



Gradu Amaierako Lana
Medikuntza Gradua

Tumore-mikroingurunearen eragina hepatokartzinoma (HCC)-ren patogenesisi eta tratamenduan

Egilea:

Naroa Aztiria Oiartzabal

Zuzendaria:

Igotz Delgado Balzategui

Laburpena

Hepatokartzinoma (HCC) gibelego minbizi primario ohikoena da eta bigarren minbizirik hilgarriena, 5 urtetara aurreikusten den biziraupena %18koa delarik. HCC duten pazienteen %85ak gaixotasun sendaezin bat dute diagnostikoaren unean eta honek estrategia terapeutikoa nabarmenki mugatzen du. HCCren garapen eta aurre hartzean parte-hartzen duten mekanismo molekularren azterketak ezagutza berri bat ireki dezake tratamendu-estrategia eraginkorragoak erabiltzeko orduan, hala nola, tumore-mikroingurua osatzen duten zelulak HCCren progresioan duten funtzioan eragiten. Tumore-mikroinguru immunoezabatzaileak zelula immunologikoen jarduera antitumoralaren inhibizioa sortzen du eta zelula immunologiko hauen elkarrekintzak minbizi-zelulen ihes-immunologikoa sustatzen du. Immunoterapiaren helburua minbizi-zelulen aurkako erantzuna ahalbideratu eta hauen suntsiketan parte hartzea izango litzateke. Azken urteotan kontrolgune immunologikoen inhibitzaileekin, monoterapiaren zein antiangiogenikoekin edota terapia lokoerregionalekin batera terapia konbinatuan, egin diren entsegu klinikoek HCC aurreratuaren tratamendurako aukera berriak proposatu dituzte. Era berean, bestelako immunoterapia jomugak aztertu dira ere, besteak beste zelula dendritikoen eta birus onkolitikoaren txertoak eta T zelulen bidezko adopziozko terapiak.

Hitz-gakoak: hepatokartzinoma, tumore-mikroingurua, immunoterapia, kontrolgune immunologikoen inhibitzaileak, adopziozko zelula transferentzia, terapia konbinatua

AURKIBIDEA

1. SARRERA.....	1
1.1. TUMORE-MIKROINGURUA ETA PROZESU BIOLOGIKOEN GARRANTZIA	4
1.2. IMMUNOTERAPIAREN FUNTZIOA MINBIZIAN.....	10
2. HELBURUAK.....	13
3. MATERIAL ETA METODOAK	13
3.1. BILAKETA BIBLIOGRAFIKOA.....	13
4. EMAITZAK	15
4.1. TUMORE-MIKROINGURUA JOMUGA TERAPEUTIKO GISA	15
4.1.1. Immunoterapia tratamenduen erantzuna ebaluatzeko irizpideak	16
4.1.2. Kontrolgune immunologikoen inhibitzaileak	17
4.1.2.1. Nivolumab (anti-PD-1)	17
4.1.2.2. Nivolumab (anti-PD-1) gehi Ipilimumab (anti-CTLA-4).....	19
4.1.2.3. Pembrolizumab (anti-PD-1)	20
4.1.2.4. Atezolizumab (anti-PD-L1) gehi Bevacizumab (anti-VEGF).....	22
4.1.2.5. Tremelimumab (anti-CTLA-4).....	24
4.1.2.6. Avelumab (anti-PD-L1)	24
4.1.3. Txertoak.....	28
4.1.3.1. Zelula dendritikoen txertoa	28
4.1.3.2. Birus onkolitikoaren immunoterapia	29
4.1.4. <i>Adoptive cell transfer</i>	31
4.1.4.1. Zitokinek eragindako zelula hiltzaileak (CIK zelulak)	31
4.1.4.2. Antigeno kimerikoaren hartzailea adierazten duten T zelulak (CAR-T)	33
4.1.4.2.1. Glypican-3 (GPC3)	33
4.1.4.2.2. Alfa-fetoproteina (AFP) peptidoa.....	34
5. EZTABAIDA	38
6. ONDORIOAK ETA ETORKIZUNERAKO BIDEA.....	44
7. BIBLIOGRAFIA	45
8. ERANSKINAK	51

1. SARRERA

Gibeleko eta behazun-bide intrahepatikoetako minbizia mundu osoan diagnostikatzen den seigarren minbizi ohikoena da, 905.677 kasu berri izan zirelarik 2020an [1]. Gibeleko minbizi primarioa, minbiziarekin lotutako laugarren heriotza-kausa nagusia da mundu osoan, 830.180 heriotza baino gehiago eragin baitzituen 2020an. Honez gain, areako minbiziaren ondoren bigarren minbizirik hilgarriena da, 5 urtetara aurreikusten den biziraupena %18koa delarik [1]. Gibeleko minbizi primarioaren intzidentzia eta heriotza-tasa handitzen ari dira, bai Ipar eta Hego Ameriketan eta bai Erdialdeko Europan, azken hamarkadan gainpisuaren eta II. motako diabetesaren intzidentzia handitzearekin lotuta dagoelarik [2].

Hepatokartzinoma (HCC) gibeleko minbizi primario ohikoena da, gibeleko minbizi primarioen %80 baino gehiago izanik [1,2,3]. HCC-a gibeleko hantura kronikoarekin estuki erlazionatzen da eta arrisku faktore nagusien artean B eta C hepatitis birusagatiko infekzioak, gibeleko zirrosia, alkohol kontsumoa, ingurugiroko toxinak, gibel gantzatsu ez-alkoholkoa, diabetes mellitus-a, obesitatea, tabakoa eta gaixotasun genetikoak ditugu, besteak beste [4]. HCC gisa diagnostikaturiko minbizien %85 inguru B hepatitis birusak, C hepatitis birusak edo esteatosi ez-alkoholikoak eragindako hepatitis kroniko baten ondorioz garatzen dira [5].

Alfa-fetoproteina (AFP) HCCn gehien erabili den markatzaile tumoral da, honen kontzentrazio serikoa handia izan daiteke HCC duten pazienteetan. Baina, AFP mailak ez dira ondo erlazionatzen HCCren ezaugarri kliniko, tumorearen tamaina edota inbasio baskularrarekin [6]. Gainera, tumore guztiek ez dute AFP jariatzen eta kontzentrazio serikoak normalak izan ohi dira tamaina txikiko HCCren %40an [6]. HCCren diagnostikoan egin diren azken ikerketetan, AFPk %60ko sentikortasuna erakutsi du eta %80ko espezifikotasuna; AFP maila altuagoak espezifikoagoak dira, baina ez hain sentikorak. Adibide gisa, orokorrean AFP > 400 ng/ml maila serikoak (balio normala 10-20 ng/ml artean dago) arrisku handiko paziente batengan HCC diagnostiko bezala onartu dira, kasu hauetan espezifikotasuna %95ekoa izanik. Dena den, egun, AFP maila serikoak beste froga eta irudi diagnostikoekin batera izan

daitezke soilik eraginkorrek HCCren susmo diagnostikoa duten pazienteen maneia zehazteko [6].

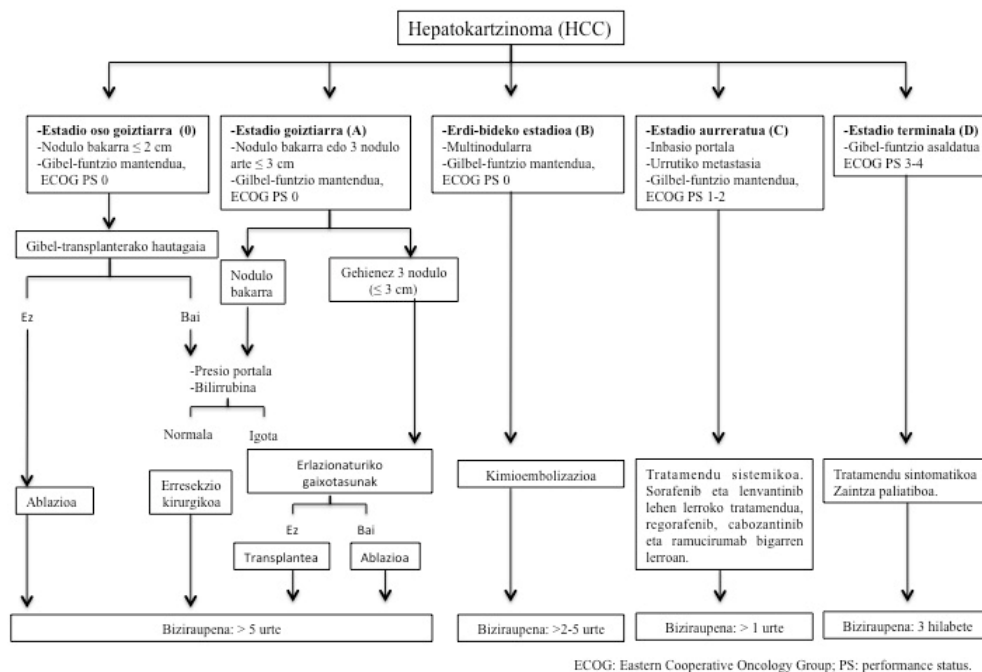
HCC garatzeko arrisku handia duten pazienteentzat, diagnostikoa kontraste dinamikoekin ordenagailu bidezko tomografia bidez (OTA) edota gibelesko lesioak ebaluatzeko erresonantzia magnetiko bidezko irudien bidez (RMN) egin daiteke. Oro har, irizpide erradiologiko bateratuak erabiltzen dira: > 2 cm-ko lesio fokala izatea, fase arterialean lesioa hiperbaskularra eta heterogeneoa izatea eta jarraian fase portalean lesioak kontrastea azkar galtzea iso- edo hipobaskularra bihurtuz [7]. Dena den, hepatopatia kronikorik gabeko pazienteetan biopsia bidezko irizpide zitologiko eta histologikoak izango dira HCCren diagnostikoaren baitapena burutzeko bidea [7].

Era berean, zirrosia duten pazienteek eta B hepatitis gaixotasun kronikoa duten pazienteek jarraipen estuagoa behar dute HCC garatzeko arrisku altuagoa baitute, jarraipen ekografikoa burutzen zaielarik 6 hilabetero eta AFP maila serikoa aztertu daiteke. Aldiz, zirrosirik gabeko hepatopatia kronikoa edo sintomarik gabeko HBsAg eramaileetan berdina egingo da urtero [8].

HCC diagnostikaturiko pazienteetan, funtzio hepatikoak berebiziko garrantzia du aukera terapeutikoak aintzat hartzerako garaian, Child-Turcotte-Pugh sailkapenak zirrosiaren larritasuna ezartzen duelarik. Sailkapen honetan aszitis maila, bilirrubina eta albumina kontzentrazio serikoak, protronbina denbora eta entzefalopatia maila dira neurtzen diren parametroak. Hauen arabera gaixotasun konpentsatua (Child-Turcotte-Pugh A taldea), funtzionalki konpromezu esanguratsua duen taldea (Child-Turcotte-Pugh B taldea) eta, azkenik, gaixotasun deskompentsatua (Child-Turcotte-Pugh C taldean) izango genituzke, azken honetan jarrera terapeutikoa oso mugatua izango litzatekeelarik. Talde hauek pazientearen 1-2 urtetarako biziraupenarekin korrelazioan jartzen dira: lehenengoak %100-%85; bigarrenak %80-%60; eta, azkenak, %45-%35 artean.

HCC duten pazienteen pronostikoa ebaluatzeko erreferentziazko estadifikazio-sistema "Barcelona Clinic Liver Cancer" (BCLC) izeneko sailkapena da. Tratamendu-aukerak zehazten laguntzeko erabiltzen da hurrengo alderdiak kontuan

hartuta: tumorearen estadia, funtzio hepaticoa, pazientearen egoera orokorra (ECOG eskala bidez) eta tratamenduaren eraginkortasuna [9]. Bost estadio desberdinetan sailkatzen da eta honen arabera pazienteak onar ditzakeen lehen lerroko tratamenduak desberdinak izango dira [7].



ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PS: performance status.

1. Irudia. BCLC sailkapena. BCLC sistemak HCC-ren pronostikoa ezartzen du, lehen lerroko tratamenduaren gomendioari lotuta dauden bost estadioen arabera. *Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet 2018. Illustration used with the permission of Elsevier Inc. Euskaratua.*

Tratamendu sendagarri bakarrak fase goiztiarrean diagnostikatutako HCC-an dira erabilgarriak, BCLC 0 eta A estadioetan hain zuzen ere. Estadio oso goiztiarretan (BCLC 0) gibel-transplantea baloratu beharko da tratamendu sendagarri gisara, pazienteak transplanterako hautagaia izanez gero gibeledako presio portala eta bilirrubina maila kontuan izan beharko dugu gaixotasun konkomitanteekin batera. Honez gain, gibel-transplantea burutzeko pazienteak Milan-en irizpideak bete beharko ditu, bi baldintza hauetako bat, alegia: < 5 cm den lesio bakarra edota < 3 cm dituzten 3 lesio gehienez, inbasio baskularrik gabe. Beraz, gibel-transplanterako hautagaiak ez diren pazienteak erradiofrekuentzia bidezko ablazioa (RFA) edota ablazio termiko bidez tratatzen dira. Estadio goiztiarretan (BCLC A) nodulo bakarra den kasuetan, erresektzio kirurgikoa, gibel-transplantea edota ablazioaren artean erabakitzen da. < 3 cm-ko 3 nodulo diren kasuetan, berriz, gibel-transplantea edota ablazioa baloratuko da. BCLC B eta C estadioetako HCC irresekarria

diagnostikatu zaien pazienteen %70 baino gehiagotan, tratamenduak aringarriak baino ezin dira izan. Erdi-bideko estadioan (BCLC B) tratamendua kimioenbolizazio transarteriala (TACE) da. Estadio aurreratuak (BCLC C) direnean pazienteak inbasio portala, gongoil-metastasia edota urrutiko metastasia dute eta kasu hauetan tratamendu sistemikora jo behar dugu. Azkenik, estadio terminaleko (BCLC D) pazienteak tratamendu sintomatikoa eta zaintza paliatiboak jasoko dituzte [7].

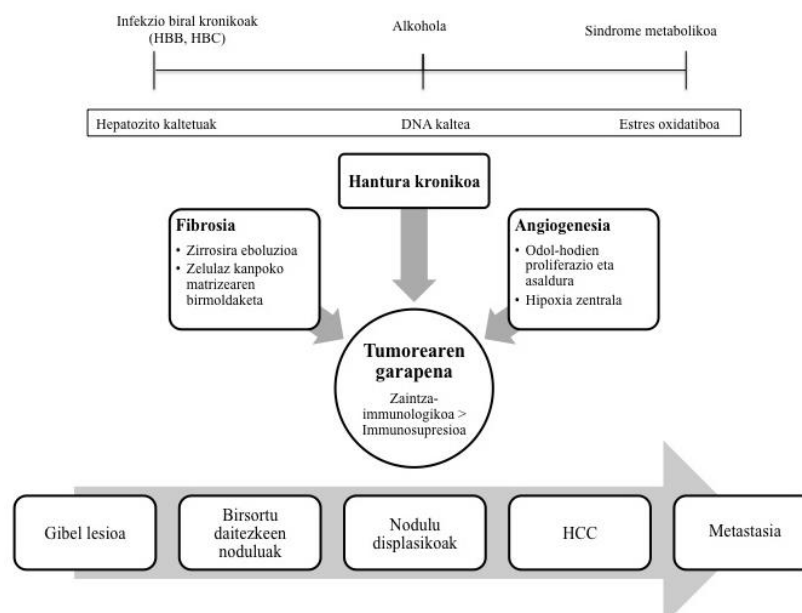
1.1. TUMORE-MIKROINGURUA ETA PROZESU BIOLOGIKOEN GARRANTZIA

Gibeleko zirrosia gibelaren parenkimari eragiten dioten prozesu kroniko eta zabal askoren azken emaitza da. Faktore etiologiko ugari daude, aurrez aipatu ditugun hepatopatia alkoholikoa, hepatitis B eta C birusak, aflatoxinei esposizioa eta gaixotasun metabolikoak, besteak beste. HCCren garapena eta progresioa estuki erlazionatzen dira gibelarekiko eraso kronikoak oxigeno-espezie erreaktiboen (ROS), DNA zelularraren kaltearen eta kaltetutako hepatozitoen nekrosiaren bidez sortzen duen kalte hepatikoarekin [10].

