

PONIENDO EN CLARO

Inhibidores tirosín quinasa en el tratamiento del hepatocarcinoma avanzado

Alejandro Pérez Vieiros¹, Paula Fernández-Palanca², José L. Mauriz²

¹Graduado en Biotecnología por la Universidad de León

²Instituto Universitario de Biomedicina (IBIOMED) de la Universidad de León y Centro de Investigación Biomedica de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd) del Instituto de Salud Carlos III

Resumen

El hepatocarcinoma o carcinoma hepatocelular (CHC) se ha convertido en el tipo de neoplasia más común dentro del cáncer hepático. Este tipo de cáncer presenta una elevada tasa de mortalidad, siendo actualmente el tercer cáncer con mayor mortalidad a nivel mundial. Los receptores tirosín quinasa (RTKs) son glicoproteínas de membrana que participan en la activación de numerosas vías de señalización, relacionadas principalmente con procesos de proliferación, migración, angiogénesis, crecimiento, supervivencia y diferenciación celular. Las vías activadas por RTKs aparecen desreguladas con frecuencia en CHC y contribuyen al desarrollo y progresión tumoral. Por ello, estos receptores se han convertido en importantes dianas para la búsqueda de nuevos tratamientos eficaces frente a este tipo de cáncer. Los inhibidores tirosín quinasa (TKIs) son moléculas que bloquean de forma selectiva la activación de los RTKs. El amplio espectro de acción de estos inhibidores y su demostrada eficacia han llevado a la aprobación de varios TKIs como tratamiento sistémico del CHC en estadio avanzado. No obstante, a pesar de los resultados prometedores obtenidos, en ocasiones el tratamiento fracasa y se desarrolla resistencia a estos TKIs. Por esta razón, se continúa trabajando en la búsqueda de nuevas moléculas que actúen como TKIs más eficaces y seguros.

Palabras clave:

hepatocarcinoma, inhibidores tirosín quinasa, receptores tirosín quinasa, terapia sistémica.

Introducción

Proteínas tirosín quinasa

Las tirosín quinasas (TKs) son enzimas que transfieren grupos γ -fosfato, procedentes de adenosina trifosfato (ATP), hacia residuos de tirosina que forman parte de su sustrato. Estas enzimas pueden aparecer ancladas a la membrana mediante un dominio transmembrana, dando lugar a los receptores tirosín quinasa (RTKs), o pueden aparecer libres en cuyo caso son TKs que no funcionan como receptores (NRTKs) (Smidova *et al.*, 2021).

Receptores tirosín quinasa

Los RTKs son glicoproteínas situadas en la membrana celular que se encargan de la transducción de señales extracelulares al medio intracelular. Todos presentan una estructura molecular similar (Lemmon y Schlessinger, 2010) (**Figura 1a**):

- Dominio extracelular hidrófilo.
- Dominio transmembrana hidrofóbico.
- Región intracelular o citoplasmática.

El dominio extracelular N-terminal porta la región de unión al ligando y varía en función del ligando específico. El dominio transmembrana posibilita la unión a la membrana lipídica. La región intracelular contiene el dominio proteico TK, dominios reguladores yuxtamembrana y una cola C-terminal (Lemmon y Schlessinger, 2010) (**Figura 1a**).

Los RTKs son receptores específicos de ligando que están inactivos cuando se encuentran en forma de monómeros. Cuando la célula se expone a los ligandos de los receptores, estos ligandos se unen a la región extracelular y provocan la dimerización de los monómeros, dando lugar a los RTKs activos (Lemmon y Schlessinger, 2010; Pottier *et al.*, 2020) (**Figura 1b**).

