



# FARMACOTERAPIA EN ESTUDIO DEL CÁNCER HEPÁTICO



**Manuel Fernández García**

Facultad de Farmacia

Universidad de Sevilla





# FARMACOTERAPIA EN ESTUDIO DEL CÁNCER HEPÁTICO

Trabajo de fin de grado

Revisión bibliográfica

Grado en Farmacia

Universidad de Sevilla

Alumno: Manuel Fernández García

Tutor: José Manuel Calderón Montaña

Departamento de farmacología y farmacoterapia

Sevilla, junio de 2020

Fotografía de portada tomada de (Gentside, 2019).

## RESUMEN

El cáncer de hígado es uno de los tipos de cáncer con mayor incidencia y mortalidad a nivel mundial. Presenta tasas muy bajas de supervivencia a los 5 años desde el diagnóstico, incluso cuando es diagnosticado en fase temprana de la enfermedad. Esto se debe a la falta de eficacia del tratamiento actual disponible para este cáncer. La presente revisión bibliográfica tiene dos objetivos principales. El primero de ellos es revisar la terapia actual del cáncer de hígado, centrándose en la terapia farmacológica. El otro objetivo de este trabajo es realizar una revisión de los nuevos fármacos para el cáncer de hígado en ensayos clínicos de fase III en los últimos 5 años.

En la actualidad, la terapia no farmacológica es la primera opción en las fases iniciales e intermedias de la enfermedad, siendo la opción preferida la cirugía. En aquellos pacientes que no se pueden someter a cirugía, se suele realizar la quimioembolización transarterial. En la fase metastásica se recurre al tratamiento farmacológico, principalmente el sorafenib y otros fármacos de terapia dirigida, si bien en Estados Unidos ya se han aprobado algunos fármacos inmunoterápicos. Estos fármacos normalmente se acompañan de cuidados paliativos, ya que solo prolongan la supervivencia unos meses.

La línea de investigación actual frente al cáncer de hígado se centra en la terapia dirigida y en la inmunoterapia, cobrando especial importancia la combinación de fármacos de ambos tipos para producir un efecto sinérgico.

**Palabras clave:** cáncer de hígado, hepatocarcinoma celular (HCC), terapia dirigida, inmunoterapia, sorafenib.

## ABREVIATURAS

- **AECC:** Asociación Española Contra el Cáncer
- **AEMPS:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
- **AFP:** alfafetoproteína sérica
- **BCLC:** Barcelona-Clinic Liver Cancer
- **CPNM:** cáncer de pulmón no microcítico
- **CTLA-4:** antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico
- **EMA:** Agencia Europea del medicamento
- **FDA:** Federal Drug Administration
- **GM-CSF:** factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
- **HCC:** hepatocarcinoma celular
- **HNF:** hiperplasia nodular focal
- **LHc:** linfoma de Hodgkin clásico
- **MET:** proteína receptora del crecimiento de hepatocitos
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **PD-1:** receptor de muerte celular programada 1
- **PD-L1:** ligando 1 de muerte celular programada 1
- **PD-L2:** ligando 2 de muerte celular programada 1
- **PK:** proteína-quinasas
- **QT:** quimioterapia
- **RAM:** reacción adversa a un medicamento
- **RMN:** resonancia magnética nuclear
- **RO:** tasa de respuesta objetiva
- **RT:** radioterapia
- **SEOM:** Sociedad Española de Oncología Médica
- **SG:** supervivencia global
- **SLP:** supervivencia libre de progresión
- **TAC:** tomografía axial computarizada
- **TACE:** quimioembolización transarterial
- **TK:** tirosina-quinasas
- **TNF- $\alpha$ :** factor de necrosis tumoral  $\alpha$
- **TNM:** tumor-nódulo-metástasis
- **VEGF:** factor de crecimiento del endotelio vascular
- **VEGFR:** receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular
- **VHB:** virus de la hepatitis B
- **VHC:** virus de la hepatitis C

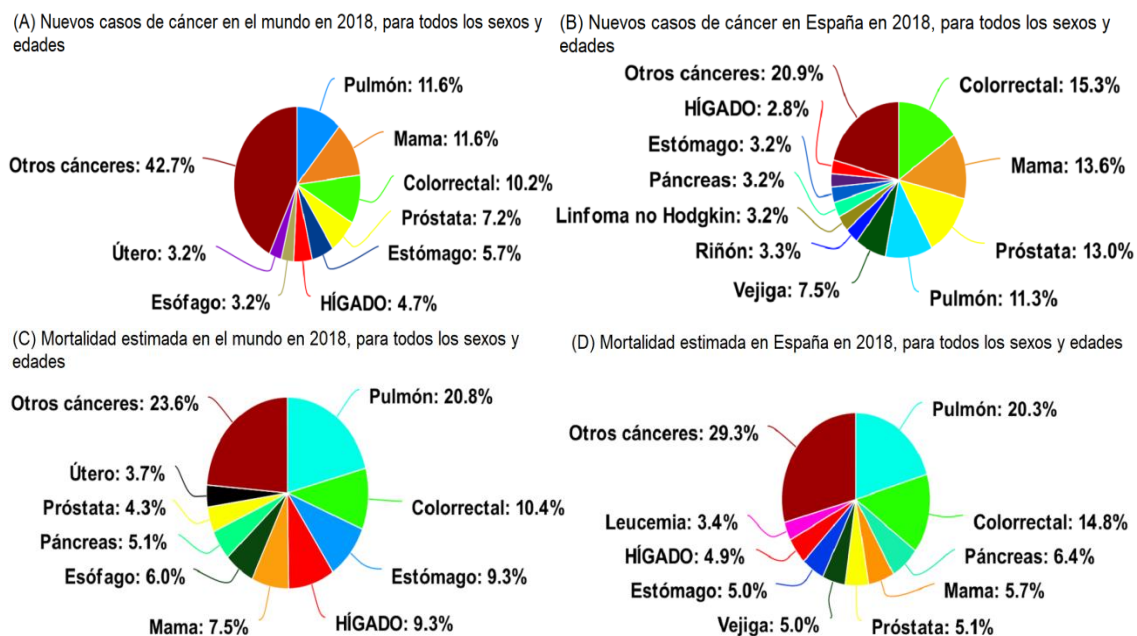
## ÍNDICE

1.- INTRODUCCIÓN .....	4
1.1.- Generalidades del cáncer .....	4
1.2.- Etiología y factores de riesgo del cáncer de hígado .....	5
1.3.- Fisiopatología del cáncer hepático .....	6
1.4.- Diagnóstico del cáncer hepático.....	8
2.- OBJETIVOS DE LA REVISIÓN.....	10
3.- MATERIALES Y MÉTODOS.....	11
4.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	11
4.1.- Tratamiento del cáncer hepático.....	11
4.1.1.- Tratamiento no farmacológico.....	12
4.1.2.- Tratamiento farmacológico.....	13
4.2.- Fármacos en ensayos clínicos.....	17
4.2.1.- Quimioterapia clásica .....	18
4.2.2.- Terapia dirigida.....	19
4.2.3.- Inmunoterapia.....	20
4.2.4.- Terapia combinada: terapia dirigida + inmunoterapia.....	29
4.2.5.- Otras terapias en estudio.....	33
5.- CONCLUSIONES.....	34
6.- BIBLIOGRAFÍA .....	36

## 1.- INTRODUCCIÓN

### 1.1.- Generalidades del cáncer

Cáncer es un término que designa a un conjunto de enfermedades que tienen lugar cuando las células de un tejido u órgano crecen a un ritmo descontrolado, alterando el equilibrio natural del ciclo celular (National Institute of Cancer, 2015). Esta proliferación descontrolada da lugar a una masa de células conocida como tumor, siendo maligno o canceroso si las células tienen capacidad para invadir otras partes del organismo. Esta masa tumoral tiene capacidad de invadir tejidos y órganos cercanos a través de los vasos sanguíneos o linfáticos, diseminándose por el organismo más allá del tumor primario, lo que se conoce como metástasis. Ésta es la principal causa de muerte por cáncer, ya que en esta fase tan avanzada, los tratamientos actuales no consiguen erradicar a todas las células cancerosas (National Institute of Cancer, 2015). Se estima que las muertes por cáncer en 2018 fueron de 9,6 millones en todo el mundo, siendo la segunda causa de muerte en el mundo (World Health Organization, 2019). Este trabajo se centra en el cáncer de hígado, el sexto más diagnosticado a nivel mundial (figura 1A) y la cuarta causa de muerte por cáncer (figura 1C). En España se trata del undécimo cáncer más diagnosticado (figura 1B), siendo responsable de la octava parte de muertes debidas a cáncer (figura 1D).

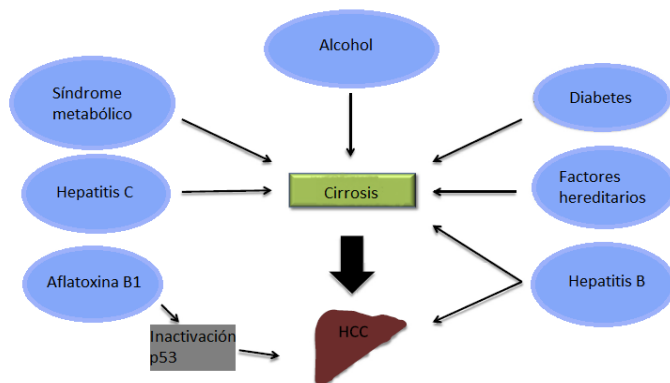


**Figura 1.** Estimación de nuevos casos diagnosticados de cáncer y muertes por cáncer a nivel mundial y en España. Porcentaje de casos nuevos de cáncer en el mundo (A) y en España (B) en 2018. Porcentaje de muertes por cáncer en el mundo (C) y en España (D) en 2018. Figura adaptada de (World Health Organization, 2019).

## 1.2.- Etiología y factores de riesgo del cáncer de hígado

Se estima que más del 70% de los casos de cáncer de hígado están relacionados con la cirrosis (Sociedad Española de Oncología Médica, 2020) en el cual el hígado tiene tejido cicatricial por algún proceso patológico hepático, perdiendo capacidad funcional (Fukui et al., 2016). Las causas más frecuentes para desarrollar una cirrosis son en su mayoría las infecciones víricas, en concreto la del virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), siendo el agente causal del 50% y del 25% de los cánceres hepáticos en el mundo, respectivamente (Sanyal et al., 2010). El principal causante de origen no vírico es el alcohol (Sociedad Española de Oncología Médica, 2020) no obstante, existen muchos otros: el tabaco, la exposición a aflatoxinas, la raza (mayor incidencia en pacientes de origen asiático); enfermedades genéticas como la hemocromatosis o la enfermedad de Wilson, trastornos metabólicos como obesidad, diabetes mellitus tipo 2 o el síndrome metabólico (Lafaro et al., 2015); y algunos esteroides anabólicos (American Cancer Society, 2020). No todos los casos requieren de cirrosis previa, como, por ejemplo, ocurre con la infección por el VHB. Este virus se introduce en el genoma celular, provocando cambios que pueden originar tumor en el hígado sin presencia de cirrosis (Lafaro et al., 2015). En la [figura 2](#) se encuentra un resumen de los factores de riesgo.

El cáncer de hígado es casi 5 veces más prevalente en hombres que en mujeres, lo cual se achaca a una mayor exposición por parte de los hombres a los factores de riesgo. También se baraja que los estrógenos podrían ejercer un papel protector al reducir la secreción de interleucina-6, un mediador de inflamación que se dispara en el HCC (Naugler et al., 2007).

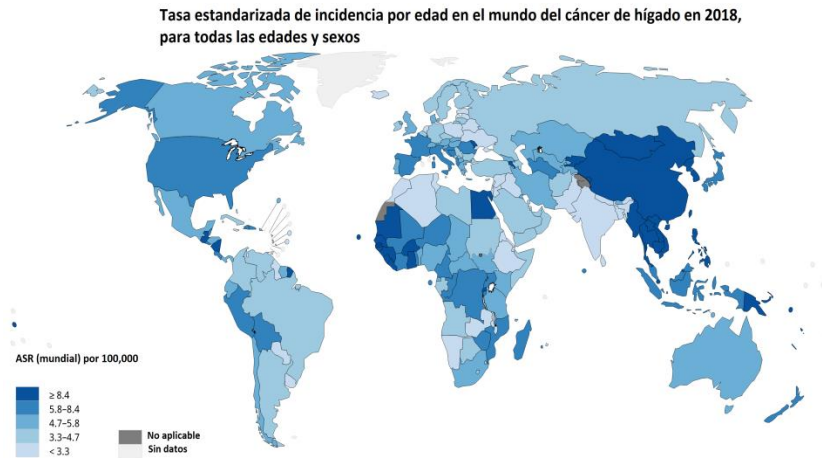


**Figura 2.** Principales factores de riesgo del hepatocarcinoma. Figura adaptada de (Lafaro et al., 2015).

La prevención del cáncer hepático vendrá en gran medida en frenar el consumo excesivo de alcohol y extender el uso de las vacunas y tratamiento del VHB y VHC. También habrá que mejorar los controles de alimentos para disminuir la exposición a aflatoxinas. Esta prevención cobra especial importancia en el sudeste asiático y parte de África, donde hay una incidencia



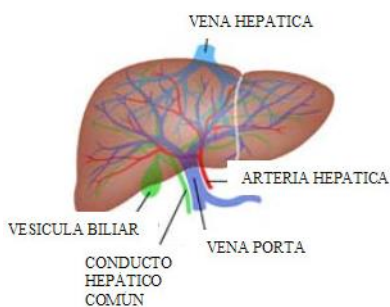
mucho mayor por la exposición a estos factores (Lafaro et al., 2015; McGlynn et al., 2015), como se observa en la [figura 3](#).



**Figura 3.** Tasa de incidencia estandarizada del cáncer de hígado en el mundo en el año 2018. Figura adaptada de (World Health Organization, 2019).

### 1.3.- Fisiopatología del cáncer hepático

El hígado ([Figura 4](#)), órgano interno de mayor tamaño del organismo y situado en la parte superior derecha del abdomen, se subdivide en ocho segmentos. En él se encuentra el lóbulo izquierdo, de menor tamaño y que agrupa los segmentos II, III y IV, y el lóbulo derecho que es el más grande, y que está formado por los segmentos V, VI, VII y VIII. A cada segmento le llega una ramificación distinta de la arteria hepática y de la vena porta, al mismo tiempo que sale una ramificación de la vena hepática, por lo que cuenta con un doble aporte sanguíneo. A este aporte sanguíneo hay que sumarle el conducto biliar, que termina de completar esta compleja red vascular.



