ISSN: 0213-8573
Revisiones en Cáncer
Copyright © 2025 Arán Ediciones, s. l.

Inhibidores de tirosina-cinasa en carcinoma hepatocelular

Tyrosine-kinase inhibitors on hepatocellular carcinoma

José Luis Mauriz Gutiérrez

Instituto Universitario de Biomedicina (IBIOMED). Departamento de Ciencias Biomédicas. Universidad de León. León

Resumen

El carcinoma hepatocelular constituye el principal tipo de tumor hepático y su tratamiento es complicado debido al diagnóstico en fases avanzadas, la heterogeneidad y la alta tasa de recurrencia. Los receptores de tipo tirosina-cinasa participan en la modulación de diversas vías moleculares implicadas en los procesos de proliferación tumoral y metástasis. El uso de inhibidores de tirosina-cinasa ha demostrado su utilidad en el tratamiento de diversos tipos de cáncer, entre ellos, el carcinoma hepatocelular. Desgraciadamente, uno de los principales problemas del uso de este tipo de inhibidores es la aparición de resistencias, tanto primarias como adquiridas, lo que reduce su efectividad. En los últimos años se ha realizado un gran esfuerzo investigador para conocer mejor las vías moleculares implicadas y generar nuevas moléculas y estrategias terapéuticas, como la coadministración con inmunoterapia, para intentar evadir las resistencias. En la actualidad, el uso de inhibidores de tirosina-cinasa, con o sin coadministración de inmunoterapia, sigue constituyendo un elemento clave en la terapia sistémica contra el carcinoma hepatocelular.

Palabras clave:
Carcinoma hepatocelular. Inhibidores de tirosina-cinasa. Terapia antitumoral. Resistencia.

Abstract

Hepatocellular carcinoma constitutes the main type of liver tumour, and its treatment is complicated due to diagnosis in advanced stages, heterogeneity and high recurrence rate. Tyrosine kinase receptors participate in the modulation of various molecular pathways involved in the processes of tumour proliferation and metastasis. The use of tyrosine kinase inhibitors has proven useful in the treatment of various types of cancer, including hepatocellular carcinoma. Unfortunately, of the main problem associate to the use of this type of inhibitors is the appearance of resistance, both primary and acquired, which reduces their effectiveness. In recent years, a great research effort has been made to better understand the molecular pathways involved, generate new molecules and therapeutic strategies, such as co-administration with immunotherapy, trying to evade these resistances. Currently, the use of tyrosine kinase inhibitors, alone or in coadministration with immunotherapy, remains a key element in the systemic therapy against hepatocellular carcinoma.

Keywords:
Hepatocellular carcinoma. Tyrosine-kinase inhibitors. Antitumor therapy. Resistance.

Conflicto de intereses: el autor declara no tener conflictos de interés.

Inteligencia artificial: el autor declara no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Mauriz Gutiérrez JL. Inhibidores de tirosina-cinasa en carcinoma hepatocelular. Rev Cáncer 2025;39(3):157-165

DOI: 10.20960/revcancer.00116

Correspondencia:
José Luis Mauriz Gutiérrez. Departamento de Ciencias Biomédicas. Universidad de León. Campus Universitario de Vegazana, s/n. 24071 León
e-mail: jl.mauriz@unileon.es

©Copyright 2025 Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular, o hepatocarcinoma (HCC), constituye aproximadamente el 80-85 % de los casos de cáncer hepático. El manejo de los pacientes con HCC es bastante complejo debido principalmente a tres factores: el diagnostico en fases avanzadas, la heterogeneidad molecular y la presentación de una alta tasa de recurrencia (1).

El uso del algoritmo del principal sistema de estadificación basado en el Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) facilita la toma de decisiones clínicas, teniendo en cuenta el estadio tumoral, la función hepática y el estado funcional de los pacientes, y clasifica el HCC desde la etapa temprana (BCLC 0-a) hasta la etapa terminal (BCLC D) (2). Desgraciadamente, la mayoría de los casos de HCC se diagnostican en etapas avanzadas (BCLC C), en las que se ha observado que solo la terapia sistémica (basada en quimioterapia y/o inmunoterapia) permite obtener algunos beneficios clínicos (3).

Desde el punto de vista molecular, las tirosina cinasas (TK) se definen como glicoproteínas que actúan como enzimas catalizadoras de la transferencia de grupos γ-fosfato, desde el ATP a residuos tirosina en el sustrato (4). Dicho proceso de fosforilación por parte de las TK está implicado en la modulación de las vías de señalización asociadas a la proliferación, el crecimiento y la diferenciación celular, la motilidad, la angiogénesis o el metabolismo; todos ellos mecanismos de gran importancia en los procesos tumorales, incluyendo la hepatocarcinogénesis (5).

Las TK pueden encontrarse ancladas a la membrana celular, a través de un dominio transmembrana, lo que constituye los denominados receptores de TK (RTK) o estar libres (NRTK). Así, en humanos, la familia de proteínas TK está subdivida en 30 subfamilias: 20 subfamilias RTK (con un total de 58 miembros) y 10 subfamilias de NRTK (con un total de 32 miembros), que se diferencian según la secuencia de su dominio cinasa y del ligando que reconocen (4,5).

Aunque las NRTK pueden jugar un papel importante, desde el punto de vista clínico, existe un mayor interés por las subfamilias RTK. La relevancia de dichos RTK en las células de HCC es tal que, tradicionalmente, las principales vías de señalización implicadas en este tipo de cáncer se han clasificado en dos grandes grupos: las vías dependientes de RTK y el resto de las vías. Por todo ello, está realizándose un gran esfuerzo en el estudio de dicho tipo de vías de señalización, tanto desde el punto de vista preclínico como clínico, con objeto de intentar diseñar terapias avanzadas para el tratamiento del HCC (5). Dicho esfuerzo ha fructificado con la generación de algunas terapias antitumorales basadas en inhibidores de tirosina-cinasas (TKI), e incluso anticuerpos contra los RTK o sus ligandos, que han mejorado la esperanza de vida de los pacientes con HCC, con relativamente pocos efectos secundarios, y que están incluidos en las guías clínicas para el manejo de esta enfermedad (6-8).

