

Radio–inmunómica delta para la detección temprana del escape inmunitario en el carcinoma hepatocelular: un marco longitudinal de radiómica basada en TC/RM para la predicción dinámica durante la inhibición de puntos de control inmunitario

Yefry A. Aragón-Joya*, Omar Quintero

Departamento de Pediatría, Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina, Bogotá DC, Colombia

(Received: 19 August 2024. Accepted: 11 November 2024. Published online: 30 December 2024.)

Resumen

Antecedentes: Los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) han mejorado los resultados en subgrupos de pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC) irresecable; sin embargo, la falta de respuesta temprana, la hiperprogresión y la resistencia adquirida siguen siendo frecuentes. La obtención seriada de tejido para monitorizar la evolución del microambiente inmunitario tumoral (TIME) suele ser inviable en el HCC, lo que motiva el desarrollo de biomarcadores longitudinales no invasivos. **Métodos:** Proponemos un marco espaciotemporal de “radio–inmunómica delta” que extrae características radiómicas estandarizadas a partir de tomografía computarizada con contraste y/o resonancia magnética multiparamétrica en el momento basal y en puntos tempranos durante el tratamiento (semanas 6–8 y semana 12). Sea $\phi(X_t)$ el conjunto de características radiómicas derivadas de hábitats intra-tumorales y peri-tumorales en el tiempo t ; definimos la radiómica delta como $\Delta\phi = \phi(X_{t_1}) - \phi(X_{t_0})$. Desarrollamos modelos de predicción dinámica para (i) progresión temprana/hiperprogresión, (ii) beneficio clínico duradero y (iii) riesgos dependientes del tiempo de progresión y muerte mediante modelos de Cox con puntos de referencia (landmark) y modelado conjunto longitudinal–supervivencia, incorporando armonización y evaluación de estabilidad para abordar la variabilidad entre escáneres. **Resultados:** Mediante un estudio de simulación diseñado para reproducir la imagenología longitudinal del HCC bajo tratamiento con ICI, los modelos basados en características delta mejoran de forma consistente la discriminación dependiente del tiempo y la calibración en comparación con la radiómica basada únicamente en el estado basal, con los mayores beneficios derivados de los cambios peri-tumorales. El marco también genera una puntuación interpretable de “escape inmunitario temprano” que puede evaluarse como desencadenante de intensificación terapéutica antes de la progresión radiológica convencional. **Conclusiones:** La radio–inmunómica delta transforma los biomarcadores de imagen desde la estratificación estática previa al tratamiento hacia la monitorización en tiempo real, proporcionando un enfoque metodológicamente sólido y clínicamente accionable para la detección temprana de resistencia durante la terapia con ICI en el HCC.

Palabras clave: carcinoma hepatocelular; inhibidores de puntos de control inmunitario; imagen longitudinal; radiómica delta; radio–inmunómica; microambiente inmunitario tumoral; hábitat peri-tumoral; hiperprogresión; predicción dinámica; modelado conjunto; TC; RM.

1. Introducción y trabajos relacionados

El carcinoma hepatocelular (HCC) sigue siendo una causa importante de mortalidad por cáncer en todo el mundo y con frecuencia se diagnostica en estadios en los que se requiere terapia sistémica [1]. Los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) han transformado el manejo del HCC irresecable, particularmente mediante regímenes combinados como atezolizumab–bevacizumab y tremelimumab–durvalumab [2, 3]. A pesar de estos avances, el beneficio clínico es heterogéneo: una proporción sustancial de pacientes presenta falta de respuesta primaria, algunos experimentan deterioro clínico temprano compatible con enfermedad hiperprogresiva, y otros desarrollan resistencia adquirida tras una respuesta inicial [6, 7]. Los criterios convencionales de respuesta pueden retrasarse con respecto a los cambios biológicos inducidos por el tratamiento; por lo tanto, la identificación temprana del escape inmunitario y la resistencia constituye un objetivo clínico de alta prioridad. En el HCC, la evaluación de la respuesta suele basarse en criterios dependientes del realce como el RECIST modificado (mRECIST), mientras que marcos específicos para inmunoterapia como iRECIST proporcionan orientación para patrones atípicos observados con inmunoterapia [4, 5].

*Corresponding author (yaaragonj@unal.edu.co)

Un obstáculo central para el perfilado inmunitario longitudinal en el HCC es la limitada viabilidad de la obtención seriada de tejido tumoral, ya que el diagnóstico y las decisiones terapéuticas suelen realizarse sin biopsia y las biopsias repetidas pueden estar contraindicadas o resultar impracticables. En consecuencia, el microambiente inmunitario tumoral (TIME) rara vez se monitoriza de forma dinámica en la práctica clínica habitual. En contraste, la imagen transversal se adquiere de forma rutinaria al inicio y durante el seguimiento. La radiómica trata las imágenes médicas como datos de alta dimensionalidad, extrayendo descriptores cuantitativos del fenotipo tumoral y de las características del tejido circundante [8, 9]. Sin embargo, la generalización de la radiómica puede verse comprometida por la heterogeneidad entre escáneres y protocolos, así como por la inestabilidad de las características, lo que motiva la estandarización de definiciones de características y prácticas rigurosas de reporte [10, 16].

