inmunológico dificultan la identificación de aquellos pacientes que podrían beneficiarse en mayor medida de estas estrategias terapéuticas (8,15,22)

Además, los efectos adversos relacionados con la inmunoterapia (*immune-related adverse events*, irAEs) producidos por los ICIs como consecuencia de la activación inespecífica del sistema inmunitario, pueden afectar a múltiples órganos y, en algunos casos, requerir tratamiento inmunosupresor o la suspensión del tratamiento (10-20% de los pacientes). En pacientes con HCC este problema adquiere especial relevancia debido a la frecuente presencia de enfermedad hepática crónica y cirrosis, lo que incrementa el riesgo de descompensación hepática asociada a la inflamación. Entre las toxicidades mas relevantes destaca la hepatitis inmunomediada, considerada uno de los efectos adversos graves más frecuente de la inmunoterapia, la cual puede empeorar la función hepática y favorecer el desarrollo de hipertensión portal, ascitis o encefalopatía hepática (15,19). Asimismo, las terapias combinadas, aunque hayan demostrado una mayor eficacia clínica frente a la monoterapia, también se asocian a una mayor incidencia de toxicidad causada por una activación inmunitaria mas intensa (12,15). En el caso de algunos agentes antiangiogénicos, como

bevacizumab, presentan riesgos específicos como hemorragia gastrointestinal, proteinuria, toxicidad renal y alteraciones en la cicatrización (1,15,19).

Riesgos y beneficios de la inmunoterapia en el carcinoma hepatocelular



irAEs: eventos adversos relacionados con la inmunoterapia; LRT: terapia locorregional; LT: trasplante hepático; OS: supervivencia global; PFS: supervivencia libre de progresión.

Figura 6. Comparativa del uso de inmunoterapia en estadios precoces e intermedios vs avanzado.

Fuente: elaboración propia a partir de Li M, et al. *J Hepatol.* 2024. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.06.021 (19).

Actualmente, la mayoría de los ensayos clínicos incluyen principalmente pacientes con buena función hepática basal (Child-Pugh A), mientras que la evidencia disponible en pacientes con enfermedad hepática mas avanzada continúa siendo limitada (9). Del mismo modo, la ausencia de biomarcadores predictivos fiables tanto de respuesta terapéutica como de

toxicidad constituye una de las principales limitaciones actuales de la inmunoterapia (19,15).

7. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

La inmunoterapia ha supuesto uno de los avances terapéuticos más relevantes en el tratamiento del HCC en los últimos años. La incorporación de inhibidores de punto de control inmunitario y, especialmente, el desarrollo de terapias combinadas ha permitido mejorar el control tumoral y la supervivencia en pacientes con HCC avanzado, modificando de forma significativa el abordaje terapéutico de esta enfermedad gracias al desarrollo de estrategias más complejas y dirigidas (1,2,14). Sin embargo, continúan existiendo importantes limitaciones relacionadas con la heterogeneidad tumoral, la aparición de resistencias, la toxicidad inmunomediada, la ausencia de biomarcadores predictivos fiables y el desafío adicional que supone la frecuente presencia de cirrosis y disfunción hepática en pacientes con este tumor (14,15,22).

En relación con las proyecciones futuras, las principales líneas de investigación se centran en el desarrollo de estrategias más individualizadas. Una de las áreas de mayor interés es la combinación de inmunoterapias con terapias locorregionales por su posible aplicación en los estadios más tempranos y en pacientes candidatos a trasplante hepático. (22)

En el caso de las vacunas terapéuticas, las investigaciones más recientes se centran en el desarrollo de vacunas más específicas e inmunogénicas mediante el uso de péptidos y neoantígenos tumorales. Estas estrategias buscan identificar antígenos exclusivos de las células tumorales capaces de inducir respuestas inmunitarias más selectivas y eficaces. Los resultados preclínicos sugieren que los neoantígenos

podrían representar una estrategia prometedora para el desarrollo futuro de vacunas terapéuticas (8).