En la presente revisión nos centraremos en el interés de los TKI en el tratamiento sistémico del HCC avanzado. Así, profundizaremos en los RTK, en las vías de señalización asociadas y en los principales TKI disponibles en la actualidad. Además, analizaremos la aparición de resistencias a TKI en el HCC y su combinación con inmunoterapia.

ESTRUCTURA Y FUNCIONAMIENTO BÁSICO DE LAS RTK

La desregulación de las vías de señalización asociadas a proteínas TK, principalmente RTK, ha sido objeto de estudio y se ha asociado a múltiples patologías, entre las que destaca el cáncer. Generalmente, las proteínas TK suelen actuar en las células sanas como supresores tumorales o protooncogenes, que, cuando se alteran, pueden favorecer la aparición y la progresión de las neoplasias (4). Así, en el hígado, dicha desregulación asociada a las proteínas RTK parece jugar un rol clave en la hepatocarcinogénesis y en la evolución del HCC (9).

Desde el punto de vista estructural, los RTK contienen un dominio extracelular en el que se une el correspondiente ligando específico, varias regiones transmembrana y, finalmente, un dominio intracelular en el que reside tanto el sitio de unión del ATP como la actividad TK (dominio tirosina-cinasa). Los RTK deber ser activados mediante la unión de ligandos específicos (generalmente factores de crecimiento u hormonas) y consecuentemente, inducir la fosforilación de sustratos implicados y la señalización asociadas (5). Cuando el ligando no está presente, la gran mayoría de los RTK aparecen en estructura monomérica, con una actividad cinasa muy baja (4). Sin embargo, la unión del ligando específico induce un cambio conformacional que activa a los dominios TK, lo que permite la interacción entre distintos monómeros, con lo que se generan dímeros (e incluso oligodímeros). Dicha dimerización induce mecanismos de transautofosforilación (los dominios TK activos en un monómero se autofosforilan y también fosforilan a los del otro monómero con el que se ha asociado). Así, se produce la activación de los RTK, que pasan a tener un incremento sustancial en su actividad TK y pueden ya fosforilar, en residuos tirosina, a otras moléculas implicadas en la modulación de un buen número de vías de señalización importantes para la evolución tumoral (4,5).

PRINCIPALES RTK ASOCIADOS AL HEPATOCARCINOMA Y TKI DISPONIBLES

Tal como y hemos indicado anteriormente, la hepatocarcinogénesis está inducida por la activación anormal de varios RTK, como el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR), el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), el receptor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), el receptor de crecimiento epidérmico (EGFR), el receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (C-Met; también denominado factor de transición epitelio-mesénquima) y el receptor de células madre (C-Kit; también conocido como CD117) y RET (7,9). Dicha activación induce vías de señalización intracelular como RAS/RAF/MEK/ERK, PI3K/AKT/mTOR, etc., que parecen jugar un rol clave en la carcinogénesis y en la progresión del HCC (7). A continuación, revisamos los principales RTK y los TKI que han mostrado actividad antitumoral con interés para el tratamiento del HCC (Tabla I).

Tabla I. Receptores tirosina-cinasa y principales TKI disponibles para el tratamiento del HCC

Receptor tirosina-cinasa	TKI que han mostrado efectos contra el HCC
VEFGR	Sorafenib Lenvatinib Regorafenib Cabozantinib Apatinib Donafenib Nintedanib Linifanib Sunitinib
PDGFR	Sorafenib Lenvatinib Regorafenib Donafenib Nintedanib Linifanib Sunitinib
FGFR	Lenvatinib Nintedanib
EGFR	Erlotinib
C-Met	Cabozantinib Tivanitib Capmatinib Tepotinib
C-Kit	Sorafenib Lenvatinib Regorafenib Cabozantinib Sunitinib Anlotinib
RET	Lenvatinib Regorafenib Cabozantinib

VEGFR

En cuanto a VEGFR y su ligando VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular), están relacionados con la angiogénesis, que constituye un elemento fundamental en el HCC, dado los requerimientos tanto de oxígeno como de nutrientes de los hepatocitos tumorales, y, además, favorece las metástasis. Existen varios tipos de VEGFR. Así, VEFGR1 y VEGFR2 suelen estar sobreexpresados en HCC, y dicha expresión se correlaciona con el grado de diferenciación y con el estadio del tumor (9). Algo parecido ocurre con su ligando VEGF, cuyos niveles plasmáticos sirven como biomarcadores de metástasis de HCC y se han asociado con un microambiente tumoral inmunosupresor; su forma VEGFA es la más implicada en la angiogénesis (10).

Entre los principales TKI disponibles que actúan contra VEGFR contamos con moléculas como el sorafenib (inhibidor de VEGFR2-3), lenvatinib (inhibidor de VEGF), regorafenib (inhibidor de VEGFR1-3) y cabozantinib (inhibidor de VEGFR1-3) (7,9). No obstante, existen otros TKI que pueden actuar sobre VEGFR, pero que analizamos en otros RTK, ya que también tienen capacidad sobre estos otros.

Existen también anticuerpos con utilidad contra la vía VEGFR/VEGF, como bevacizumab (anticuerpo monoclonal humanizado anti-VEGFA), que puede administrarse solo o en combinación con atezolizumab (anticuerpo anti-PD-L1 -ligando 1 de muerte programada relacionado con el microambiente tumoral inmunosupresor), con lo que se obtienen mejores resultados que la monoterapia con bevacizumab (11,12). También se han obtenido buenos resultados con ramucirumab (anticuerpo anti-VEGFR2 [13]) y apatinib (inhibidor de VEFGR2) administrado en combinación con camrelizumab (anticuerpo anti-PD-1, receptor de PD-L1) (14).