Gibelak lesio kronikoen aurrean konponketa patologiko zikloak kronikoki mantentzen dituzte, azkenean fibrosian eta gibelaren parenkimaren eraldaketa nodular hedatuan bukatzen dutenak. Prozesu horrek zelula estromalek zenbait faktore proangiogeniko jariatzea dakar, bereziki matrize-metaloproteinasak (MMP), plaketetatik eratorritako hazkuntza-faktoreak (PDGF), hazkuntza-faktore eraldatzailea (TGF- β 1), fibroblastoen hazkuntza-faktorea (FGF) eta hazkunde endotelialeko faktore baskularra (VEGF). Gainera, prozesu fibrogenikoan zelulaz kanpoko matrizeak eta alterazio anatomikoek odol-fluxuarekiko erresistentzia eragiten dute, oxigenoaren metabolismoa murriztuz eta hipoxia erraztuz [10, 11].

Gibelak Ito zelulak eta makrofagoak aktibatzen ditu, hauek ere zelulaz kanpoko matrizearen osagaiak eta hazkuntza-faktoreak sortzen dituzte, zelula endotelialen migrazioa, neoangiogenesisia eta fibrosia sustatzen dituztelarik. Prozesu horrek, hantura eta DNAREN kalte oxidatiboaren testuinguruan, gibeleko zelula-ama edo hepatozito preneoplasikoetan mutazio eta aberrazio epigenetikoak metatzen

laguntzen du, nodulu displasikoen garapena eta horiek hepatokartzinomara eraldatzea ekarriko dutelarik [10, 11].



2. Irudia. HCCn garapena eta progresioa sustatzen duten faktoreak. Tumorearen aurrerapena ezaugarritzen du tumore-mikroinguru immunoezabatzaileak. *Santhakumar, C., Gane, E.J., Liu, K. et al. Current perspectives on the tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma. Hepatol Int. 2020; 14: 947–957.*

HCC elkarren artean eta inguruko ehunarekin elkarrengaitzen duten hainbat zelulaz osatuta dago, tumore-mikroingurune baten barruan elkarrekintza konplexuko sare bat sortzen da.

Minbizian tumore-estromaren osaera aldatu egiten da. Alde batetik, HCCn zelulaz kanpoko matrizearen zurruntasuna deskribatu da eta honek gibel-egituraren asaldura sortzen du fibrosia areagotuz. Zurruntasun hau dela eta zelula-ama hematopoietikoen eta fibroblasto portalen aktibazioa gertatzen da. Kolageno-zuntzak ere orientatuago daude minbiziaren testuinguruan eta badirudi honek angiogenesisia eta tumorearen inbasioa errazten dituela. Bestalde, matrize metaloproteinasa (MMP) bezalako entzimen birmoldaketak ere gertatzen dira eta mintz basalaren inbasioarekin erlazionatzen dira [10].

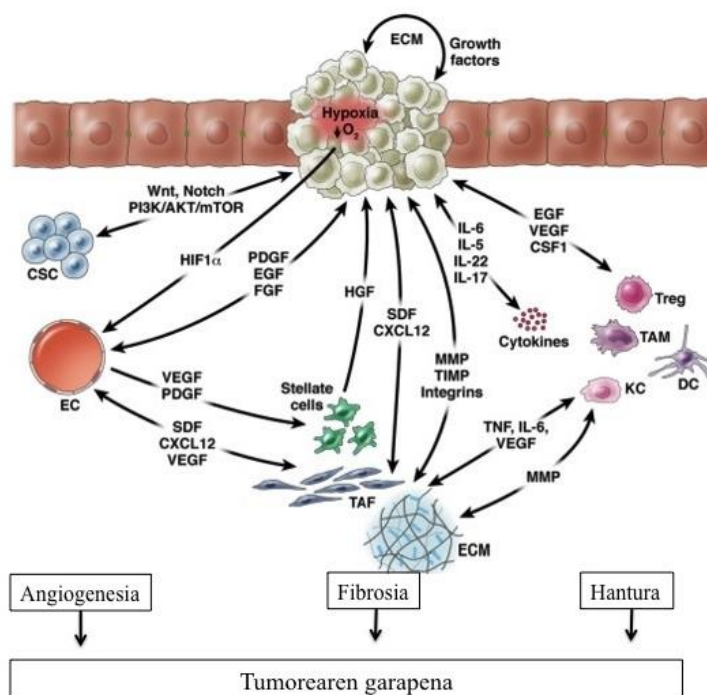
Tumoreari loturiko fibroblastoak (TAF) ehun konektiboko zuntz-matrizea osatzen duten zelulak dira. TAFen menpe dauden zenbait mekanismok gibleko tumore-hazkundera babesten dute. Alde batetik, TAFak MMP-2, MMP-3 eta MMP-9 jariatzen dituzte, zelulaz kanpoko matrizearen birmoldaketa eraginez eta zelulaz

kanpoko matrizearen hesia gainditu eta tumore primarioaren ihesa ahalbidetuz. Bestalde, erantzun immunea modulatu dute, monozitoak eta makrofagoak lesioaren lekuan infiltratuz, monozitoen proteina kimiotaktikoa (MCP-1) eta interleukina-1 (IL-1) bezalako zitokina eta kimiokinen jariaketaren bidez. Zelula estromaletatik eratorritako 1. faktorea (SDF-1) jariatzean, TAFek zelula-ama endotelialak biltzen dituzte tumorearen lekuan eta angiogenesisia sustatzen dute [7]. Fibroblasto aktibatuen jariakinak diren prostaglandina (PGE2) eta indolamina 2-3-dioxigenasa (IDO)-k Natural Killer (NK) zelulen aktibazioa inhibitzen dutela adierazi da, era honetan tumorearen progresiorako baldintza onuragarriak sortuz [10,11].

Makrofagoak antigenoak aurkezteko gaitasuna duten leukozitoak dira, eta hauek ere aktiboki parte hartzen dute ehunak birmoldatzen, fagozitosian eta substantzia arrotzak edo zelula-detrituak deuseztatzen. Tumoreari loturiko makrofagoek (TAM) immunitate antitumoralak inhibitzeaz gain tumore progresioa sustatzen duten kimiokinen jariatzean, hala nola CCL17, CCL18 eta CCL22. Hauek T zelula erregulatzaileak (Treg) tumore-ehunera erakartzen dituzte, era honetan T CD8⁺ zelula zitotoxikoen (CTL) aktibazioa eragotziz. Mieloide eratorria duten zelula ezabatzaileen (MDSC) eta TAMen arteko elkarrekintzaren ondorioz, IL-6 eta IL-12-ren jariapena murriztu eta IL-10-ren jariapena areagotzen da, CTLen inhibitzaile indartsua izanik eta NK zelulen zitotoxikotasuna gutxituz [10, 11, 12].

Kupffer zelulak gibelean espezializatutako makrofagoak dira, gibelera iristen diren mehatxuei aurre egin eta zitokina immunogutxitzaileak sortzen dituzte, hala nola, IL-10 eta prostaglandinak (PGE2). IL-10ak Treg-en FoxP3⁺ aktiba dezakete emaitza gisa Treg ugartzea eraginez, erantzun immunea negatiboki erregulatuz. IL-10-ak ere zelula dendritiko (DC) eta makrofagoen antigeno aurkezpena oztokatzen du T CD4⁺ zelulak aktibazioa inhibituz [10]. Tumoreari loturiko neutrofiloak (TAN) ere tumorearen aurkako immunitatea ezabatzen dute, izan ere, TANak CTLen apoptosis eragiten dute oxido nitrikoa (NO) sortuz eta, horretarako, nekrosi tumoralaren faktorea den TNF- α bitartekaritza lanarekin bat eginez. TANak TAM eta Treg zelulen infiltrazio intratumoralak bideratzen dute CCL2 eta CCL17 jariapenaren

bitartez, HCCren neobaskularizazioa, tamainaren handitzea eta metastasia estimulatzen dituztelarik [10].



3. Irudia. HCC tumore-mikroinguruaren osagai zelularrek eta mekanismo-molekularrek tumorearen hazkuntza eta aurrerapenean eragina dute. Elkarrekintza gertatzen da estroma-zelular, hantura-zelula eta minbizi-zelulen artean, eta honek tumorearen garapena ahalbidetzen duen tumore-mikroingurua sortzen du. *Hernandez-Gea V, Toffanin S, Friedman SL, Llovet JM. Role of the microenvironment in the pathogenesis and treatment of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2013;144(3):512-27.*

Gibela immunitatearekiko tolerantzia den organoa da, erantzun immunologikoak aktiba ditzake kanpoko patogenoen erasoan eta tumoreen aurka [8]. T CD4⁺ zelulak DCetan II. klaseko histokonpatibilitate konplexuko molekuletan (MHC) antigenoak antzemanaz eta faktore koestimulatuak antzemanaz aktibatzen dira. DCen funtzio nagusia antigenoak prozesatu eta MHC molekuletan T zelulei aurkeztea izango litzateke. DCak zitokinak sortzen dituzte moldaerazko immunitate erantzunaz arduratzeko, hala nola, IL-12 eta γ interferoia (IFN- γ). Beraz, aktibatu ondoren, II. klaseko MHC adierazpena eta CD80 eta CD86 faktore koestimulatuak indutzen dituzte, gongoil linfatiko erregionaletara migratu eta T zelulekin elkarrekiten dute, hauek aktibatuz [13]. T CD4⁺ zelulen desberdintzapena antigenoak aurkezten duten zelulen (APC) eta T CD4⁺ zelulen zitokinen profilararen arabera da. Alde batetik, IL-12 eta IFN- γ presentzian, T CD4⁺ Th1 zeluletan bereizten dira, T CD8⁺ zelulak eta makrofagoak aktibatzen eramanen duena. Bestalde, IL-4ren presentzian, T CD4⁺

zelulek bereizketa eragiten duena Th2 zeluletara. Th2 zelulek IL-4, IL-5 eta IL-13 zitokinak sortzen dituzte eta erantzun immunitario humorala hobetzen dute. Jakinarazi da HCCaren ehunetan Th1 zitokinen adierazpenaren areagotzea pazientearen biziraupen luzeagoarekin lotzen dela, eta Th2 zitokinen adierazpena, berriz, inbasio baskularrarekin eta minbiziaren errezidiba metastasikoarekin [13].

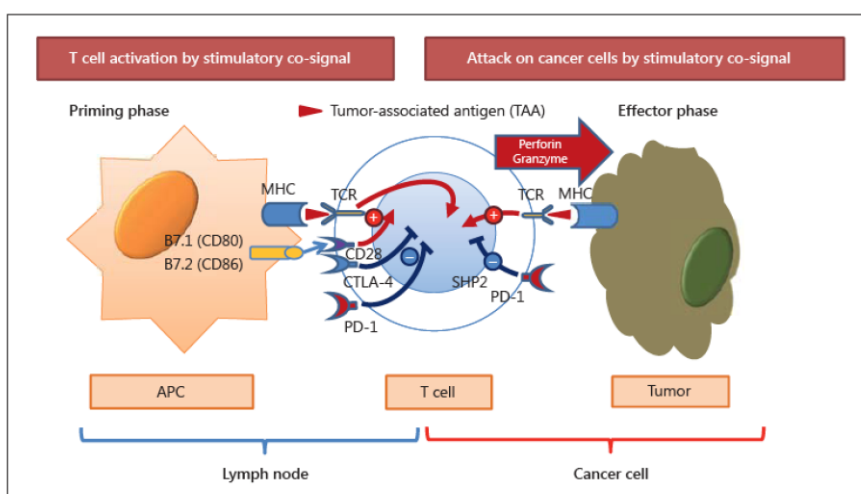
CD8⁺ T linfozito zitotoxikoak (CTL) HCCaren immunitate antitumoralen osagai garrantzitsuak dira eta aldeko pronostikoa dute. CTLeak tumoreen aurka T zelula hartzaileak (TCR) bideraturiko antigenoaren menpeko zitotoxikotasuna aurkezten dute eta gai dira zuzenean heriotza zelularra eragiteko, mintzari lotutako FAS ligandoaren bidez, eta tumorearen progresioa inhibitzeko IFN- γ jariakinaren bidez [14].

Hala ere, Treg-ak CD4⁺/CD25⁺/FoxP3⁺ T zelula immunoezabatzaileak dira; erantzun immunea inhibitzen dute zelula-zelula kontaktuaren bidez edo zeharka IL-10, IL-4 eta TFG- β bitartekarien jariapena sustatuz, autotolerantzia eraginez. Zelula horien helburua seinale koaktibatzaileen eta seinale koinhibitzaileen arteko oreka lortzea izango da.

T-reg-ek antigenoen aurkezpena asaldatzen dute DCetan CD80 eta CD86 adierazpena erregulatuz. Halaber, CTLen ahalmen zitotoxikoa zuzenean oztopa dezakete, alde batetik, zitokina ezabatzaileak ekoiztuz; TGF- β eta IL-10, eta, bestetik, IL-2ren efektua lehiatuz eta antagonizatuz. Izan ere, zelula hauek IL-2 (CD25) hartzailearen α azpiunitatea ere badute eta CD25ekin lotzean IL-2ren jariapena murrizten dute mikroingurunean. IL-2 funtsezkoa denez CTL desberdintzapan eta ugaritzean, IL-2 murrizteak inguru immunoezabatzaile bat eragiten du [13]. Treg-ek ere zuzenean lisatu ditzakete antigenoak aurkezten dituzten zelulak, granzimen bideraturiko zitolisiaren bidez, eta modu erabakigarrian adieraziz seinale inhibitzaileen molekulak [14]. Guzti honengatik, Treg-en metatzea HCCren progresioarekin eta biziraupen orokor txikiarekin lotuta dago.

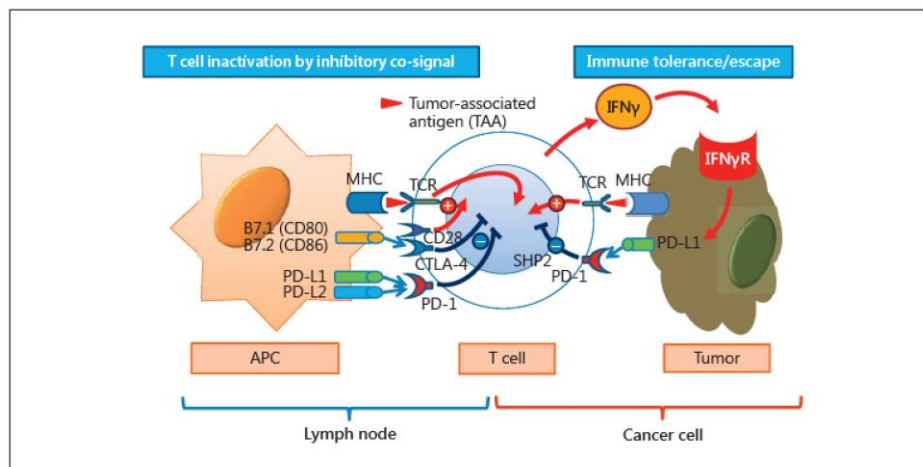
Era honetan, erabateko erantzun immune bat sortzeko ez da nahikoa izango T zelulen eta APC arteko elkarrekintza, erantzuna erregulatzen duten molekula koaktibatzaileak eta koinhibitzaileak beharrezkotzat jotzen dira ere. Alde batetik,

seinale koaktibatzaileak garrantzitsuak izango dira erantzun immunea sortzeko. Horretarako T zelulen gainazalean topatzen dugun CD28 APCen gainazalean dauden CD80 (B7.1 bezala ere ezagutzen dena) eta CD86-rekin (B7.2) elkartzen dira eta T zelulak anergia egoeran egotea ekiditen dute. Molekula koinhibitzaile ezberdinek prozesu honen etapa ezberdinetan jarduten dute, T zelulen ekintza inhibituz eta erantzun immunea ezabatuz. Horregatik, ezinbesteko eginkizuna dute autoimmunitatearen prebentzioan eta autotolerantziaren garapenean.



4. Irudia. T zelulek bideraturiko erantzun immunologikoa minbiziaren aurrean. Kudo M. *Immune Checkpoint Inhibition in Hepatocellular Carcinoma: Basics and Ongoing Clinical Trials*. *Oncology*. 2017;92(1):50-62

Minbizi-zelulek immunitate-erantzunetik ihes egiteko gaitasuna dute koestimulazio/koinhibizio-prozesuetan eraginez, batez ere T zelulen inhibizio-bideak aktibatuz. T linfzitoen gaineko inhibizioa eragiten duten molekulen gehiegizko adierazpenaren bidez gertatzen da hau: T linfzito zitotoxikoen antigeno 4 (CTLA-4), programatutako heriotza zelularren 1 (PD-1), linfzitoak aktibatzeke genearen proteina 3 (LAG-3) eta muzina-domeinua duen molekula 3 (Tim-3) [4]. Badira ere ihes-immunologikoa sustatzen duten beste mekanismo batzuk, hala nola, T zeluletako erantzunaren bide aktibatzaileak inhibitzea, zelula horietan eragiten duten molekulen jarduera edo adierazpena modulatu edota berezko zelula hiltzaileak diren NK zelulen jarduera inhibituz [10, 14].