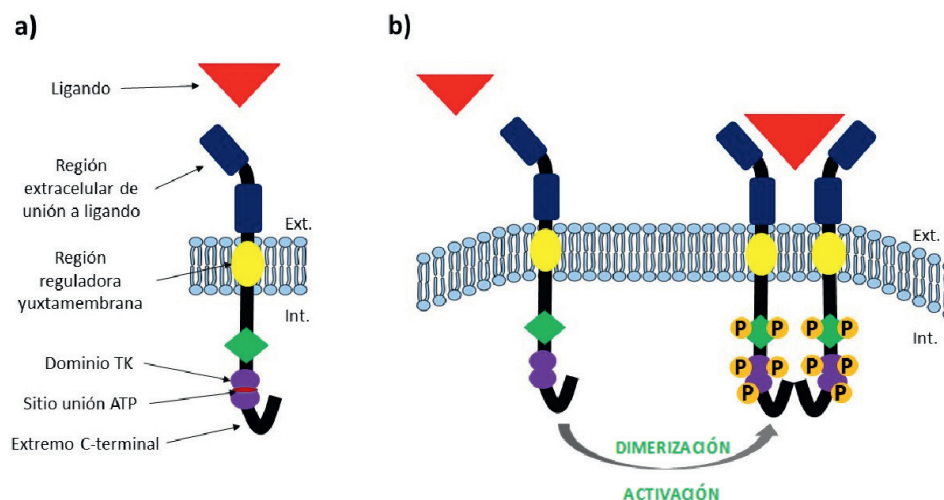


Figura 1. (a) Estructura de un receptor tirosín quinasa. El dominio TK es bilobulado y el sitio de unión del ATP se encuentra entre ambos lóbulos. La región extracelular de unión al ligando presenta un extremo N-terminal. **(b)** Proceso de activación del receptor tirosín quinasa. La unión del ligando provoca la estabilización del dímero, forma activa del RTK, y activa los dominios tirosín quinasa. Los círculos (P) simbolizan los residuos de tirosina fosforilados. Figura de elaboración propia.

Los receptores activos presentan numerosos residuos de tirosina fosforilados que sirven como punto de anclaje para proteínas intracelulares. Estas proteínas presentan dominios como PTB (Dominio de unión a fosfotirosinas) o SH2 (Dominio de homología Src 2), los cuales les permiten unirse a los residuos de tirosina fosforilados presentes en los RTKs, provocando la activación de diferentes cascadas de señalización y respuestas celulares relacionadas con la proliferación, crecimiento, regulación genómica, regulación metabólica, supervivencia o migración (Smidova *et al.*, 2021).

Los inhibidores tirosín quinasa (TKIs) son moléculas de bajo peso molecular que bloquean e impiden la activación de este tipo de receptores.

Hepatocarcinoma

El cáncer hepático se ha convertido en las últimas décadas en uno de los principales problemas de salud pública en el área de la oncología. El hepatocarcinoma o carcinoma hepatocelular (CHC) constituye el tipo de neoplasia más común dentro del cáncer hepático primario y se ha convertido en el quinto cáncer con mayor incidencia y el tercero con mayor mortalidad durante el año 2020, provocando 830.180 muertes alrededor de todo el mundo (Llovet *et al.*, 2016).

La incidencia de CHC se distribuye de forma heterogénea en el mundo debido a la distinta prevalencia de los factores de riesgo. La mayor tasa de incidencia se localiza en el Sudeste Asiático y en determinadas regiones del África subsahariana. No obstante, el sur de Europa y el continente americano también son zonas ampliamente afectadas (**Figura 2**) (*Cancer Today*, 2020).

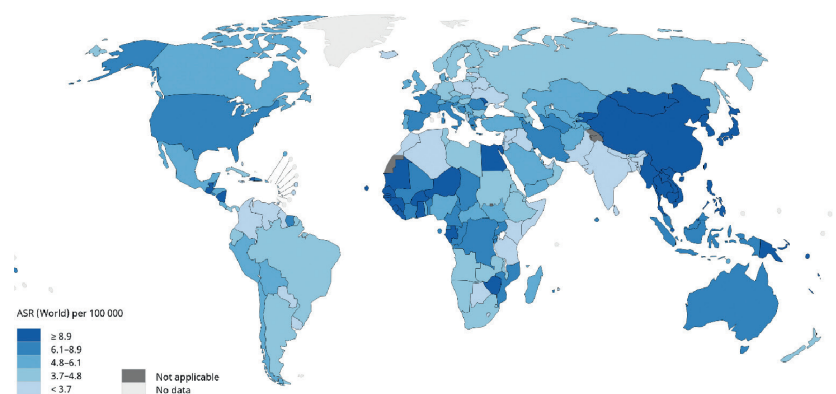


Figura 2. Tasas de incidencia de CHC distribuidas geográficamente en todo el mundo, actualizadas al año 2020. Figura obtenida con GLOBOCAN 2020 *Graph production: IARC* (<http://gco.iarc.fr/today>) *World Health Organization*.