PDGFR

PDGFR parece constituir una interesante diana en la terapia contra el HCC (9). Se han descrito dos isoformas de PDGFR denominadas PDGFR-α y PDGFR-β. Se ha observado que más de la mitad de los pacientes con HCC presentan sobreexpresión en la isoforma α, que se asociado con un incremento en la progresión del HCC y un peor pronóstico de los pacientes (15). Su ligando PDGF

(factor de crecimiento derivado de plaquetas) tiene, al igual que el VEGF, una elevada capacidad angiogénica, por lo que la sobreexpresión de PDGFR-α podría tener utilidad como predictor de metástasis (16).

Existen varios TKI disponibles que actúan frente a varios RTK simultáneamente (denominados genéricamente TKI multicinasa), incluyendo a PDGFR, como los ya citados anteriormente sorafenib, lenvatinib y regorafenib. Donafenib, inhibidor de PDGFR, VEGFR y RAF cinasa, parece tener un efecto terapéutico superior que sorafenib en pacientes con HCC, incrementando la supervivencia global (OS) (17). Los ensayos clínicos realizados con otras moléculas, como nintedanib (inhibidor de PDGFR, VEGFR y FGR), linifanib (inhibidor de PDGFR y VEGFR) y sunitinib (inhibidor de PDGFR, VEGFR, C-Kit y FLT-3), muestran actividad contra el HCC, pero no mejoran los resultados obtenidos con sorafenib (18-20).

Finalmente, aunque se han realizado esfuerzos para obtener moléculas o anticuerpos específicos contra PDFGR, como CHMFL-PDGFRα-159, CP-673451 y olaratumab, que mostraban capacidad antitumoral en estudios preclínicos, en los pocos ensayos clínicos realizados no se han encontrado beneficios significativos en pacientes con HCC (9).

FGFR

Se han descrito hasta 7 diferentes tipos de FGFR y hasta un total de 18 ligandos de dichos receptores. Se ha observado que su desregulación está asociada al 50 % de los casos de HCC, contribuyendo a la hepatocarcinogénesis, a la progresión y a la quimorresistencia; además, los pacientes con HCC presentan frecuentemente sobreexpresión de FGFR (21).

Entre las vías que modulan las múltiples isoformas de FGR y sus numerosos ligandos, la que mayor interés está generando en el área del HCC es la dependiente de FGF-19/FGFR-4, puesto que se ha observado un incremento progresivo tanto de FGF-19 como FGFR-4 durante las diferentes etapas de la hepatocarcinogénesis (22). Además, la activación de esta vía parece reducir los efectos antitumorales de TKI más ampliamente utilizados en clínica, como sorafenib y regorafenib (9).

Existen inhibidores pan-FGFR que se han aprobado para el tratamiento de algunos tipos de cáncer diferentes al HCC, pero que presentan alta toxicidad, como infigratinib, pemigatinib o erdafitinib. En cuanto a los TKI específicos contra FGFR-4 con interés en HCC, existen datos preliminares de algunas moléculas con diversas capacidades antitumorales, como BLU-554, BLU-9931, CXF-007, FGF-401 y H3B-6527. Además, entre los actuales TKI aprobados en el tratamiento del HCC se ha observado que lenvatinib también es capaz de inhibir a FGFR, aunque no se conoce su capacidad específica frente a FGFR-4 en HCC (9).

EGFR

EGFR, miembro de la familia de TRK ErbB, aparece fisiológicamente a bajos niveles en diferentes órganos, aunque con una relativamente mayor expresión en hígado adulto. Desde el punto de vista del HCC, en el 60 % de los pacientes se ha observado un incremento en la expresión EGFR que está correlacionada con la actividad proliferativa, el estadio tumoral, la aparición de metástasis y una peor supervivencia libre de progresión (PFS) (9).

En lo relativo a los TKI, la activación de la vía de señalización dependiente de EGR parece estar relacionada con las resistencias a algunos de primera línea contra el HCC, como sorafenib o lenvatinib (23,24). Desafortunadamente, la coadministración de sorafenib junto con TKI específicos contra EGFR, como erlotinib, no parece incrementar la supervivencia de los pacientes con HCC (25).

Por otro lado, aunque las mutaciones en EGFR no son muy frecuentes, se han asociado a resistencias frente a TKI de primera generación contra EGFR, como erlotinib o gefitinib (9).

C-Met

La unión del receptor C-Met a su único ligando conocido, HGF (factor de crecimiento de hepatocitos), activa diversas vías moleculares implicadas en procesos fisiológicos, pero también se ha asociado a mecanismos que favorecen el desarrollo y la progresión del HCC (supervivencia de hepatocitos tumorales, crecimiento, invasión, transición epitelio-mesénquima o resistencia a la quimioterapia). Aunque menos del 1 % de los pacientes con HCC presentan mutaciones en C-Met, se ha observado su sobreexpresión en hasta el 80 % de dichos pacientes (26,27).

En relación con los TKI, la activación de la vía de señalización dependiente C-Met/HGF se ha asociado con la aparición de resistencias a lenvatinib (28). Por ello, la administración conjunta de inhibidores de C-Met junto son sorafenib o lenvatinib aumenta la quimiosensibilización y parece obtener efectos antitumorales sinérgicos (28,29). Entre otros TKI de interés, cabe destacar que los ensayos clínicos coadministrando cabozantinib, fármaco de segunda línea contra el HCC e inhibidor multicinasa y de C-Met, junto con atezolizumab (anticuerpo anti-PD-L1), muestran una mejoría en la PFS, pero no en la OS comparándolo con el tratamiento con sorafenib (30).