5. **Irudia.** T zelulen inaktibazioa eta minbiziaren ihes-immunologikoa kontrolgune immunitarioei esker; CTLA-4, PD-A eta PD-L1. Kudo M. *Immune Checkpoint Inhibition in Hepatocellular Carcinoma: Basics and Ongoing Clinical Trials.* *Oncology.* 2017;92(1):50-62.

Era berean, zenbait mekanismo immunoezabatzailek immunitatearen gaineko tolerantzia bultzatzen dute: zelula immunogutxitzzaileen populazioen metaketa intratumoralak, antigenoaren aurkezpen akastunak eta hartzailea inhibitzen duten bide anitzen aktibazioak, besteak beste. Honek guztiak ere HCCren progresioa sustatzen du [10].

1.2. IMMUNOTERAPIAREN FUNTZIOA MINBIZIAN

Immunoterapia, funtsean, immunitate-sistemaren zati, ekintza edo osagai jakin batzuk immunitate-sistemaren aktibaziorako erabiltzean datza, honek tumorea edo beste gaixotasun batzuk ezabatuko dituen erantzun immunologikoa sortzea ahalbideratuko duen. Immunoterapia immunoglobinak, txertoak edota zelula immunologikoak barne hartzen dituen edozein tratamendu izango litzateke. Minbiziaren tratamenduan, CTLak tumore-zelulen aurkako eraso immunologikorik boteretsuena dira, nahiz eta zelula hiltzaile naturalak diren NK zelulak ere kartzinogenesiaren aurkako defentsaren lehen lerroa osatzen duten. Hauek defentsa immunologikoaren eta tolerantziaren arteko orekari eusteko ezinbesteko osagaiak dira [14,15].

Antigorputz monoklonalak (mAb) erabiltzen dira, antigeno konkretu batentzako laborategietan diseinatutako molekula proteiko espezifikoak, hain zuzen ere. Antigorputz monoklonalek tumore-zelula baten heriotza eragiteko mekanismo ugari daude: tumorearen antigenoak dianatzat hartuta, tumorea inguratzen duen tumore-mikroingurua eta estroma izanik jomuga, osagai baskularrean eraginez edo tumorearen aurkako erantzun immunea sustatuz (fagozitosia edo T zelulen aktibazioa) [15].

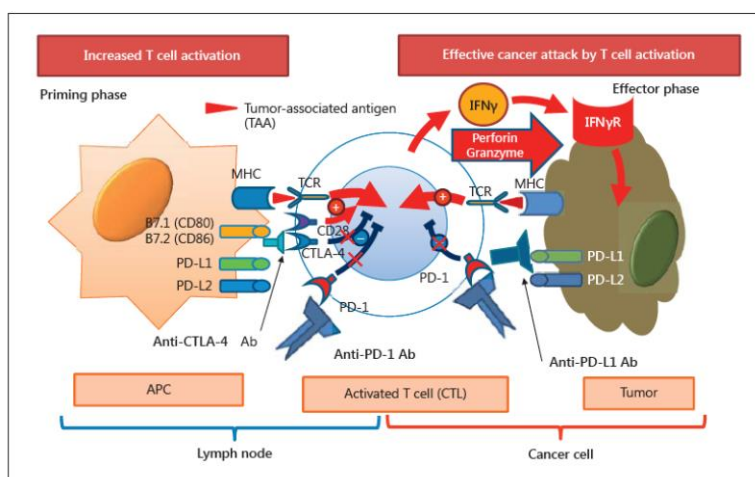
Kontrolgune immunologikoak (*checkpoint* immunologikoak deritzaienak) mintz molekula elkartuen azpimota espezifiko bat dira, minbizian gertatzen den ihes-immunologikoaren oinarrizko erregulatzailer gisa jarduten dutenak. Kontrolgune immunologiko hauen zeregin nagusia ehunak kalteetatik babestea da, kanpoko patogenoei eta autoantigenoekiko tolerantziari erantzunez, zelulen suntsiketa autoimmunea saihesten dute. Baina era berean, proteina horiek T zelulek minbizi-zelulak ezagutzea eta desagerraraztea saihesten dute [15].

CTLA-4 (edo CD152) Treg zelulen gainazaleran adierazten den mintz arteko proteina da eta T zelulen erantzun immunea erregulazteaz arduratzen da. CTLA-4k lehiakortasunez inhibitzen du antigeno aurkezleak diren zelulen (APC) CD80/86 (B7-1 eta B7-2) eta CD-28 koestimulatzailer hartzailearen arteko lotura, elkarrekintza horrek erantzun immunearen aktibazioaren inhibizioa suposatzen duelarik. T zelulen hartzaileen (TCR) eta IL-12 eta IFN- γ zitokinen aktibazioaren baitan daude erregulatuta. CTLA-4 eta CD80 elkartzeak T zelulen aktibazioaren erregulazio negatiboa dakar T CD4⁺ eta CD8⁺ zelulen aktibazioa oztopatuz bi mekanismoren bidez: alde batetik, zelula barneko mekanismoa, eta bestetik, TFG- β hazkunde-faktorearen jariakina eta indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO) indukzioaren bitartez [16].

PD-1 ere T zelulek bideratzen duten erantzun immunologikoaren erregulatzailer negatiboa da. T zelula, B zelula eta NK zeluletan aurkeztuak diren mintz arteko proteinak dira eta T linfozito hauen funtzioa inhibitzen dute minbizi-zelulen aurkako erantzun immunea bertan behera geldituz. Fisiologikoki kalte tisularra ekiditeko ehun periferikoetan gertatzen den T linfozitoen gehiegizko aktibazioaren erantzun gisa ulertzen da. PD-L1 ligandoa APCtan, T eta B linfozitoetan, makrofago, DC eta

tumore-zeluletan adierazten da. PD-L1 ligandoa PD-1-ari lotzen zaio, zelula tumoralen apoptosia inhibitzen du, T zelula eraginkor periferikoen agortzea eta T zelula eraginkorrak Treg zelula bihurtzea sustatzen du. Era honetan, minbizi-zelulen kontrol immunologikoarenganako ihes-immunologikoa ahalbideratuz. Minbizi mota batzuetako tumore-zeluletan PD-L1 gainadierazpena dagoela frogatu da [15].

Kontrolgune immunologikoen immunoterapia inhibitzailea antigorputz monoklonalen erabileran oinarritzen den terapia bideratua da eta nagusiki CTLA-4, PD-1 eta PD-L1 ligandoa T zelula eta immunitate-sistemako beste zelula batzuen gainazalean dauden hartzaile inhibitzaileak selektiboki blokeatzean datza, ondorioz, minbizi-zelulen aurkako erantzuna ahalbideratuz eta hauen suntsiketan parte hartuz [4, 15].



6. Irudia. Kontrolgune immunologikoen inhibitzaileak diren anti-PD-1, anti-CTLA-4 antigorputz monoklonalen eraginez aktibatutako T zelula CD8⁺ zitotoxikoen erantzuna minbiziaren aurrean. *Kudo M. Immune Checkpoint Inhibition in Hepatocellular Carcinoma: Basics and Ongoing Clinical Trials. Oncology. 2017;92(1):50-62.*

2. HELBURUAK

Azken urteotan, HCC-aren diagnostikoan eta tratamenduan aurrerapen esanguratsuak egin diren arren, pronostikoa ez da guztiz esperantzagarria oraindik. Hori kontuan izanik, lan honen helburuak hurrengo hauek dira:

1. Tumore-mikroinguruak HCCren progresioaren aurrean izan dezakeen iragarpen eta pronostikorako garrantzia eta honek immunoterapiarekiko erantzunean izan dezakeen parte-hartzea aztertzea.
2. HCC aurreratuan immunoterapiaren eraginkortasuna frogatzea lehen aukerako edota bigarren aukerako tratamendu gisa, gaur egun abian dauden entsegu klinikoak aurkeztuz eta hauen emaitzak konparatuz. Egun HCCn onartutako edo garatzen ari diren immunoterapien inguruan eguneratzea eta HCCren diana terapeutikoen ikerketen berri ematea.

3. MATERIAL ETA METODOAK

3.1. BILAKETA BIBLIOGRAFIKOA

Berrikuspen bibliografiko hau burutzeko bi motatako bilaketa bibliografiko egin ziren UpToDate, Pubmed eta Google Scholar datu baseak erabiliz. Artikulu zientifikoen lehenengo bilaketa HCC tumore-mikroinguruaren ikuspegi orokorra ulertze eta ikertze aldera eta hau osatzen duten osagai zelularren funtzioa eta elkarrekintzak berrikuste aldera egin zen. MESH terminologia hiztegiko hitz-gakoen konbinazio bidez "tumor microenvironment" [Title] "hepatocellular carcinoma" 102 emaitza lortu dira eta izenburu bidez aztertu ondoren 5 artikulu hautatu dira. Era berean, "tumor immune microenvironment" "hepatocellular carcinoma" bilaketa burutu zen eta 651 emaitza lortu ostean, izenburuaren arabera aukeraketa bat burutu eta 10 artikulu hautatu dira. Artikulu hauen aukeraketa gaiaren ikuspegi orokorra ematen zuten artikuluen eta tumore-mikroinguruak HCCren progresioan izan dezakeen eragina eta hauen arteko elkarrekintza aztertzen duten izenburu eta abstract-ak aukeratu dira.

Bigarren bilaketa gaur egungo HCC aurreratuaren tratamendu lerro berriak aztertze aldera egin zen, tumore-mikroinguru immunologikoa aztertuz jomuga terapeutiko gisa. Bilaketa immunoterapiara bideratu da; alde batetik, kontrolgune immunologikoen inhibitzaileak diren “nivolumab” [Title], “nivolumab plus ipilimumab” [Title], “pembrolizumab” [Title], “atezolizumab plus bevacizumab” [Title], “tremelimumab” [Title] eta “avelumab” [Title] bilaketak egin dira, “hepatocellular carcinoma” barne hartu delarik. Bestalde, berdina burutu dugu gainontzeko immunoterapiarekin: “dendritic cell vaccine” [Title], “oncolytic virus” [Title], “cytokine-induced killer cells” [Title], “CAR-T” [Title] bilaketak egin dira, “hepatocellular carcinoma” gehitu delarik. “Immunotherapy” [Title] “hepatocellular carcinoma” bilaketa egin denean, 331 emaitza lortu dira eta hauetatik 8 hautatu dira izenburuen arabera. Artikuluen aukeraketa burutzeko orduan immunoterapia tratamenduak ebaluatu dituzten entsegu klinikoak hartu dira kontuan. HCC aurreratuan immunoterapiaren erabilerak pazienteetan duen bataz besteko erantzun-tasa objetiboa, bataz besteko minbiziaren aurrerapenik gabeko biziraupena eta bataz besteko biziraupen orokorra konparatzea izanik berrikuspen bibliografiko honen helburua, jomuga hauek dituzten entsegu klinikoak hautatu dira.

Zenbait artikuluren emaitzak eta egoera ClinicalTrials entsegu klinikoen datu-basean berrikusi dira. Era berean, European Society of Medical Oncology (ESMO) eta American Society of Clinical Oncology (ASCO)-k HCC aurreratu tratatzeko terapia sistemikoaren gidak jarraitu dira berrikuspen bibliografikoa burutzeko.

1. Taula. Kontrolgune immunologikoen inhibitzaileen artikuluen bilaketa

	SARRERAK	IZENBURUA	ABSTRACT	OSATUAK
Nivolumab	62	3	3	3
Nivolumab gehi Ipilimumab	2	2	2	2
Pembrolizumab	23	4	4	4
Atezolizumab gehi Bevacizumab	13	5	5	5
Tremelimumab	2	2	2	2
Avelumab	2	1	1	1

2. Taula. Txertoen, CIK zelulen eta CAR-T terapiaren artikuluen bilaketa

	SARRERAK	IZENBURUA	ABSTRACT	OSATUAK
Zelula dendritiko txertoak	11	3	3	3
Birus onkolitiko txertoak	12	2	2	2
CIK zelulak	30	3	3	3
CAR T	17	4	4	4

Inklusio irizpideen artean, ingelesez argitaraturiko artikulua izatea eta azken 10 urteetako edozein motatako argitalpenak hartu ziren kontuan hartu ziren. Artikuluen izenburu eta abstract-ak aztertu ziren eta baztertze irizpide gisa ezarri zen bikoiztutako artikulua izatea eta lanaren helburuekin bat egiten ez zuten artikulua izatea. Lehenengo bilaketa bibliografikoa 2020ko azaroan burutu zen. Honen ostean, hurrengo hilabeteotan argitaraturiko artikulua bildu ziren berriskuspeneren eguneratzea izanik helburua, azken bilaketa 2021eko apirilean egin delarik. Hautatutako azterketa bakoitza ebidentzia-maila eta gomendio-mailaren arabera sailkatu ahal izateko Oxfordeko ebidentzian Oinarritutako Medikuntza Zentroaren sistemaren bidez baloratu zen.

4. EMAITZAK

4.1. TUMORE-MIKROINGURUA JOMUGA TERAPEUTIKO GISA

Gibelesko gaixotasun kronikoaren testuinguruan, HCC berandu diagnostikatzen den gaitza da; alde batetik, minbizi aurreratua izan arte sintomarik ematen ez duelako eta, bestetik, orain dela gutxi arte ez zelako arrisku faktoredun pazienteen jarraipen estu bat burutzen. Ondorioz, HCC duten pazienteen %85ak gaixotasun sendaezin bat dute diagnostikoaren unean [9].

BCLC C estadio aurreratuan gaur egun arte onartutako terapia sistemikoak honako hauek izan dira. Lehenik eta behin, VEGFR seinalea eteten duen sorafenib tirosin-kinasa inhibitzailea pazienteengan biziraupen-onura erakutsi zuen lehen farmako molekularra izan zen. Ondoren, regorafenib-en entsegu arrakastatsuak bigarren

lerroko tratamendu gisa onartzea ekarri zuen 2017an, lenvatinib lehen lerroko tratamendu gisa 2018an eta ramucirumab eta cabozantinib bigarren lerroko tratamendu gisa 2019an. Hala ere, terapia sistemikoek biziraupen orokorraren hobekuntza oso mugatua lortzen dute [17, 18, 20].

Child-Turcotte-Pugh C taldeko zirrosia duten paziente gehienek duten funtzio hepaticoa ez da nahikoa terapia sistemikoa onartzeko, eta ez da espero terapia sistemikoak paziente hauengan onurarik eragitea, batez ere biziraupen laburra dutelako [18].

Ez dago ikerketarik frogatzen duenik sorafenib-ak kimioterapia zitotoxikoarekin konbinatuta sorafenib-ak monoterapiaren baino biziraupen-tasa hobea erakusten duela [19]. Gainera, kimioterapia sistemikoaren aurrean ere hepatozitok kimioerresistentzia erakusten dute eta toxikotasun larriak eragin ditzakete pazienteengan [20].

Horrenbestez, ikuspegi immunoterapeutikoak estrategia egokiak izan daitezke HCCan, minbizi immunogenikotzat jotzen baita gibelean sortzen den hantura kronikoaren testuinguruan.

4.1.1. Immunoterapia tratamenduen erantzuna ebaluatzeko irizpideak

Immunoterapia tratamenduari erantzuteko patroiak ez datoz bat molekularki zuzendutako agenteenekin edo kimioterapia zitotoxikoarekin. Alde batetik, tratamendua hasita lehen momentuan gaixotasunak okerrera egin dezake iragankorki; lesio ezagunen progresioak edo lesio berrien agerpenak eraginda gaixotasuna egonkortu edo tumorea desagertu baino lehen [21]. Beraz, pazienteak tratamendu immunoterapikoa bertan behera uztea ekidin beharko genuke. Hala ere, erantzun berantiar horiek, oro har, ez dira narriadura sintomatikoa duten pazienteetan ikusten [21]. Bestalde, erantzunak terapia zitotoxikoarekin alderatuta agerikoak izateko denbora gehiago behar da. Erantzun-tasa objektiboaren irizpideak betetzen ez dituzten paziente batzuek gaixotasun egonkorren aldi luzeak izan ditzakete, klinikoki esanguratsuak direnak.