**Figura 4.** Anatomía del hígado. Figura tomada de (Sociedad Española de Oncología Médica, 2020).

A nivel histológico, aproximadamente el 80% del hígado está formado por los hepatocitos, células específicas que están implicadas en las numerosas funciones hepáticas (American Cancer Society, 2020; Asociación Española Contra el Cáncer, 2018). Las funciones del hígado son muy variadas, interviniendo en procesos como la digestión (producción de bilis, proteínas para el transporte de lípidos,...), metabólicos (almacenamiento y liberación de glucosa, colesterol,...), regulación de la coagulación sanguínea, depuración (eliminación de sustancias tóxicas provenientes del exterior o del propio metabolismo interno), etc. Para poder mantener estas funciones del hígado, es necesario un estricto control de las células que lo conforman. Por ello, cuando se produce

cáncer hepático, se alteran estas funciones y es la causa de que se trate de uno de los tipos de cáncer más mortales.

De forma general, los tumores originados en el tejido hepático se pueden clasificar en:

**-Tumores benignos:** formados por células con crecimiento anormal pero sin capacidad para invadir otras zonas del cuerpo. Destaca el hemangioma, tumor en los vasos sanguíneos, que no suele ocasionar síntomas y que rara vez hay que extirpar. El segundo tumor benigno hepático más frecuente es la hiperplasia nodular focal (HNF). La HNF es más frecuente en mujeres, y es difícil de distinguir de un tumor maligno, por lo que se suele extirpar. Otro tumor benigno es el adenoma hepático, que se ha asociado con el consumo habitual de anticonceptivos orales. Es recomendable su extirpación, para evitar que el hígado colapse o se malignice en el futuro (Ramia et al., 2005; Schlageter et al., 2014; Sociedad Española de Oncología Médica, 2020).

**-Tumores malignos:** pueden originarse de los hepatocitos, del epitelio biliar ductular o del tejido mesenquimático. El cáncer de hígado más común en adultos es el carcinoma hepatocelular o hepatocarcinoma (HCC), el cual se origina en los hepatocitos. Se estima que el 80-90% de los casos de cáncer de hígado pertenecen a este grupo. Aunque el HCC se puede clasificar en subtipos, el diagnóstico y tratamiento es común a todos, por lo que esta clasificación no es recogida en este trabajo (Sociedad Española de Oncología Médica, 2020). Existen otros tipos de cáncer hepático, como el colangiocarcinoma o cáncer del conducto biliar, que representa en torno al 10% de los cánceres hepáticos; o el angiosarcoma, un tumor que aparece en muy raras ocasiones y está vinculado a personas expuestas al dióxido de titanio y cloruro de vinilo, difícil de diagnosticar y a menudo con mal pronóstico. También se encuentra el cáncer de hígado infantil o hepatoblastoma, presente en niños menores de 4 años, y con una buena probabilidad de extirpación con éxito (American Cancer Society, 2020; Sociedad Española de Oncología Médica, 2020). Debido a que la mayoría de la información disponible se basa en el HCC, será este tipo de cáncer el que se estudiará con detenimiento en la presente revisión.

En cuanto al mecanismo fisiopatológico del HCC, se piensa que es debido a alteraciones celulares, de rutas de señalización y del microambiente celular. Debido a que pueden existir numerosos factores etiológicos implicados, es difícil establecer un patrón común. No obstante, existen ciertos factores que han sido asociados de forma general con el cáncer de hígado. Por ejemplo, como ocurre con muchos otros tipos de cáncer, la proteína supresora de tumores p53 se encuentra inactivada en gran cantidad de casos de HCC (Jiang et al., 2019; Singh et al., 2018). De forma sencilla, se puede definir a la p53 como una proteína encargada de evitar que

células anormales sobrevivan y puedan expandirse. Otra alteración común es la sobreexpresión del gen K-RAS, facilitando el crecimiento celular descontrolado. También se han observado aberraciones en multitud de rutas de señalización como en la ruta de Notch o de las tirosina quinasas, involucradas en el control de la proliferación celular (Setshedi et al., 2018; Singh et al., 2018). En la [tabla 1](#) se recogen los principales mecanismos patogénicos.

**Tabla 1. Principales mecanismos patogénicos del hepatocarcinoma. Tabla tomada y adaptada de (Setshedi et al., 2018).**

Resumen de los factores de riesgo y su mecanismo patogénico molecular en el hepatocarcinoma			
Principales factores de riesgo	Factores moleculares	Factores celulares	Otros factores
1. Cirrosis	1. Mutaciones genéticas • p53, telomerasa transcriptasa inversa (TERT), otros	1. Células madre embrionarias cancerígenas	1. Inhibidores de los puntos de control
2. Virus de la hepatitis B	2. Epigenética • Cambios en las histonas de ADN • Remodelación de la cromatina • MicroARNs	2. Células inmunes • Linfocitos T reguladores (Treg) • Células supresoras derivadas de mieloides (MDSCs)	2. Enzimas inmunosupresivas • Arginasa • Indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO)
3. Virus de la hepatitis C	3. Señalización aberrante • Tirosina quinasas • Vía de señalización WNT/ $\beta$ -catenina • Ruta de señalización Notch • Ruta de señalización de Hedgehog		
4. Enfermedad del hígado graso no alcohólico			
5. Hepatopatía alcohólica			
6. Hemocromatosis			
7. Aflatoxina			

#### 1.4.- Diagnóstico del cáncer hepático

Los principales síntomas de este cáncer son hinchazón bajo las costillas, ya sea en el lado derecho por hepatomegalia o en el izquierdo por esplenomegalia; fatiga, disnea, ictericia, pérdida de apetito y de peso, picor y ascitis entre otros. Sin embargo, estos síntomas no suelen aparecer hasta que la enfermedad está avanzada, lo que hace que el diagnóstico en la mayoría de las ocasiones sea tardío. Además, la exploración física temprana tampoco suele ser útil, ya que las costillas impiden notar la hinchazón en el hígado (American Cancer Society, 2020; National Cancer Institute, 2019; Sociedad Española de Oncología Médica, 2020). Una vez se desarrollan estos síntomas y signos se empieza por una exploración física y una anamnesis, y si se duda de si podría ser un tumor en el hígado, se continúa el diagnóstico acudiendo a distintas pruebas. No existe una prueba de referencia para este cáncer, por lo que se pueden usar varias. Entre ellas destacan radiografías, la tomografía axial computarizada (TAC), ecografías, la resonancia magnética nuclear (RMN), análisis de sangre para comprobar la función renal y hepática y pruebas de coagulación.

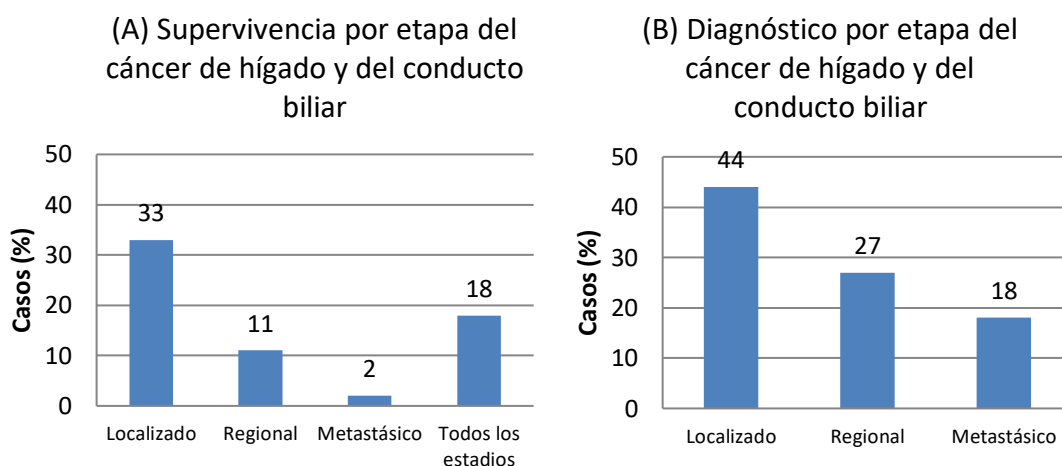
Además, también se miden marcadores tumorales. En este caso el más importante es la alfafetoproteína sérica (AFP). Se trata de una glicoproteína producida en el hígado, cuyos niveles son elevados durante el desarrollo fetal, pero disminuyen a lo largo del primer año de vida, siendo muy bajos en el adulto. Su función durante el desarrollo fetal no está bien definida pero se piensa que está involucrada en inmunosupresión, para evitar que el sistema inmune materno ataque al feto; y en el transporte de ácidos grasos para el desarrollo cerebral (Sell, 2008). Sin embargo, AFP se encuentra especialmente elevada en el cáncer de hígado. No se conoce bien el papel en el cáncer, pero se piensa que contribuye a mantener el elevado ritmo proliferativo de las células cancerosas. Actualmente, AFP se utiliza tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de la eficacia terapéutica. En el diagnóstico actúa como una prueba complementaria, ya que también puede elevarse en otras patologías, como la cirrosis o la hepatitis. En cuanto al seguimiento del tratamiento, si éste está siendo eficaz, la disminución del tamaño del tumor es paralela a la disminución de los niveles de AFP.

Con los resultados de las distintas pruebas, se puede clasificar el cáncer en distintos estadios, para conocer el avance de la enfermedad. Existen diferentes clasificaciones, siendo una de la más seguidas la propuesta por la *American Joint Committee on Cancer*, la conocida como TNM (T, tumor primario; N, ganglios linfáticos regionales; M, metástasis a distancia), en la que se tiene en cuenta el tamaño del tumor primario, el número y ubicación de los ganglios linfáticos regionales afectados, y si hay o no metástasis distante (National Institute of Cancer, 2015). Siguiendo la clasificación TNM, el HCC se puede dividir en 4 estadios:

- **Estadio I:** un único tumor de pequeño tamaño (< 5 cm) sin invasión vascular.
- **Estadio II:** un único tumor de pequeño tamaño (2 - 5 cm) que se ha extendido a los vasos sanguíneos; o varios tumores de pequeño tamaño, sin que ninguno supere los 5 cm de tamaño.
- **Estadio III:** varios tumores, siendo al menos uno de más de 5 cm o que haya crecido hacia una rama principal de la vena hepática o la vena porta, pudiendo invadir tejidos/órganos vecinos como el diafragma.
- **Estadio IV:** un solo tumor o varios de cualquier tamaño, pero se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes o a órganos distantes como los pulmones o los huesos.

Existen otros sistemas de clasificación, como el "*Barcelona-Clinic Liver Cancer*" (BCLC), que tiene en cuenta la extensión del cáncer de hígado y la función hepática. El estadio del tumor es fundamental ya que condiciona el pronóstico, y con ello la supervivencia del paciente

(American Cancer Society, 2020; Sociedad Española de Oncología Médica, 2020). En la [figura 5](#) se puede observar la relación entre el estadio en el momento del diagnóstico y la tasa de supervivencia de 5 años tras el diagnóstico. Destaca como la supervivencia es muy superior si el diagnóstico es en las primeras fases, mientras que si se diagnostica en la fase metastásica (momento en el que se diagnostican bastantes casos) la supervivencia es muy baja.



**Figura 5.** Porcentaje de supervivencia a los 5 años (A) y de diagnóstico (B) en el cáncer de hígado y del conducto biliar según el estadio del cáncer en el momento del diagnóstico, en Estados Unidos entre 2009 y 2015. Los estadios se relacionan de la siguiente forma: localizado (estadios I-II), regional (estadio III) y metastásico (estadio IV). Figura adaptada de (Siegel et al., 2020).

## 2.- OBJETIVOS DE LA REVISIÓN

El cáncer hepático presenta un pronóstico muy desfavorable, solamente el 18% de los pacientes sobreviven más de 5 años desde el diagnóstico. Esto es debido a que la terapia actual es incapaz de erradicar a las células anormales responsables de esta patología. Es por ello que es necesario continuar investigando para encontrar tratamientos más eficaces que mejoren el pronóstico de esta enfermedad. El objetivo principal de este trabajo ha sido realizar una revisión de la terapia en estudio del hepatocarcinoma, centrándose en el tratamiento farmacológico. Para ello que se han establecido los siguientes objetivos secundarios:

- Realizar una revisión de las terapias actuales utilizadas en clínica en el tratamiento del hepatocarcinoma, centrándose en la farmacoterapia, para adquirir los conocimientos previos necesarios para cumplir con el objetivo principal del trabajo.

-Recopilar información de los fármacos en estudio para el tratamiento del hepatocarcinoma en ensayos clínicos de fase III en los últimos 5 años.

### **3.- MATERIALES Y MÉTODOS**

Para la presente revisión se ha recopilado información de distintos sitios web dedicados a la investigación contra el cáncer, como son la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute) o la Sociedad Americana del Cáncer (American Cancer Society). Además, se ha realizado una búsqueda de revisiones bibliográficas publicadas en la base de datos PubMed, mediante términos clave como «hepatocellular carcinoma», «liver cancer» o «HCC». La información de los fármacos se ha extraído de las fichas técnicas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y de la Administración Federal de Drogas americana (FDA) cuando se encontrasen comercializados. Para aquellos fármacos en estudio sin comercializarse, la información se ha buscado en artículos buscados en bases de datos como PubMed. Para la búsqueda de fármacos en ensayos clínicos se ha usado la base de datos del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos Clinicaltrials.gov, en la que se ha buscado «hepatocellular carcinoma» y se le ha aplicado los siguientes filtros: «Phase 3», «Phase 4» y con fecha de inicio posterior al 01/01/2015. Esta búsqueda dio lugar a un total de 146 ensayos clínicos distintos, de los que se escogieron aquellos centrados en terapia farmacológica nueva o con indicaciones distintas al cáncer de hígado. En aquellos ensayos que habían finalizado, los resultados de los mismos se buscaron en la propia Clinicaltrials o en otras bases de datos, como PubMed.