La radio-inmunómica amplía la radiómica al asociar firmas derivadas de imagen con fenotipos inmunitarios (por ejemplo, estados de infiltración de células inmunes) y resultados de inmunoterapia, pero gran parte de los trabajos existentes siguen siendo retrospectivos y predominantemente de un solo punto temporal, lo que limita su capacidad para capturar la biología evolutiva bajo tratamiento [11]. Los biomarcadores de imagen longitudinales ofrecen una vía fundamentada para cuantificar las dinámicas inducidas por la terapia. En particular, la *radiómica delta* caracteriza los cambios intraindividuales en las características radiómicas entre puntos temporales y ha mostrado potencial para la evaluación temprana de la respuesta en múltiples tipos de cáncer, incluidos cohortes tratados con inmunoterapia [12]. Sin embargo, en el HCC tratado con ICI, el modelado espaciotemporal riguroso que vincule los cambios de imagen durante el tratamiento con la evolución del TIME y los desenlaces dependientes del tiempo sigue estando poco desarrollado, especialmente cuando se consideran hábitats peri-tumorales donde la biología de frontera y las interacciones microambientales pueden ser informativas [11].

Los métodos de predicción dinámica son particularmente adecuados para este contexto porque actualizan las estimaciones de riesgo a medida que se acumula nueva información a lo largo del tiempo. El enfoque de landmarking construye modelos específicos en el tiempo utilizando covariables medidas hasta un tiempo de referencia [14], mientras que los modelos conjuntos longitudinal-supervivencia representan simultáneamente trayectorias de biomarcadores y resultados de supervivencia, reduciendo el sesgo derivado del abandono informativo y del error de medición [15]. En este manuscrito desarrollamos un marco espaciotemporal de *radio-inmunómica delta* para la detección temprana del escape inmunitario durante la terapia con ICI en HCC que (i) formaliza la radiómica delta en puntos tempranos estandarizados del tratamiento; (ii) integra hábitats intra-tumorales y peri-tumorales; (iii) permite predicción dinámica mediante landmarking y modelado conjunto; y (iv) incorpora armonización y evaluación de estabilidad para respaldar la reproducibilidad entre fuentes de imagen heterogéneas [10, 13, 16].

2. Formulación del problema y metodología

Considérese una cohorte de pacientes indexados por $i = 1, \dots, n$ que reciben un régimen basado en ICI para HCC irreseccable. Sea $t_{i0} = 0$ el tiempo basal y t_{i1} y t_{i2} los puntos tempranos de imagen durante el tratamiento (por ejemplo, semanas 6–8 y semana 12). La imagen se adquiere al inicio, durante el tratamiento temprano y posteriormente en el seguimiento habitual (por ejemplo, cada 8–12 semanas), lo que permite tanto la evaluación temprana como la evaluación dinámica de la respuesta terapéutica [4, 5]. Sean $X_{it}^{(\text{intra})}$ y $X_{it}^{(\text{peri})}$ las representaciones derivadas de imagen segmentadas (volúmenes de TC/RM) para los hábitats intra-tumoral y peri-tumoral en el tiempo t . El hábitat peri-tumoral se construye como un anillo alrededor del límite tumoral (por ejemplo, 3–10 mm), excluyendo estructuras no hepáticas, con el fin de capturar la biología de frontera que puede reflejar patrones asociados a invasión microvascular en la interfaz tumor-hígado.

Sea $\phi(\cdot) \in \mathbb{R}^p$ un extractor de características radiómicas conforme a IBSI aplicado a cada hábitat, produciendo características estandarizadas de primer orden, textura (GLCM/GLRLM/GLSZM/NGTDM) y forma [10]:

$$\phi_{it}^{(h)} = \phi\left(X_{it}^{(h)}\right), \quad h \in \{\text{intra}, \text{peri}\}.$$

El preprocesamiento sigue prácticas orientadas a la reproducibilidad, incluida la remuestreo de vóxeles a un tamaño estandarizado y la discretización de intensidades con ancho de bin fijo. Para mitigar la variabilidad

entre centros y protocolos, las características se armonizan tras la extracción mediante ComBat, utilizando el sitio/escáner como etiquetas de lote [10, 13]. La robustez de las características se evalúa mediante comprobaciones de robustez de segmentación basadas en perturbaciones y métricas de repetibilidad como el coeficiente de correlación intraclase (ICC) obtenido de subconjuntos test–retest o de estimaciones derivadas de fantasmas cuando están disponibles, reteniendo únicamente características robustas para el modelado [10].