Immunoterapiaren eragina neurtzeko immunitate-erantzuneko irizpideak proposatu dira pazienteen erantzunak sailkatzeko, kontrol-puntuen inhibitzaileekin eta beste immunoterapia batzuekin hautematen diren erantzun-patroi ez-tradizionalak ezagutzeko helburuarekin [21]:

- Immunologia-sistemeekin lotutako erantzun osoa: lesio neurgarri eta ez-neurgarri guztien desagertzea, lesio berririk gabe. Erantzun oso bat bigarren ebaluazio batek berretsi behar du, gutxienez lau asteren buruan.
- Immunitate-sistemeekin lotutako erantzun partziala: gutzizko karga tumoralak \geq % 50 murriztu da hasierako balioarekin alderatuta, eta hori berretsi egin behar da bigarren ebaluazio baten bidez, gutxienez lau asteren buruan. Katategoria honek aukera ematen du lesio batzuen progresioa edo lesio berrien agerpena barne hartzeko, betiere gutzizko karga tumoreak erantzun-irizpidea betetzen badu.
- Immunitate-sistemeekin lotutako gaixotasun egonkorra: ez ditu betetzen erantzun partzial edo oso baterako edo gaixotasun progresibo baterako irizpideak.
- Immunitate-sistemeekin lotutako gaixotasun progresiboa: karga tumoralak \geq % 25 handitzea, erregistratutako gutxieneko karga tumoralarekin alderatuta. Hori baieztatu behar da bigarren ebaluazio baten bidez lau astera gutxienez.

4.1.2. Kontrolgune immunologikoen inhibitzaileak

4.1.2.1. Nivolumab (anti-PD-1)

Nivolumab-a PD-1 proteinari lotzen zaion antigorputz monoklonala da, hau blokeatuz eta minbizi zelulen aurka zuzendutako T zelulen jardura immunitarioa berriz aktibatuz [2, 3].

Nivolumab-ak monoterapiaren duen eraginkortasuna aztertzeko I/II. faseko entsegu kliniko ireki, ez konparagarri eta dosi handitze eta hedatzean oinarrituriko ikerketa (CheckMate 040) burutu zen. Entsegu horretan, HCC aurreratua eta Child-Turcotte-Pugh A-B taldeko (≤ 7 puntuazioa) zirrosia zuten 255 paziente onartu ziren, sorafenibekin tratamenduan egon ondoren minbiziak aurrera egin zuten pazienteak,

honi uko egin ziotenak edo tratamenduarekiko intolerantzia erakutsi zutenak [22]. Alde batetik, entsegu klinikoan 48 paziente tratatu ziren dosi-handitze fasean, 2 urtez 2 astero zain barnetik 0.1 mg/kg-tik 10 mg/kg-rainoko nivolumab dosia emanaz. Bestalde, 214 pazienteek osatu zuten dosi hedatzean oinarrituriko fasearen dosia 3mg/kg-koa izan zen. Bigarren talde honetako pazienteen %68 aurrez tratatua izan zen sorafenib-ekin. Aztertutako 255 pazienteetatik 49k minbiziaren aurkako erantzun-tasa objektiboa izan zuen (dosi handitze kohortean %15 vs dosi hedatzearen kohortean %20), hauetatik 6 pazienteek erantzun osoa izan zuen tratamenduarekiko (%2,35) [22]. Lehenengo taldeko pazienteetan erantzunaren batez besteko iraupena 17 hilabetekoa izan zen, eta batez besteko biziraupen orokorra 15 hilabetekoa. Bigarren taldean, berriz, erantzunaren batez besteko iraupena 9,9 hilabetekoa izan zen, eta biziraupen orokorra ezin izan zen kalkulatu jarraipen faltagatik; hala ere, pazienteen %74 bizirik jarraitzen zuten bederatzi hilabetera [22].

III. faseko beste entsegu kliniko batean (CheckMate 459), lehen lerroko nivolumab-a zuzenean sorafenib-arekin alderatu zen. Saiakuntzan, aurretiazko tratamendurik jaso ez zuten eta HCC aurreratua zuten 743 paziente sartu ziren [23]. Nivolumab-arekin trataturiko pazienteen erantzun-tasa objektiboa bi aldiz handiagoa izan zen sorafenib-arekin alderatuta (%15 vs %7, hurrenez hurren) eta paziente gehiagok erantzun osoa lortu zuten tratamenduarekiko (%4 vs %1). Aldiz, nivolumab-ak ez zuen onurarik ekarri minbiziaren aurrera egin gabeko biziraupenean edota biziraupen orokorrean. Nivolumab-ekin trataturiko pazienteek tratamenduarekin lotutako 3. edo 4. mailako gertaera kaltegarri gutxiago pairatu zituzten sorafenib-arekin konparatuz gero (%22 vs %49), bigarren mailako albo-ondorioak zirela eta paziente gutxiagok eten zutelarik tratamendua (%4 vs %8) [23].

CheckMate 040 entseguan, nivolumab-arekin tratamenduan dauden pazienteen artean PD-1 eta PD-L1-ren gainadierazpena biziraupen eta tratamenduarekiko erantzun hobearekin erlazionatu dira. Hain zuzen ere, PD-L1-ren adierazpena \geq %1 duten pazienteek batez bestez 28,1 hilabeteko biziraupen orokorra dute; aldiz, $<$ %1 PD-L1 adierazpena dutenek 16,6 hilabete. α -fetoproteina (AFP) mailak $<$ 400 g/L dituzten pazienteen kasuan, bataz besteko biziraupen orokorra 16,8 hilabetekoa izan

zen, AFP \geq 400 g/L mailak dituzten pazienteekin alderatuz hauen bataz besteko biziraupen orokorra 13,0 hilabetetakoa izanik [24].

Datu hauetan guztietan oinarrituta, 2017ko irailean, Food and Drug Administration-ak (FDA) nivolumab-a HCCren bigarren lerroko tratamendu gisa ezarri zuen, aurrez sorafenib bidezko tratamenduak huts egin zuen pazienteen. National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-ko gidek iradoki dute Child-Turcotte-Pugh B taldean sailkatutako zirrosia eta > 7 puntuazio totala duten pazienteak ez direla nivolumab tratamendurako hautagai onak [2,3].

4.1.2.2. Nivolumab (anti-PD-1) gehi Ipilimumab (anti-CTLA-4)

Ipilimumab-a, CTLA-4 kontrolgune immunologikoaren inhibitzailea da. Aurrez aipatu bezala, CTLA-4 T linfzitoen aktibazioaren erregulazio negatiboan parte hartzen duen molekula inhibitzaile nagusia da. Horrenbestez, T CD4⁺ eta T CD8⁺ zelulen aktibazioa oztopatzen dute fisiologikoki [16]. Terapia konbinatu hau, beraz, bi kontrolgune immunologikoren inhibitzaileez osatuta dago, hartutako edo moldaerazko erantzun immunologikoa kontrolatzen dutenak.

Nivolumab gehi ipilimumab-en erabilgarritasuna I/II. fasean dagoen CheckMate 040 entsegu klinikoan aztertu zen. Aurrez sorafenib-ekin tratatuak izan ziren eta A taldeko Child-Turcotte-Pugh zirrosia zuten 148 pazienteek osatu zuten ikerketa eta ausaz hiru taldeetan sailkatu ziren, hauetako bakoitzari tratamendu desberdina esleituz: lehenengo taldeari 1 mg/kg nivolumab gehi 3 mg/kg ipilimumab hiru astero lau dosi, jarraian 240 mg nivolumab eman zitzaien bi astetik behin; bigarren taldeari 3 mg/kg nivolumab gehi 1 mg/kg ipilimumab hiru astero lau dosi, jarraian 240 mg nivolumab eman zitzaien bi astetik behin; azkenengo taldeko pazienteek 3 mg/kg nivolumab jaso zuten bi astetik behin gehi 1 mg/kg ipilimumab sei astetik behin [25].

Hiru taldeak batera kontuan hartuz, pazienteek tratamenduarekiko egin zuten bataz besteko erantzun-tasa objetiboa %31koa izan zen, nivolumab-ak monoterapiari baino bi aldiz tasa hobea (%14). Era berean, guztira 7 parte hartzailek tratamenduari erantzun zioten [25]. Emaitza onenak lortu zituen taldea hiru astero lau dositan, 1 mg/kg nivolumab gehi 3 mg/kg ipilimumab eta jarraian mantenuzko 240 mg

nivolumab hartzen zituzten pazienteak izan ziren. Tratamendu hau 50 pazientek jaso zuten eta minbizian aurreko erantzun-tasa objetiboa %32koa izan zen, hauetatik 4 pazientek erantzun osoa egin zuten tratamenduaren aurrean. Hiru taldeen batz besteko biziraupen orokorra 22,2, 12,5 eta 12,7 hilabetetako izan zen eta tratamenduarekiko erantzunaren iraupenaren batz bestekoa 17,5, 22,2 eta 16,6 hilabetekoa hurrenez hurren. Minbiziaren kontrol-tasa hiru taldeetan; %54, %43 eta %49 izan zen [26].

Erantzun immunearekin loturiko edozein gradutako albo-ondorioak ohikoak izan ziren: lehenengo taldean %94k, bigarren taldean %71ak eta hirugarren taldean %79ak aurkeztu zituzten tratamenduarekiko eragin desiragaitzak. 3. edo 4. mailako eragin desiragaitzak pazienteen %37an ikusi ziren. Paziente hauetatik soilik %5ak utzi zuen tratamendua 3. edo 4. mailako eragin desiragaitzak zirela medio [26]. Entsegu hau kontuan izanik, FDAk 2020ko martxoan HCC aurreratua duten eta aurrez sorafenib-arekin tratatuak izan diren pazienteetzako nivolumab gehi ipilimumab tratamendu konbinatua onartu zuen. Gomendaturiko dosia, 1 mg/kg nivolumab gehi 3 mg/kg ipilimumab hiru astero lau dositan, eta jarraian bi astetik behin 240 mg nivolumab edo 480 mg 4 astetik behin.

4.1.2.3. Pembrolizumab (anti-PD-1)

Pembrolizumab-a PD-1 proteinari lotzen zaion antigorputz monoklonala da. Lehen lerroko tratamendu gisa erabilgarria den aztertze II. fasean dagoen KEYNOTE-224 entsegu klinikoa dugu [27], non bi kohorte bereiztu ziren: alde batetik, aurretik sorafenib-ekin tratamenduan egon eta tratamenduari erantzun ez zioten pazienteak eta, bestetik, tratamendu sistemikorik jaso ez zuten pazienteak. Pazienteek Child-Turcotte-Pugh A taldeko zirrosia, ECOG PS 0-1 tartean eta funtzio hepatico mantendua izan behar dute [2].

Lehenengo taldean 104 gaixo tratatu ziren 2 urtez 3 astetik behin zain barnetik 200 mg pembrolizumab emanaz. Hauen erantzun-tasa objetiboa %17koa izan zen (%16k erantzun partziala eta %1ak erantzun osoa erakutsi zutelarik), pazienteen %44k gaixotasun egonkorra zuen eta %33an aurrera egin zuen minbiziak. Pembrolizumab-

arekin tratatu ziren gaixoen batz besteko tratamenduaren iraupena 4,2 hilabetekoa izan zen eta batz besteko biziraupen orokorra 12,9 hilabetekoa. Pazienteen %76ak pairatu zituen tratamenduarekin lotutako albo-ondorioak, hauetatik %15 izanik larriak. 3. edo 4. mailako gertaera kaltegarriak pazienteen %24an gertatu ziren [27].

Bigarrenik, HCC aurreratua zuten eta tratamendu sistemikorik jaso ez zuten 51 pazientek osaturiko kohortean, pembrolizumb-arekiko erantzun-tasa objektiboa %16koa izan zen, guztiak erantzun partzialak izanik, eta ez zen erantzunaren batz besteko iraupena kalkulatu (3 hilabetetik 20 hilabetera bitarteko tartean). Minbiziak aurrera egin gabeko biziraupen orokorrari dagokionez, batez besteko iraupena 4 eta 17 hilabetekoa izan zen [28].

Emaizta horiek III. fasean dagoen KEYNOTE-240 entsegu klinikoan egiaztatu ziren, entsegu honetan HCC aurreratua zuten eta aurrez sorafenibekin tratamenduan egon ziren eta Child-Turcotte-Pughen A taldeko zirrosia zuten pazienteak onartu ziren. Itsu bikoitz bidez eta ausaz eginiko entsegu kliniko honen helburua HCC aurreratuaren tratamendurako pembrolizumab gehi zaintza orokorra eta plazeboa gehi zaintza orokorra alderatzea zen. 413 paziente esleitu ziren 2:1 ratioan pembrolizumab edo plazeboa emanez (279 pazientek pembrolizumab-a hartu zuten eta gainontzeko 134 pazienteek plazeboa). Bi taldeetako pazienteetan behatutako batz besteko biziraupen orokorra eta minbiziak aurrera egin gabeko biziraupena antzekoa izan zen eta, horrenbestez, emaitzak ez ziren esanguratsuak izan, ez baitziren lortu aurrez zehaztutako eraginkortasun-mugak. Hala ere, minbiziaren aurkako erantzun tasa-objektiboaren handiagoa izan zen pembrolizumab-arekin tratatutako pazienteetan plazeboarekin alderatuz (%18,3 vs % 4,4). Honez gain, pembrolizumab-arekin erantzun osoagoak lortu ziren (6 vs 0), eta erantzunak iraunkorrak izan ziren (erantzunaren batez besteko iraupena 13,8 hilabete) [37]. 3. edo 4. mailako gertaera kaltegarri gehiago pairatu zituzten pembrolizumab-arekin tratatutako pazienteak plazeboa jaso zuten taldearekin konparatuz gero (%52,7 vs %46,3), hauetatik tratamenduari atxiki diezaizkiokegun albo-ondorioak %18,6 eta %7,5 dira, hurrenez hurren [29].

Ib. fasean dagoen beste ikerketa batek pembrolizumab-ak lenvatinib-arekin batera terapia konbinatua izan ditzakeen abantailak aztertu zituen. Entsegu kliniko honetan pazienteen batzuetan biziraupen orokorra 22 hilabetekoa izan zen, gaixotasunaren progresio gabeko biziraupena 9,3 hilabetekoa izanik. Ikusi da azken honetan HCC aurreratu irresekarrietan lenvatinib gehi pembrolizumab-ak terapia konbinatua jardura antitumoralak izan dezakeela [30].

Ikerketek erakutsitako emaitzen ondoren, batez ere KEYNOTE-224 entseguaren ostean, FDA-k 2018ko azaroan pembrolizumab-a bigarren mailako tratamendu gisa onartu zuen monoterapiaren aurrez sorafenib-arekin tratatutako eta huts egindako HCC aurreratua duten pazienteetan [27].

4.1.2.4. Atezolizumab (anti-PD-L1) gehi Bevacizumab (anti-VEGF)

Atezolizumab PD-L1-i lotzen zaion antigorputz monoklonal humanizatuen kontrolgune immunologikoen inhibitzaile bat da. Bevacizumab berriz, VEGF-ri bideratua dagoen antigorputz monoklonal bat da [31,32]. Terapia konbinatu honekin ikusi nahi izan da ea VEGFren efektu immunoezabatzaileak inhibituz bevacizumabek T CD8⁺ zelulen aktibazioa areagotuko lukeen, zeinak Treg, TAM eta MDSC bezalako zelula immunoezabatzaileak aktibatuko lituzkeen, tumore-zelulen aurkako zitotoxikotasuna areagotuz [33].

Ib fasean dagoen entsegu kliniko batek, HCC aurreratu irresekarria duten pazienteetan atezolizumab-a bevacizumab-arekin batera terapia konbinatua eta atezolizumab-a monoterapiaren konparatzen ditu. Terapia konbinatua minbiziaren aurrera egite gabeko biziraupen hobearen erakusten du (5,6 vs 3,4 hilabete). 3. eta 4. mailako gertaera kaltegarriak ohikoagoak izan ziren terapia konbinatua jasotzen duten pazienteetan; %20 vs %5, hurrenez hurren [34].

IMbrave150 ikerketaren III. faseko datuak (NCT03434379), atezolizumab eta bevacizumab terapia konbinatua eta sorafenib monoterapiaren konparatzen dituzte. Ikerketa honetan aurrez tratatu gabeko HCC aurreratu irresekarria duten 501 paziente ausaz banatu dituzte, pazienteak Child-Turcotte-Pugh A taldeko zirrosia onartuta dagoelarik. 2:1 ratioan, talde bati atezolizumab (zain barneko 1200 mg hiru

astetik behin), gehi bevacizumab (zain barneko 15 mg/kg hiru astetik behin, atezolizumab-en ondoren) eman zitzaien eta beste taldeari sorafenib (400 mg bi aldiz egunean) [32]. 15,6 hilabeteko jarraipena egin zitzaien pazienteei, eta ikusi zen terapia konbinatuarekin biziraupen orokorra 19,2 hilabetekoa zen bitartean, sorafenib-ekin 13,4 hilabetekoa zela. Erantzun objektiboaren tasak ia hiru aldiz handiagoak izan ziren terapia konbinatuarekin, %30eko erantzuna %11ko erantzunarekin alderatuz [31,32] **(E1 Taula)** [2]. Atezolizumab gehi bevacizumab-arekin tratatutako pazienteetan heriotza-arriskua %42 murriztu da sorafenib-ekin alderatuta. Gaixotasunaren edo heriotzaren aurrerapen-arriskua ere %41ean murriztu da sorafenib-arekin alderatuta [2].