### **4.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

#### **4.1.- Tratamiento del cáncer hepático**

El tratamiento debe ser individualizado, dependiendo del estadio del cáncer y del estado de salud general y la función hepática del paciente. En general, se considera que el tratamiento no farmacológico es el de elección en las fases iniciales del cáncer. En las fases más avanzadas, en las que las células cancerosas han invadido otros órganos, es necesaria la utilización de la farmacoterapia. Sin embargo, la farmacoterapia solo consigue aumentar la supervivencia de

los pacientes unos meses (Sociedad Española de Oncología Médica, 2020). A continuación se realizará una revisión del tratamiento utilizado actualmente en clínica para el HCC.

#### **4.1.1.- Tratamiento no farmacológico**

Se utiliza en las etapas iniciales del cáncer, cuando éste se encuentra localizado, siendo posible su erradicación mediante alguna de las siguientes técnicas: cirugía, ablación, radiación o embolización transarterial.

**-Cirugía:** en este apartado se encuentran dos opciones, la resección quirúrgica y el trasplante de hígado, ambas indicadas para fases tempranas de la enfermedad, en los estadios I y II.

- **Resección quirúrgica:** es el tratamiento más utilizado. Consiste en la extirpación de la parte del hígado afectada, eliminando tejido con un margen de seguridad de 1 cm respecto al tumor a extirpar, para intentar evitar que quede tumor residual. No obstante, para ello, el tumor debe clasificarse como resecable, es decir, que tras la operación exista una cantidad suficiente de parénquima hepático con un flujo sanguíneo y biliar correcto para mantener la función hepática. Es por ello que el paciente debe tener una buena función hepática previa para poderse someter a la cirugía. En pacientes con cirrosis compensada se puede llegar a resecar hasta un 50% del parénquima hepático (American Cancer Society, 2020; Hartke et al., 2017; Jiang et al., 2019; Sociedad Española de Oncología Médica, 2020).

- **Trasplante de hígado:** es la mejor opción en muchos casos, aunque tiene varios requisitos: ser menor de 65, no tener enfermedades asociadas y presentar una buena función hepática para que el trasplante sea efectivo. Sin embargo, dada la escasez de órganos, es una opción limitada. Consigue eliminar el tumor y el hígado cirrótico, siendo la opción que mayor supervivencia a los 5 años tiene, en torno al 70% (Armengol et al., 2018; Asociación Española Contra el Cáncer, 2018; Sastre et al., 2015; Sociedad Española de Oncología Médica, 2020).

**-Ablación del cáncer de hígado:** consiste en la destrucción del tejido enfermo mediante diversas técnicas, como radiofrecuencias, ultrasonidos focalizados, crioablación, láser o microondas; aunque la más usada actualmente es la inyección percutánea con alcohol. Se usan con técnicas de imagen para guiar la intervención. Dado que pueden dañar tejido cercano, no se puede llevar a cabo en tumores cercanos a vasos hepáticos, ni es apto para todos los tamaños. Se usa en aquellos tumores no resecables de estadio I o II (Sociedad Española de Oncología Médica, 2020).

**-Radioterapia:** la radioterapia (RT) clásica no ha demostrado buenos resultados ya que el hígado tiene poca tolerancia a la radiactividad, es por ello que la técnica más utilizada actualmente es la RT estereotáctica corporal. En esta técnica de RT externa se administra una dosis muy superior de RT a la normal apuntando únicamente al tumor, sin dañar tejido hepático colindante. Para ello el paciente debe estar en la misma posición en uno o más ciclos de horas de duración. Por otro lado, también se utiliza la braquiterapia o RT interna, mayormente la radioembolización transarterial. En este proceso se administran nanoesferas radiactivas directamente en la arteria hepática, obstruyendo el flujo de sangre que llega al tumor. No obstante, el uso de la RT aún está en estudio y no se usa en demasiados casos (American Cancer Society, 2020; Asociación Española Contra el Cáncer, 2018).

**-Embolización transarterial:** consiste en obstruir el flujo de sangre al tumor hepático para que no sea capaz de seguir creciendo. El tumor posee gran capacidad angiogénica, es decir, para crear vasos sanguíneos nuevos que nutren a la masa tumoral. La técnica consiste en seleccionar la arteria principal que nutre directamente al tumor para su obstrucción y, de esa forma, provocar la necrosis tumoral. Es la técnica más usada en aquellos hepatocarcinoma no reseccionables y en los que no se puede practicar ablación (se puede usar en los estadios I, II y III). Durante una embolización transarterial, se introduce un catéter, a través de una incisión realizada en el muslo, en una arteria próxima al tumor. El catéter se conduce a través de la arteria hasta llegar cerca del tumor para liberar pequeñas partículas embolizantes, como partículas de alcohol polivinílico, de gelfoam o acrílicas impregnadas de gelatina, que provocarán la obstrucción del flujo sanguíneo hacia el tumor y, por tanto, su muerte por falta de nutrientes. Junto con estas partículas, también se pueden liberar quimioterápicos (como doxorubicina o cisplatino) que alcancen directamente el tumor, matando las células cancerosas y limitando los efectos adversos sistémicos. A este tipo de embolización se conoce como quimioembolización transarterial (TACE) (Aljumah et al., 2016; American Cancer Society, 2020; Kudo, 2019).

#### **4.1.2- Tratamiento farmacológico**

El objetivo de esta terapia es eliminar células cancerosas con distintos fármacos, los cuales se pueden clasificar en tres grandes grupos: la quimioterapia (QT) clásica, la terapia dirigida y la inmunoterapia. La quimioterapia clásica consiste en fármacos capaces de afectar a la división celular e inducir su muerte por distintos mecanismos. La terapia dirigida usa fármacos capaces de reconocer ligandos concretos que suelen ser más específicos o más expresados en las células cancerosas. La inmunoterapia consiste en fármacos que consiguen modular el sistema



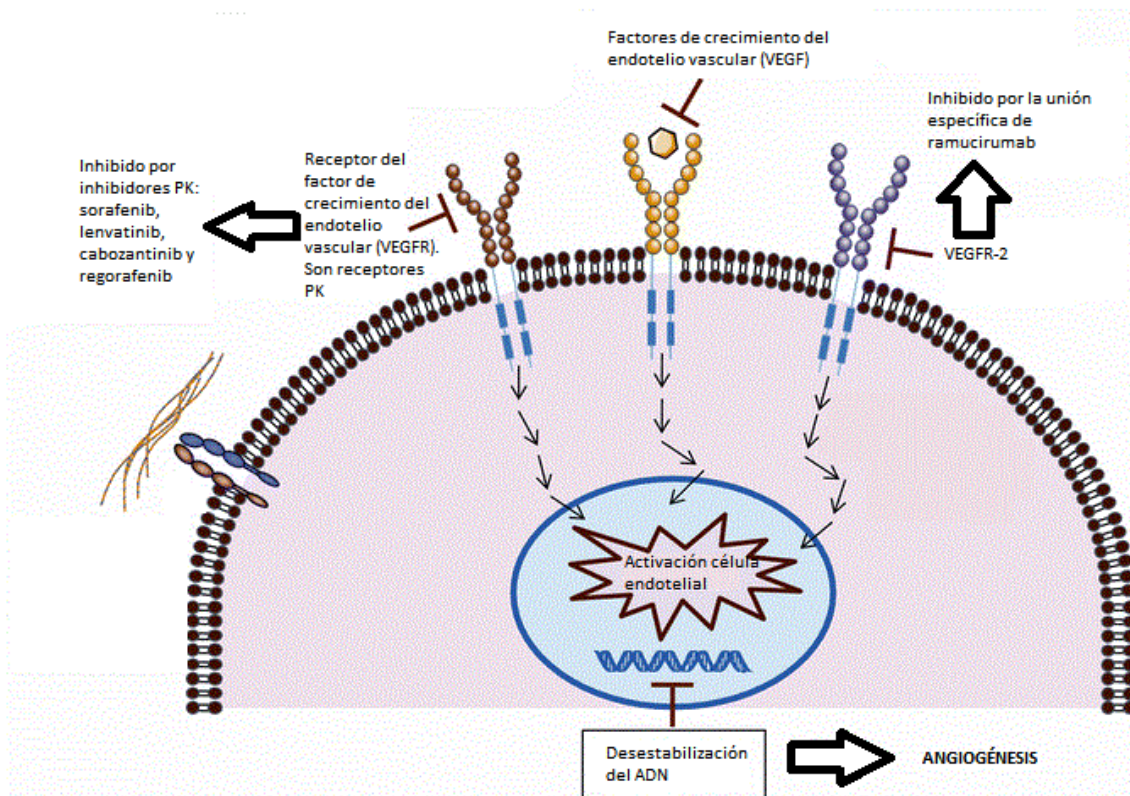
inmune para que éste tenga mayor capacidad de acción contra el cáncer (American Cancer Society, 2019). En el caso del HCC solo se usan fármacos en estadios avanzados de la enfermedad, cuando las células cancerosas se han diseminado por el organismo y se requiere de un tratamiento sistémico (Sociedad Española de Oncología Médica, 2020).

#### **4.1.2.1.- Quimioterapia clásica**

Se basa en el uso de fármacos con actividad citotóxica, ya que interfieren en la síntesis de ADN o alteran la estructura y función del ADN o en la mitosis celular, desencadenando la muerte celular. Son fármacos que son más activos frente a células con elevado ritmo proliferativo, como las células cancerosas, pero también a células sanas, derivando en los efectos adversos clásicos: vómitos, náuseas, caída del pelo,... Apenas se usa por su limitado efecto contra el cáncer hepático. Se utiliza como coadyuvante para reducir el tumor antes de operarlo, como adyuvante tras la cirugía para exterminar células cancerosas restantes, y en la TACE para reducir la carga tumoral. Los más usados son los derivados del platino, la doxorubicina, el 5-fluorouracilo y la gemcitabina (American Cancer Society, 2020).

#### **4.1.2.2.- Terapia dirigida**

Consiste en la utilización de fármacos que inhiben/bloquean de forma específica proteínas implicadas en rutas de señalización celular. En su mayoría son inhibidores de las proteinquinasas (PK). Muchas de las rutas de señalización celular transmiten información, procedente del exterior o del interior celular, hacia el núcleo, modificando la transcripción de genes, la síntesis de ADN, la división y diferenciación celular, y la apoptosis. Las células cancerosas suelen presentar sobre-activadas específicas rutas de señalización, por lo que su supervivencia depende de ellas. Los fármacos de la terapia dirigida están diseñados para bloquear proteínas vitales de estas rutas, provocando la muerte de la célula o interfiriendo en algún proceso vital para las células cancerosas. Es la terapia que más se usa en la actualidad frente al hepatocarcinoma. Los fármacos utilizados en el tratamiento de HCC actúan, en su mayoría, bloqueando la angiogénesis necesaria para el crecimiento tumoral (figura 6). Esta angiogénesis consiste en la formación de nuevos vasos sanguíneos para nutrir a la masa tumoral. Con su bloqueo, se impide el crecimiento tumoral por falta de nutrientes (Alqahtani et al., 2019; American Cancer Society, 2020; Kuzuya et al., 2019). Actualmente, la mayoría de los fármacos utilizados en el tratamiento del HCC son inhibidores de tirosina-quinásas (TK).



**Figura 6.** Proceso de señalización de la angiogénesis en una célula endotelial, y los fármacos de terapia dirigida actualmente aprobados que inhiben dicha señalización y por qué mecanismo. Figura adaptada de (Pons-Cursach & Casanovas, 2017).

**-Inhibidores de PK:** el grupo de fármacos más usados para el estadio IV del cáncer hepático. Al inhibir las rutas de PK, normalmente TK, son capaces de interrumpir la vía de señalización de diversos procesos tumorales como la angiogénesis, la proliferación celular, la metástasis o la inmunidad tumoral. Debido a que esta ruta se encuentra sobreactivada en el HCC, la terapia dirigida ha mostrado ser de gran utilidad en el tratamiento de este cáncer (National Cancer Institute, 2019). El primer fármaco aprobado fue el **sorafenib (Nexavar®)** en 2007, que es capaz de inhibir la capacidad angiogénica tumoral y su proliferación al inhibir los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR) VEGFR-2 y VEGFR-3 entre otros receptores PK. Se trata del fármaco de primera línea desde su aparición (AEMPS, 2020). De manera similar se comporta el **lenvatinib (Lenvima®)**, el otro fármaco de primera línea, que se aprobó en 2016. Se trata de un inhibidor de la actividad TK de VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3, entre otros receptores proangiogénicos (AEMPS, 2020). En este mismo año se aprobó también el **cabozantinib (Cabometyx®)**, una molécula que inhibe múltiples receptores TK, como el VEGFR o la proteína receptora del crecimiento de hepatocitos (MET). Se trata de un fármaco de 2ª línea, en pacientes tratados previamente con sorafenib sin buen resultado

(AEMPS, 2020). En 2017 se aprobó el **regorafenib (Stivarga<sup>®</sup>)** para el HCC, el cual se había autorizado previamente para el cáncer de estómago. Inhibe VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3 y el oncogen KIT entre otros. Su uso es igual que el del cabozantinib (AEMPS, 2020).

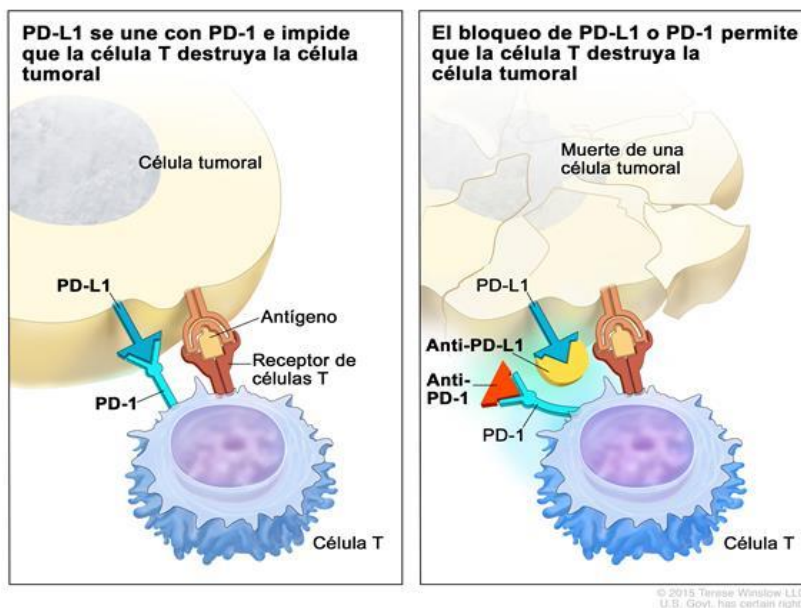
Todos presentan un perfil de seguridad similar, por lo que se pueden estudiar sus reacciones adversas del medicamento (RAM) en común. Las más importantes son: hipertensión arterial, astenia, diarrea, exantema, infecciones, alopecia, pérdida de apetito o anemia. Si bien la RAM que más destaca es el síndrome mano-pie, típica de esta familia de fármacos, y que consiste en la aparición de lesiones en la piel en estas extremidades (AEMPS, 2020).