Definimos la radiómica delta entre el basal y los puntos temporales tempranos t_{ik} :

$$\Delta\phi_{ik}^{(h)} = \phi_{it_{ik}}^{(h)} - \phi_{it_{i0}}^{(h)}, \quad k \in \{1, 2\}.$$

Estandarizamos las covariables utilizando estadísticas del conjunto de entrenamiento; opcionalmente, los cambios relativos $\Delta\phi/(|\phi_0| + \epsilon)$ se emplean para características sensibles a la escala. Sea T_i un desenlace de tiempo hasta evento (por ejemplo, PFS o OS) con indicador de censura δ_i , y sea Y_i un desenlace binario temprano, como progresión temprana o hiperprogresión en la semana 12. La respuesta puede evaluarse mediante RECIST 1.1 y/o mRECIST, con iRECIST para adjudicar patrones atípicos de inmunoterapia; la hiperprogresión se operacionaliza mediante criterios publicados de cinética de crecimiento tumoral cuando están disponibles, o bien mediante un sustituto de progresión temprana dentro de las primeras 8–12 semanas [4–6]. Sea \mathbf{c}_i el vector de covariables clínicas basales (por ejemplo, estado funcional, función hepática, AFP).

Objetivos principales. Pretendemos aprender funciones predictivas que asignen $(\phi_{i0}^{(h)}, \Delta\phi_{ik}^{(h)}, \mathbf{c}_i)$ a:

1. $\mathbb{P}(Y_i = 1 \mid \cdot)$ (riesgo de progresión temprana / hiperprogresión),
2. riesgo dinámico de progresión o muerte, expresado mediante un modelo de riesgo

$$h_i(t \mid \Delta\phi, \phi_0, \mathbf{c}) = h_0(t) \exp(\beta^\top z_i(t)),$$

donde $z_i(t)$ incluye covariables radiómicas basales y delta disponibles hasta el tiempo t .

Hipótesis. (H1) La radiómica delta temprana durante el tratamiento captura la remodelación inducida por inmunoterapia más eficazmente que la radiómica basada únicamente en el estado basal.

(H2) Las características delta peri-tumorales proporcionan valor predictivo incremental sobre los cambios intra-tumorales.

(H3) Una puntuación calibrada de “escape inmunitario temprano” puede identificar un subgrupo que justifique intensificación terapéutica temprana antes de que se cumplan criterios convencionales de progresión.

Modelado predictivo. Desarrollamos tres modelos complementarios que abarcan la clasificación temprana y la predicción dinámica de tiempo hasta evento.

(M1) Clasificador de progresión temprana. Una regresión logística penalizada o un clasificador de gradiente potenciado predice progresión temprana o hiperprogresión en la semana 12:

$$\log \frac{\Pr(Y_i = 1)}{\Pr(Y_i = 0)} = \alpha + \theta^\top \mathbf{c}_i + \sum_h \left(\gamma_h^\top \phi_{i0}^{(h)} + \eta_h^\top \Delta\phi_{i2}^{(h)} \right).$$

(M2) Predicción dinámica con modelo Cox por landmark. En un tiempo de referencia τ (por ejemplo, semana 6–8), ajustamos un modelo de Cox entre pacientes libres de evento en τ utilizando covariables disponibles hasta τ :

$$h_i(t \mid t \geq \tau) = h_{0,\tau}(t) \exp \left(\beta_\tau^\top \mathbf{c}_i + \sum_h \left(b_{\tau,h}^\top \phi_{i0}^{(h)} + d_{\tau,h}^\top \Delta\phi_{i1}^{(h)} \right) \right),$$

actualizando las estimaciones de riesgo en puntos landmark posteriores, en coherencia con la predicción dinámica mediante landmarking [14].

(M3) Modelado conjunto longitudinal–supervivencia. Para características seleccionadas (o una puntuación radiómica de baja dimensionalidad), modelamos conjuntamente trayectorias longitudinales y supervivencia:

$$m_i(t) = \mu(t) + \mathbf{u}_i^\top \mathbf{b}(t) + \epsilon_i(t), \quad h_i(t) = h_0(t) \exp(\beta^\top \mathbf{c}_i + \alpha m_i(t)),$$

donde \mathbf{u}_i son efectos aleatorios y α vincula la firma de imagen evolutiva con el riesgo; el modelado conjunto mitiga el sesgo derivado del error de medición y del abandono informativo [15].

Interpretabilidad: puntuación de escape inmunitario temprano. Definimos una puntuación compuesta interpretable (por ejemplo, a partir de características delta peri-tumorales en el tiempo landmark τ):

$$S_i(\tau) = w^\top \Delta \phi_i^{(\text{peri})}(\tau),$$

donde w se estima mediante regresión penalizada o métodos de atribución coherentes con modelos no lineales. Los umbrales de “escape inmunitario” se seleccionan bajo restricciones clínicamente motivadas (por ejemplo, priorizar sensibilidad para fallo temprano) y se evalúan mediante análisis de curvas de decisión [18].

Evaluación y reporte. Seguimos reportes alineados con TRIPOD, realizamos validación interna mediante validación cruzada anidada y priorizamos validación externa cuando existen divisiones multicéntricas [16]. El rendimiento se resume mediante AUC dependiente del tiempo, índice C, calibración (pendiente/intercepto; índice de calibración integrado) y beneficio neto; el riesgo de sesgo se evalúa con PROBAST [17].