Pazientearen bizi-kalitatea okertu arteko denbora-tartea luzeagoa da aterolizumb gehi bevacizumab terapia konbinatuarekin trataturiko pazienteetan sorafenib-ekin tratatutakoetan baino (11,6 vs 3,2 hilabete) [35].

2020an egindako metanalisi batean 8 entsegu kliniko konparatu zituzten HCC tratatzeko molekularki zuzendutako terapia eta immunoterapia lehen lerroko tratamendu gisa erabiliz, guztira 6290 pazienteek hartu zuten parte. Ondorioztatu zen biziraupen orokorra hobea zela atezolizumab gehi bevacizumab-arekin tratatutako pazienteetan sorafenib-ekin (HR 0.58, 95% KT: 0.42-0.80), lenvatinib-arekin (HR 0.63, 95% KT: 0.44-0.89) eta nivolumab-arekin (HR 0.68, 95% KT: 0.48-0.98) alderatuta [36].

2020ko maiatzaren 29an AEBetako FDAk atezolizumab gehi bevacizumab konbinazioa onartu zuen, aurretiko terapia sistemikorik jaso ez duten HCC irresekagarria edo metastasikoa duten pazienteen tratamendurako [36]. American Society of Clinical Oncology (ASCO) azkenengo gidak ere jasotzen du atezolizumab gehi bevacizumab terapia konbinatua lehen-lerroko tratamendu bezala eman daitekeela HCC aurreratua duten pazienteetan, Child-Turcotte-Pugh A taldeko zirrosian, ECOG PS 0-1 tartean eta hestegorriko barizeak egonez gero hauek tratatu ostean. (Mota: ebidentzian oinarrituta, onurak kalteak baino handiagoak dira; Ebidentziaren kalitatea: moderatua/altua; Gomendioa: altua) [2].

4.1.2.5. Tremelimumab (anti-CTLA-4)

Tremelimumab-a CTLA-4 inhibitzailea den antigorputz monoklonala da. 20 partaideko entsegu kliniko batean (NCT01008358) tremelimumab-aren toxikotasuna eta erantzun tumoralaz aztertu ziren HCC duten pazienteetan. Paziente gehienek estadio aurreratuko gaixotasuna zuten eta %43 Child-Turcotte-Pugh B taldeko zirrosia zuten, gibel funtzio asaldaturik, alegia. %17,6ko erantzun-tasa partziala eta gaixotasunaren kontrol-tasa %76,4koa izan zen. Gaixotasunaren aurreratzea jazo arteko bataz besteko denbora-tartea 6,5 hilabetetako izan zen [37].

Beste entsegu batean (NCT01853618), HCC aurreratua zuten pazienteetan tremelimumab-a era seguru eta eraginkorrean ablazioarekin konbinatu ote zitekeen frogatu zen. Terapia ablatiboak erantzun immunitario periferikoa eragiten dezake, CTLA4ren aurkako tratamenduaren eragina indartuz. 61 pazienteek osatu zuten ikerketa. Hauek tremelimumab-a bi dosi-mailatan jaso zuten (zain barnetik, 3,5 eta 10 mg/kg) 4 astean behin 6 dosi desberdinetan, eta ondoren infusioak jaso zituzten 3 hiletik behin. 36. egunean, pazienteek erradiofrekuentzia bidezko ablazioa subtotala edota kimioablazioa jaso zuten. Estadifikazioa OTA edo RMN bidez egin zen, 8 astean behin [38].

Emaitzei dagokionez, pazienteen %26,3k erantzun partzial bat lortu zuten, eta gaixotasunaren aurrerapenik gabeko biziraupena 6 eta 12 hilabetera %57,1 eta %33,1koa izan zen, hurrenez hurren. Tumoreak aurrera egin arteko bataz besteko denbora-tartea 7,5 hilabetekoa izan zen eta bataz besteko biziraupen orokorra 12,3 hilabetekoa. Ondorioz, tremelimumab eta RFA edo TACE konbinazioa tratamendu-aukera berri bat izan daiteke HCC aurreratuan [38].

4.1.2.6. Avelumab (anti-PD-L1)

Avelumab-a PD-L1ren aurkako antigorputz monoklonala da eta zelula urotelialen, giltzurrunetako zelulen eta azaleko Merkel zelulen minbizi aurreratuan onartua dagoen tratamendua da. II. fasean dagoen entsegu batean avelumab-aren eraginkortasuna frogatu zen aurrez sorafenib-ekin tratatuak izan ziren HCC

aurreratua eta gehienez A taldeko Child-Pugh-Turcotte zirrosia duten 30 pazienteetan. Pazienteek zain barneko avelumab 10 mg/kg jaso zuten 2 astero gaixotasunaren aurrerapena edota toxizitatea erakusten zuten artean. Hauei jarraipena egin zitzaien 13,9 hilabetetan zehar, 27 pazienteek erakutsi zutelarik gaixotasun progresiboaren zantzuren bat eta prozesu guztian zehar 20 paziente zendu zirelarik. Ez zen deskribatu tratamenduarekiko erantzun osorik, 3 erantzun partzial egon ziren (erantzun-tasa objetiboa %10ekoa izan delarik) eta 19 pazienteetan gaixotasun egonkorra deskribatu zen (%63,3). Era berean, gaixotasunaren kontrol-tasa %73,3koa izan zen. Bataz besteko biziraupen orokorra 14,2 hilabetetakoa izan zen eta gaixotasunaren aurrerapenik gabeko bataz besteko biziraupena 4,4 hilabetetakoa izan zen [39]. Entsegu honetan frogatu zen ere sorafenib-ekin tratamendu luzeagoak egin dituzten pazienteek emaitza hobekak izan dituztela biziraupen orokorrean, gaixotasunaren aurrerapenik gabeko biziraupenean eta erantzun-tasa objetiboan [39].

PD-L1en gainadierazpen tumoralak ez zuen eraginik izan erantzun antitumoralean. Tratamendua oro har ondo onartua izan zen, 7 pazienteek pairatu zituzten 3. graduko albo ondorioak eta baterek 4. graduko albo ondorioak [39].

3. Taula. Kontrolgune immunologikoen inhibitzaileekin egindako entsegu klinikoak HCCren tratamenduan.

Terapia (Monoterapia edo terapia konbinatua)	Entsegu klinikoa/Fasea	Itu-molekula	Lagina (n)	Erantzun-tasa objetiboa (ORR) (%tan, %95, KT)	Minbiziaren aurrerapenik gabeko biziraupena (PFS) (hilabeteak, %95, KT)	Bataz besteko biziraupen orokorra (OS) (hilabeteak, %95, KT)	Bibliografia eta entseguaren egoera
Nivolumab	I/II. fasean Checkmate 040 Bigarren leherroa HCC aurreratuan (NCT01658878)	PD-1	255	%15 dosi handitze taldean %20 dosi hedatze taldean	3,4 hilabete dosi handitze taldean 4,1 hilabete dosi hedatze taldean	15 hilabete dosi handitze taldean Ez dugu erantzunik dosi hedatze taldean	[22] Egoera: osatua
Nivolumab vs Sorafenib	III. fasean Checkmate 459 Lehen leherroa HCC aurreratuan (NCT02576509)	PD-1	743	%15 nivolumab %7 sorafenib	3,7 hilabete nivolumab-arekin 3,8 hilabete sorafenib-arekin	16,4 hilabete nivolumab-arekin 14,7 hilabete sorafenib-arekin (HR 0.84, p=0.0419)	[23] Egoera: emaitza negatiboak
Nivolumab + Ipilimumab	I/II. fasean Checkmate 459 Lehen leherroa HCC aurreratuan (NCT01658878)	PD-1 + CTLA-4	148	%31 (4 erantzun osoa, 12 erantzun partziala)	18,7 hilabete	15,8 hilabete	[25,26] Egoera: aribidean
Pembrolizumab	II. fasean Keynote 224 Bigarren leherroa HCC aurreratuan (NCT02702414)	PD-1	104	%17 (1 erantzun osoa, 17 erantzun partziala)	-	12,9 hilabete	[27, 28] Egoera: osatua
Pembrolizumab vs plazeboa	III. fasean Keynote 240 Bigarren leherroa HCC aurreratuan (NCT02702401)	PD-1	413	%18,3 (6 erantzun osoa, 45 erantzun partziala) %4,4 plazeboa	3,7 hilabete pembrolizumab-arekin 3,8 hilabete plazeboarekin	13,9 hilabete pembrolizumab-arekin 10,6 plazeboarekin (HR 0,781, p = 0.023)	[29] Egoera: emaitza negatiboak
Pembrolizumab + Lenvatinib	Ib. fasean HCC aurreratu irresekagarrian (NCT03006926)	PD-1 + MKI	104	%46 mRECIST %36 RECIST v1.1	9,3 hilabete mRECIST 8,6 hilabete RECIST v1.1	22 hilabete	[30] Egoera: aribidean

Terapia (Monoterapia edo terapia konbinatua)	Entsegu klinikoa/Fasea	Itu-molekula	Lagina (n)	Erantzun-tasa objetiboa (ORR) (%tan, %95, KT)	Minbiziaren aurreratzerik gabeko biziraupena (PFS) (hilabeteak, %95, KT)	Bataz besteko biziraupen orokorra (OS) (hilabeteak, %95, KT)	Bibliografia eta entseguaren egoera
Atezolizumab + Bevalizumab vs Atezolizumab	Ib. fasean HCC aurreratu irresekagarrian (NCT02715531)	PD-L1 + VEGF	223	%37	5,6 hilabete atezolizumab + bevalizumab-arekin 3,4 hilabete atezolizumab- arekin	-	[34] Egoera: aribidean
Atezolizumab + Bevalizumab vs Sorafenib	III. fasean IMbrave150 Lehenengo lerroa HCC aurreratu irresekagarrian (NCT03434379)	PD-L1 + VEGF	501	%33 (33 erantzun osoa, 75 erantzun partziala) atezolizumab + bevalizumab %11 sorafenib	6,8 hilabete atezolizumab + bevalizumab-arekin 4,3 hilabete sorafenib- arekin (HR 0.59, p < 0.001)	19,2 hilabete atezolizumab + bevalizumab-arekin 13,4 hilabete sorafenib- ekin	[31,32] Egoera: osatua
Tremelimumab	II. fasean HCC aurreratua eta HBC duten pazienteetan (NCT01008358)	CTLA-4	20	%17,6	6,48 hilabete	-	[37] Egoera: osatua
Tremelimumab + TACE/RFA	I/II. Fasean HCC aurreratua (NCT01853618)	CTLA-4 + tratamendu lokoerregionala	61	%26,3 erantzun partziala	7,5 hilabete	12,3 hilabete	[38] Egoera: osatua
Avelumab	II. fasean HCC aurreratua (NCT03389126)	PD-L1	30	%10	4,4 hilabete	14,3 hilabete	[39] Egoera: osatua

4.1.3. Txertoak

Minbiziaren aurkako txerto terapeutikoen helburua sistema immunologikoan tumoreari lotutako antigenoen aurkezpena areagotzea da eta, horrenbestean, T zelula eta B zelula espezifikoaren aktibazioa sustatzea. Hauek hiru taldetan sailka daitezke: txerto zelularrak, txerto peptidiko edo proteinetan oinarriturikoak eta txerto genetikoak [15].

Alde batetik, txerto autologoak ditugu, non tumore-zelulak pazientearengandik isolatzen dira, agente immunoestimulatzailerik batekin konbinatzen dira eta, ondoren, pazientean injektatzen dira berriro. Bestalde, txerto alogenikoak giza tumorearen zelula-lerroetatik abiatuz sortzen dira [4, 15].

4.1.3.1. Zelula dendritikoen txertoa

DCak sortzetiko sistema immunologikoa moldaerazko immunitate-sistemekin lotzen dute; hauen funtzio nagusia antigenoak prozesatu eta MHC molekuletan T zelulei aurkeztea izango da. Immunitate-zelula guztien artean, DCak APC indartsuenak dira [15].

DCak heldu eta aktibatu ondoren, horiek antigeno espezifikoarekin batera txertatzen dira. Ikerketak erakutsi dute eredu murinoetan tumore-zelulen lisiaren ostean osaturiko zelula dendritikoen txertoak eragin antitumoralak izan dituztela [15].

I. faseko entsegu kliniko batean HCC irresekagarri aurreratua diagnostikatua zuten 10 pazienteek parte hartu zuten, zelula dendritikoen txerto autologoekin tratatu zirelarik. 7 pazienteek hipersentikortasun erreakzio atzeratua pairatu zuten. Entsegu honetako partaide baten tumorea tamainaz txikitu zen (13 mm neurtzetik 7 mm neurtzera) eta aldaketa nekrotikoak antzeman ziren irudi-frogetan. Entsegu berebereko 2 pazienteek markatzaile-tumoralak den AFP-ren maila serikoak murriztu zituzten tratamendu ostean [40].

Beste II. faseko entsegu kliniko batetan zelula dendritiko heldu autologoekin zain barneko txertaketaren segurtasuna eta eraginkortasuna ikertu ziren HCC aurreratua duten 35 pazienteengan. Batz besteko biziraupen orokorra 5,5 hilabeteetako izan

zen, 6 hilabeterako biziraupena %33koa izanik eta urtebeterako biziraupena %11koa. Era berean, erradiologikoki zehaztutako gaixotasunaren kontrol-tasa (erantzun partzial konbinatua eta gaixotasun egonkorra 3 hilabetez zehar) %28koa izan zen. Entseguan parte hartu zuten 17 pazientetan hasierako AFP maila serikoak ≥ 1000 ng/ml izan ziren; paziente horietako lautan, hasierako balioaren < 30 era murriztu zen txertaketaren ondoren. Paziente batengan erantzun erradiologiko partzial bat egon zen, AFPa hasierako balioaren < 10 era jaistearekin lotuta [40].

I. faseko entsegu klinikoak (NCT01974661) COMBIG-DC (ilixadencel) txertoaren segurtasuna aztertzea izan zuen helburu bai monoterapian edota sorafenib-arekin terapia konbinatuan, baita gaixotasunaren kontrol-tasa eta tratamenduari eman zitzaion erantzun inflamatorio sistemikoa baloratzea. HCC zuten 17 pazientek parte hartu zuten entseguan eta tratamenduarekin erlasionaturiko eragin desiragaitzak pazienteen %30ak pairatu zituzten. Pazienteen %73ak tumorearekiko espezifikoak diren T CD8⁺ zelulak areagotu zituen odol-periferikoan. Paziente batek erantzun partziala izan zuen (ilixadencel-a monoterapia gisa), eta bostek gaixotasun egonkorra izan zuten mRECIST irizpideetan oinarrituz. Gaixotasunaren aurrerapenik gabeko biziraupenaren batz bestekoa 5,5 hilabetekoa izan zen, eta biziraupen orokorraren batz bestekoa 7,5 hilabete izan ziren [41].

4.1.3.2. Birus onkolitikoaren immunoterapia

Birus onkolitikoek minbiziaren aurkako T linfozito zitotoxikoen erantzun antitumoralak eragiten dute, tumore-zelulen lisi zuzena eraginez eta minbizi-antigeno disolbagarriak askatuz. Era berean, birus onkolitikoek ere hantura sustatzen duten seinale eta zelulekin elkarreragiten dute [37].

III. faseko entsegu kliniko aleatorizatu batean aurrez terapia sistemikorik jaso ez zuen HCC aurreratua zuten 459 pazientek hartu zuten parte (NCT02562755). 234 pazientek Pexastimogene Devacirepvec/JX-595 (Pexa Vec) birus onkolitiko txertoa jaso zuten eta jarraian sorafenib-ekin tratatu ziren eta beste 225 paziente zuzenean sorafenib-ekin soilik tratatu zen. Entseguaren helburu nagusia JX-594 (Pexa Vec) txertoa eta sorafenib bidezko tratamenduak pazienteen biziraupena areagotzen duen

aztertzea zen sorafenib monoterapian alderatuz. Erantzun-tasa objetiboa %19,2koa izan zen Pexa Vec eta sorafenib jaso zuten paziente-taldean eta sorafenib-ekin monoterapian tratatu zen taldean, berriz, %20,9koa. Eragin-desiragaitz gehiago pairatu zituzten Pexa Vec jaso zuten pazienteek (%53,67 vs %35,48) [42].