**-Anti-VEGFR-2:** actualmente solo está aprobado el **ramucirumab (Cyramza<sup>®</sup>)**, un anticuerpo monoclonal (diferente de los inhibidores de PK que eran moléculas pequeñas) que ya se usaba para los cánceres gástrico, de colon y cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Desde 2019 se usa también para el HCC en pacientes tratados anteriormente con sorafenib sin resultados y con una AFP mayor de 400ng/mL. El fármaco se une específicamente a VEGFR-2, impidiendo la unión de sus ligandos y anulando con ello la cascada de señalización posterior y la angiogénesis. En cuanto a sus reacciones adversas, las más frecuentes son hipertensión, dolor abdominal y diarrea, trombocitopenia y proteinuria con edema periférico (AEMPS, 2020).

#### **4.1.2.3.- Inmunoterapia**

No hay ninguno aprobado en Europa aún, pero sí hay 2 aprobados por la FDA que comparten mecanismo de acción, por lo que se estudiarán en conjunto (American Cancer Society, 2020).

**-Anticuerpos anti-PD-1:** los dos fármacos aprobados son **pembrolizumab (Keytruda<sup>®</sup>)** y **nivolumab (Opdivo<sup>®</sup>)**, los cuales se unen a la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos de muerte celular programada 1 y 2 (PD-L1 y PD-L2). El receptor PD-1 es un regulador negativo de la acción de los linfocitos T, por lo que al bloquear la interacción se potencia la respuesta de los linfocitos y se estimula la respuesta inmune (figura 7). Ambos fármacos se usan para multitud de cánceres en Europa, como melanoma, linfoma de Hodgkin clásico (LHc), CPNM, carcinoma renal, carcinoma urotelial y para el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. En Estados Unidos se puede usar como 2ª línea para el HCC si el tratamiento con sorafenib ha fallado (AEMPS, 2020; American Cancer Society, 2020).



**Figura 7.** Mecanismo de acción de PD-1 y PD-L1 y de los fármacos anti-PD-1 y anti-PD-L1. Figura tomada de (National Cancer Institute, 2020).

En cuanto a sus RAM destacan alteraciones hematológicas (trombocitopenia, anemia, neutropenia), infección del tracto respiratorio superior, trastornos tiroideos, trastornos gastrointestinales, apetito disminuido, cefaleas y alteraciones cutáneas (AEMPS, 2020).

#### 4.2.- Fármacos en ensayos clínicos

Como ya se ha comentado anteriormente, el tratamiento farmacológico del HCC en la actualidad es insuficiente. Por una parte, no existen alternativas viables en las primeras fases de la enfermedad, siendo las opciones no farmacológicas las únicas que se usan en estos estadios. Por otro lado, las opciones disponibles actualmente no son capaces más que de alargar la supervivencia algunos meses en su fase metastásica, pero el desenlace del paciente acaba por ser el deceso en la mayoría de los casos. Es por ello que existe la necesidad de buscar nuevos fármacos que o bien sean capaces de prolongar más la supervivencia en la fase de metástasis o bien ayuden a controlar la enfermedad en los estadios iniciales.

En este apartado se comentarán distintos fármacos en estudio para el tratamiento del HCC. Debido a la extensión limitada de este trabajo, se centrará en aquellos fármacos que se encuentran en ensayos clínicos de fase III en los últimos 5 años. Se ha escogido fármacos en esta fase de estudios porque serán los más cercanos a alcanzar los requisitos necesarios para aprobarse su indicación en el tratamiento del HCC. Se comentará el mecanismo de acción, las reacciones adversas detectadas durante los ensayos, así como otros datos de interés sobre dichos fármacos. Para evaluar la eficacia de los fármacos en dichos ensayos se suelen utilizar distintos parámetros que generalmente se usan en los ensayos clínicos relacionados con la oncología, y que se definen a continuación (Fundación Instituto Roche, 2018):

**Supervivencia global (SG):** porcentaje de pacientes con vida transcurridos un periodo de tiempo definido desde que se empezó con el tratamiento. Normalmente el periodo de referencia son 5 años.

**Supervivencia libre de progresión (SLP):** tiempo medio que los pacientes expuestos al tratamiento nuevo sobreviven sin signos de que la enfermedad esté progresando. En el caso del cáncer, generalmente es referido al tiempo sin que aparezcan nuevas metástasis.

**Tasa de respuesta objetiva (RO):** porcentaje de pacientes cuya masa tumoral se ha visto reducida (respuesta parcial) o incluso ha desaparecido (respuesta total) tras el tratamiento. Se mide físicamente el tamaño del tumor, por lo que se usa como un parámetro objetivo de la eficacia de un fármaco.

Para los ensayos clínicos que se relatarán a continuación solo se tendrán en cuenta terapias farmacológicas, ya sean moléculas nuevas o fármacos con una indicación distinta del HCC, y se dividirán según la estrategia terapéutica que siga el ensayo clínico.

#### **4.2.1.- Quimioterapia clásica**

Cómo ya se ha citado, la quimioterapia clásica no tiene mucho peso en el tratamiento del HCC. No obstante, actualmente existen diversos estudios de fase III cuyo fin es analizar la eficacia de algunos quimioterapéuticos usados en otros cánceres. La mayoría de estos ensayos solo usan la QT como adyuvante, sin embargo, algunos ensayos sí que se centran en la QT.

Un ejemplo es el ensayo clínico NCT02774187, el único de los estudios de fase III que tiene resultados publicados. En este estudio se compara la eficacia del sorafenib solo con el sorafenib acompañado de QT combinada, en este caso **FOLFOX**, que consiste en la administración intravenosa de leucovorina cálcica, fluorouracilo y oxaliplatino. Se usa mayormente en el tratamiento de los cánceres colorrectales (National Cancer Institute, 2020). El oxaliplatino es un derivado del platino que debe su acción citotóxica a su unión con el ADN mediante puentes inter e intracatenarios, interrumpiendo la síntesis de ADN (AEMPS, 2020). Se administra de manera conjunta con fluorouracilo, un antimetabolito análogo de la pirimidina que interrumpe la síntesis de ADN al bloquear la enzima timidilato sintetasa, implicada en este proceso (AEMPS, 2020). Estos dos fármacos a menudo producen RAM que tienen que ver con trastornos gastrointestinales, neurológicos y hematológicos, por lo que también se administra leucovorina, un metabolito activo del ácido folínico que disminuye la toxicidad de los antimetabolitos del folato. También potencia la actividad del fluorouracilo al aumentar la inhibición de la timidilato sintetasa. Rara vez aparecen RAM por éste fármaco (AEMPS, 2020).

En los resultados de este estudio, se refleja que la SG media del grupo tratado con QT y sorafenib fue de 13,37 meses, mientras que en el grupo tratado solo con sorafenib fue de 7,13 meses. Así mismo, la SLP en el primer caso fue de 7,03 meses por 2,6 meses del segundo grupo, y la RO fue del 40,8% frente al 2,46% respectivamente. También se estudió la seguridad de la terapia combinada, donde se vio que las reacciones adversas que sufrió este grupo eran mayores que las del grupo de sorafenib solo, principalmente vómitos, leucopenia y neutropenia. Los autores del estudio concluyen que la terapia combinada mejoró la supervivencia de los pacientes y que presenta un perfil de riesgo aceptable, siendo una alternativa interesante de cara al futuro (He et al., 2019).

#### **4.2.2- Terapia dirigida**

##### **4.2.2.1- Nuevos fármacos anti-VEGF: apatinib**

**Apatinib** es un inhibidor de TK con una selectividad por la TK del VEGFR-2 10 veces mayor que el fármaco de referencia, el sorafenib. Esta selectividad le confiere propiedades antiangiogénicas, bloqueando la migración y proliferación de células del endotelio vascular, y disminuyendo la densidad microvascular, un factor pronóstico en el HCC. Además, esta molécula consigue inhibir también algunos sitios de unión del ATP a los receptores TK, disminuyendo el aporte de energía a éstos y por tanto su funcionalidad. También disminuye la resistencia a otros fármacos como la doxorrubicina, al conseguir que se acumule en el interior celular, mejorando la eficacia de la QT clásica que use este fármaco, por lo que se postula como una nueva alternativa terapéutica (Lu et al., 2017; Mi et al., 2010). Estas propiedades hacen que el fármaco esté aprobado en China para el cáncer gástrico en su fase metastásica (Scott, 2018) y en Europa esté como medicamento huérfano para ésta indicación (EMA, 2017)

Actualmente, existe un solo ensayo en fase III que estudie su uso en solitario para el HCC (NCT02702323). En éste se pretende comparar la efectividad de la TACE sola y de ésta en combinación con apatinib. Según varios estudios, tras ejercer una TACE a un paciente, los niveles de VEGF aumentan en el tejido residual superviviente, aumentando la formación de nuevos vasos sanguíneos y, por tanto, el tumor podría volver a reiniciar su crecimiento. Debido al mecanismo de acción de apatinib, su administración en estos pacientes podría frenar este incremento. Por el momento se desconocen los resultados de este ensayo.

En un ensayo de fase II (NCT01192971) ya terminado se estudió también el uso de apatinib, en este caso comparando dos grupos de pacientes (121 en total) expuestos a distintas dosis de apatinib, 750mg y 850mg diarios respectivamente. La SLP fue de 3,3 meses para el primer

grupo y de 4,2 para el segundo, mientras que la SG media fue de 9,7 y de 9,8 meses, respectivamente. La tasa media de RO fue de un 37,25% frente a un 48,57% del grupo de mayor dosis. La tolerancia al fármaco en general fue aceptable, y las pocas RAM que surgieron se solucionaron reduciendo la dosis o eliminando el fármaco. Las más frecuentes fueron el síndrome mano-pie, hipertensión, fatiga y trastornos hematológicos como la trombocitopenia. Los autores concluyeron que el apatinib tiene potencial como fármaco en el HCC y que las dosis utilizadas podrían servir de referencia para futuros estudios (Qin, 2014).

El apatinib se encuentra en otros ensayos de fase III, los cuáles se comentarán posteriormente en el apartado 4.2.4 junto a otros ensayos con fármacos de este mismo grupo como bevacizumab, anlotinib o IBI305.

#### **4.2.2.3.- Nuevos fármacos inhibidores multiquinasas: donafenib**

**Donafenib** es una molécula pequeña con capacidad para inhibir gran cantidad de PKs distintas. Entre éstas también se encuentra VEGFR, como la mayoría de fármacos usados para el HCC. Sin embargo, a diferencia de éstos, bloquea otros receptores como el del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, impidiendo la neovascularización peritumoral. También disminuye la actividad del protooncogen serina/treonina–proteínquinasa RAF. El bloqueo de estos receptores disminuye la transducción de señal mediada por RAF, lo que inhibe la proliferación celular en aquellas células susceptibles a este oncogen, por lo que su acción es antiangiogénica y antiproliferativa (Ikeda et al., 2018; X. Li et al., 2020; Liu et al., 2019). Donafenib ha demostrado un perfil de seguridad aceptable, siendo superior al fármaco de referencia sorafenib (X. Li et al., 2020; Liu et al., 2019). Su eficacia en comparación a sorafenib ha sido evaluada en un ensayo clínico de fase III (NCT02645981). Dicho ensayo finalizó a finales del 2019, pero los resultados aún no se han publicado. En este ensayo se formaron dos grupos distintos, uno experimental expuesto a 200mg diarios de donafenib y otro control expuesto a 400mg de sorafenib diarios, con el objetivo de obtener la SG media de ambos grupos.

#### **4.2.3.- Inmunoterapia**

##### **4.2.3.1.- Nuevos anti-PD-1: toripalimab, sintilimab, SHR-1210 y BGB-A317**

Los fármacos de este grupo comparten el mismo mecanismo de acción (figura 7), comentado anteriormente.

**Toripalimab** es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado con capacidad para unirse a PD-1 y evitar que se unan sus ligandos PD-L1 y PD-L2. En la actualidad su única

aprobación reside en China, donde desde 2018 se puede usar para el melanoma metastásico cuando el tratamiento sistémico no consigue buenos resultados (Keam, 2019).

Este fármaco se encuentra inmerso ahora mismo en 2 ensayos clínicos de fase III para el HCC. El primer ensayo, JUPITER 04 (NCT03859128), tiene como objetivo verificar si la administración de toripalimab en pacientes que hayan sido operados con éxito es capaz de prolongar la supervivencia sin que sufran la reaparición de la enfermedad. Para ello comparan el grupo experimental con un grupo control expuesto a placebo. El segundo ensayo (NCT03949231) pretende comparar si la administración de toripalimab es más efectiva cuando se administra a través de la arteria hepática que por vía intravenosa. Su hipótesis es que al administrarse directamente por la arteria hepática, permitirá aumentar las concentraciones locales de este fármaco y, por tanto, aumentaría su eficacia y reduciría posibles efectos adversos sistémicos. Ambos ensayos se encuentran en fase de reclutamiento actualmente.

**Sintilimab** es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado que presenta una selectividad muy alta por PD-1, impidiendo que se unan los ligandos PD-L1 y PD-L2 y contribuyendo por tanto a aumentar la respuesta antitumoral endógena de los linfocitos T. Fue aprobado en 2018 en China para combatir el LHC en aquellos pacientes refractarios al tratamiento de primera y segunda línea de QT (Shi et al., 2019).

Actualmente existen 2 ensayos clínicos de fase III que estudian el sintilimab para el HCC. En este apartado se cita solo uno de ellos, ya que el otro se mencionará en el apartado 4.2.4. En el ensayo NCT04167293 se pretende comparar dos grupos distintos: el primero es expuesto a RT estereotáctica corporal solo, el segundo grupo se expone a esta misma RT y además se le administran 200mg de sintilimab cada 3 semanas. Este ensayo aún está en reclutamiento.