El uso de un TKI específico contra C-Met denominado tivanitib, que en ensayos preclínicos parecía tener interesantes capacidades antitumorales contra el HCC, no obtuvo buenos resultados en pacientes previamente tratados con sorafenib, aunque esto podría deberse a la generación de resistencias tras el tratamiento inicial con sorafenib (31). Finalmente, dos TKI denominados capmatinib y tepotinib, aprobados para tumores del pulmón no microcíticos, han demostrado cierta eficacia en los primeros ensayos clínicos en HCC (9).

C-Kit

En condiciones fisiológicas, C-Kit es altamente expresado en células madre hematopoyéticas y tiene un papel importante en la proliferación, la diferenciación y la supervivencia celulares. Su ligando es el factor de células madre o factor de crecimiento de células progenitoras (SCF). A nivel hepático, C-Kit participa en la regeneración hepática, pero su sobreexpresión y su mutación se han asociado con la hepatocarcinogénesis y la invasión (9).

En la actualidad no existe ningún TKI que sea únicamente específico contra C-Kit; en realidad, todos los que se han estudiado son inhibidores multicinasa. Debido a la gran cantidad de RTK inhibidos por estos TKI, aún no se han elucidado claramente los mecanismos moleculares implicados en sus efectos específicos sobre C-Kit. Así, imatinib fue el primer fármaco de tipo TKI aprobado para el tratamiento en cáncer y tenía entre sus dianas a C-Kit, pero los ensayos clínicos con pacientes aquejados de HCC no fueron satisfactorios (32). Los actuales TKI de primera línea (sorafenib y lenvatinib) y de segunda línea (regorafenib y cabozantinib), todos ellos de tipo multicinasa, son también capaces de inhibir a C-Kit (9).

Algunos ensayos clínicos recientes han puesto de manifiesto que anlotinib (también TKI multicinasa con efectos sobre C-Kit), tanto administrado en monoterapia como combinado con toripalimab (anticuerpo anti PD-1) en primera o segunda línea, muestra eficacia contra el HCC (33,34).

RET

RET parece jugar un importante papel durante el desarrollo embrionario en los riñones y en el tejido nervioso y sus mutaciones se han detectado en tumores tiroides y de pulmón no microcítico. Los datos sobre RET en HCC son escasos, pero muestran una menor expresión de génica en los tejidos HCC respecto a los tejidos adyacentes (9).

Algunos de los TKI multicinasa de primera línea (lenvatinib) y de segunda línea (regorafenib y cabozantinib) utilizados en el tratamiento con el HCC son capaces de actuar también sobre RET. Aunque no existen datos preclínicos ni clínicos en HCC, se han autorizado dos TKI específicos contra RET en cáncer de tiroides y de pulmón no microcítico, denominados selpercatinib y pralsetinib, que al menos potencialmente podrían tener algún interés en el área de los tumores hepáticos (35-37).

RESISTENCIA A LOS TKI EN EL TRATAMIENTO DEL HCC

Uno de los principales problemas en el uso de TKI es la aparición de resistencias, lo que reduce su efectividad y constituye el mayor problema en este tipo de tratamiento. Así, la aparición de resistencias primarias a los TKI, debida a la heterogeneidad del HCC, ocurre en un porcentaje muy bajo de pacientes. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la resistencia a los TKI es adquirida y aparece tras una exposición prolongada al tratamiento. Todo ello hace que la mayoría de los pacientes con HCC adquieran resistencia en un plazo de unos 6 meses y que muy pocos logren una remisión duradera de la enfermedad (38).

Los mecanismos subyacentes a la resistencia a los TKI en el HCC parecen ser de varios tipos, pueden combinarse en diversas proporciones e implican la activación de algunas vías de señalización tumoral, cambios epigenéticos, modulación del microambiente tumoral mediante citocinas, etc. (38).

Resistencias por activación de vías de señalización tumoral

La activación de algunas vías tumorales de señalización puede llevar a la aparición de resistencias a TKI en HCC. Así, se ha descrito la aparición de resistencias a sorafenib y lenvatinib debido a la activación de la vía RAS/RAF/MEK/ERK, lo que bloquea su actividad antitumoral. Dicha activación está inducida por cambios en la expresión de diversos genes, como KLH7 (sobreexpresión asociada a resistencia a sorafenib) o NF1 (cuya baja expresión se asocia con resistencia a lenvatinib) (39,40). Para intentar vencer estas resistencias, mediadas a través de dichas vías, se han puesto en marcha algunos estudios preclínicos y ensayos clínicos. Así, en modelos animales el mebendazol, inhibidor de la vía ERK, parece reducir la resistencia al sorafenib e incrementa la supervivencia (41). Además, en humanos, la coadministración de sorafenib junto con refametinib, un inhibidor de MEK, incrementa la OS en pacientes con HCC irresecable o metastásico (42).

Por otro lado, se ha observado sobreexpresión de EGFR en pacientes con HCC resistentes a lenvatinib y que la

administración de inhibidores de dicho receptor, como gefitinib o erlotinib, incrementa la PFS y la OS (43); sin embargo, dicho efecto no se ha observado en pacientes tratados con sorafenib (25).

Asimismo, la activación de la vía PI3K/AKT/mTOR mediante diversos mecanismos, como la reducción de los niveles de PTEN o el incremento de la expresión de algunas integrinas, como la ITGβ8, se ha relacionado con resistencias a sorafenib y lenvatinib (44,45). La administración *in vitro* de curcumina, inhibidor de EGFR que bloquea la vía PI3K/AKT, parece reducir la resistencia a lenvatinib en células de HCC (46).