II. faseko beste entsegu kliniko aleatorizatu bat HCC aurreratu irresekarria zuten 30 partaidek osatu zuten (NCT00554372). Entsegu honetan JX-594 (Thymidine Kinase-deleted Vaccinia Virus Plus GM-CSF) birus onkolitiko txertoa 2 dosi desberdinetan alderatu zen; dosi altuetan vs dosi baxuetan. Pazienteen biziraupen orokorra nabarmenki altuagoa izan zen dosi altuko txertoa jaso zutenetan dosi baxua jaso zutenen aldean; hain zuzen ere, 14,1 hilabete vs 6,7 hilabete. Gaixotasunaren aurrerapena eta tratamenduarekiko erantzun-tasa ere baloratu ziren lehengo dosia jaso eta 8 asteren buruan, hau gaixotasunaren kontrol-tasa ebaluatuz burutu zen mRECIST (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.0) irizpideak erabiliz, antzekoak izanik dosi altuak eta dosi baxuak jaso zituzten pazienteetan (%46,67 vs 46,15). Eragin-desiragaitzen proportzioa antzekoa izan zen bi taldeetan; %28,57 vs %25 [43].

Iib. faseko entsegu kliniko batean sorafenib tratamenduari huts egin zioten eta HCC aurreratua zuten 129 paziente jaso zituen (NCT01387555). Entsegu honetan talde bat JX-594 (Vaccinia GM-CSF / TK-deactivated Virus) birus onkolitiko tratatu zuten eta kontrol-taldeari jarraipena eta beharrezko zaintzak besterik ez zitzaizkion egin. Emaitzak erakutsi zuten ez zen alderik topatu bi taldeetako pazienteen batz besteko biziraupen orokorrean; 4,2 hilabete vs 4,4 hilabete, hurrenez hurren. Ez zen aldaketa esanguratsurik antzeman ere tratamenduarekiko erantzun-tasan ez eta gaixotasunaren aurrerapenik gabeko biziraupenean eta segurtasun adierazle diren eragin desiragaitzetan [44].

Azkenengo azterlanek, hirugarren belaunaldiko herpes simplex birusaren T-01en jarduera antitumoral eta erantzun immunea aztertu dute HCCren lerro zelularretan eta xenoinjertoz trataturiko sagu-ereduetan. Birusaren aplikazioak tumore zeluletan I. motako MHC molekulen adierazpen handiagoa eta T CD8⁺ zelulek sorturiko erantzun immunea are gehiago estimulatu zituzten. Orokorrean, birusen bitartez eragindako onkolisiak heriotza zelular immunogenikoa sortuko du [45].

4.1.4. *Adoptive cell transfer*

T zelulen bidezko adopziozko terapiak tumorearekiko espezifikoa den eta *ex vivo* aktibatu eta hedatu diren T zelulen infusioetan datza. Adopziozko zelulen transferentzia terapian T zelula desberdinek hartzen dute parte, hala nola, zitokinek eragindako zelula hiltzaileak (CIK - Cytokine-Induced Killer Cells), antigeno kimerikoaren hartzailerak adierazten duten T zelulak (CAR-T – Chimeric Antigen Receptor T Cells), tumorea infiltratzen duten linfotzioak (TIL- Tumor-Infiltrating Lymphocytes) eta tumorearekiko espezifikoa den T zelulen hartzailerak (TCR) adierazten duten T zelula moldatuak. Berrikuspen honetan CIK zelulen eta CAR-T terapiari buruz hitz egingo dugu. Alde batetik, HCCren testuinguruan burutu diren entsegu klinikoaren kopurua zabalagoa delako aipaturiko bi hauetan eta, bestetik, aurrerapen esanguratsuak lortu direlako bereziki CAR-T terapiarekin minbizi hematologikoetan [15].

4.1.4.1. Zitokinek eragindako zelula hiltzaileak (CIK zelulak)

CIK zelulak *ex vivo* hedatu eta aktibatutako T linfotzioak dira. Odol periferikoko zelula mononuklearren (PBMCs) inkubazio sekuentzialaren bidez lortzen dira, IFN- γ , anti CD3 antigorputz monoklonalarekin eta IL-2-rekin[15, 40]. Zelula hauek memoriadun T zelulen zenbait ezaugarri barnehartzen dituzte eta NK zelulen antzerako tumorearen aurkako zitotoxizitatea erakutsi dute.

III. faseko ausazko entsegu kliniko batean (NCT00699816), CIK zelulekin egindako tratamenduaren eraginkortasuna eta segurtasuna neurtu zen tratamendu adjubante gisa kontrol-talde batekin konparatuz HCC-ren tratamendu sendatzailea jaso zuten 230 pazienteetan. Ikerketa honetan ikusi zen CIK zelulekin tratatu ziren gaixoetan gaixotasunaren aurrerapenik gabeko biziraupena eta biziraupen orokorra hobea zela kontrol-taldearekin alderatuz (errezidiba gertatu arteko denbora-tartea 40 hilabete vs 30 hilabete, hurrenez hurren). Immunoterapia jaso zuten pazienteen taldean eragin desiragaitzak pairatu zituzten pazienteen proportzioa nabarmen handiagoa izan zen (% 62 vs% 41) [46].

Badaude beste hainbat ikerketa HCC-ren tratamendu kirurgikoaren ondorengo CIK zelula bidezko tratamendua tratamendu postkirurgikorik gabeko jarraipenarekin alderatzen dutenak. II. faseko entsegu batean 127 paziente HCC-ren erresezio kirurgikoaren ostean 3 taldetan sailkatu ziren: lehenengoak, 3 ziklotako CIK tratamendua jaso zuen, bigarrenak 6 ziklotako CIK tratamendua eta azkenak tratamendurik gabeko jarraipena. Lehenengo bi taldeetako pazienteek gaixotasunaren aurrerapenik gabeko biziraupen altuagoa erakusten zuten. Lehenengo bi taldeen arteko biziraupen desberdintasuna ez zen estatistikoki esanguratsua izan eta ez zen biziraupen orokorrean eraginik ikusi [47].

III. fasean dagoen entsegu batean 100 paziente tratatu ziren CIK zelula bidez eta beste 100 pazienteek ez zuten tratamendurik jaso. Errezidiba gabeko biziraupen tarte luzeagoa izan zen tratamendua jaso zuen taldean kontrol-taldearekin alderatuta (13,6 hilabete vs 7,8 hilabete). Gaixotasunaren aurrerapenik gabeko biziraupena bat, hiru eta bost urtetara %83,8, %59,9 eta %51,8 izan zen CIK tratamendua jaso zuten taldean, eta %69,9, %55,9 eta %44,9 kontrol-taldean. Biziraupen orokorraren batz bestekoari dagokionez, bat, hiru eta bost urtetara CIK tratamendua jaso zuten taldean %91,7, %82,2 eta %69,3 izan zen, eta %87,0, %76,3 eta %56,2 kontrol-taldean. Tratamenduarekin lotutako konplikazioen intzidentzia orokorra %11,8koa izan zen CIK tratamendua jaso zuten taldean eta %14,7koa kontrol-taldean [48].

Ikusi da CIK immunoterapia eta minimoki inbaditzailea den interbentzioen konbinazioa aurretiko tratamendu kirurgikoa izan ez duten pazienteentzat erabilgarria izan daitekeela. Gehien aztertu dena CIK zelula bidezko tratamendua TACE eta RFA batera terapia konbinatua da. HCC aurreratua duten pazienteen 2 talde aztertu ziren errestrospektiboki burutu zen entsegu baten bidez: 85 paziente TACE + RFA + CIK zelula autologo adoptiboekin transfusioarekin tratatu ziren eta beste 89 paziente TACE + RFA terapia minimoki inbaditzailearekin bakarrik tratatu ziren. Bi taldeetan erantzun-tasa antzekoa izan zen. Kaplan-Meierren azterketak erakutsi zuen CIK + TACE + RFA taldeko pazienteek, TACE + RFA taldekoekin alderatuta, biziraupen orokorra nabarmen luzeagoa izan zutela, 56 hilabete 31 hilabeterekin alderatuta. Gaixotasunaren aurrerapenik gabeko biziraupenari dagokionez, lehenengo taldean 17 hilabekoa eta bigarrenean 10 hilabete. Erantzun-

tasa orokorra %76,5koa izan zen TACE + RFA + CIK taldean, eta %79,8koa TACE + RFA taldean. Gaixotasunaren kontrol-tasa handiagoa izan zen TACE + RFA + CIK taldean TACE + RFA taldean baino (%95,3 eta %88,8) [49].

4.1.4.2. Antigeno kimerikoaren hartzailea adierazten duten T zelulak (CAR-T)

CAR-T terapia ere antigeno tumorelekiko afinitatea duten T linfuzitoen infusioan datza. CAR-T zelulak lau urrats nagusiren bidez sortzen dira: PBMCs-en isolamendua, T zelulen moldaketa genetikoa, CAREn adierazpena eta T zelula moldatuen infusioa pazientean. Azken hauek tumore zelularen gainazaleko antigenoa ezagutzen dutenean, CAR-T zelulak aktibatu, ugaritu eta IL-12 bezalako zitokina proinflamatorioak askatzen dituzte. Zitokina hauek tumorean metatzen dira, eta, ondorioz, NK zelulak eta makrofagoak biltzen hasiko dira hauek funtzio zیتotoxikoa gauzatzeko eta minbizi zelulak desagerrarazteko. Efektu hauek MHCtik at gelditzen dira [15]. CAR-T terapia erabilgarria izan dadin HCCren aurka zuzenduko diren diana molekularren aukeraketa burutu behar da, horien artean glypican-3 (GPC3) eta alfa-fetoproteina (AFP) peptidoa ditugularik.

4.1.4.2.1. Glypican-3 (GPC3)

Glypican-3 (GPC3) HCCn gainadierazten den proteina bat da, baina ez helduen gibel osasuntsuan. Saguetan eta *in vitro* egin diren azken ikerketek adierazi dute HCCn tumorea xenoinjertu bidez tratatzeko genetikoki eraldatuak izan ziren GPC3-CAR-T zelulek erabili daitezkeela. Helburua GPC3-CART T zelula hauek GPC3 adierazten zuten HCC minbizi-zelulen aurka egitea da [40].

I. faseko bi azterketa prospektibotan (NCT02905188 eta NCT03146234), GPC3 adierazpena eta HCC aurreratua zuten 13 paziente helduk T CAR-GPC3 zelulen terapia autologoa jaso zuten ziklofosamidak eta fludarabinak eragindako linfodeplezioaren ondoren. Pirexia, linfuzitoen gutxitzea eta zitokinak askatzearekin erlazonaturiko sindromea ikusi zituzten 13, 12 eta bederatzi pacientetan, hurrenez hurren. Zitokinen askapen sindromea (1.-2. graduko albo ondorioa izanik) zortzi pazienterengan itzulgarria izan zen. Paziente batek 5. mailako zitokinen askapen

sindromea izan zuen. Paziente bakar batek ere ez zuen 3.-4. graduko neurotoxikotasunik izan. 6 hilabetetara, 1 urtera eta 3 urtera batuz besteko biziraupen orokorreko tasak %50,3, %42,0 eta %10,5 izan ziren, hurrenez hurren. Bi erantzun partzial (%15,38) deskribatu ziren eta gaixotasun egonkor iraunkorra zuen paziente bat bizirik zegoen 44,2 hilabeteren ondoren [50].

Egun I. fasean dagoen entsegu kliniko bat (NCT03980288) abian da GPC3-ra zuzentzen den T zelulen laugarren belaunaldiko antigeno kimeriko hartzaileak aztertzeko. HCC aurreratua duten, GPC3 adierazpena duten eta gaur egungo tratamendu sistemiko estandarrarekiko errefraktarioak edo intoleranteak diren 36 partaidek osatzen dute ikerketa. GPC3-CAR T zelulen segurtasuna, farmakozinetika zelularra eta tratamenduaren eraginkortasuna ebaluatzea izango dira helburu nagusiak [40].

4.1.4.2.2. Alfa-fetoproteina (AFP) peptidoa

AFP embrioi-aroen bitelo-zakuak eta gibelak jariatzen duten proteina da. Jaio ondorengo AFP maila serikoak ez dira detektagarriak, baina HCCn AFP mailak handiak izan daitezke, HCCn gehien erabili den markatzaile tumoral delarik [40].

HCCren diagnostikoan AFP maila serikoak %41-65eko sentikortasuna du, eta %80-94ko espezifikotasuna [21]. Teorikoki, geroz eta espezifikotasun handiagoa izan orduan eta jomuga hobea izango litzateke CAR-T zelulen terapia burutzeko. Hala ere, AFP zelula barruko proteina disolbagarria denez, MHC-peptido konplexura (AFP-MHC) zuzentzen den antigeno kimerikoaren hartzaile berri bat sortu da irisgarriagoa izateko. Burutu diren ikerketa preklinikoetan jarduera antitumoralak erakutsi du [51].

Entsegu kliniko batean AFP peptidoen epitopoak erabili zituzten, eta AFP adierazten zuen erreplikazio eskaseko adenobirus (Adv) bat sortu zuten, T zeluletan oinarritutako immunoterapiaren jomuga posible gisa ebaluatzeko xedez. Laborategian sorturiko AFP-Adv hau I/II. faseko saiakuntza kliniko baten (NCT00093548) erabili zen HCC zuten bi pazientetan, AFP adierazten zuen tumorea eta HCC aurrez tratatua zuten pazienteak zirelarik biak. Saiakuntza kliniko horrek

erakutsi zuen txertoa ondo toleratu zela eta segurua izan zela. Bi pazienteek immunizazio-ebidentzia immunologikoa erakutsi zuten AFP-rekiko espezifikoa den T CD8⁺ zelulen proliferazioaren testuinguruan. Lehen pazienteak AFP-rekiko espezifikoa den T zelulen erantzuna eta AdV-rekiko espezifikoa zen erantzun zelularra garatu zuen, bederatzi hilabetera AFP adierazlea zen HCCren errejidiba jazo zelarik. Bigarren pazienteak AFP-rekiko espezifikoa zen T CD8⁺ eta CD4⁺ erantzun zelular handia garatu zuen eta baita AdV-rekiko antigorputz neutralizatzaile bidezko erantzuna, kasu honetan 18 hilabeteren buruan errejidibatu zen, AFP serikoaren igoerarik gabe [52].

Azkenik, I. faseko beste entsegu kliniko batean (NCT03132792), aurrez tratatu eta errejidibatu edo tratamenduari erantzun ez dioten HCC aurreratua duten 45 pazienteak parte hartu dute. Entsegu honek AFP-rekiko espezifikokoak diren T zelulen hartzaileak adierazten dituzten T zelula autologoak (AFP^{c332} T) segurtasuna eta hauen tumorearen aurkako jarduera ebaluatzen ditu HCC aurreratua eta HLA-A2 positiboa duten pazienteetan. Ikerketa honetan minbizi-zelulak erasotzeko eta suntsitzeko helburuarekin genetikoki eraldatu diren pazientearen T zelulak erabiliko dira [40].