**SHR-1210**, también conocido como **camrelizumab**, es otro anticuerpo monoclonal humanizado que se vincula a PD-1 por su gran afinidad. De esta forma bloquea la unión de PD-1 con PD-L1, activando la respuesta de los linfocitos T circulantes contra las células cancerosas (Qin et al., 2020). Actualmente su uso está aprobado en China para tratar el LHC refractario a QT, al igual que el sintilimab (Markham & Keam, 2019). En este momento se encuentra este fármaco en 2 ensayos clínicos de fase III, uno de ellos junto a apatinib (se citará en el apartado 4.2.4) y otro (NCT03605706) en el que se evalúa la eficacia de SHR-1210 junto a QT, en este caso FOLFOX. En este ensayo se compara la combinación citada con otro grupo al que se le administra FOLFOX o sorafenib, según el caso. El ensayo aún se encuentra reclutando participantes.



Destaca un ensayo de fase II con este fármaco que acabó en diciembre de 2017. En este ensayo se dividió a 217 pacientes de HCC no resecable en 2 grupos. A ambos grupos se le administró la misma dosis de SHR-1210, pero con distinta frecuencia, cada 2 semanas al grupo A y cada 3 semanas al grupo B. Se analizó si una mayor frecuencia en la dosis es capaz de aumentar la supervivencia. De los resultados de este ensayo se obtuvo que la SG media y la SLP fue superior en el grupo A: 14,2 meses por 13,2 meses y 2,3 meses por 2 meses, respectivamente. La RO del primer grupo fue del 11,9% y del 17,6% en el segundo grupo. Los autores del estudio concluyeron a la luz de estos resultados que el camrelizumab presenta actividad antitumoral y un perfil de eficacia y seguridad aceptable, y que podría ser un firme candidato como tratamiento de 2ª línea para HCC. Quedan expectantes por ver nuevos ensayos de este fármaco junto a QT o fármacos de terapia dirigida para encontrar la mejor combinación posible para este fármaco (Qin et al., 2020).

**BGB-A317** o **tislelizumab** es un anticuerpo monoclonal humanizado con gran afinidad por PD-1, uniéndose a él e impidiendo la unión de PD-1 con sus respectivos ligandos. Al igual que algunos fármacos anteriores, en 2019 tuvo su primera aprobación, también en China y para el LHc como 2ª línea refractario a QT (Lee & Keam, 2020; Qin et al., 2019).

Actualmente solo hay un ensayo clínico de fase III que esté utilizando este fármaco contra el HCC. En el ensayo RATIONALE-301 (NCT03412773) se pretende comparar la eficacia y seguridad de tislelizumab frente al sorafenib, en este caso usándolo como fármaco de primera línea en pacientes con HCC no resecable. En este ensayo multicéntrico, aún sin resultados, se ha reclutado a un total de 674 participantes. Los autores intentarán obtener la SG media de BGB-A317 como objetivo principal, además del porcentaje de pacientes que tienen una respuesta positiva al tratamiento y la SLP. También intentarán establecer un patrón de reacciones adversas y toxicidad para verificar la seguridad del fármaco.

En este grupo se encuentran otros dos nuevos anticuerpos anti PD-1 que también se están usando en ensayos clínicos, AK105 y CS1003, los cuáles se mencionarán en el apartado 4.4.2.

#### **4.2.3.2.- Anticuerpos anti-PD-L1 en estudio para el tratamiento del HCC: durvalumab y atezolizumab**

Estos anticuerpos monoclonales humanizados son capaces de unirse al ligando PD-L1 (figura 7), evitando que se unan al receptor PD-1, consiguiendo aumentar la actividad antitumoral de los linfocitos T. Una ventaja de los anti-PD-L1 frente a los anti-PD1 es que los primeros no bloquean la interacción PD-1 y PDL-2, permitiendo que las señales inhibitorias mediadas por

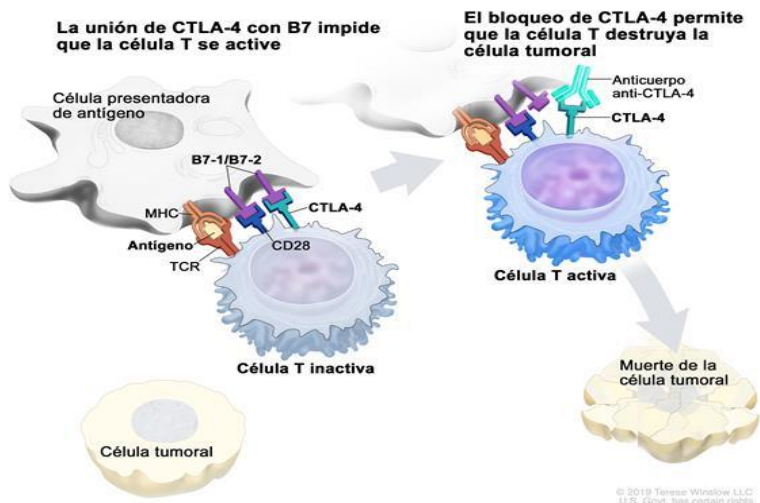
esta interacción persistan. Por ello, los anti-PD-L1 presentan menores problemas de autoinmunidad que los anti-PD1. Tanto durvalumab como atezolizumab están aprobados en España para otros usos distintos del HCC (AEMPS, 2020).

**Durvalumab** está indicado únicamente como monoterapia para el CPNM localmente avanzado y no resecable, siempre y cuando el tumor exprese más de un 1% de PD-L1 en las células tumorales y si la enfermedad no ha progresado tras la QT basada en platino (AEMPS, 2020). La eficacia y seguridad en HCC de **durvalumab** se está evaluando en tres ensayos de fase III (NCT03847428, NCT03778957 y NCT03298451). En los dos primeros se administra en combinación con bevacizumab (se verán en el apartado 4.4.2) y, en el ensayo restante junto con tremelimumab, un fármaco anti-CTLA-4, que se citará en el apartado 4.2.3.3.

**Atezolizumab** por su parte también tiene indicación como monoterapia en el CPNM, cuando éste sea localmente avanzado o metastásico tras QT previa; y para algunos casos de carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico. También se usa en combinación con nab-paclitaxel para el cáncer de mama con triple negativo localmente avanzado o metastásico con una expresión de PD-L1 superior al 1% y que no hayan recibido QT previa (AEMPS, 2020). Actualmente **atezolizumab** se encuentra en 3 ensayos clínicos de fase III (NCT03434379, NCT04102098 y NCT03755791) para el HCC . En los dos primeros se administra junto a bevacizumab, y en el ensayo restante se prueba la combinación entre cabozantinib, un fármaco aprobado para el HCC, y el atezolizumab. Los tres ensayos se comentarán en el apartado 4.4.2.

#### **4.2.3.3.- Fármacos anti-CTLA-4 en estudio para el tratamiento del HCC y su asociación con anti-PD-1 y anti-PD-L1: ipilimumab y tremelimumab**

El receptor CTLA-4 (Antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico) o CD-152 es una proteína que se encuentra de forma constitutiva en la superficie de los linfocitos T activados CD-4+ y CD-25+. Esta proteína es capaz de unirse a las proteínas B7.1 (CD-80) y B7.2 (CD-86), presentes en la superficie de las células presentadoras de antígenos. Cuando esto ocurre, se limita la capacidad de los linfocitos T para destruir otras células, incluyendo aquellas que sean tumorales, siendo un mecanismo del organismo para tener el sistema inmune bajo control. En los últimos años han surgido fármacos que se unen a CTLA-4 (**figura 8**) e impiden que se una a B7, con lo que se consigue aumentar la capacidad de los linfocitos T para eliminar células cancerosas. Junto a los anti-PD-1 y anti-PD-L1 se consideran los fármacos inhibidores del punto de control inmunológico (National Cancer Institute, 2020).



**Figura 8.** Mecanismo de acción de CTLA-4 y de los fármacos que inhiben a CTLA-4. Figura tomada de (National Cancer Institute, 2020).

En la actualidad solo existen 2 fármacos con este mecanismo de acción presentes en ensayos clínicos de fase III, el tremelimumab y el ipilimumab, aunque el conocimiento que se tiene de éstos fármacos no es el mismo. El tremelimumab aún no tiene ninguna indicación autorizada, si bien se ha estudiado su uso para el CPNM o el melanoma, además del HCC. En cuanto al ipilimumab, se encuentra en una fase más avanzada ya que actualmente sí se comercializa, y se puede usar en monoterapia o junto a nivolumab para el melanoma avanzado, y como tratamiento de primera línea para el carcinoma de células renales avanzado de riesgo intermedio/alto (AEMPS, 2020). Actualmente se sabe que la combinación de ipilimumab con fármacos anti-PD-1 o anti-PD-L1 mejora la tasa de SG y la SLP, además de la RO. Esto explica por qué en los ensayos clínicos citados a continuación se usa siempre dicha combinación con los anti-CTLA-4 (AEMPS, 2020).

El **ipilimumab** está presente actualmente en dos ensayos clínicos de fase III. El primero de ellos es el ensayo CheckMate 9DW (NCT04039607), en el que tras reclutar a un aproximado de 1100 participantes formarán dos grupos: al primero se le administrará por vía intravenosa la combinación de nivolumab e ipilimumab, y al segundo grupo se le administrará sorafenib o lenvatinib, con el objetivo de comparar si existen diferencias en la SG entre ambos grupos. Se espera que los resultados del estudio estén listos para 2023. El otro ensayo es CheckMate 74W (NCT04340193), un ensayo que aún no está en fase de reclutamiento, ya que se anunció en abril de 2020. En este ensayo se comparará 3 grupos distintos en fases intermedias del HCC. Un primer grupo al que solo se le hará una TACE, otro grupo al que se le hará una TACE y se le administrará nivolumab, y otro tercer grupo al que tras una TACE se administrará de manera conjunta nivolumab e ipilimumab.

Estos dos ensayos se han iniciado tras obtener buenos resultados de la combinación nivolumab e ipilimumab en el ensayo de fase I/II, CheckMate040 (NCT01658878), el cual fue dirigido por la misma compañía que actualmente lleva los ensayos de fase III. Este ensayo se compuso de dos partes, la primera en la que se estudió el perfil de seguridad de nivolumab; y la segunda en la que se comparó la eficacia de varias cohortes: sorafenib, nivolumab, nivolumab+ipilimumab y cabozantinib. Los resultados de este ensayo fueron de gran ayuda para que la FDA aprobase el nivolumab en 2017 como tratamiento de 2ª línea para el HCC (Johnston & Khakoo, 2019). No obstante, el ensayo continuó y recopiló más datos. Los resultados publicados muestran que cuando se les administraba la combinación de ipilimumab y nivolumab el 31% de los participantes tuvieron una respuesta objetiva, incluyendo a 7 pacientes de un total de 148 que tuvieron una respuesta completa. La duración de respuesta media fue de 17 meses, y la SG a los 24 meses fue del 40%. Las principales RAM notificadas fueron exantema, fatiga, náuseas, diarrea, cefalea y dolor abdominal (Yau et al., 2019). A la luz de la dilatada duración de la respuesta al tratamiento, el 10 de marzo de 2020 la FDA aprobó la combinación de nivolumab e ipilimumab para el HCC para pacientes previamente tratados con sorafenib. Se espera que pronto se comercialice en EEUU, siendo la primera combinación aprobada de dos inmunofármacos para esta enfermedad (FDA, 2020).

En cuanto a **tremelimumab**, su eficacia para el HCC se está evaluando en un ensayo clínico. Se trata del ensayo HIMALAYA (NCT03298451), en el que se espera que a lo largo de 2020 se recojan los primeros resultados. En este ensayo se han efectuado 4 cohortes, en las que se compara la eficacia de: sorafenib solo, durvalumab solo, y 2 cohortes en las que se usa la combinación de durvalumab y tremelimumab en diferentes regímenes.

#### **4.2.3.4.- Nuevos inhibidores de ICAM-1: tyroserleutide**

**Tyroserleutide** es un tripéptido conformado por residuos de tirosina, serina y leucina con cierta actividad antineoplásica. El mecanismo de acción de este fármaco aún no ha sido completamente definido. Se piensa que es capaz de inhibir la glicoproteína de superficie ICAM-1 o CD-54, la cual suele expresarse en la superficie de células del sistema inmune y en las células endoteliales de los vasos sanguíneos. Ésta es una proteína de adhesión miembro de una superfamilia de inmunoglobulinas que se encuentra sobreactivada en los procesos de inflamación, permitiendo el paso de las células inmunitarias desde el torrente sanguíneo a los tejidos. Se sospecha que, en el proceso de metástasis, las células tumorales podrían aprovechar el tráfico de leucocitos producido por ICAM-1 y diseminarse por la sangre (Arabzadeh & Beauchemin, 2010). Por tanto, tyroserleutide actuaría inhibiendo la invasión y

metástasis tumoral. Otro mecanismo involucrado en la actividad anticancerosa de este fármaco sería la inhibición de las metalopeptidasas 2 y 9. Éstas participan en la degradación de la matriz extracelular, mecanismo que utilizan las células cancerosas para invadir otros tejidos. También se ha observado que este fármaco es capaz de inhibir a la fosfoinositol-3-quinasa, enzima involucrada en rutas de señalización que activan la proliferación celular. La expresión y actividad de esta enzima está aumentada en el cáncer (Che et al., 2018; Fu et al., 2014). En modelos *in vivo* con ratones, tyroserleutide demostró disminuir el número de lesiones metastásicas nuevas tras la administración del fármaco, como consecuencia de disminuir la capacidad de crecimiento, adhesión e invasión de las células tumorales (Zhang et al., 2019).

En el ensayo de fase III llevado a cabo por la farmacéutica *Shenzhen Kangzhe Pharmaceutical Co* (NCT03516448) se pretende evaluar la eficacia de tyroserleutide para prevenir recaídas en pacientes cuyo HCC ha sido eliminado mediante cirugía. Los pacientes incluidos en este ensayo son aquellos que fueron sometidos a cirugía, erradicando totalmente al tumor, y llevan al menos 21 días libres de detección de ningún tumor. Actualmente, los datos facilitados en Clinicaltrials no permiten conocer el estado actual de estudio, si se ha llegado a iniciar o no. En el plan de actuación facilitado por la empresa patrocinadora se describe que los pacientes se dividirían en dos grupos, uno control y uno problema. Al grupo control se le administraría un placebo por vía intravenosa y comprimidos orales de *Gan Fu Le*, una medicina tradicional china elaborada a partir de más de 20 plantas utilizadas tradicionalmente en el hepatocarcinoma y en algunas hepatitis. Se trata de una composición muy compleja incluyendo *Codonopsis sp*, *Atractylodis Macrocephalae*, etc.. Al grupo problema se la administraría dichos comprimidos vía oral y tyroserleutide intravenoso, con el fin de comparar la SG media de ambos grupos pasados 3 años.