Finalmente, la activación de la vía Wnt/β-catenina a través de la sobreexpresión de diversas proteínas, como Nek-2, la propia β-catenina, FZD10 o IRF-2, juega también un papel en la resistencia a sorafenib y lenvatinib, aunque todavía no hay estudios concluyentes que muestren cómo poder vencer dichas resistencias (38).

Resistencias por modificaciones epigenéticas

Las alteraciones epigenéticas, aquellas que no se deben a cambios en la secuencia de ADN, como la metilación del ADN y del ARN o las modificaciones en histonas, también parecen jugar un papel en la adquisición de resistencias en las células de HCC (38).

Así, se ha descrito que los hepatocitos resistentes a sorafenib presentan hipermetilación del ADN a través de un incremento en la expresión de dos de las principales ADN metiltransferasas: DNMT-1 y DNMT-2 (47,48). De forma similar, la hipermetilación del ARN mediante la sobreexpresión de otra metiltransferasa denominada METTL3, que lleva a un incremento de la traducción del mARN de EGFR, se ha asociado a la resistencia a lenvatinib (49).

La modificación de las histonas consiste en metilaciones, acetilaciones, fosforilaciones y ubiquitinaciones posraduccionales que pueden regular la actividad y la estabilidad de dichas histonas. Por ejemplo, se ha descrito que la sobreexpresión de SETD1A, metiltransferasa que actúa sobre la histona H3, parece ser responsable de la resistencia primaria a sorafenib en células de HCC y se ha observado una mayor OS en los pacientes con menor expresión de SETD1A respecto a los que presentan dicha sobreexpresión (50). También, la hiperactivación de la desmetilasa-1 específica de lisinas (LSD1, también conocida como KDM1A, activa la vía Wnt/β-catenina y se ha relacionado con la resistencia tanto a sorafenib como a regorafenib (51). Por otro lado, en modelos animales e *in vitro* de HCC se ha observado que la coadministración de sorafenib o regorafenib junto con inhibidores de histonas deacetilasas aumenta su eficacia antitumoral, aunque los primeros ensayos clínicos realizados han obtenido resultados aún dispares, por lo que aún debe profundizarse en esta línea de investigación (38).

Resistencias asociadas a citocinas en el microambiente tumoral: citocinas

En el ambiente tumoral algunas citocinas, como IG-F1, VEGF, TNF o TGF-β, parecen tener un rol en la aparición de resistencias, y la combinación de moléculas que las inhiban junto con TKI podría reducir las resistencias y las dosis requeridas de estos últimos en el tratamiento del HCC (38).

Así, por ejemplo, IGF-1 y su receptor IGF-1R parecen mediar la resistencia frente a sorafenib y regorafenib (52,53). Para intentar remediarlo, se han realizado estudios en un modelo *in vitro* de HCC que han demostrado que la coadministración de inhibidores de IGF-1R y vitamina K_1 incrementa los efectos antitumorales de regorafenib (54).

También en modelos *in vitro* la inhibición de la síntesis de VEGF-A y de IL-8, a través del bloqueo del receptor de la angiotensina II con losartán, parece potenciar los efectos citostáticos del lenvatinib, lo que permitiría el uso de menores dosis de este último (54).

Finalmente, estudios clínicos han demostrado que la coadministración de galunisertib, un inhibidor de receptor de TFG-β1, junto con sorafenib, aumenta la OS a 18,8 meses en pacientes con HCC respecto a la monoterapia con el TKI (55).

POTENCIAL INTERÉS DE LA COMBINACIÓN DE INMUNOTERAPIA Y TKI EN EL TRATAMIENTO DEL HEPATOCARCINOMA

En los últimos años, varios estudios clínicos, como IMbrave150, ORIENT-32 y CARES-310, han demostrado que la administración de atezolizumab-bevacizumab o sintilimab junto con un biosimilar de bevacizumab denominado IBI305 o camrelizumab-rivoceranib obtienen mejores resultados de OS y PFS que el tratamiento con sorafenib como terapia de primera línea en pacientes con HCC (38). Por ello, parece que la combinación de TKI e inmunoterapia, al actuar sobre el microambiente tumoral, puede resultar de interés para mejorar el tratamiento del HCC.

Tal como hemos indicado anteriormente, algunos estudios usando tratamientos combinados de TKI e inmunoterapia han demostrado interés contra el HCC. Así, se han obtenido buenos resultados clínicos con el TKI apatinib (inhibidor de VEFGR2) administrado en combinación con camrelizumab (14). También la coadministración del TKI de segunda línea cabozantinib junto con atezolizumab muestra una mejoría en la PFS, pero no en la OS comparándolo con el tratamiento con sorafenib (30). Desafortunadamente, según un metaanálisis que incluyó a 3895 pacientes, dicha combinación cabozantinib-atezolizumab parece incrementar el riesgo de hemorragias gastrointestinales respecto al tratamiento solo con TKI (56).

Además, la coadministración de anlotinib (TKI multicinasa) junto con toripalimab (anticuerpo anti-PD-1) muestra eficacia contra el HCC, incrementando tanto la PFS como la OS (33,34).

En los últimos años se ha analizado el interés de la coadministración de un TKI, como es el lenvatinib, junto con otro anticuerpo anti-PD-1 como pembrolizumab, con lo que en ocasiones se han obtenido resultados no significativos o incluso aparentemente contradictorios. Así, dicha coadministración de lenvatinib-pembrolizumab mostró una mayor capacidad antitumoral que la monoterapia en un ensayo clínico Ib (12), aunque posteriormente la misma combinación en un ensayo de fase III no ha encontrado diferencias significativas en cuanto a OS y PFS respecto al tratamiento solo con lenvatinib (57). Además, se ha comparado la coadministración de lenvatinib-pembrolizumab respecto a bevacizumab-atezolizumab en pacientes con HCC avanzado, observando una eficacia terapéutica similar. No obstante, lenvatinib-pembrolizumab mejoraba sus resultados en pacientes con CRP < 1 mg/dl y AFP < 100 ng/ml (58). Por todo ello, tal vez las diferencias observadas entre los diversos estudios usando lenvatinib-pembrolizumab puedan deberse a la selección de los pacientes objeto de tratamiento y deberían realizarse más ensayos clínicos (38).