4. Taula. Txertoak eta adopziozko T zelulen transferentzia terapien egindako entsegu klinikoak HCCren tratamenduan.

Terapia (Monoterapia edo terapia konbinatua)	Entsegu klinikoa/Fasea	Lagina (n)	Erantzun-tasa objetiboa (ORR) (%tan, %95, KT)	Minbiziaren aurreratzerik gabeko biziraupena (PFS) (hilabeteak, %95, KT)	Bataz besteko biziraupen orokorra (OS) (hilabeteak, %95, KT)	Bibliografia eta entseguren egoera
COMBIG-DC (ilixadencel)	I. fasean HCC aurreratua (NCT01974661)	17	%5,88 (1/17) erantzun partzialaeta %29,41 (5/17) gaixotasun egonkorra.	5,5 hilabete	7,5 hilabete	[41] Egoera: osatua
Pexastimogene Devacirepvec/JX-595 (Pexa Vec) birus onkolitiko txertoa + Sorafenib vs Sorafenib	III. fasean Terapia sistemikorik jaso ez zuen HCC aurreratua (NCT02562755),	459	%19,2koa Pexa Vec + sorafenib %20,9 sorafenib monoterapien	-	-	[42] Egoera: osatua
JX-594 (Thymidine Kinase-deleted Vaccinia Virus Plus GM-CSF; dosi altuetan vs dosi baxuetan	II. fasean HCC aurreratu irreseagarria (NCT00554372)	30	*** Gaixotasunaren kontrol-tasa: %46,15 dosi altuetan eta %46,15 dosi baxuetan	-	14,1 hilabete dosi altuan 6,7 hilabete dosi baxuan	[43] Egoera: osatua
JX-594 (Vaccinia GM- CSF / TK-deactivated Virus) birus onkolitiko vs Jarraipena	IIb. fasean sorafenib tratamenduari huts egin zuten HCC aurreratua (NCT01387555)	129	-	-	4,2 hilabete JX-594 birus onkolitiko txertoa 4,4 hilabete kontrol-taldea	[44] Egoera: osatua

Terapia (Monoterapia edo terapia konbinatua)	Entsegu klinikoa/Fasea	Lagina (n)	Erantzun-tasa objetiboa (ORR) (%tan, %95, KT)	Minbiziaren aurreratzerik gabeko biziraupena (PFS) (hilabeteak, %95, KT)	Bataz besteko biziraupen orokorra (OS) (hilabeteak, %95, KT)	Bibliografia eta entseguaren egoera
CIK zelula bidezko immunoterapia vs kontrol-taldea	III. fasean Aurrez erresekzio kirurgiko, RFA edota TACE bidez trataturiko HCC (NCT00699816)	230	-	*** Errezidiba gabeko biziraupena: 40 hilabete CIK immunoterapia taldea 30 hilabete kontrol-taldea	-	[46] Egoera: osatua
CIK zelula bidezko immunoterapia vs kontrol-taldea	III. fasean BCLC A edo B aurrez hepatektomiaz trataturiko HCC (NCT00769106)	200	-	Bat, hiru eta bost urtetara %83,8, %59,9 eta %51,8 CIK immunoterapia taldean %69,9, %55,9 eta %44,9 kontrol-taldean *** Errezidiba gabeko biziraupena: 13,6 hilabete CIK immunoterapia taldea 7,8 hilabete kontrol-taldea	Bat, hiru eta bost urtetara %91,7, %82,2 eta %69,3 CIK immunoterapia taldean %87,0, %76,3 eta %56,2 kontrol-taldean.	[48] Egoera: osatua
CIK + TACE + RFA vs TACE + RFA	-	174	%76,5 TACE + RFA + CIK %79,8 TACE + RFA	17 hilabete CIK + TACE + RFA 10 hilabete TACE + RFA	56 hilabete CIK + TACE + RFA 31 hilabete TACE + RFA	[49] Egoera: osatua
GPC3-CAR T zelulen terapia autologoa	I. fasean (NCT02905188 eta NCT03146234),	13	Bi erantzun partzial (%15,38)	-	6 hilabetetara, 1 urtera eta 3 urtera; %50,3, %42,0 eta %10,5.	[50] Egoera: aribidean

5. EZTABAIDA

HCC aurreratuak hilkortasun handia, tratamendu mugatua eta pronostiko eskasa dauka. Honen aurrean, ezinbestekoa da diana terapeutiko berriak aurkitzea. Azken urteotan immunoterapia bidezko tratamenduek minbizi aurreratu batzuen pronostikoa hobetu dute. Horrenbestez, immunoterapia, tratamendu estandarraren eraginkortasuna hobetzeko bideraturiko sistema immunologikoaren birprogramazioa, etorkizun handiko estrategia terapeutikoa izan daiteke.

HCCren tumore-mikroinguruak garrantzi handia dauka tumorearen hazkundera ahalbideratuz, zelula immunologikoen jarduera antitumoralaren inhibizioa eragiten baitu. Zelula immunologiko hauen desberdintzapen, heltze eta funtzionalitatea zitokina eta kimiokinen jariapen eta erregulazio bidez lortzen da, baita minbizi-zelulen ihes-immunologikoa erregulatzen duten hartzaile desberdinen eta hauen ligandoen arteko ekintzen bidez. Beraz, T zelulen hartzaile immunoezabatzaileen aktibazioa inhibitzea izango litzateke aztertzen ari diren terapia berrien funtsa; hain zuzen ere, kontrolgune immunologikoen inhibitzaileak dira hauek [11,12].

Kontrolgune immunologikoen inhibitzaileek zeregin garrantzitsua dute HCC aurreratua duten pazienteen tratamenduan, eta bereziki onuragarriak izan daitezke tirosin kinasaren inhibitzaileak erabiltzeko kontraindikazioak dituzten edota hauek onartu ezin dituzten pazienteentzat. Kontrolgune immunologikoen inhibitzaile hauek monoterapian aztertu dira. Nivolumab-a 2017ko irailean onartu zuen FDAk, bigarren lerroko tratamendu gisa [22, 23]. Bestalde, sorafenib-ekin trataturiko pazienteetan bigarren lerroko tratamendu gisa egindako pembrolizumab-aren entseguetan ez zen desberdintasunik egon gaixotasunaren aurrerapenik gabeko biziraupen edota biziraupen orokorrean [29]. Ondorioz, FDA-k 2018ko azaroan pembrolizumab-a bigarren mailako tratamendu gisa onartu zuen monoterapian aurrez sorafenib-arekin tratatutako eta huts egindako HCC aurreratua duten pazienteetan [2, 27]. Nahiz eta kontrolgune immunologikoen inhibitzaile bidezko monoterapia-erregimenek HCC aurreratua zuten paziente batzuetan onurak erakutsi dituzten eta eragindako albo-ondorioak onargarriak izan diren haien erantzun-tasak ez dira nahikoak izan, ustez

gibelaren ezaugarri immunoezabatzaileengatik eta HCCren tumore-mikroinguruak minbiziaren aurre hartzean duen parte-hartzeagatik [3].

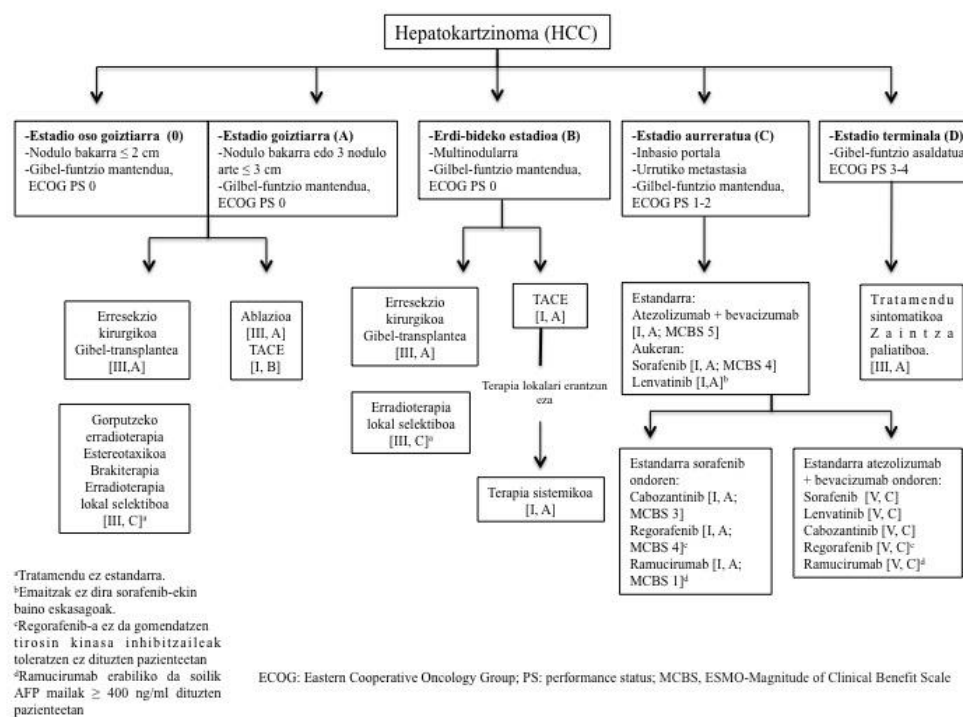
Azken urteotan nivolumab-aren erabilera aztertzen jarraitu da HCCren tratamenduan, monoterapiari zein beste tratamendu batzuekin konbinatuz. II/III. fasean dagoen entsegu klinikoan TACEekin bateratutako tratamendua oraindik paziente biltze-fasean dago. I/II. fasean dagoen beste entsegu kliniko batean TGF- β hartzailearen kinasa inhibitzailearekin batera tratamendu konbinatua edota adjuvantzia gisa errekurrentzia arrisku altua duten pazienteetan erresekzio kirurgiko edota RFA ostean plazeboarekin konparatuz burutu den entsegua oraindik ere paziente biltze-fasean dago [3]. Honez gain, ez daude nivolumab-a eta pembrolizumab-a alderatzen duten ikerketarik. NCCN gidek gomendatzen dute pembrolizumab-aren erabilera A taldeko Child-Turcotte-Pugh zirrosia duten pazienteetara mugatzea. B taldeko Child-Turcotte-Pugh zirrosia eta <7 puntuaketa duten pazienteak ere nivolumab-arekin tratatzeko hautagaiak izan daitezke.

Dena den, immunoterapiarako hautagaiak izan daitezkeen eta tratamendu hau onar dezaketen A taldeko Child-Turcotte-Pugh zirrosia duten pazienteetan, nivolumab gehi ipilimumab terapia konbinatua aukerazkoa da, bereziki nivolumab edota pembrolizumab-a monoterapiari ematearen aldean. Izan ere, lehen honek tratamenduarekiko erantzun-tasa altuagoak aurkeztu ditu eta erantzunak ere iraupen luzeagoa dute. Nivolumab gehi ipilimumab konbinazioa, bigarren lerroko terapia gisa onartu du FDAk, I/II. faseko CheckMate 459 azterlanean emandako emaitzetan oinarrituta [27, 28].

Aurrez sorafenib-ekin tratamenduan egon diren pazienteak eta gaixotasunaren progresioa egon denean edota hau toleratu ez duten pazienteetan, nivolumab-a edo pembrolizumab-a monoterapiari edo nivolumab-a gehi ipilimumab-a lehenesten da bigarren lerroko tratamendu gisa regorafenib edo lenvatinib-aren ordean. Izan ere, regorafenib-a paziente talde honentzat ere onartu bada ere, orain kontrolgune immunologikoen inhibitzaileen tratamenduarekin hasia gomendatzen da, erantzun-tasa objektibo hobekak lortu baitira (sistema immunologikoarekin lotutako erantzun oso gehiago ere) eta tratamenduari loturiko albo ondorio mesedegarrienak duten

tratamenduaren profila kontuan hartzen baita. Izan ere, garrantzitsua izango da erregimen indibidual bakoitzaren albo-ondorioen profila kontu handiz aztertzea, bereziki gibeledko gaixotasun aurreratua edota bizi-itxaropen laburra duten pazienteengan [18].

HCC aurreratu irresekagarria duten pazienteen (BCLC C) atezolizumab gehi bevacizumab terapia konbinatuak biziraupen orokorra eta gaixotasunaren aurrerapenik gabeko biziraupena hobetzen dituela frogatu da sorafenib-aren aldean, horrenbestez, lehen lerroko tratamendu gisa aurkeztu beharko zaio pazienteari [2]. Horrela adierazten da aurten eguneratutako ESMO gidan, aukerakoak izango direlarik sorafenib [I, A] eta lenvatinib [I, A] bidezko tratamenduak [18] (**7. Irudia**).



7. Irudia. ESMO gidaren BCLC estadioren arabeko HCCren tratamendu aukerak. Vogel A, Cervantes A, Chau I et al. *Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl 4): iv238-iv255. eUpdate – *Hepatocellular Carcinoma Algorithm*. Published: 05 March 2021. Authors: ESMO Guidelines Committee. Euskeratua.

2007ko abenduan HCC aurreraturako sorafenib tirosin kinasa inhibitzailea onartu zenetik, atezolizumab gehi bevacizumab da batz besteko biziraupen orokorrean onura esanguratsua erakusten duen lehen tratamendua. VEGF maila altuek tumore-

mikroinguru immunoezabatzailea indartzen dute, Treg, TAM eta MDSCen funtzioa sustatuz. VEGFak ere DCen kopurua murriztu eta hauen heltzea oztopatzen du, DCren antigeno aurkezpen gaitasuna ezabatuz. Horregatik neoantigenoak ez dira DCetan aurkezten eta CD8⁺ zelula zitotoxikoen proliferazio eta aktibazioa bertan behera gelditzen dira. Era honetan, minbizi-zelulen aurkako erantzun immunologikoa ez da emango eta ihes-immunologikoa sustatzen da. Beraz, kinasa inhibitzaileen efektu antiangiogenikoaz baliotuz, VEGF-ren inhibizio bidez kontrolgune immunologikoen inhibitzaileen efektu antitumoral indartzen da. Honegatik azal daiteke atezolizumab (anti-PD-L1) gehi bevalizumab (anti-VEGF) terapia konbinatuaren arrakasta [35].

Hala ere, pazienteen %20k ez dio atezolizumab gehi bevacizumab terapia konbinatuari erantzuten. Horrek bigarren lerroko tratamendurako aukerak zehazteko beharra planteatzen du. Orain arte, bigarren lerroko tratamenduak sorafenib-ekiko porrota edota intolerantziaren ondoren baino ez dira frogatu eta gaur egun ez dago III. faseko entsegurik lehen lerroko terapia alternatiboak jaso dituzten pazienteetan bigarren lerroko terapiaren aukeraketari buruz. Hala ere, multikinasa inhibitzailea eskaintzeko justifikazio argia dago, lehen eta bigarren lerroetako eraginkortasunaren ebidentzia dela eta. Honez gain, inolako farmakotan ebidentziarik ez dagoenez, gaur egun onartuta dauden lehen eta bigarren lerroko agente guztiak bigarren lerroko terapiatzat hartzea gomendatzen da [18].

Immunoterapiaren muga garrantzitsuenetariko bat pazienteek tratamenduaren aurrean eraskusten duten erantzun-tasa da. Tumore-zeluletan PD-L1 aurkezten duen edo linfzitoetan PD-1 gainadierazten duten pazienteek nivolumab-arekin tratatzean erantzun-tasa objetibo eta biziraupen orokor hobea azaltzen dituzten arren, desberdintasunak ez dira behar bezain diskriminatzaileak izan pazienteak hautatzeko. Beraz, HCC aurreratua tratamenduan, PD-L1 eta PD-1 inhibitzaileen edo hauen arteko terapia konbinatuen eraginkortasuna neurtzeko pazienteetan PD-L1 ligandoaren adierazpena egoteak ez du balio prediktiborik [32]. Hala ere, aztertu ditugun entseguetan ez direlarik erabili PD-1, PD-L1 edo CTLA-4 adierazpen-profilik HCCren sailkapen klinikoa burutzeko, hau da, kontrolgune immunologikoen inhibitzaileen bidezko tratamendurako bildu diren pazienteak ez ziren helburu ziren

molekulen sentsibilitatearen arabera sailkatu [40]. Horrenbestez, ez dago korrelaziorik PD-1 edo PD-L1ren gainadierazpenak tratamenduarekiko erantzunean duen eraginarekin [40].

Tirosin-kinasa inhibitzaileen eta kontrolgune immunologikoen inhibitzaileen artean tratamenduaren hautaketan lagundu diezaguketen biomarkatzaileen datuak mugatuak dira oraindik. Hala ere, jakina da paziente guztiei ez diela era berean mesede egingo immunoterapiak eta bereziki immunoterapia tratamenduari erantzungo lioketen pazienteen azpitaldeak identifikatzea minbiziaren ikerketaren funtsezko helburua da oraindik.

HCC aurreratuan terapia sistemikoari buruzko ikerlan berriek erakutsi dute erantzuntasari eta biziraupenari dagokienez onura handiagoa erakusten dutela terapia konbinatuek. Etorkizuneko tratamenduen norabidea tirosin kinasa inhibitzaileen eta kontrolgune immunitarioen inhibitzaileen konbinazioa izan daiteke, atezolizumab/cabozantinib, lenvatinib/pembrolizumab, nivolumab/ipilimumab eta beste kontrolgune immunologikoen inhibitzaile batzuk kontuan izanik [2].

Gero eta interes handiagoa dago ere terapia lokoerregionalak terapia sistemikoekin konbinatzeko. Izan ere, espero da minbiziaren terapia lokoerregionalak mikroingurune tumoralari eragitea, odolean minbiziari loturiko antigenoen eta neoantigenoen askapena estimulatuz eta ondorioz kontrolgune immunologikoen inhibitzaileen eraginkortasun terapeutikoa hobetuz. Era berean, erradioterapiaren eta agente kimioterapeutikoen arteko konbinazioak DNA asaldatzen du, neoantigenoen askapena gertatuz, eta litekeena da kontrolgune immunologikoaren inhibitzaileen eraginkortasuna handitzea heriotza zelular immunologikoa eraginez eta zelula immunogutxitzzaileak murriztuz, hala nola Treg zelulak eta mieloideetatik eratorritako zelula ezabatzaileak. HCC duten pazienteetan RFA eta TACE erabili izan dira bereziki terapia lokoerregional estandar gisa eta azterketa kliniko asko hasi dira terapia konbinatuen efektu sinergikoen itxaropenarekin [2, 8]. Duela gutxi frogatu da biziraupen orokorra hobetu egiten dela erdi-mailako HCC duten eta tratamendu endobaskular lokoerregionala eta terapia sistemikoa era konbinatuan jasotzen duten pazienteen artean. Sorafenib-a TACE-arekin konbinatuta trataturiko

pazienteak emaitza hobekak lortu dituzte TACE-arekin bakarrik trataturiko pazienteekin alderatuta.