#### **4.2.3.5.- Inmunoterapia con virus oncolíticos: Pexastimogene Devacirepvec (Pexa-Vec)**

**Pexa-Vec** es un virus-vacuna de la familia Poxviridae al que se ha eliminado el gen timidina-quinasa, limitando su replicación viral a células con elevados niveles de timidina quinasa. Esta propiedad hace que presente actividad anticancerosa selectiva, puesto que son las células cancerosas las que suelen presentar niveles muy elevados de esta enzima, especialmente aquellas células cancerosas con alteraciones en la vía EGFR/Raf/Ras. Además, este virus está diseñado con la adición de genes que expresan la  $\beta$ -galactosidasa y del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), estimulando la respuesta inmune antitumoral. Se cree que los virus oncolíticos también podrían estimular la respuesta inmune

contra antígenos específicos de tumores (American Cancer Society, 2020; Breitbart et al., 2015). Este tipo de inmunoterapia a pesar de ser muy nueva ya cuenta con un fármaco aprobado, T-VEC, para el melanoma metastásico (Moehler et al., 2019).

Se está evaluando el uso de Pexa-Vec en un solo ensayo clínico de fase III, el ensayo PHOCUS (NCT02562755). En este ensayo se compara 2 grupos distintos de pacientes, uno en el que solo se administra sorafenib, y otro en el que se administra Pexa-Vec seguido de sorafenib, para encontrar las diferencias entre las SG medias de cada grupo. Se espera que los resultados de este ensayo se publiquen a finales de 2020. Este ensayo viene precedido de uno similar de fase II, el ensayo TRAVERSE (NCT01387555), en el que se evaluó si el fármaco tenía algo de eficacia, comparándolo con un grupo al que solo se le dio cuidados paliativos. Los resultados no fueron nada satisfactorios, puesto que la SG media del grupo experimental fue de 4,2 meses y de 4,4 meses para el grupo control. Sin embargo, los autores piensan que esa falta de resultados positivos fue debida principalmente a que la mayoría de participantes sufrían también hepatitis B, lo que redujo la supervivencia de estos pacientes.

#### **4.2.3.6.- Vacunas contra el HCC: Hepcortespenlisimut-L (Hepko-V5)**

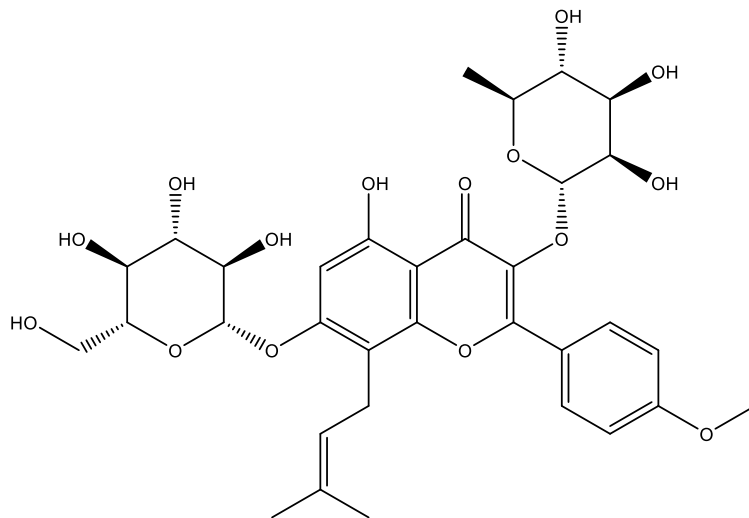
**Hepko-V5** es una vacuna oral contra el cáncer de hígado que se desarrolló como tratamiento para el VHB y VHC en un principio, y que la FDA designó como un fármaco huérfano para el HCC. El fármaco consiste en sangre hidrolizada proveniente de portadores de VHB y VHC y de donantes diagnosticados con HCC. En el proceso se eliminan las partículas infecciosas de los agentes virales, siguiendo el mismo principio que otras vacunas. El mecanismo de acción aún no está claro, pero los ensayos *in vitro* anteriores confirmaron que eran capaces de inducir una respuesta antiinflamatoria potente reflejada, por ejemplo, en una disminución de la cantidad del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (Tarakanovskaya et al., 2017). La hipótesis de los autores de este trabajo es que la actividad anticancerosa de Hepko-V5 se debería a una disminución de la inflamación en el microambiente tumoral. En Mongolia se usa este fármaco como un inmunomodulador con acción antitumoral desde 2010, tras observarse un sorprendente efecto antitumoral en un paciente con HCC incurable. A dicho paciente se le pronosticó solo 3 meses de vida, sin embargo, se decidió administrar diariamente Hepko-V5. Tras 4 meses tomando la vacuna oral a diario, el cáncer remitió completamente, y los niveles de AFP se normalizaron. El resultado fue tan positivo que la FDA reconoció su papel en el HCC, asignándole la clasificación de medicamento huérfano (Tarakanovskaya et al., 2017).

Con este resultado positivo, se decidió realizar un ensayo de fase II (NCT02256514). En dicho ensayo se reclutaron pacientes con HCC avanzado no operable o que hubiesen sido operados

pero habían sufrido la reaparición de la enfermedad. Estos pacientes fueron sometidos a un tratamiento diario de Hepko-V5. El perfil de seguridad mostrado por Hepko-V5 fue bueno, presentando como RAMs más frecuentes fatigas y dolor abdominal. Tras un año de seguimiento, el 90,7% de los pacientes del grupo experimental (el único en este ensayo) seguían vivos. Los autores no explican la duración del tratamiento, solamente que estuvieron al menos 2 meses con el tratamiento antes de realizar medidas de marcadores tumorales, como AFP. Los autores compararon estos datos con los de la SG del sorafenib en el ensayo SHARP, que fue de 10,7 meses solamente, muy por debajo de lo registrado con hepko-V5. Concluyen así que hepko-V5 tiene un potencial prometedor en su uso contra el HCC (Bourinbaier et al., 2020; Tarakanovskaya et al., 2017). Sin embargo, este ensayo tiene muchas limitaciones en su diseño, siendo necesario esperar a los resultados del ensayo clínico de fase III (NCT02232490) para poder valorar realmente la eficacia clínica de esta vacuna.

#### **4.2.3.7- Medicina tradicional con efecto inmunomodulador: icaritina**

La hierba de la cabra en celo (*Herba epimedii*) es una planta de la familia de las berberidáceas usada tradicionalmente en parte del continente asiático como afrodisíaco. No obstante, también se ha administrado a pacientes con cáncer o con afecciones del sistema inmune, entre otras enfermedades, lo que condujo a extraer los principios activos de esta planta. Entre éstos destaca el flavonoide **icaritina** (figura 9) que está siendo evaluado en la terapia del cáncer (Tan et al., 2016). En 2014 se obtuvieron los primeros resultados de un ensayo de fase I con icaritina para pacientes con HCC (NCT02496949). Los autores de este estudio ya habían demostrado con anterioridad la efectividad de esta molécula *in vitro*. Ellos relacionan la actividad anticancerosa e inmunomoduladora de este flavonoide por su capacidad de alterar la vía de señalización interleucina-6/Jak2/Stat3 tanto en células cancerosas (induciendo su muerte), como en células inmunitarias (activando células inmunitarias contra células cancerosas y/o inhibiendo producción de mediadores inflamatorios) (Fan et al., 2019). En el ensayo de fase I se estudió el perfil de seguridad y tolerabilidad. Demostró un perfil de seguridad aceptable, siendo las RAMs más graves notificadas la hiperbilirrubinemia y la elevación de la aspartato aminotransferasa y de las transaminasas. En cuanto a la eficacia, aunque demostró descender los marcadores tumorales, la SG media fue de 192 días. Estos datos no superaron los números del ensayo ORIENTAL, en el que la SG media de los pacientes tratados con sorafenib fue de 195 días (Cheng et al., 2009). Los autores comentan que estos datos podrían deberse a que en su ensayo había pacientes con un estado hepático más deteriorado y con más número de metástasis que en el ensayo ORIENTAL (Fan et al., 2019).



**Figura 9.** Estructura química del compuesto icaritin.

Es por ello que se ha seguido estudiando la icaritina para el HCC. Actualmente, hay dos ensayos clínicos de fase III probando la administración de dicho fármaco en pacientes con HCC, llevados a cabo en paralelo por la misma compañía desde agosto de 2017. En uno de los ensayos (NCT03236636) los autores quieren calcular la SG media de los dos grupos que han formado para el estudio: el grupo experimental tomará icaritina y al grupo control se le administrará *HuaChanSu Pian*. Este último es una medicina tradicional china proveniente de la piel de ciertos sapos como la rana bufo y que contiene bufalina, un glucósido cardiotónico, y que está aprobado como fármaco anticanceroso en China (J. Huang et al., 2020). En el otro ensayo (NCT03236649), se sigue la misma dinámica, aunque en este caso los participantes del ensayo además de sufrir HCC avanzado deben ser positivos en PD-L1. Además, en este ensayo se modifica el grupo control, usando en este caso sorafenib. El objetivo de este ensayo sigue siendo extraer los datos de SG medios para cada cohorte.

Los resultados de ambos estudios se esperaban para agosto de 2019, a pesar de ello, aún no se ha publicado nada al respecto.

#### **4.2.4.- Terapia combinada: terapia dirigida + inmunoterapia**

En este apartado se citarán los ensayos que combinen las dos estrategias terapéuticas más importantes vistas en esta revisión, la terapia dirigida y la inmunoterapia. Estos ensayos clínicos evalúan si existe sinergia terapéutica entre ambos mecanismos de acción.

##### **4.2.4.1.- Bevacizumab + durvalumab**

**Bevacizumab** es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-VEGF que impide la unión a los receptores VEGFR-1 y VEGFR-2, de igual forma que los fármacos anti-VEGF ya descritos. Tiene un largo recorrido en la clínica ya que se utiliza para multitud de cánceres, destacando su uso

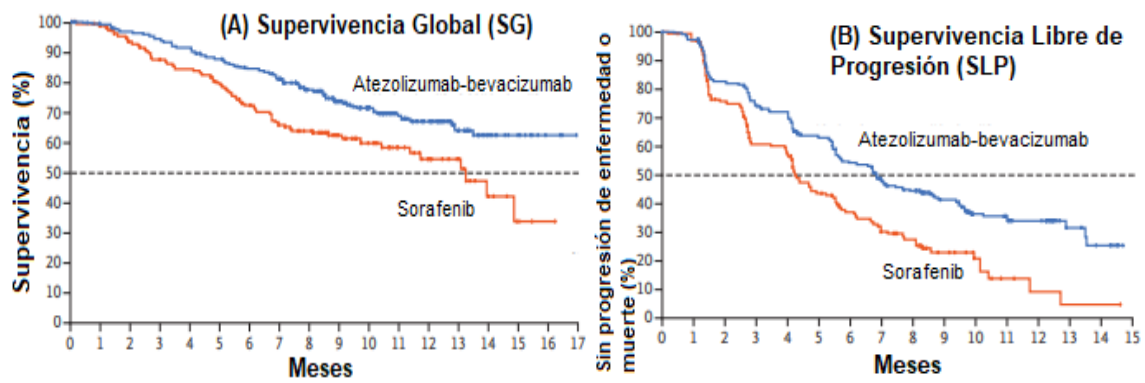


en la terapia del cáncer colorrectal y en la metástasis de hígado para éste cáncer (AEMPS, 2020; Singh et al., 2018). **Durvalumab** por su parte es un inmunofármaco anti-PD-L1 que ya se ha descrito anteriormente. Actualmente esta combinación de fármacos se encuentra presente en 2 ensayos clínicos de fase III para el hepatocarcinoma, los ensayos EMERALD. El ensayo EMERALD-1 (NCT03778957) pretende reclutar a unos 600 participantes sometidos a tratamiento locorregional, en este caso TACE, y realizar 3 cohortes distintas. Uno de los grupos recibirá placebo tras la TACE, otro grupo recibirá solo durvalumab tras el procedimiento locorregional, y en el último grupo se administrará la combinación de durvalumab y bevacizumab tras la TACE. El objetivo primario del ensayo es obtener la tasa de SLP media para cada grupo, aunque no se esperan los primeros resultados del ensayo hasta 2021. El segundo ensayo, EMERALD-2 (NCT03847428), pretende ejercer una comparativa entre 3 grupos distintos de pacientes cuyo tumor haya sido extirpado con éxito por resección o por ablación. Los grupos se distribuyen de la misma manera que en el ensayo anterior: un grupo recibirá placebo, otro durvalumab solo, y otro recibirá la combinación de durvalumab y bevacizumab.

#### **4.2.4.2.- Bevacizumab + atezolizumab**

**Bevacizumab** actualmente está involucrado en otros dos ensayos, en ambos combinado con **atezolizumab**, el otro anti-PD-L1 descrito anteriormente. Se trata de los ensayos IMbrave.

En el primero de estos ensayos, IMbrave 150 (NCT03434379), se formó 2 grupos distintos de pacientes con HCC avanzado o metastásico no operable. En uno de ellos se administró sorafenib como referencia, y en el otro se probó la combinación de bevacizumab y atezolizumab. El objetivo del ensayo era obtener la SLP y la SG media de cada grupo. La SG a los 12 meses (**figura 10A**) fue del 67,2% para el grupo experimental y del 54,6% para el grupo del sorafenib. La SLP (**figura 10B**) del grupo experimental fue de 6,8 meses de media y la del grupo control de 4,3 meses de media. Las RAM siguieron patrones similares en ambos grupos, ya que el grupo experimental sufrió reacciones adversas de grado 3-4 en el 56,5% de los participantes y el grupo control en el 55,1%. Con todos estos datos a su disposición, los autores del estudio concluyeron que la combinación terapéutica probada resultó en una mejoría general y que ha demostrado superar los datos de supervivencia del sorafenib (Finn et al., 2020). La propia FDA ha confirmado en mayo de 2020 que próximamente aprobará la combinación de bevacizumab y atezolizumab para el HCC irresecable o metastásico en pacientes no sometidos a terapia sistémica previamente. Se convierte así en la primera combinación de fármacos de inmunoterapia y terapia dirigida aprobados para el HCC (Genentech, 2020).