Algunos estudios han puesto de manifiesto que los efectos de la combinación de TKI e inmunoterapia pueden depender de la etiología del HCC. Así, un ensayo de fase III que utilizaba cabozantinib y atezolizumab observó mejoría en la PFS y en la OS respecto a sorafenib en pacientes con hepatitis B, pero no obtuvo beneficio en aquellos con HCC de etiología no viral (59).

Finalmente, un ensayo clínico en fase II ha analizado la combinación de otro anticuerpo anti-PD1, denominado nivolumab, junto con regorafenib en pacientes con HCC no resecables con buenos resultados (mediana de PFS de 7,38 meses y una ratio del 80,5 % en la OS a un año) (60).

CONCLUSIONES

Los TKI constituyen una importante herramienta terapéutica en el tratamiento del HCC, puesto que aumentan la esperanza y la calidad de vida de los pacientes. No obstante, es necesario profundizar aún más en el conocimiento de la modulación de las vías de señalización intracelular asociadas a los RTK durante la hepatocarcinogénesis, la proliferación y la metástasis para así mejorar en la generación de TKI más específicos y que presenten menos resistencias en pacientes con HCC.

La combinación de TKI e inmunoterapia podría potencialmente aumentar la quimiosensibilización de las células tumorales hepáticas, mejorando la capacidad antitumoral de los tratamientos contra el HCC. Sin embargo, dado que los beneficios son altamente variables, debemos incrementar la investigación en ciertos aspectos, como la selección de los pacientes susceptibles de obtener buenos resultados terapéuticos, puesto que dichos resultados pueden depender tanto de la etiología del HCC como de los parámetros clínicos de cada individuo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet 2018;391:1301-14. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30010-2
2. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, García-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. J Hepatol 2022;76:681-93. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.018
3. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. Hepatocellular carcinoma. Nat Rev Dis Primers 2021;7:6. DOI: 10.1038/s41572-020-00240-3
4. Smidova V, Michalek P, Goliasova Z, Eckschlager T, Hodek P, Adam V, et al. Nanomedicine of tyrosine kinase inhibitors. Theranostics 2021;11:1546-67. DOI: 10.7150/thno.48662
5. Zhang N, Li Y. Receptor tyrosine kinases: biological functions and anticancer targeted therapy. MedComm (Beijing) 2023;4:e446. DOI: 10.1002/mco2.446
6. Payo-Serafín T, Méndez-Blanco C, Fernández-Palanca P, Martínez-Geijo J, Reviejo M, Ortiz-de-Urbina JJ, et al. Risk versus Benefit of Tyrosine Kinase Inhibitors for Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Clin Pharmacol Ther 2024;116:328-45. DOI: 10.1002/cpt.3312
7. Da Fonseca LG, Reig M, Bruix J. Tyrosine Kinase Inhibitors and Hepatocellular Carcinoma. Clin Liver Dis 2020;24:719-37. DOI: 10.1016/j.cld.2020.07.012
8. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2025;82:315-74. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.08.028
9. Zheng J, Wang S, Xia L, Sun Z, Chan KM, Bernards R, et al. Hepatocellular carcinoma: signaling pathways and therapeutic advances. Signal Transduct Target Ther 2025;10:35. DOI: 10.1038/s41392-024-02075-w
10. Sharma A, Seow JJW, Dutertre C-A, Pai R, Blériot C, Mishra A, et al. Onco-fetal Reprogramming of Endothelial Cells Drives Immunosuppressive Macrophages in Hepatocellular Carcinoma. Cell 2020;183:377-394.e21. DOI: 10.1016/j.cell.2020.08.040