Los factores de riesgo que influyen en el desarrollo de CHC son numerosos y diversos. Entre ellos se encuentran la infección por los virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC), el consumo excesivo de alcohol, el tabaco, la hepatitis autoinmune, la hemocromatosis o el déficit en α 1-antitripsina. La etiología del CHC es compleja y la aparición de este tipo de cáncer depende de muchos factores. Además, el desarrollo de la neoplasia puede derivar de patologías hepáticas previas (Llovet *et al.*, 2016).

El desarrollo de CHC tiene lugar de forma paulatina en un proceso conocido como hepatocarcinogénesis, que consiste en la transformación de hepatocitos sanos en células tumorales (Kanda *et al.*, 2019).

Desde el punto de vista anatómico y/o fisiológico se produce una transición desde el hígado sano al estado cirrótico del órgano. Distintos factores provocan un daño que induce la muerte de hepatocitos. Esta necrosis da lugar a una respuesta inflamatoria en el tejido que conduce a la fibrosis hepática. Si este proceso no se revierte aparece el estado cirrótico, que es irreversible. Posteriormente aparecen nódulos de hepatocitos que se han regenerado y podrán dar lugar al CHC (Llovet *et al.*, 2016).

Desde el punto de vista molecular, el CHC aparece tras la acumulación de una serie de mutaciones o alteraciones en el ADN celular. Cada nódulo presenta distintas combinaciones de mutaciones epigenéticas y genéticas, convirtiéndose en tumores con gran variabilidad. Algunas mutaciones que aparecen con gran frecuencia son las que provocan la inactivación de la ruta p53/retinoblastoma o aquellas alteraciones epigenéticas que afectan a las histonas y a la unión de estas con el ADN. Así mismo, en estos tumores las rutas Wnt/ β -catenina, RAS/MAPK y PI3K/mTOR también se encuentran alteradas, en muchos casos debido a mutaciones en RTKs (Ghouri *et al.*, 2017).

Actualmente, debido a la gran variabilidad en los tumores de este tipo de neoplasia, se han diseñado una serie de sistemas basados en algoritmos que tienen en cuenta la variabilidad biológica de los tumores y de los pacientes que resultan útiles para determinar posibles terapias o líneas de actuación para el tratamiento de este tipo de cáncer. El algoritmo o sistema más empleado en todo el mundo es el *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC).

Objetivos

El objetivo general de este artículo es dilucidar el papel que juegan las proteínas tirosín quinasa en el desarrollo y progresión del CHC, y estudiar cómo los inhibidores de estas proteínas podrían ayudar a frenar la progresión de este tipo de neoplasia. Para dicho fin se propusieron los siguientes objetivos específicos:

Determinar los mecanismos moleculares que implican a las proteínas tirosín quinasa en el desarrollo del cáncer, especialmente en el CHC.

Analizar qué efectos específicos tienen los inhibidores tirosín quinasa sobre sus dianas y los efectos que ejercen sobre el CHC.

Estudiar las posibles aplicaciones clínicas de los inhibidores tirosín quinasa en el tratamiento del CHC, especialmente en estadios avanzados donde los tratamientos clásicos no son eficaces.

Materiales y métodos

Para alcanzar los objetivos planteados anteriormente se llevó a cabo una revisión exhaustiva de la literatura reciente. En primer lugar, se empleó el sistema PICOC (*Population, Intervention, Comparison, Outcomes, Context*) (Centre for reviews and dissemination, 2009) para concretar el ámbito de estudio y para formular la pregunta de investigación. Posteriormente se procedió a la búsqueda bibliográfica. Para ello, se empleó fundamentalmente la base de datos del *National Center of Biotechnology Information* (NCBI), de la cual se tomaron 43 artículos que se emplearon para estudiar y elaborar este trabajo.

Resultados y discusión

Papel de los RTKs en la célula

Existen alrededor de 60 RTKs que participan en funciones celulares como la proliferación, la apoptosis, la diferenciación o la migración. No obstante, cuando se produce una desregulación o alguna mutación en los RTKs puede desencadenarse una situación patológica como ocurre en numerosos tipos de cánceres, entre ellos el CHC (Du y Lovly, 2018; Pottier *et al.*, 2020).

RTKs en condiciones fisiológicas

Los RTKs son receptores específicos de ligando. La unión del receptor al ligando induce la dimerización y activación del receptor, provocando la fosforilación de sus residuos tirosina.