**Figura 10.** Evolución de la SG (A) y de la SLP (B) en el ensayo IMbrave-150 en porcentajes. Se recogen los datos del grupo experimental (atezolizumab-bevacizumab) y del grupo control (sorafenib). Figura adaptada de (Finn et al., 2020)

El segundo ensayo, IMbrave-050 (NCT04102098), sigue una línea parecida a su ensayo predecesor. En esta ocasión pretende evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de ambos fármacos en aquellos pacientes operados con éxito de un tumor hepático, y verificar si es capaz de disminuir la tasa de reaparición de la enfermedad. Para ello lo compararán con otro grupo en las mismas circunstancias pero al que no se le administrará nada. Este ensayo sigue en fase de reclutamiento, y espera poder anunciar sus resultados a mediados de 2023.

#### 4.2.4.3.- IBI305 + sintilimab

**IBI305** es un biosimilar de bevacizumab y, por tanto, comparte sus mismas características: es un anticuerpo monoclonal humanizado capaz de unirse a VEGF y reducir la acción angiogénica del tumor. Un ensayo de fase III en pacientes con CPNM (NCT02954172) mostró que no existen diferencias significativas entre el perfil de seguridad y eficacia de bevacizumab e IBI305 (Yang et al., 2019). **Sintilimab** por su parte es un fármaco anti-PD-1 ya descrito. El ensayo clínico de fase III ORIENT-32 (NCT03794440) comparará principalmente la SG media, además de la SLP y la RO para los 2 grupos que conforman este ensayo. El grupo experimental se expondrá a la combinación de IBI305 y sintilimab, mientras que el grupo control será expuesto a sorafenib. En este ensayo se pretende elucidar el perfil de seguridad de la combinación terapéutica, si se produce sinergia entre ambos, y si tiene potencial como fármaco de primera línea para el HCC sustituyendo al sorafenib. Los resultados de este ensayo se esperan para finales de 2022.

#### 4.2.4.4.- Cabozantinib + atezolizumab

En 2017 dio comienzo el ensayo clínico de fase IB/II COSMIC-021 (NCT03170960), que probaba la combinación de **cabozantinib**, fármaco aprobado para el HCC ya comentado; y

**atezolizumab**, un anti-PD-L1. En este ensayo clínico se pretendía establecer la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de la combinación de ambas moléculas en pacientes con tumores sólidos avanzados, incluido el HCC. Aunque el estudio sigue activo, algunos resultados publicados hasta el momento muestran un buen perfil de seguridad y eficacia aceptable (Bergerot et al., 2019)

A la luz de estos resultados, y dada la gran extensión de este estudio, la compañía anunció a finales de 2018 el inicio de otro ensayo de este proyecto. Así nace el ensayo de fase III COSMIC-312 (NCT03755791), centrado únicamente en el cáncer de hígado. En este ensayo, aún en reclutamiento, se espera alistar un total de 740 participantes, con la condición de que sufran de HCC avanzado y que no hayan sido expuestos a tratamiento sistémico antes. De acuerdo con los autores, formarán 3 grupos distintos de participantes: un grupo control expuesto a sorafenib y dos grupos experimentales, uno expuesto a cabozantinib solo y otro a cabozantinib y atezolizumab; con el objetivo de poder extraer los datos de SG y SLP medios para valorar la eficacia de la combinación de ambos fármacos.

#### **4.2.4.5.- Apatinib + SHR-1210**

La combinación de **apatinib**, un inhibidor de TK con acción antiangiogénica, y **SHR-1210**, un anti-PD-1 (ambos ya explicados con anterioridad) tan solo se encuentra presente en el ensayo clínico de fase III NCT03764293. En este ensayo se compara a un grupo control expuesto a sorafenib y a otro experimental al que se le administra la combinación de los fármacos citados. Todos los participantes sufren HCC avanzado. El estudio pretende evaluar si es una buena alternativa como fármaco de primera línea y se espera su finalización en 2021.

#### **4.2.4.6.- Lenvatinib + CS1003**

**Lenvatinib**, el único fármaco aprobado de primera línea junto al sorafenib para tratar el HCC, se administra combinado con CS1003 en el ensayo clínico NCT04194775. **CS1003** es un nuevo anticuerpo monoclonal completamente humanizado capaz de bloquear la unión de PD-1 con sus ligandos, de forma similar a los fármacos anteriormente vistos. Este fármaco recibió permiso de la FDA para ser probado en ensayos clínicos en 2018, por lo que la información de disponible de la molécula es aún muy escasa. No obstante, los ensayos realizados en monos avalan que tiene un perfil de seguridad aceptable y que tiene capacidad para reducir el tamaño de tumores sólidos (F. Li et al., 2019). En el ensayo de fase III, citado previamente, se espera reclutar a más de 500 participantes. Éstos se dividirán en un grupo experimental que recibirá la combinación citada y en un grupo control que recibirá lenvatinib acompañado de placebo. El

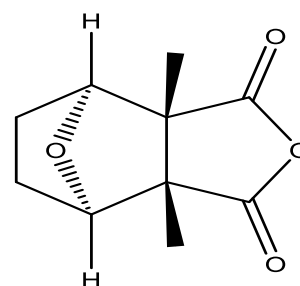
objetivo es elucidar la tasa de SG y la SLP media de ambos grupos, y evaluar si existe sinergia entre ambos fármacos. Los resultados de este ensayo se presuponen para mediados de 2023.

#### 4.2.5.- Otras terapias en estudio

##### 4.2.5.1.- Medicina tradicional china: babaodan y metil-cantaridina

**Babaodan** es una mezcla de sustancias empleado históricamente en China para tratar afecciones tales como las hepatitis o infecciones del tracto urinario, entre otras afecciones relacionadas con la inflamación. Entre estas sustancias se encuentran productos de origen muy diverso, como cálculos renales de buey, bilis de serpiente, perlas, cuerno de antílope, almizcle y extracto de *Panax notoginseng*. A esta mezcla se le achacan propiedades detoxificantes, antiinflamatorias y antitérmicas, y capaz de eliminar la ictericia (National Cancer Institute, 2020; Wang et al., 2019). En ensayos *in vitro*, babaodan ha demostrado actividad citotóxica frente a líneas celulares, actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora por su capacidad para actuar sobre diferentes rutas de señalización, como la vía de la MAP quinasa (Liang et al., 2016; Wang et al., 2019; Zhou & Lin, 2006). La aplicación de babaodan en el cáncer se evaluará en el ensayo clínico de fase IV (NCT03515369). Los autores buscan reclutar a más de 450 participantes que hayan sido diagnosticados con HCC en fase inicial, que éste sea resecable y que no hayan recibido ningún tratamiento previo. Tras la cirugía, serán divididos en dos grupos, un grupo control al que se le administrará placebo, y el grupo experimental al que se le administrará cápsulas de babaodan. El objetivo de este ensayo es evaluar si babaodan es capaz de prevenir la tasa de reaparición de la enfermedad, así como la SG media para cada grupo.

Por otro lado, la **cantaridina** (figura 11) es un monoterpeno producido por coleópteros de la familia Meloidae, como el escarabajo *Cantharis vesicatoria*. Su fin natural es la atracción de la hembra por el macho, quién lo produce, para posteriormente ser utilizado como protección de los huevos frente a los depredadores.



**Figura 11.** Estructura química del compuesto cantaridina.

Se ha usado de forma tradicional en China para tratar diversas enfermedades incluyendo distintos cánceres, pero su alta toxicidad (produce lesiones en la piel) ha descartado siempre el llevar a cabo ensayos con esta molécula más allá de alguno *in vitro*. En los últimos años los esfuerzos han ido encaminados a encontrar un análogo químico derivado de la cantaridina que

comparta sus mismas propiedades terapéuticas, pero que presente un perfil de toxicidad menor. Es así como se descubrió, entre otros, la metil-cantaridina (X. Huang et al., 2019).

La cantaridina se comporta como un inhibidor selectivo de la proteína fosfatasa 2A, la cual está involucrada en numerosas funciones celulares, como la división celular, por lo que podría presentar actividad antitumoral (Xu et al., 2018). En un ensayo *in vitro* se observó que tiene un efecto citostático al inhibir la fase G1 del ciclo celular en las células Hep-G2, una línea celular típica del HCC (Ma et al., 2018). La metil-cantaridina por su parte aún no ha sido muy estudiada al tratarse de un compuesto nuevo. Sin embargo, en un ensayo *in vitro* reciente se confirmó que presenta un mecanismo similar a la cantaridina, siendo también capaz de inhibir la fase G1 del ciclo celular en células Hep-G2 y Hep3-B2.1, otra línea celular presente en el HCC humano. Además, los autores de este estudio observaron que la migración celular en estas células disminuyó acusadamente al administrar el compuesto. Por último, la metil-cantaridina también fue capaz de disminuir los niveles de la proteína NF-κB, una proteína que controla la transcripción del ADN; y de aumentar los niveles de las caspasas-3 en las células HepG2, induciendo la apoptosis celular en esta línea celular (X. Huang et al., 2019).

En el ensayo de fase IV NCT03996681 se evaluará la eficacia de la metil-cantaridina contra el HCC irresecable en fase intermedia. En este ensayo, aún en fase de reclutamiento y sin resultados, se espera contar con 22 participantes, todos sometidos a una TACE. En un único grupo experimental, se les administrará comprimidos de metil-cantaridina, y posteriormente se obtendrán los datos de SG y RO de dicho grupo. Se espera que en 2021 finalice este estudio.

## 5.- CONCLUSIONES

De la presente revisión bibliográfica se puede extraer varias conclusiones:

- En las primeras fases del cáncer de hígado la terapia no farmacológica es el tratamiento de primera elección. La resección quirúrgica es la que mayor tasa de éxito presenta. El trasplante de hígado también podría ser una buena opción terapéutica, pero su aplicación es limitada. Agentes quimioterápicos, como cisplatino, pueden ser útiles como adyuvantes o neoadyuvantes en los pacientes que se someten a cirugía.
- En las fases intermedias en las que el tumor no se pueda tratar por cirugía o ablación, la opción más frecuente es practicar una embolización arterial acompañada de quimioterapia tradicional como la doxorubicina o el cisplatino.

- En el caso de que el cáncer haya evolucionado demasiado y se encuentre en su fase más avanzada, la terapia farmacológica es la más usada, si bien en muchos casos es tan solo un tratamiento paliativo que solo alarga la supervivencia unos meses.
- El fármaco más usado es sorafenib, aunque también se puede usar lenvatinib como fármaco de primera línea. En el caso de que estos fallen, se pueden usar otros como ramucirumab, regorafenib o cabozantinib, todos ellos fármacos de terapia dirigida.
- La inmunoterapia, si bien aún no se usa en Europa, ya se ha aprobado en EEUU para su uso. Este tipo de terapia abre un nuevo frente terapéutico contra el HCC.
- A la luz de todos los ensayos revisados, se observa una tendencia al cambio de la terapia dirigida en monoterapia por la inmunoterapia, surgiendo prometedores inmunofármacos. Destacan algunos como ipilimumab, camrelizumab o la vacuna oral Hepko-V5.
- El grupo de inmunofármacos que más potencial parece tener actualmente son los anti-PD-1 y anti-PD-L1, sobre todo cuando se combinan con anti-CTLA4. Destaca la combinación de nivolumab e ipilimumab, recientemente aprobada en EEUU.
- La medicina tradicional tiene cierto impacto histórico sobre la terapia del cáncer, por lo que no es de extrañar que algunos ensayos aboguen por estudiar su uso en el HCC, si bien los resultados son aún inciertos.
- Muchos ensayos apuestan por utilizar una estrategia terapéutica combinada, utilizando terapia dirigida e inmunofármacos de forma conjunta, dada la sinergia entre ambos mecanismos. Esta estrategia parece ser la que mejores resultados está dando en los ensayos revisados, por lo que el futuro de la terapia frente al HCC pasa por continuar la investigación de dicha estrategia farmacológica.
- La combinación de bevacizumab y atezolizumab ha sido recientemente aprobada en EEUU, abriendo el camino a otras combinaciones igual de prometedoras. Destacan algunas como SHR-1210 con apatinib o cabozantinib con atezolizumab.

## 6.- BIBLIOGRAFÍA

- AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos sanitarios). CIMA: Centro de información online de medicamentos de la AEMPS. [En línea]. [Consultado en abril-mayo 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- Aljumah, A. A., Kuriry, H., AlZunaitan, M., Al Ghobain, M., Al Muaikeel, M., Al Olayan, A., et al, H. Clinical Presentation, Risk Factors, and Treatment Modalities of Hepatocellular Carcinoma: A Single Tertiary Care Center Experience. *Gastroenterol Res Pract Research and Practice*. 2016; 2016: 1-9.
- Alqahtani, A., Khan, Z., Alloghbi, A., Ahmed, T. S. S., Ashraf, M., & Hammouda, D. M. Hepatocellular carcinoma: Molecular mechanisms and targeted therapies. *Medicina*. 2019; 55(9): 1-22.
- American Cancer Society. Cáncer de hígado. 2020. [En línea]. [Consultado en abril-mayo 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-higado.html>
- Arabzadeh, A., & Beauchemin, N. Cell Adhesion Molecules in Colon Cancer Metastasis. En: N. Beauchemin, J. Huot, editores. *Metastasis of colorectal cancer*. Edición 2010. Montreal: Springer; 2010. 173-203.
- Armengol, C., Sarrias, M. R., & Sala, M. Hepatocellular carcinoma: Present and future. *Med Clin*. 2018; 150(10): 390–397.
- Asociación Española Contra el Cáncer. Cáncer de Hígado: ¿Qué es?. 2018. [En línea]. [Consultado en abril-mayo 2020]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-higado>
- Bergerot, P., Lamb, P., Wang, E., & Pal, S. K. Cabozantinib in combination with immunotherapy for advanced renal cell carcinoma and urothelial carcinoma: Rationale and clinical evidence. In *Molecular Cancer Therapeutics*. *Clin Cancer Res*. 2019; 18(12): 2185–2193.
- Bourinbaiar, A. S., Chinburen, J., Batchuluun, P., Munkhzaya, C., Oyungerel, D., Dandii, D., et al. Interim results from ongoing Phase III placebo-controlled, randomized trial of hepcorespenlisimut-L for advanced hepatocellular carcinoma indication. *Hepatoma Res*. 2020; 6(2): 1-8.
- Breitbart, C., Bell, J. C., Hwang, T.-H., Kirn, D., & Burke, J. The emerging therapeutic potential of the oncolytic immunotherapeutic Pexa-Vec (JX-594). *Oncolytic Virother*. 2015; 4: 25-31.
- Che, X., Lu, R., Fu, Z., Sun, Y., Zhu, Z. F., Lli, J. P., et al. Therapeutic effects of tyrosinase on lung metastasis of human hepatocellular carcinoma SSK-HEheP-1 and its mechanism affecting ICA1cM-1 and MMP-2 and -9. *Drug Des. Devel. Ther*. 2018; 12: 3357–3368.
- Cheng, A. L., Kang, Y. K., Chen, Z., Tsao, C. J., Qin, S., Kim, J. S., et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009; 10(1): 25–34.
- EMA (Agencia Europea del Medicamento). EU/3/17/1840. 2017. [En línea]. [Consultado en mayo 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3171840>