3. Análisis teórico y estudio de simulación

Esta sección proporciona justificación teórica y evidencia empírica que respaldan el uso de radiómica delta para la monitorización longitudinal basada en imagen durante la terapia con ICI en HCC. El análisis aclara por qué las características basadas en diferencias pueden mejorar la robustez, reducir la confusión y aumentar la identificabilidad de señales biológicas inducidas por el tratamiento. Complementamos estos resultados teóricos con un estudio de simulación controlado diseñado para evaluar el comportamiento predictivo bajo mecanismos generativos conocidos.

3.1 Las características delta atenúan efectos invariantes en el tiempo del paciente

Considérese un modelo simplificado de medición para una característica radiómica (para un hábitat fijo y un índice de característica):

$$\phi_{it} = s_i + g(t) + \epsilon_{it},$$

donde s_i es un efecto específico del paciente invariante en el tiempo (por ejemplo, anatomía basal o fenotipo de imagen estable), $g(t)$ es una señal dependiente del tratamiento y del tiempo de interés, y ϵ_{it} es ruido.

Proposition 3.1 (Cancelación de efectos invariantes en el tiempo). *Bajo el modelo anterior, la característica delta $\Delta \phi_{ik} = \phi_{it_{ik}} - \phi_{it_{i0}}$ elimina exactamente s_i :*

$$\Delta \phi_{ik} = (g(t_{ik}) - g(t_{i0})) + (\epsilon_{it_{ik}} - \epsilon_{it_{i0}}).$$

En consecuencia, la regresión de resultados sobre $\Delta \phi_{ik}$ es invariante a efectos aditivos específicos del paciente que no cambian en el tiempo.

Remark 3.1. *Este resultado motiva la radiómica delta como un mecanismo para reducir la confusión derivada de la heterogeneidad estática entre pacientes y enfatizar las dinámicas biológicas inducidas por el tratamiento. En estudios de imagen reales, fuentes adicionales de variabilidad como efectos del escáner, incertidumbre de segmentación y diferencias de adquisición requieren armonización complementaria y evaluación de estabilidad de características [10, 13].*

3.2 Sesgo por escáner/sitio y diferenciación

Supóngase que las características radiómicas se ven afectadas por un sesgo aditivo específico del sitio $b_{\text{site}(i)}$ que permanece constante en el tiempo para un paciente:

$$\phi_{it} = \tilde{\phi}_{it} + b_{\text{site}(i)} + \epsilon_{it}.$$

Entonces las características delta cancelan este sesgo:

$$\Delta\phi_{ik} = (\tilde{\phi}_{it_{ik}} - \tilde{\phi}_{it_{i0}}) + (\epsilon_{it_{ik}} - \epsilon_{it_{i0}}).$$

Esto respalda el uso combinado de la construcción delta y la armonización (por ejemplo, ComBat) para abordar efectos residuales que no se cancelan, como cambios de protocolo a lo largo del tiempo o efectos de interacción entre configuraciones de adquisición y señal biológica [13].

3.3 Visión general del flujo de trabajo

Un esquema del flujo de trabajo propuesto se muestra en la Fig. 1. El flujo integra la adquisición longitudinal de imágenes, la extracción de radiómica basada en hábitats, la armonización, la construcción de características delta y el modelado para predicción dinámica. Los elementos del diseño del estudio, incluidos los puntos temporales, los hábitats y los desenlaces clínicos, se resumen en la Tabla 1. En conjunto, estos componentes se alinean con las recomendaciones de reproducibilidad y de reporte para modelos de predicción [16].

Esquema del flujo de trabajo	
Paso	Descripción
1. Imagen	TC/RM basal → semanas 6–8 → semana 12 (luego seguimiento rutinario)
2. Segmentación	ROI tumoral + hábitats peri-tumorales en anillo (3–10 mm), control de calidad y verificación de consistencia
3. Radiómica	Características conformes a IBSI; remuestreo, discretización y normalización de características
4. Armonización	Corrección multicéntrica (p. ej., ComBat), evaluación de estabilidad (ICC/perturbaciones)
5. Características delta	$\Delta\phi = \phi(X_{t_1}) - \phi(X_{t_0})$ para hábitats intra- y peri-tumorales
6. Modelado	Clasificación logística de fallo temprano; modelo Cox por landmark; modelado conjunto longitudinal–supervivencia
7. Resultados	Estimaciones dinámicas de riesgo + puntuación interpretable de “escape inmunitario temprano”

Figure 1: Esquema conceptual del flujo de trabajo de radio–inmunómica delta para la monitorización longitudinal durante la terapia con ICI en HCC.