Por otro lado, la inmunoterapia neoadyuvante y adyuvante representa un campo emergente con gran potencial para modificar el navegue del HCC en estadios precoces. Los resultados iniciales son prometedores, pero todavía son necesarios estudios adicionales que definan el perfil óptimo de pacientes, la duración del tratamiento y la seguridad de estas estrategias (16,22).

Otras de las áreas de investigación más destacadas están basadas en el desarrollo de biomarcadores basados en secuenciación molecular, análisis de ADN libre circulante y estrategias de biopsia líquida. Estas tienen como finalidad la identificación de pacientes con más probabilidad de respuesta y menos toxicidad a la inmunoterapia. Además, algunas de las terapias celulares adoptivas, como las células CAR-T dirigidas frente a antígenos tumorales, y las vacunas terapéuticas basadas en neoantígenos también representan estrategias prometedoras que están actualmente en investigación (8,22,25)

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2020;382(20):1894-1905.
2. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, Chan SL, Kelley RK, Furuse J, et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2022;386(11):[999-1010](#).
3. 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):[2492-2502](#).

4. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, Cattani 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):940-952.
5. 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):1163-1173.
6. Wang Y, Zhu XF, Gu WJ, Zhang GH. Alterations of the microenvironment of hepatocellular carcinoma in different unfolded protein response activity states. *Discov Oncol*. 2025;16(1):393.
7. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):6.
8. Sangro B, Sarobe P, Hervás-Stubbs S, Melero I. Advances in immunotherapy for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(8):525-543.
9. Pinato DJ, Cortellini A, Sukumaran A, Cole T, Pai M, Habib N, et al. Immunotherapy in hepatocellular cancer patients with mild to severe liver dysfunction: adjunctive role of the Child-Pugh score. *Cancer Treat Rev*. 2020;91:102117.
10. Greten TF, Lai CW, Li G, Staveley-O'Carroll KF. Targeted and immune-based therapies for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2019;156(2):510-524.
11. Duffy AG, Ulahannan SV, 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):545-551.
12. 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.

13. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2022;76(4):862-873.
14. Rimassa L, Finn RS, Sangro B. Combination immunotherapy for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2023;78(2):417-434.
15. Hilmi M, Vienot A, Rousseau B, Neuzillet C, Imbert-Bismut F, Chouaib S, et al. Immune checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma: challenges and perspectives. *Hepatology.* 2019;69(5):[2258-2270](#).
16. Kaseb AO, Vence L, Blando J, Yadav SS, Ikoma N, Pestana RC, et al. Immunologic correlates of pathologic complete response to preoperative immunotherapy in hepatocellular carcinoma. *Cancer Immunol Res.* 2019;7(9):1390-1395.
17. 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](#).
18. Llovet JM, De Baere T, Kulik L, Haber PK, Greten TF, Meyer T, et al. Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(5):293-313..
19. Li M, Bhoori S, Mehta N, Mazzaferro V. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma: the next evolution in expanding access to liver transplantation. *J Hepatol.* 2024;81(4):743-755.
20. Yang F, Liu Y, Ren H, Zhou G, Yuan X, Shi X. ER-stress regulates macrophage polarization through pancreatic EIF-2alpha kinase. *Cell Immunol.* 2019;336:40-47.
21. Liu J, Fan L, Yu H, Zhang J, He Y, Feng D, et al. Endoplasmic reticulum stress causes liver cancer cells to release exosomal miR-23a-3p and up-regulate programmed death ligand 1 expression in macrophages. *Hepatology.* 2019;70(1):241-258.

22. Llovet JM, Pinyol R, Yarchoan M, Singal AG, Marron TU, Schwartz M, et al. Adjuvant and neoadjuvant immunotherapies in hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2024;21(4):294-311
23. Donne R, Lujambio A. The liver cancer immune microenvironment: therapeutic implications for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2023;77(5):1773-179
24. Krupa K, Fudalej M, Cencelewicz-Lesikow A, Badowska-Kozakiewicz A, Czerw A, Deptała A. Current treatment methods in hepatocellular carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2024;16(23):4059.
25. 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):1107-1119.