- Fan, Y., Li, S., Ding, X., Yue, J., Jiang, J., Zhao, H., et al. First-in-class immune-modulating small molecule Icaritin in advanced hepatocellular carcinoma: preliminary results of safety, durable survival and immune biomarkers. *BMC Cancer*. 2019; 19(1): 279-279.
- FDA (Federal Drug Administration). FDA grants accelerated approval to nivolumab and ipilimumab combination for hepatocellular carcinoma. 2020. [En línea]. [Consultado en mayo 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-nivolumab-and-ipilimumab-combination-hepatocellular-carcinoma>
- Finn, R. S., Qin, S., Ikeda, M., Galle, P. R., Ducreux, M., Kim, T. Y., et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020; 382(20): 1894–1905.
- Fu, Z., Ren, L., Wei, H., Lv, J., Che, X., Zhu, Z., et al. Effects of tyrosinleutide on phosphatidylinositol 3'-kinase/AKT pathway in human hepatocellular carcinoma cell. *J Drug Target*. 2014; 22(2): 146–155.
- Fukui, H., Saito, H., Ueno, Y., Uto, H., Obara, K., Sakaida, I., et al. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2015. *J Gastroenterol*. 2016; 51(7): 629–650.
- Fundación Instituto Roche. Glosario de términos en investigación clínica. 2018. [En línea]. [Consultado en mayo 2020]. Disponible en: [https://www.institutoroche.es/jornadas/static/jornadas/archivos/Glosario\\_EECC\\_seminario\\_FIR-ANIS.pdf](https://www.institutoroche.es/jornadas/static/jornadas/archivos/Glosario_EECC_seminario_FIR-ANIS.pdf)
- Genentech. FDA Approves Genentech's Tecentriq in Combination With Avastin for People With the Most Common Form of Liver Cancer. 2020. [En línea]. [Consultado en junio 2020]. Disponible en: <https://www.gene.com/media/press-releases/14856/2020-05-29/fda-approves-genentechs-tecentriq-in-com>
- Gentside. Cáncer de hígado: síntomas, causas, esperanza de vida, tratamiento. 2019. [En línea]. [Consultado en mayo 2020]. Disponible en: [https://www.esgentside.com/cancer-de-higado/cancer-de-higado-sintomas-causas-esperanza-de-vida-tratamiento\\_art11558.html](https://www.esgentside.com/cancer-de-higado/cancer-de-higado-sintomas-causas-esperanza-de-vida-tratamiento_art11558.html)
- Hartke, J., Johnson, M., & Ghabril, M. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Semin Diagn Pathol*. 2017; 34(2): 153–159.
- He, M., Li, Q., Zou, R., Shen, J., Fang, W., Tan, G., et al. Sorafenib Plus Hepatic Arterial Infusion of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin vs Sorafenib Alone for Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Invasion: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019; 5(7): 953–960.
- Huang, J., Chen, F., Zhong, Z., Tan, H. Y., Wang, N., Liu, Y., et al. Interpreting the Pharmacological Mechanisms of Huachansu Capsules on Hepatocellular Carcinoma Through Combining Network Pharmacology and Experimental Evaluation. *Front Pharmacol*. 2020; 11(414): 1-14.
- Huang, X., Xie, W., Yu, X., Fan, C., Wang, J., Cao, Y., et al. Methyl-Cantharidimide Inhibits Growth of Human Hepatocellular Carcinoma Cells by Inducing Cell Cycle Arrest and Promoting Apoptosis. *Front Oncol*. 2019; 9: 1234-1234.
- Ikeda, M., Morizane, C., Ueno, M., Okusaka, T., Ishii, H., & Furuse, J. Chemotherapy for hepatocellular carcinoma: current status and future perspectives. *Jpn J Clin Oncol*. 2018; 48(2): 103–114.



- Jiang, Y., Han, Q. J., & Zhang, J. Hepatocellular carcinoma: Mechanisms of progression and immunotherapy. *World J Gastroenterol.* 2019; 25(25): 3151–3167.
- Johnston, M. P., & Khakoo, S. I. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma: Current and future. *World J Gastroenterol.* 2019; 25(24): 2977–2989.
- Keam, S. J. Toripalimab: First Global Approval. *Drugs.* 2019; 79(5): 573–578.
- Kudo, M. Targeted and immune therapies for hepatocellular carcinoma: Predictions for 2019 and beyond. *World J Gastroenterol.* 2019; 25(7): 789–807.
- Kuzuya, T., Ishigami, M., Ito, T., Ishizu, Y., Honda, T., Ishikawa, T., et al. Clinical characteristics and outcomes of candidates for second-line therapy, including regorafenib and ramucirumab, for advanced hepatocellular carcinoma after sorafenib treatment. *Hepatol Res.* 2019; 49(9): 1054–1065.
- Lafaro, K. J., Demirjian, A. N., & Pawlik, T. M. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2015; 24(1): 1–17.
- Lee, A., & Keam, S. J. Tislelizumab: First Approval. *Drugs.* 2020; 80: 617-624
- Li, F., Li, J., Yin, K., Zhang, J., Li, Z., Lu, L., et al. Abstract 4121: Preclinical characterization of CS1003, a novel clinical-stage PD-1 monoclonal antibody. *J Cancer Res.* 2019; 79(13): 4121–4121.
- Li, X., Qiu, M., Wang, S. J., Zhu, H., Feng, B., & Zheng, L. A Phase I dose-escalation, pharmacokinetics and food-effect study of oral donafenib in patients with advanced solid tumours. *Cancer Chemoth Pharmacol.* 2020; 85(3): 593–604.
- Liang, L., Yang, X., Yu, Y., Li, X., Wu, Y., Shi, R., et al. Babao Dan attenuates hepatic fibrosis by inhibiting hepatic stellate cells activation and proliferation via TLR4 signaling pathway. *Oncotarget.* 2016; 7(50): 82554–82566.
- Liu, J., Li, X., Zhang, H., Chen, G., Chen, H., Hu, Y., et al. Safety, pharmacokinetics and efficacy of donafenib in treating advanced hepatocellular carcinoma: Report from a phase 1b trial. *Pharmazie.* 2019; 74(11): 688–693.
- Lu, W., Jin, X. L., Yang, C., Du, P., Jiang, F. Q., Ma, J. P., et al. Comparison of efficacy between TACE combined with apatinib and TACE alone in the treatment of intermediate and advanced hepatocellular carcinoma: A single-center randomized controlled trial. *Cancer Biol Ther.* 2017; 18(6): 433–438.
- Ma, Q., Feng, Y., Deng, K., Shao, H., Sui, T., Zhang, X., et al. Unique responses of hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma cell lines toward cantharidin and norcantharidin. *J Cancer.* 2018; 9(12): 2183–2190.
- Markham, A., & Keam, S. J. Camrelizumab: First Global Approval. *Drugs.* 2019; 79(12): 1355–1361.
- McGlynn, K. A., Petrick, J. L., & London, W. T. Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma: An Emphasis on Demographic and Regional Variability. *Clin Liver Dis.* 2015; 19(2): 223–238.

- Mi, Y. J., Liang, Y. J., Huang, H. B., Zhao, H. Y., Wu, C. P., Wang, F., et al. Apatinib (YN968D1) reverses multidrug resistance by inhibiting the efflux function of multiple ATP-binding cassette transporters. *Cancer Res.* 2010; 70(20): 7981–7991.
- Moehler, M., Heo, J., Lee, H. C., Tak, W. Y., Chao, Y., Paik, S. W., et al. Vaccinia-based oncolytic immunotherapy Pexastimogene Devacirepvec in patients with advanced hepatocellular carcinoma after sorafenib failure: a randomized multicenter Phase IIb trial (TRVERSE). *Oncol Immunology.* 2019; 8(8): 1-11.
- National Cancer Institute. Tratamiento del cáncer primario de hígado en adultos. Versión para profesionales de salud. 2019. [En línea]. [Consultado en abril-mayo 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/higado/pro/tratamiento-higado-adultos-pdq>
- National Cancer Institute. Diccionario de cáncer. 2020. [En línea]. [Consultado en abril-mayo 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario>
- National Institute of Cancer. ¿Qué es el cáncer?. 2015. [En línea]. [Consultado en abril 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
- Naugler, W. E., Sakurai, T., Kim, S., Maeda, S., Kim, K. H., Elsharkawy, A. M., et al. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production. *Am J Sci.* 2007; 317(5834): 121–124.
- Pons-Cursach, R., & Casanovas, O. Mechanisms of Anti-Angiogenic Therapy. En: Marmé, D., editor. *Tumor Angiogenesis.* Edición 2017. Barcelona: Springer International Publishing; 2017. 183–208.
- Qin, S. Apatinib in Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma: A phase II randomized, open-label trial. *J Clin Oncol.* 2014; 32(15): 4019–4019.
- Qin, S., Finn, R. S., Kudo, M., Meyer, T., Vogel, A., Ducreux, M., et al. RATIONALE 301 study: Tislelizumab versus sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *Future Oncol.* 2019; 15(16): 1811–1822.
- Qin, S., Ren, Z., Meng, Z., Chen, Z., Chai, X., Xiong, J., et al. Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21(4): 571–580.
- Ramia, J. M., Muffak, K., Villar, J., Garrote, D., & Ferrón, J. A. Benign solid liver tumors. *Cir Esp.* 2005; 77(5): 247–253.
- Sanyal, A. J., Yoon, S. K., & Lencioni, R. The Etiology of Hepatocellular Carcinoma and Consequences for Treatment. *Oncologist.* 2010; 15(4): 14–22.
- Sastre, J., Díaz-Beveridge, R., García-Foncillas, J., Guardado, R., López, C., Pazo, R., et al. Clinical guideline SEOM: hepatocellular carcinoma. *Clin Transl Oncol.* 2015; 17(12): 988–995.
- Schlageter, M., Terracciano, L. M., D'Angelo, S., & Sorrentino, P. Histopathology of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(43): 15955–15964.
- Scott, L. J. (2018). Apatinib: A Review in Advanced Gastric Cancer and Other Advanced Cancers. *Drugs.* 2018; 78(7): 747–758.

- Sell, S. Alpha-Fetoprotein, Stem Cells and Cancer: How Study of the Production of Alpha-Fetoprotein during Chemical Hepatocarcinogenesis Led to Reaffirmation of the Stem Cell Theory of Cancer. *Tumor Biol.* 2008; 29(3): 161–180.
- Setsshedi, M., Andersson, M., Kgatle, M. M., & Roberts, L. Molecular and cellular oncogenic mechanisms in hepatocellular carcinoma. *S Afr Med J.* 2018; 108(8): 41–46.
- Shi, Y., Su, H., Song, Y., Jiang, W., Sun, X., Qian, W., et al. Safety and activity of sintilimab in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (ORIENT-1): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2019; 6(1): 12–19.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020; 70(1): 7–30.
- Singh, A. K., Kumar, R., & Pandey, A. K. Hepatocellular Carcinoma: Causes, Mechanism of Progression and Biomarkers. *Curr Chem Genom Transl Med.* 2018; 12(1): 9–26.
- Sociedad Española de Oncología Médica. Cáncer de hígado. 2020. [En línea]. [Consultado en abril-mayo 2020]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/higado?showall=1>
- Tan, H. L., Chan, K. G., Pusparajah, P., Saokaew, S., Duangjai, A., Lee, L. H., et al. Anti-cancer properties of the naturally occurring aphrodisiacs: Icariin and its derivatives. *Front Pharmacol.* 2016; 7(191): 1-18.
- Tarakanovskaya, M. G., Chinburen, J., Batchuluun, P., Munkhzaya, C., Purevsuren, G., Dandii, D., et al. Open-label Phase II clinical trial in 75 patients with advanced hepatocellular carcinoma receiving daily dose of tableted liver cancer vaccine, hepcortespenlisimut-L. *J Hepatocell Carcinoma.* 2017; 4: 59–69.
- Wang, Q., Liu, Z., Du, K., Liang, M., Zhu, X., Yu, Z. et al. Babaodan inhibits cell growth by inducing autophagy through the PI3K/AKT/mTOR pathway and enhances antitumor effects of cisplatin in NSCLC cells. *Am J Transl Res.* 2019; 11(8): 5272–5283.
- World Health Organization. Cancer Today. 2019. [En línea]. [Consultado en abril 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home>
- Xu, M. D., Liu, L., Wu, M. Y., Jiang, M., Shou, L. M., Wang, W. J., et al. The combination of cantharidin and antiangiogenic therapeutics presents additive antitumor effects against pancreatic cancer. *Oncogenesis.* 2018; 7(11): 94.
- Yang, Y., Wu, B., Huang, L., Shi, M., Liu, Y., Zhao, Y., et al. Biosimilar candidate IBI305 plus paclitaxel/carboplatin for the treatment of non-squamous non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2019; 8(6): 989–999.
- Yau, T., Kang, Y.-K., Kim, T.-Y., El-Khoueiry, A. B., Santoro, A., Sangro, B., et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) combination therapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Results from CheckMate 040. *J Clin Oncol.* 2019; 37(15): 4012–4012.
- Zhang, Z., Li, Y., Wu, H., Zhang, X., Zhong, D., Wu, Y., et al. Inhibitory Effects of Multivalent Polypeptides on the Proliferation and Metastasis of Breast Cancer Cells. *ACS Med Chem Lett.* 2019; 10(12): 1620–1627.
- Zhou, Z., & Lin, J. Proliferation inhibition and apoptosis induction of Ba-Bao-Dan (BBD) in human osteosarcoma U-2OS cells. *Chin J Tradit Med Traumatol Orthopedics.* 2006; 2: 93-95.