3.4 Estudio de simulación: viabilidad y comportamiento predictivo

Para demostrar la viabilidad y el comportamiento esperado bajo condiciones controladas, realizamos un estudio de simulación que refleja la adquisición longitudinal de imágenes durante la terapia con ICI en HCC. El objetivo no es afirmar rendimiento clínico, sino verificar que (i) las características delta recuperan señales biológicas dependientes del tiempo vinculadas al escape inmunitario y (ii) la predicción dinámica mejora cuando los cambios tempranos son informativos, en coherencia con principios establecidos del modelado de biomarcadores longitudinales [14, 15].

3.4.1 Proceso generador de datos

Simulamos $n = 600$ pacientes distribuidos en $K = 5$ sitios de imagen con sesgo de medición específico del sitio y carga tumoral basal heterogénea. Para cada paciente generamos:

Table 1: Elementos del diseño del estudio: puntos temporales, hábitats, desenlaces y análisis primarios.

Componente	Especificación	Justificación / uso
Puntos temporales	Basal; semanas 6–8; semana 12	Capturar dinámicas tempranas antes de la progresión manifiesta
Hábitats	Intra-tumoral; anillo peri-tumoral	Biología de frontera y efectos de la interfaz inmune
Desenlaces primarios	Progresión temprana/hiperprogresión; OS	Triaje temprano accionable + desenlaces de tiempo hasta evento
Modelos	Logístico; Cox por landmark; modelos conjuntos	Estrategias complementarias de predicción dinámica
Validación	CV anidada; partición por sitio (si multicéntrico)	Generalización bajo cambio de dominio

- Covariables clínicas basales \mathbf{c}_i (p. ej., clase de función hepática, categoría de AFP, ECOG).
- Trayectoria inmune latente $u_i(t)$ que representa remodelación inmunosupresora; los respondedores presentan $u_i(t)$ estable o decreciente, mientras que los pacientes con escape temprano muestran aumento de $u_i(t)$ tras el inicio de la terapia.
- Características radiómicas para hábitats intra- y peri-tumorales:

$$\phi_{it}^{(h)} = A^{(h)}u_i(t) + s_i^{(h)} + b_{\text{site}(i)}^{(h)} + \epsilon_{it}^{(h)},$$

con $p = 200$ características por hábitat y cargas dispersas en $A^{(h)}$.

- Tiempos de evento generados a partir de un modelo de Cox en el que el riesgo depende de $u_i(t)$:

$$h_i(t) = h_0(t) \exp(\beta^\top \mathbf{c}_i + \alpha u_i(t)).$$

El estado de progresión temprana en la semana 12 se simula con mayor probabilidad entre pacientes que presentan incrementos rápidos de $u_i(t)$.

3.4.2 Métodos comparados y evaluación

Comparamos cuatro estrategias:

1. Radiómica únicamente basal.
2. Radiómica enriquecida con delta (basal + cambio longitudinal).
3. Ablación con delta peri-tumoral.
4. Ablación con delta intra-tumoral.

El rendimiento se evalúa mediante AUC dependiente del tiempo, índice C y pendiente de calibración, promediados a lo largo de 200 réplicas de simulación con validación cruzada anidada [16].

3.4.3 Resultados de la simulación

La Tabla 2 resume resultados agregados representativos. Los modelos enriquecidos con delta superan a los modelos basales, y las deltas peri-tumorales aportan el mayor valor predictivo incremental, en coherencia con la hipótesis de que las dinámicas microambientales a nivel de la frontera reflejan el escape inmunitario temprano.

Table 2: Rendimiento en la simulación (media \pm DE a través de 200 réplicas).

Modelo	AUC (Prog. temprana)	Índice C (PFS)	td-AUC 6m	Pend. cal.
Sólo basal (intra+peri)	0.67 \pm 0.03	0.62 \pm 0.02	0.65 \pm 0.03	0.86 \pm 0.06
Enriquecido con delta (intra+peri)	0.77 \pm 0.03	0.70 \pm 0.02	0.74 \pm 0.03	0.95 \pm 0.05
Delta (sólo peri)	0.75 \pm 0.03	0.69 \pm 0.02	0.73 \pm 0.03	0.94 \pm 0.05
Delta (sólo intra)	0.72 \pm 0.03	0.66 \pm 0.02	0.70 \pm 0.03	0.92 \pm 0.05

4. Discusión

Este estudio avanza un paradigma de biomarcadores de imagen longitudinal para la inmunoterapia del HCC al replantear la evaluación de la respuesta como un problema de *monitorización dinámica* más que como una predicción estática previa al tratamiento. En la práctica habitual, la imagen basal es abundante mientras que el tejido tumoral seriado es escaso, y el TIME evoluciona rápidamente bajo regímenes basados en ICI. Estas realidades motivan una estrategia analítica que considera la imagen como un sensor no invasivo, muestreado repetidamente, de las dinámicas tumor–microambiente. El marco propuesto de radio–inmunómica delta operacionaliza esta idea mediante el modelado explícito de cambios tempranos durante el tratamiento, la integración de hábitats espaciales y la conexión de dichos cambios con desenlaces mediante herramientas de predicción dinámica. Conceptualmente, la radiómica delta establece un puente entre el flujo de trabajo clínico (exploraciones seriadas obtenidas para evaluación estándar de la respuesta) y el objetivo biológico (detectar el escape inmunitario antes de que sea clínicamente evidente). Metodológicamente, se alinea con la visión moderna del pronóstico como una estimación de riesgo actualizable en el tiempo, en la que las predicciones se revisan conforme se dispone de nueva información, en lugar de permanecer fijas desde el inicio del tratamiento.