Zelula dendritikoen txertoak, birus onkolitikoaren immunoterapiak eta T zelulen bidezko adopziozko terapien entsegu kliniko gehienak aldi preklinikoan edota I/II. fasean daude. Goizegi da haien eraginkortasun- eta segurtasun-profila zehazteko, harik eta itsu bikoitzeko ausazko saiakuntza klinikoak egin arte [40]. Azken urteotan ikusi da CAR-T terapiak minbizi hematologikoetan arrakasta handia lortu duela, baina B zelula akutu eta kronikoen leuzemian ere ondo onartutako terapia sistematiko gisa aurkeztu den arren, tumore solidoen tratamenduaren erabilgarritasunean mugak azaldu ditu [56]. Tumore solidoen hesi fisikoak tumore-zelulatarako CAR-T zitotoxikoen infiltrazio eraginkorra murrizten du, ezinbestekoa baita parenkima tumorala zeharkatzea. Gainera, tumore solidoen inguruan sortzen den tumore-mikroinguru immunogutxitzaila ez da lagungarria CAR-T zelulen tratamenduan eta tumoreari loturiko antigenoek espezifikotasun baxua dute. Azkenik, tumore solidoen heterogeneotasuna dela eta tumore ehunetik at ere sor ditzake efektuak [52].

Oztopo horiei aurre egiteko, hainbat aurrerapen proposatu dira CAR-T terapia zelularren eraginkortasun zitotoxikoa hobetzeko eta haren ondorio kaltegarriak arintzeko. Zelulaz kanpoko matrizearen degradazioa azkartzeak CAR-T zelulen infiltrazioa hobetu dezake parenkima tumoralean. CAR-T zelulen koespresioarekin batera heperanasak zelulaz kanpoko matrizearen degradazioa ahalbidetzen du, tumoreen aurkako aktibitate handia lortuz, bai *in vitro* bai *in vivo*. CAR-T zelulen infiltrazioa hobetzeko beste modu bat VEGF/VEGFR-2 ardatza blokeatzea izango litzateke, ardatz horrek presio hidrostatiakoaren gradientea murrizten baitu tumorearen irrigazioaren bidez. CAR-T zelulen administrazio-bideari dagokionez ere, zain barneko injekzioak ez dira zuzenean tumore-ehunetara zuzentzen; horrenbestez, gune konkretuko administrazioa selektiboagoa izango litzateke aukeran. CAR-T zelulen administrazio lokala edota gibel arteria bidezko infusio bidezko administrazioa ebaluatzen dituzten hainbat entsegu kliniko topa ditzakegu. Ikerketak daude ere nanopartikulek tumoreetara eta hauen eraginez ehunetan sortu diren aldaketetara zuzentzeko gaitasuna erakusten dutenak [40].

6. ONDORIOAK ETA ETORKIZUNERAKO BIDEA

Azken urteotako ebidentzia zientifikoak tumore-mikroinguruak HCCren garapenean eta progresioan duen eginkizuna babesten du. Gaur egun arte HCC aurreratuaren immunoterapia tratamenduan burutu diren entsegu klinikoan artean soilik atezolizumab gehi bevacizumab-ak lortu du sorafenib-en aldean eranginkortasun handiagoa. Ondorioztatu genezake, immunoterapia aldetik terapia konbinatuak nagusituko direla etorkizunera begira, emaitza hobekak lortu baitituzte burutu diren entseguetan. Izan ere, terapia konbinatuetan diana terapeutiko bat baino gehiago izateak tumore-zelulen aurkako erantzuna indartzearekin erlazionatuta dago.

Azkenik, etorkizunera begira HCC aurreratuan kontrolgune immunologikoen inhibitzaileen bidezko immunoterapia, bai monoterapian bai terapia konbinatuan, teknika immunofarmakogenomikoei eta linfozito infiltratuen analisiari esker gero eta bideratuago eta pertsonalizatuagoa izango dela espero da. Era honetan, pazientearen profil molekularren arabera tratamenduarekiko erantzuna iragarriko delarik.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Liver. Globocan: 2020. The Global Cancer Observatory [Internet]. International Agency for Research on Cancer, World Health Organisation (WHO) [konsulta, 2020/02/25]. Erabilgarri: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>
2. Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK, Beg MS, Brower ST, Gade TP, et al. Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020; 38(36):4317-4345.
3. Kole C, Charalampakis N, Tsakatikas S, Vailas M, Moris D, Gkotsis E, Kykalos S, Karamouzis MV, Schizas D. Immunotherapy for Hepatocellular Carcinoma: A 2021 Update. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):2859.
4. Fu Y, Liu S, Zeng S, Shen H. From bench to bed: the tumor immune microenvironment and current immunotherapeutic strategies for hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38(1):396.
5. Tahmasebi Birgani M, Carloni V. Tumor Microenvironment, a Paradigm in Hepatocellular Carcinoma Progression and Therapy. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):405.
6. Bialecki ES, Di Bisceglie AM. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)*. 2005;7(1):26-34.
7. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018; 391(10127):1301-1314.
8. Kanwal F, Singal AG. Surveillance for Hepatocellular Carcinoma: Current Best Practice and Future Direction. *Gastroenterology*. 2019; 157(1):54-64.
9. Ghavimi S, Apfel T, Azimi H, Persaud A, Pyrsopoulos NT. Management and Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Immunotherapy: A Review of Current and Future Options. *J Clin Transl Hepatol*. 2020; 8(2):168-176.
10. Hernandez-Gea V, Toffanin S, Friedman SL, Llovet JM. Role of the microenvironment in the pathogenesis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2013;144(3):512-27.

11. Santhakumar C, Gane EJ, Liu K, McCaughan GW. Current perspectives on the tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int.* 2020;14(6):947-957.
12. Lu C, Rong D, Zhang B, Zheng W, Wang X, Chen Z, Tang W. Current perspectives on the immunosuppressive tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma: challenges and opportunities. *Mol Cancer.* 2019;18(1):130.
13. Nishida N, Kudo M. Immunological Microenvironment of Hepatocellular Carcinoma and Its Clinical Implication. *Oncology.* 2017;92(1):40-49.
14. Pinato DJ, Guerra N, Fessas P, Murphy R, Mineo T, Mauri FA, et al. Immune-based therapies for hepatocellular carcinoma. *Oncogene.* 2020;39(18):3620-3637.
15. Mechanism of action of immunotherapy. *Semin Oncol.* 2014;41(5): S3-13.
16. Walker LS, Sansom DM. The emerging role of CTLA4 as a cell-extrinsic regulator of T cell responses. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(12):852-63.
17. Buonaguro L, Mauriello A, Cavalluzzo B, Petrizzo A, Tagliamonte M, Immunotherapy in hepatocellular carcinoma. *Annals of Hepatology.* 2019; 18(2): 291-297.
18. Vogel A, Cervantes A, Chau I, et al. [Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.](#) *Ann Oncol.* 2018; 29 (4):238–255.
19. Assenat E, Pageaux GP, Thézenas S, Peron JM, Bécouarn Y, Seitz JF, et al. Sorafenib alone vs. sorafenib plus GEMOX as 1st-line treatment for advanced HCC: the phase II randomised PRODIGE 10 trial. *Br J Cancer.* 2019;120(9):896-902.
20. Eatrides J, Wang E, Kothari N, Kim R. Role of Systemic Therapy and Future Directions for Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Control.* 2017;24(3):1073274817729243.
21. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res.* 2009;15(23):7412-20.

22. 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.
23. Yau T, Par J, Finn R, Cheng AL, Mathurin P, Edeline J, et al. CheckMate 459: A randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs. sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *Ann. Oncol*. 2019; 30(5): 874–875.
24. Sangro B, Melero I, Wadhawan S, Finn RS, Abou-Alfa GK, Cheng AL, et al. Association of inflammatory biomarkers with clinical outcomes in nivolumab-treated patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2020;73(6):1460-1469.
25. 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.
26. El-Khoueiry AB, Yau T, Kang Y-K, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) combination therapy in patients (Pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Long-term results from CheckMate 040 (abstract). *J Clin Oncol*. 2021;39(3): 269.
27. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, Cattan S, Ogasawara S, Palmer D, et al. KEYNOTE-224 investigators. 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.
28. Van Laethem J-L, Borbath I, Karwal M, et al. Pembrolizumab (pembro) monotherapy for previously untreated advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Phase II KEYNOTE-224 study. *J Clin Oncol*. 2021;39(3): 297.
29. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim HY, et al. KEYNOTE-240 investigators. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A

- Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(3):193-202.
30. Finn RS, Ikeda M, Zhu AX, Sung MW, Baron AD, Kudo M, et al. Phase Ib Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(26):2960-2970.
 31. Lee MS, Ryoo BY, Hsu CH, Numata K, Stein S, Verret W, et al. GO30140 investigators. Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (GO30140): an open-label, multicentre, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2020;21(6):808-820.
 32. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1894-1905.
 33. Kudo M. A Paradigm Change in the Treatment Strategy for Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer.* 2020;9(4):367-377.
 34. Lee M, Ryoo BY, Hsu CH, Numata K, Stein S, Verret W, et al. Randomised efficacy and safety results for atezolizumab (Atezo) + bevacizumab (Bev) in patients (pts) with previously untreated, unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *Ann. Oncol.* 2019; 30:875-934.
 35. Kudo M. A New Era in Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Atezolizumab plus Bevacizumab Combination Therapy. *Liver Cancer.* 2020;9(2):119-137.
 36. Sonbol MB, Riaz IB, Naqvi SAA, Almquist DR, Mina S, Almasri J, et al. Systemic Therapy and Sequencing Options in Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2020;6(12):e204930.
 37. Okusaka T, Ikeda M. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma: current status and future perspectives. *ESMO Open.* 2018;3(1):e000455.
 38. Duffy AG, Ulahannan SV, Makorova-Rusher O, et al. Tremelimumab in combination with ablation in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology.* 2017;66(3):545-551.

39. Lee DW, Cho EJ, Lee JH, Yu SJ, Kim YJ, Yoon JH, et al. Phase II Study of Avelumab in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated with Sorafenib. *Clin Cancer Res.* 2021;27(3):713-718.
40. Zhang L, Ding J, Li HY, Wang ZH, Wu J. Immunotherapy for advanced hepatocellular carcinoma, where are we? *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2020;1874(2):188441.
41. Karlsson-Parra A, Kovacka J, Heimann E, Jorvid M, Zeilemaker S, Longhurst S, Suenart P. Ilixadencel - an Allogeneic Cell-Based Anticancer Immune Primer for Intratumoral Administration. *Pharm Res.* 2018;35(8):156.
42. Moehler M, Heo J, Lee HC, Tak WY, Chao Y, Paik SW, et al. Vaccinia-based oncolytic immunotherapy Pexastimogene Devacirepvec in patients with advanced hepatocellular carcinoma after sorafenib failure: a randomized multicenter Phase IIb trial (TRAVERSE). *Oncoimmunology.* 2019;8(8):1615817.
43. Heo J, Reid T, Ruo L, Breitbach CJ, Rose S, Bloomston M, et al. Randomized dose-finding clinical trial of oncolytic immunotherapeutic vaccinia JX-594 in liver cancer. *Nat Med.* 2013;19(3):329-36
44. Moehler M, Heo J, Lee HC, Tak WY, Chao Y, Paik SW, et al. Vaccinia-based oncolytic immunotherapy Pexastimogene Devacirepvec in patients with advanced hepatocellular carcinoma after sorafenib failure: a randomized multicenter Phase IIb trial (TRAVERSE). *Oncoimmunology.* 2019;8(8):1615817.
45. Nakatake R, Kaibori M, Nakamura Y, Tanaka Y, Matushima H, Okumura T, et al. Third-generation oncolytic herpes simplex virus inhibits the growth of liver tumors in mice. *Cancer Sci.* 2018;109(3):600-610.
46. Lee JH, Lee JH, Lim YS, Yeon JE, Song TJ, Yu SJ, et al. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2015;148(7):1383-91.
47. Hui D, Qiang L, Jian W, Ti Z, Da-Lu K. A randomized, controlled trial of postoperative adjuvant cytokine-induced killer cells immunotherapy after radical resection of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* 2009;41(1):36-41.

48. Xu L, Wang J, Kim Y, Shuang ZY, Zhang YJ, Lao XM, et al. A randomized controlled trial on patients with or without adjuvant autologous cytokine-induced killer cells after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Oncoimmunology*. 2015;5(3):e1083671.
49. Huang ZM, Li W, Li S, Gao F, Zhou QM, Wu FM, et al. Cytokine-induced killer cells in combination with transcatheter arterial chemoembolization and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma patients. *J Immunother*. 2013;36(5):287-93.
50. Shi D, Shi Y, Kaseb AO, Qi X, Zhang Y, Chi J, et al. Chimeric Antigen Receptor-Glypican-3 T-Cell Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: Results of Phase I Trials. *Clin Cancer Res*. 2020;26(15):3979-3989.
51. Liu H, Xu Y, Xiang J, Long L, Green S, Yang Z, et al. Targeting Alpha-Fetoprotein (AFP)-MHC Complex with CAR T-Cell Therapy for Liver Cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23(2):478-488.
52. Butterfield LH, Economou JS, Gamblin TC, Geller DA. Alpha fetoprotein DNA prime and adenovirus boost immunization of two hepatocellular cancer patients. *J Transl Med*. 2014;12:86.

8. ERANSKINAK

E1 Taula. Atezolizumab eta bevacizumab-arekin terapia konbinatua eta sorafenib monoterapiaren konparaketa aurrez tratatu gabeko eta lokalki aurreratua edota metastasidun HCC (IMbrave150). Irresekarria den hepatokartzinoma goiztiarra (%3, BCLC A), erdi-bideko hepatokartzinoma (%15, BCLC B) eta hepatokartzinoma aurreratua (%82, BCLC C) [23,25].

Emaizak	Emaizak eta neurketak	Efektu absolutuen aurreikuspenak		Ebidentzia-maila	Azalpena
		Sorafenib	Atezolizumab gehi Bevacizumab		
Biziraupen orokorra	HR 0.58 (%95 CI, 0.42-0.79) 501 paziente; 6 hilabeteko jarraipena	279 hildako 1000 pazienteko	172 hildako 1000 pazienteko	Altua	Sorafenib-ekin alderatuta, atezolizumab gehi bevacizumab-ak biziraupen orokorra hobetzen du.
Gaixotasunaren aurrerapenik gabeko biziraupena	HR 0.59 (%95 CI, 0.47-0.76) 501 paziente; 8.6 hilabeteko jarraipena	628 pazienteek du gaixotasunaren garapena/heriotza 1000 pazienteko	442 pazienteek du gaixotasunaren garapena/heriotza 1000 pazienteko	Altua	Sorafenib-ekin alderatuta, atezolizumab gehi bevacizumab-ak gaixotasunaren aurrerapenik gabeko biziraupena hobetzen du.
Erantzun-tasa objetiboa (RECIST 1.1-ekiko independenteki ebaluatua)	RR 2.28 (%95 CI, 1.45-3.61) 485 paziente; 8.6 hilabeteko jarraipena	119 pazienteek erantzun dute 1000 pazienteko	251 pazienteek erantzun dute 1000 pazienteko	Moderatua	Sorafenib-ekin alderatuta, atezolizumab gehi bevacizumab-ak erantzun-tasa objetiboa hobetzen du.
Erantzu-tasa objetiboa (mRECIST 1.1-ekiko independenteki ebaluatua)	RR 2.28 (%95 CI, 1.45-3.61) 485 paziente; 8.6 hilabeteko jarraipena	133 pazienteek erantzun dute 1000 pazienteko	300 pazienteek erantzun dute 1000 pazienteko	Moderatua	Sorafenib-ekin alderatuta, atezolizumab gehi bevacizumab-ak gaixotasunarekiko erantzun-tasa objetiboan hobekuntza erakusten du.
Gaixotasunaren kontrol-tasa (erantzun osoa, erantzun partziala edo gaixotasun egonkorra)	RR 1.33 (%95 CI, 1.14-1.55) 485 paziente; 8.6 hilabeteko jarraipena	553 paziente gaixotasun kontrolatuarekin 1000 pazienteko	657 paziente gaixotasun kontrolatuarekin 1000 pazienteko	Moderatua	Sorafenib-ekin alderatuta, atezolizumab gehi bevacizumab-ak gaixotasunaren kontrol-tasa hobea erakusten du.
3-4. mailako eragin desiragaitzak	RR 1.03 (%95 CI, 0.86-1.22) 485 paziente; 8.6 hilabeteko jarraipena	551 paziente eragin desiragaitzekin 1000 pazienteko	568 paziente eragin desiragaitzekin 1000 pazienteko	Moderatua	Sorafenib-ekin alderatuta, atezolizumab gehi bevacizumab-ak 3.-4. mailako eragin desiragaitzak proportzio antzekoan eragingo ditu.