11. Craig AJ, von Felden J, García-Lezana T, Sarcognato S, Villanueva A. Tumour evolution in hepatocellular carcinoma. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2020;17:139-52. DOI: 10.1038/s41575-019-0229-4
12. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2020;382:1894-905. DOI: 10.1056/NEJMoa1915745
13. Zhu AX, Kang Y-K, Yen C-J, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20:282-96. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30937-9
14. Qin S, Chan SL, Gu S, Bai Y, Ren Z, Lin X, et al. Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES-310): a randomised, open-label, international phase 3 study. Lancet 2023;402:1133-46. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00961-3
15. Wei T, Zhang L-N, Lv Y, Ma X-Y, Zhi L, Liu C, et al. Overexpression of platelet-derived growth factor receptor alpha promotes tumor progression and indicates poor prognosis in hepatocellular carcinoma. Oncotarget 2014;5:10307-17. DOI: 10.18632/oncotarget.2537
16. Zhang T, Sun H-C, Xu Y, Zhang K-Z, Wang L, Qin L-X, et al. Overexpression of platelet-derived growth factor receptor alpha in endothelial cells of hepatocellular carcinoma associated with high metastatic potential. Clin Cancer Res 2005;11:8557-63. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0944
17. Qin S, Bi F, Gu S, Bai Y, Chen Z, Wang Z, et al. Donafenib Versus Sorafenib in First-Line Treatment of Unresectable or Metastatic Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Open-Label, Parallel-Controlled Phase II-III Trial. J Clin Oncol 2021;39:3002-11. DOI: 10.1200/JCO.21.00163
18. Cainap C, Qin S, Huang W-T, Chung IJ, Pan H, Cheng Y, et al. Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2015;33:172-9. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.3298
19. Yen C-J, Kim T-Y, Feng Y-H, Chao Y, Lin D-Y, Ryoo B-Y, et al. A Phase I/Randomized Phase II Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Nintedanib versus Sorafenib in Asian Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. Liver Cancer 2018;7:165-78. DOI: 10.1159/000486460
20. Cheng A-L, Kang Y-K, Lin D-Y, Park J-W, Kudo M, Qin S, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2013;31:4067-75. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.8372
21. Gao L, Wang X, Tang Y, Huang S, Hu C-AA, Teng Y. FGF19/FGFR4 signaling contributes to the resistance of hepatocellular carcinoma to sorafenib. J Exp Clin Cancer Res 2017;36:8. DOI: 10.1186/s13046-016-0478-9
22. Cui G, Martín RC, Jin H, Liu X, Pandit H, Zhao H, et al. Up-regulation of FGF15/19 signaling promotes hepatocellular carcinoma in the background of fatty liver. J Exp Clin Cancer Res 2018;37:136. DOI: 10.1186/s13046-018-0781-8
23. Ezzoukhry Z, Louandre C, Trécherel E, Godin C, Chauffert B, Dupont S, et al. EGFR activation is a potential determinant of primary resistance of hepatocellular carcinoma cells to sorafenib. Int J Cancer 2012;131:2961-9. DOI: 10.1002/ijc.27604
24. He X, Hikiba Y, Suzuki Y, Nakamori Y, Kanemaru Y, Sugimori M, et al. EGFR inhibition reverses resistance to lenvatinib in hepatocellular carcinoma cells. Sci Rep 2022;12:8007. DOI: 10.1038/s41598-022-12076-w
25. Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TRJ, Ross PJ, Santoro A, Carrilho FJ, et al. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2015;33:559-66. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.7746
26. Schulze K, Imbeaud S, Letouzé E, Alexandrov LB, Calderaro J, Rebouissou S, et al. Exome sequencing of hepatocellular carcinomas identifies new mutational signatures and potential therapeutic targets. Nat Genet 2015;47:505-11. DOI: 10.1038/ng.3252
27. Ang C, Miura JT, Gamblin TC, He R, Xiu J, Millis SZ, et al. Comprehensive multiplatform biomarker analysis of 350 hepatocellular carcinomas identifies potential novel therapeutic options. J Surg Oncol 2016;113:55-61. DOI: 10.1002/jso.24086
28. Fu R, Jiang S, Li J, Chen H, Zhang X. Activation of the HGF/c-MET axis promotes lenvatinib resistance in hepatocellular carcinoma cells with high c-MET expression. Med Oncol 2020;37:24. DOI: 10.1007/s12032-020-01350-4
29. Ma Y, Liu X, Tang X. ETS-1/c-Met drives resistance to sorafenib in hepatocellular carcinoma. Am J Transl Res 2023;15:896-913.
30. Yau T, Kaseb A, Cheng A-L, Qin S, Zhu AX, Chan SL, et al. Cabozantinib plus atezolizumab versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (COSMIC-312): final results of a randomised phase 3 study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2024;9:310-22. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00454-5
31. Zhao S, Wu W, Jiang H, Ma L, Pan C, Jin C, et al. Selective Inhibitor of the c-Met Receptor Tyrosine Kinase in Advanced Hepatocellular Carcinoma: No Beneficial Effect with the Use of Tivantinib? Front Immunol 2021;12:731527. DOI: 10.3389/fimmu.2021.731527
32. Eckel F, Von Delius S, Mayr M, Dobritz M, Fend F, Hosius C, et al. Pharmacokinetic and clinical phase II trial of imatinib in patients with impaired liver function and advanced hepatocellular carcinoma. Oncology 2005;69:363-71. DOI: 10.1159/000089990
33. Sun Y, Zhou A, Zhang W, Jiang Z, Chen B, Zhao J, et al. Anlotinib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: an open-label phase II study (ALTER-0802 study). Hepatol Int 2021;15:621-9. DOI: 10.1007/s12072-021-10171-0
34. Zhang C-S, Zeng Z-M, Zhuo M-Y, Luo J-R, Zhuang X-H, Xu J-N, et al. Anlotinib Combined with Toripalimab as First-Line Therapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Prospective, Multicenter, Phase II Study. Oncologist 2023;28:e1239-47. DOI: 10.1093/oncolo/oyad169
35. Subbiah V, Wolf J, Konda B, Kang H, Spira A, Weiss J, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. Lancet Oncol 2022;23:1261-73. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00541-1
36. Duke ES, Bradford D, Marcovitz M, Amatya AK, Mishra-Kalyani PS, Nguyen E, et al. FDA Approval Summary: Selpercatinib for the Treatment of Advanced RET Fusion-Positive Solid Tumors. Clin Cancer Res 2023;29:3573-8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-0459
37. Kim J, Bradford D, Larkins E, Pai-Scherf LH, Chatterjee S, Mishra-Kalyani PS, et al. FDA Approval Summary: Pralsetinib for the Treatment of Lung and Thyroid Cancers with RET Gene Mutations or Fusions. Clin Cancer Res 2021;27:5452-6. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0967
38. Jiang X, Ge X, Huang Y, Xie F, Chen C, Wang Z, et al. Drug resistance in TKI therapy for hepatocellular carcinoma: Mechanisms and strategies. Cancer Lett 2025;613:217472. DOI: 10.1016/j.canlet.2025.217472
39. Lu Y, Shen H, Huang W, He S, Chen J, Zhang D, et al. Genome-scale CRISPR-Cas9 knockout screening in hepatocellular carcinoma with lenvatinib resistance. Cell Death Discov 2021;7:359. DOI: 10.1038/s41420-021-00747-y
40. Chen L, Li Y, Chen Y. KLHL7 promotes hepatocellular carcinoma progression and molecular therapy resistance by degrading RASA2. IScience 2023;26:106914. DOI: 10.1016/j.isci.2023.106914
41. Younis NS, Ghanim AMH, Saber S. Mebendazole augments sensitivity to sorafenib by targeting MAPK and BCL-2 signalling in n-nitrosodiethylamine-induced murine hepatocellular carcinoma. Sci Rep 2019;9:19095. DOI: 10.1038/s41598-019-55666-x
42. Lim HY, Merle P, Weiss KH, Yau T, Ross P, Mazzaferro V, et al. Phase II Studies with Refametinib or Refametinib plus Sorafenib in Patients with RAS-Mutated Hepatocellular Carcinoma. Clin Cancer Res 2018;24:4650-61. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3588
43. Shi Y, Cui D, Xia L, Shi D, Jin G, Wang S, et al. Efficacy and safety of lenvatinib plus gefitinib in lenvatinib-resistant hepatocellular carcinomas: a prospective, single-arm exploratory trial. Signal Transduct Target Ther 2024;9:359. DOI: 10.1038/s41392-024-02085-8