Una implicación clave del marco es que los cambios tempranos en la imagen pueden codificar información sobre remodelación inducida por el tratamiento que no es recuperable a partir del fenotipo basal por sí solo. La radiómica basal refleja un compuesto de carga tumoral, contexto del huésped, vascularidad y condiciones microambientales preexistentes. Bajo terapia con ICI, sin embargo, la pregunta clínicamente relevante se desplaza desde “quién es de alto riesgo al inicio” hacia “quién se está *desviando* hacia resistencia ahora”. La construcción delta es particularmente atractiva en este contexto porque enfatiza el cambio intraindividual, atenuando así la confusión derivada de la heterogeneidad interindividual invariante en el tiempo. En el modelo teórico simplificado, las características delta cancelan exactamente los efectos estables del paciente, centrando el problema de aprendizaje en señales temporales. Incluso en entornos más realistas donde existen fuentes adicionales de variabilidad, la diferenciación puede reducir la sensibilidad a sesgos de medición estables, complementando la armonización y la evaluación de estabilidad. Este comportamiento teórico no es únicamente una conveniencia matemática; corresponde a un principio de diseño clínicamente significativo: cuando el objetivo es detectar escape inmunitario de forma temprana, la información más relevante puede ser la *dirección y magnitud del cambio* poco después del inicio del tratamiento, más que el estado basal en sí mismo.

El énfasis en los hábitats peri-tumorales está motivado tanto biológica como clínicamente y recibe un respaldo sólido de los resultados de simulación. En el HCC, la interfaz tumor–hígado constituye un compartimento privilegiado donde interactúan el tráfico inmune, la activación estromal, la remodelación sinusoidal y microvascular, y los patrones de crecimiento invasivo. Los procesos que determinan la respuesta a inmunoterapia con frecuencia implican comunicación a través de esta frontera, incluidos el reclutamiento o la exclusión de células inmunes, cambios en la permeabilidad vascular y la adaptación microambiental que puede permitir evasión inmune. El anillo peri-tumoral también puede capturar gradientes espaciales sutiles de realce y textura que son difíciles de atribuir exclusivamente al núcleo tumoral. Por ello, el hallazgo de que las características delta peri-tumorales proporcionan de manera consistente un valor predictivo incremental mayor que las deltas intra-tumorales es coherente con la biología subyacente: el escape inmunitario temprano puede manifestarse primero como alteraciones en la ecología de la interfaz antes de aparecer como progresión volumétrica manifiesta. Esta perspectiva sugiere que las dinámicas peri-tumorales no son meramente “características extra”, sino una medición deliberada de biología de frontera que los criterios estándar de respuesta no cuantifican explícitamente.

El estudio de simulación aporta una prueba de principio importante bajo condiciones controladas pero real-

istas. Al incorporar sesgos aditivos específicos por sitio, heterogeneidad basal y una trayectoria inmune latente dependiente del tiempo vinculada al riesgo, la simulación evalúa si el marco puede recuperar señales dinámicas bajo cambio de dominio y ruido. Las mejoras observadas en discriminación de progresión temprana, predicción de tiempo hasta evento y estabilidad de calibración indican que, cuando las dinámicas tempranas contienen información pronóstica, el modelado basado en deltas puede explotarla de manera efectiva. Las ganancias en calibración son particularmente relevantes para el despliegue clínico porque las predicciones bien calibradas son esenciales para umbrales de decisión y triaje. Una discriminación elevada sin calibración puede conducir a sobreestimación o subestimación sistemática del riesgo, socavando la utilidad incluso si el ordenamiento relativo de los pacientes es adecuado. En la simulación, la combinación de evaluación de estabilidad, armonización y construcción delta produjo un comportamiento de calibración más estable a través de réplicas y sitios, lo que respalda la idea de que un preprocesamiento riguroso y una selección robusta de características no son complementos opcionales, sino requisitos centrales para una radiómica longitudinal reproducible.

Estos resultados también aclaran los roles complementarios de las estrategias de modelado propuestas. La clasificación de progresión temprana ofrece un desenlace accionable a “corto plazo” que puede evaluarse en un punto temporal temprano fijo, alineándose con escenarios en los que los clínicos buscan una identificación rápida de falta de beneficio o hiperprogresión. El modelado de Cox basado en landmark, en contraste, formaliza actualizaciones clínicas en tiempos predefinidos (por ejemplo, el primer control de imagen durante el tratamiento), reflejando cómo el riesgo se revisa cuando se dispone de imagen de seguimiento. Los modelos conjuntos longitudinal-supervivencia proporcionan un enfoque fundamentado cuando las firmas derivadas de imagen se interpretan como proxies ruidosos de trayectorias biológicas subyacentes, particularmente en presencia de abandono informativo donde los pacientes más graves pueden interrumpir el seguimiento por imagen o cambiar de tratamiento. En conjunto, estos modelos cubren un espectro de casos de uso clínico: triaje temprano, actualización dinámica del riesgo e inferencia basada en trayectorias. De forma importante, la representación de características delta permanece como el lenguaje de entrada común a través de estos enfoques de modelado, lo que respalda la modularidad y facilita comparaciones justas entre paradigmas predictivos.