Tras la activación de los RTKs, las proteínas señal interactúan con los residuos de tirosina fosforilados y activan diversas vías de señalización. Las principales rutas de señalización activadas por los receptores RTK y sus funciones se muestran en la **Figura 3** (Hartmann *et al.*, 2009; Pottier *et al.*, 2020).

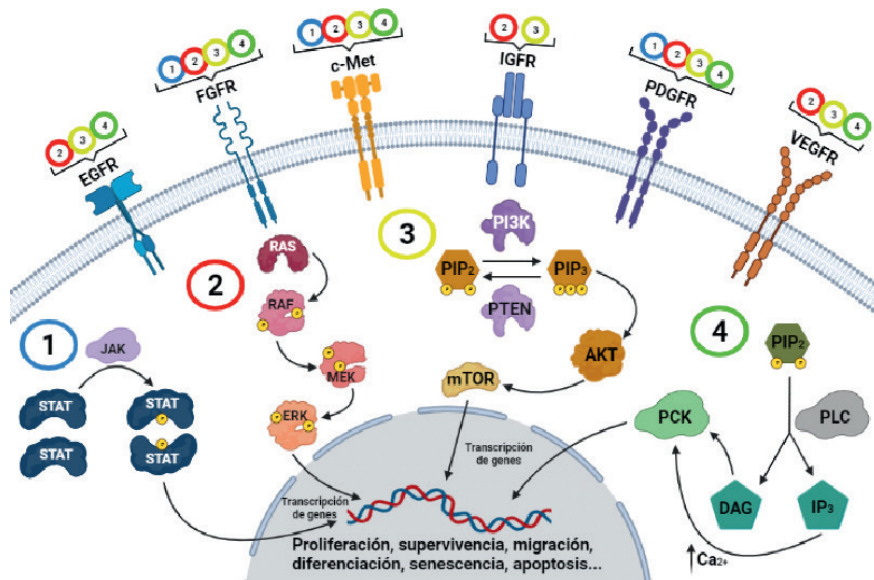


Figura 3. Esquema de las principales rutas activadas por RTKs. Se indican los distintos tipos de RTKs abordados en el presente estudio y las vías de señalización en las que intervienen los mismos. **(1)** Vía JAK/STAT: Cuando el ligando activa el receptor, se activa una proteína JAK que fosforila (P) proteínas STAT. Las STAT fosforiladas dimerizan y se trasladan al núcleo donde actúan como factores de transcripción, promoviendo procesos de proliferación, apoptosis, diferenciación y supervivencia. **(2)** Vía RAS/MAPK: La activación del receptor provoca la activación de Ras. Esta activa a Raf, la cual inicia una cascada de fosforilación que termina con la activación de ERK. Esta última activa a los activadores transcripcionales AP-1 que participan en procesos de regulación del ciclo celular y de la proliferación. **(3)** Vía PI3K/AKT: PI3K fosforila a fosfatidilinositol bifosfato (PIP₂) dando lugar a fosfatidilinositol trifosfato (PIP₃). PTEN lleva a cabo la reacción inversa. PIP₃ activa a Akt y ésta activa el complejo de factores transcripcionales TOR. Esta vía participa en procesos de quiescencia, proliferación y resistencia a apoptosis. **(4)** Vía PLC/PKC: La activación del receptor activa la fosfolipasa C (PLC), que escinde PIP₂ en diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP₃). Ambos productos contribuyen a la activación de la proteína quinasa C (PKC). Esta vía está relacionada con procesos de migración y secreción, entre otros. Figura de elaboración propia.

Para asegurar la homeostasis y la correcta regulación de los procesos celulares mediados por estos receptores se establecen bucles de retroalimentación positiva y negativa para regular la activación y acción de los receptores, controlando así las vías de señalización (Esteban-Villarrubia *et al.*, 2020)

RTKs en estados oncogénicos

En la mayoría de los cánceres conocidos los genes que codifican para los RTKs actúan como protooncogenes, es decir, genes que contribuyen al desarrollo y progresión tumoral cuando aparecen mutados o alterados. En estos casos generalmente se induce una activación constitutiva de los RTKs, es decir, los receptores se mantienen activados, aún en ausencia de su ligando, provocando una cascada de señalización continua. Esto conduce a procesos celulares de proliferación, crecimiento, supervivencia e inmortalidad descontrolados, característicos de los estados oncogénicos. (Du y Lovly, 2018; Pottier *et al.*, 2020).