44. Sun Y, Zhang H, Meng J, Guo F, Ren D, Wu H, et al. S-palmitoylation of PCSK9 induces sorafenib resistance in liver cancer by activating the PI3K/AKT pathway. Cell Rep 2022;40:111194. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111194
45. Hou W, Bridgeman B, Malnassy G, Ding X, Cotler SJ, Dhanarajan A, et al. Integrin subunit beta 8 contributes to lenvatinib resistance in HCC. Hepatol Commun 2022;6:1786-802. DOI: 10.1002/hep4.1928
46. Miyazaki K, Morine Y, Xu C, Nakasu C, Wada Y, Teraoku H, et al. Curcumin-Mediated Resistance to Lenvatinib via EGFR Signaling Pathway in Hepatocellular Carcinoma. Cells 2023;12. DOI: 10.3390/cells12040612
47. Liu J, Liu Y, Meng L, Liu K, Ji B. Targeting the PD-L1/DNMT1 axis in acquired resistance to sorafenib in human hepatocellular carcinoma. Oncol Rep 2017;38:899-907. DOI: 10.3892/or.2017.5722
48. Wang T, Qin Z-Y, Wen L-Z, Guo Y, Liu Q, Lei Z-J, et al. Epigenetic restriction of Hippo signaling by MORC2 underlies stemness of hepatocellular carcinoma cells. Cell Death Differ 2018;25:2086-100. DOI: 10.1038/s41418-018-0095-6
49. Wang L, Yang Q, Zhou Q, Fang F, Lei K, Liu Z, et al. METTL3-m6A-EGFR-axis drives lenvatinib resistance in hepatocellular carcinoma. Cancer Lett 2023;559:216122. DOI: 10.1016/j.canlet.2023.216122
50. Wu J, Chai H, Li F, Ren Q, Gu Y. SETD1A augments sorafenib primary resistance via activating YAP in hepatocellular carcinoma. Life Sci 2020;260:118406. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118406
51. Huang M, Chen C, Geng J, Han D, Wang T, Xie T, et al. Targeting KDM1A attenuates Wnt/β-catenin signaling pathway to eliminate sorafenib-resistant stem-like cells in hepatocellular carcinoma. Cancer Lett 2017;398:12-21. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.03.038
52. Lippolis C, Refolo MG, D'Alessandro R, Carella N, Messa C, Cavallini A, et al. Resistance to multikinase inhibitor actions mediated by insulin like growth factor-1. J Exp Clin Cancer Res 2015;34:90. DOI: 10.1186/s13046-015-0210-1
53. Cai W, Ma Y, Song L, Cao N, Gao J, Zhou S, et al. IGF-1R down regulates the sensitivity of hepatocellular carcinoma to sorafenib through the PI3K / akt and RAS / raf / ERK signaling pathways. BMC Cancer 2023;23:87. DOI: 10.1186/s12885-023-10561-7
54. Refolo MG, D'Alessandro R, Lippolis C, Carella N, Cavallini A, Messa C, et al. IGF-1R tyrosine kinase inhibitors and Vitamin K1 enhance the antitumor effects of Regorafenib in HCC cell lines. Oncotarget 2017;8:103465-76. DOI: 10.18632/oncotarget.21403
55. Kelley RK, Gane E, Assenat E, Siebler J, Galle PR, Merle P, et al. A Phase 2 Study of Galunisertib (TGF-β1 Receptor Type I Inhibitor) and Sorafenib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. Clin Transl Gastroenterol 2019;10:e00056. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000056
56. Song Y-G, Yeom K-M, Jung EA, Kim SG, Kim YS, Yoo J-J. Risk of Bleeding in Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Atezolizumab/Bevacizumab: A Systematic Review and Meta-Analysis. Liver Cancer 2024;13:590-600. DOI: 10.1159/000539423
57. Llovet JM, Kudo M, Merle P, Meyer T, Qin S, Ikeda M, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib plus placebo for advanced hepatocellular carcinoma (LEAP-002): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 2023;24:1399-410. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00469-2
58. Hsu Y-C, Lin P-T, Teng W, Hsieh Y-C, Chen W-T, Su C-W, et al. Comparing Lenvatinib/Pembrolizumab with Atezolizumab/Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Real-World Experience with Propensity Score Matching Analysis. Cancers (Basel) 2024;16. DOI: 10.3390/cancers16203458
59. Kelley RK, Rimassa L, Cheng A-L, Kaseb A, Qin S, Zhu AX, et al. Cabozantinib plus atezolizumab versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (COSMIC-312): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2022;23:995-1008. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00326-6
60. Kim H-D, Jung S, Lim HY, Ryoo B-Y, Ryu M-H, Chuah S, et al. Regorafenib plus nivolumab in unresectable hepatocellular carcinoma: the phase 2 RENOBATE trial. Nat Med 2024;30:699-707. DOI: 10.1038/s41591-024-02824-y