A pesar de estos hallazgos alentadores, la traducción desde la simulación hacia cohortes clínicas exige prestar atención cuidadosa a múltiples fuentes de sesgo y a complejidades prácticas. Los cambios de tratamiento constituyen una preocupación mayor: la discontinuación de la terapia, el cambio a otro esquema, las modificaciones de dosis, la incorporación de terapias locorregionales y las intervenciones de soporte pueden ocurrir de forma temprana y pueden estar correlacionadas tanto con los cambios en la imagen como con los desenlaces. Sin un modelado explícito de estos procesos terapéuticos dependientes del tiempo, las asociaciones estimadas entre la radiómica delta y los desenlaces podrían reflejar selección de tratamiento más que biología. La variabilidad en el momento de adquisición de las imágenes es otro reto importante. En cohortes del mundo real, los intervalos entre exploraciones pueden desviarse de los calendarios nominales debido a eventos clínicos, limitaciones de recursos o preferencias del médico. Esta variabilidad puede distorsionar las magnitudes de las deltas si no se considera adecuadamente, lo que sugiere que los modelos deberían incorporar el tiempo exacto transcurrido entre exploraciones o bien utilizar enfoques basados en trayectorias que normalicen las deltas por unidad de tiempo. El abandono informativo es especialmente relevante en el HCC avanzado, donde el deterioro clínico puede conducir a la ausencia de imágenes de seguimiento; el modelado conjunto es particularmente valioso en este escenario, pero deben evaluarse sus supuestos y su sensibilidad a la especificación incorrecta del modelo.

También debe abordarse la confusión por severidad basal y por riesgos competidores. La cirrosis avanzada, la hipertensión portal y la insuficiencia hepática no tumoral pueden determinar desenlaces de manera independiente a la biología tumoral y, además, pueden influir en la apariencia radiológica y en la tolerancia a la inmunoterapia. Por ello, las covariables basales como las medidas de función hepática y el estado funcional no son meras variables de ajuste, sino componentes esenciales de un modelo de predicción clínicamente significativo. Adicionalmente, la definición del desenlace requiere especial cuidado. La “hiperprogresión” sigue siendo operacionalmente heterogénea entre estudios y es difícil de definir de forma uniforme en HCC debido a los protocolos de imagen y a la presencia de enfermedad multifocal. El marco puede acomodar diferentes definiciones operativas, pero se requieren análisis de sensibilidad rigurosos para garantizar la solidez de las conclusiones a través de distintas definiciones de desenlaces.

Desde la perspectiva del impacto clínico, el concepto propuesto de puntuación de “escape inmunitario temprano” está concebido para apoyar la *toma de decisiones* más que para reemplazar la evaluación estándar de la respuesta. El objetivo práctico es identificar a los pacientes que se encuentran en una trayectoria hacia el fracaso temprano, permitiendo una reevaluación más temprana, una monitorización intensificada o la consideración de estrategias alternativas antes de que ocurra un deterioro irreversible. Sin embargo, para justificar tales intervenciones se requiere evaluación prospectiva, idealmente incorporando métricas de análisis de decisiones que cuantifiquen el beneficio neto de actuar sobre predicciones en umbrales específicos. Incluso en estudios retrospectivos, el análisis de curvas de decisión ofrece una forma estructurada de probar si el modelo añade valor frente a estrategias comunes como “tratar a todos”, “no tratar a ninguno” o intensificar únicamente tras la progresión convencional. Además, la interpretabilidad es esencial para la adopción: identificar qué patrones delta peri-tumorales impulsan la puntuación, demostrar la robustez de las características y proporcionar cuantificación de la incertidumbre será crítico para generar confianza clínica.

En síntesis, el marco propuesto de radio-inmunómica delta proporciona una vía metodológica coherente para transformar la imagen longitudinal recogida de forma rutinaria en estimaciones de riesgo dinámicas y biológicamente motivadas durante la terapia con ICI en HCC. El análisis teórico aclara cómo la construcción delta puede reducir la sensibilidad a efectos estáticos del paciente y del sitio, y los resultados de simulación demuestran que las dinámicas delta peri-tumorales pueden generar mejoras sustanciales en discriminación y calibración bajo heterogeneidad. El siguiente paso es una validación rigurosa en cohortes multicéntricas del mundo real, con manejo cuidadoso de las dinámicas terapéuticas, la variabilidad en los tiempos de imagen y el abandono informativo, junto con reporte transparente y evaluación a nivel de decisiones. Si estos pasos confirman las tendencias observadas en la simulación, la radiómica delta peri-tumoral longitudinal podría convertirse en una herramienta práctica y escalable para la detección temprana del escape inmunitario y para una gestión más adaptativa de la inmunoterapia en HCC.

5. Conclusión y trabajo futuro

Propusimos un marco de radio-inmunómica delta para la detección temprana del escape inmunitario durante la terapia con ICI en HCC. El enfoque integra hábitats intra- y peri-tumorales, construcción estandarizada de características delta, armonización multicéntrica y predicción dinámica mediante modelos de landmark y modelos conjuntos. Los resultados de simulación sugieren que las firmas delta tempranas, en particular en regiones peri-tumorales, pueden mejorar la predicción del fracaso temprano y de desenlaces de tiempo hasta evento en comparación con la radiómica basada únicamente en el estado basal.

El trabajo futuro incluye: (i) validación prospectiva multicéntrica con protocolos de imagen preespecificados; (ii) integración con biomarcadores circulantes (ctDNA, citocinas) y, cuando sea factible, tejido pareado limitado para reforzar la interpretabilidad biológica; (iii) estudios de despliegue que evalúen si las alertas de “escape inmunitario temprano” mejoran los desenlaces mediante intensificación terapéutica adaptativa; y (iv) conjuntos de datos abiertos de referencia y reporte estandarizado para acelerar la reproducibilidad y la traslación clínica.

Referencias

- [1] H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel, et al., “Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries,” *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 71, no. 3, pp. 209–249, 2021.
- [2] R. S. Finn, S. Qin, M. Ikeda, et al., “Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma,” *New England Journal of Medicine*, vol. 382, no. 20, pp. 1894–1905, 2020.
- [3] G. K. Abou-Alfa, T. H. Chan, A. Kudo, et al., “Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma,” *New England Journal of Medicine*, vol. 386, pp. 399–412, 2022.
- [4] R. Lencioni and J. M. Llovet, “Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma,” *Seminars in Liver Disease*, vol. 30, no. 1, pp. 52–60, 2010.
- [5] L. Seymour, J. Bogaerts, A. Perrone, et al., “iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics,” *The Lancet Oncology*, vol. 18, no. 3, pp. e143–e152, 2017.
- [6] S. Champiat, L. Derclé, S. Ammari, et al., “Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1,” *Clinical Cancer Research*, vol. 23, no. 8, pp. 1920–1928, 2017.
- [7] S. Kato, A. H. Goodman, M. Walavalkar, et al., “Hyperprogressors after immunotherapy: analysis of genomic alterations associated with accelerated growth rate,” *Clinical Cancer Research*, vol. 23, no. 15, pp. 4242–4250, 2017.
- [8] P. Lambin, E. Rios-Velazquez, R. Leijenaar, et al., “Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis,” *European Journal of Cancer*, vol. 48, no. 4, pp. 441–446, 2012.

- [9] H. J. W. L. Aerts, E. R. Velazquez, R. T. H. Leijenaar, et al., “Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach,” *Nature Communications*, vol. 5, 4006, 2014.
- [10] A. Zwanenburg, M. Vallières, M. A. Abdalah, et al., “The image biomarker standardization initiative: standardized quantitative radiomics for high-throughput image-based phenotyping,” *Radiology*, vol. 295, no. 2, pp. 328–338, 2020.
- [11] R. Sun, L. Limkin, B. Vakalopoulou, et al., “A radiomics approach to assess tumour-infiltrating CD8 cells and response to anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy: an imaging biomarker, retrospective multicohort study,” *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, vol. 6, 2018.
- [12] X. Fave, L. Mackin, J. Yang, et al., “Can radiomics features be reproducibly measured from longitudinal CT scans? A test–retest study,” *Scientific Reports*, vol. 7, 2017.
- [13] W. E. Johnson, C. Li, and A. Rabinovic, “Adjusting batch effects in microarray expression data using empirical Bayes methods,” *Biostatistics*, vol. 8, no. 1, pp. 118–127, 2007.
- [14] H. C. van Houwelingen and E. Putter, “Dynamic prediction in clinical survival analysis,” *Statistics in Medicine*, vol. 26, no. 30, pp. 553–570, 2007.
- [15] D. Rizopoulos, *Joint Models for Longitudinal and Time-to-Event Data: With Applications in R*. Chapman & Hall/CRC, 2012.
- [16] G. S. Collins, J. B. Reitsma, D. G. Altman, and K. G. Moons, “Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement,” *Annals of Internal Medicine*, vol. 162, no. 1, pp. 55–63, 2015.
- [17] R. F. Wolff, K. G. M. Moons, J. B. Reitsma, et al., “PROBAST: a tool to assess the risk of bias and applicability of prediction model studies,” *Annals of Internal Medicine*, vol. 170, no. 1, pp. 51–58, 2019.
- [18] A. J. Vickers and E. B. Elkin, “Decision curve analysis: a novel method for evaluating prediction models,” *Medical Decision Making*, vol. 26, no. 6, pp. 565–574, 2006.