RTKs en el CHC

Los RTKs juegan un papel importante en el desarrollo y progresión del CHC. Cuando los genes de dichos RTKs presentes en los hepatocitos desarrollan alguna mutación o alteración contribuyen a la tumorigénesis. Los principales RTKs conductores del desarrollo y progresión tumoral en el CHC son los que se recogen en la **Tabla 1**. Conocer las mutaciones de estos receptores y cómo afectan a la progresión tumoral es fundamental para poder desarrollar tratamientos efectivos que empleen estos elementos como diana contra CHC (Huynh *et al.*, 2012; Dimri y Satyanarayana, 2020).

Tabla 1. Principales RTKs abordados en el presente trabajo. Se muestran los ligandos de cada grupo de receptores y las principales funciones celulares en las que intervienen dichos receptores.

Ligando	Receptor	Funciones principales
EGF (Factor de crecimiento endotelial)	EGFR (HER1-4) (Receptor de EGF)	Estimula la supervivencia, el crecimiento y la proliferación. Estimula la diferenciación de diversos tipos celulares.
IGF (Factor de crecimiento similar a insulina)	IGF-1R (Receptor de IGF)	Estimula el crecimiento y la supervivencia.
PDGF (Factor de crecimiento derivado de plaquetas)	PDGFR α , PDGFR β (Receptor de PDGF)	Estimula el crecimiento, la supervivencia, la proliferación y la migración celular.
FGF (Factor de crecimiento de fibroblastos)	FGFR(1-4) (Receptor de FGF)	Estimula la proliferación de varios tipos celulares. Inhibe la diferenciación de ciertos tipos celulares.
VEGF (Factor de crecimiento endotelial vascular)	VEGFR(1-3) (Receptor de VEGF)	Estimula la angiogénesis.
HGF (Factor de crecimiento de hepatocitos)	HGFR (c-Met) (Receptor de HGF)	Estimula la proliferación, la migración, la supervivencia y la angiogénesis. Juega un papel importante en la morfogénesis celular.

Las mutaciones en VEGFRs juegan un papel clave en la angiogénesis tumoral, y por tanto, en el crecimiento y progresión tumoral (Huynh *et al.*, 2012). Las mutaciones en el gen de EGFR tienen papeles importantes en la supervivencia, la proliferación y la adhesión de las células tumorales (Este-

ban-Villarrubia *et al.*, 2020). Las mutaciones en HGF y su receptor c-Met también participan en el desarrollo de CHC, desencadenando procesos de proliferación, migración, supervivencia y morfogénesis celular (Huynh *et al.*, 2012; Dimri y Satyanarayana, 2020). Por último, los receptores de FGF y PDGF mutados contribuyen a la angiogénesis, la activación autocrina y la modificación del microambiente tumoral (de Rosamel y Blanc, 2017; Wu y Fu, 2018).

Inhibidores de RTKs para el tratamiento contra el cáncer

En las últimas décadas se ha visto que el bloqueo farmacológico de RTKs puede permitir desactivar las vías de señalización que dirigen la oncogénesis (Poliaková *et al.*, 2018). En CHC, las principales dianas empleadas para el tratamiento de este cáncer son los RTKs recogidos en la **Figura 3**, así como el receptor KIT, un receptor del SCF (factor de crecimiento de las células troncales) implicado en la supervivencia celular (Dimri y Satyanarayana, 2020; Perera *et al.*, 2020).

Los inhibidores tirosín quinasa (TKIs) son un grupo de pequeñas moléculas que bloquean la acción tirosín quinasa de los RTKs, bloqueando la unión del ligando, la dimerización o la actividad catalítica. Así, inactivan las vías de transducción de señales que participan en la progresión de los tumores (Esteban-Villarrubia *et al.*, 2020).

Actualmente, existen unos 60 TKIs ya aprobados por la FDA, o en ensayos clínicos de fase IV. Además, se están obteniendo resultados prometedores en un gran número de moléculas que se podrían convertir en nuevos TKIs para el tratamiento del cáncer y otras patologías (Wu y Fu, 2018; Foerster y Galle, 2021).

Resistencia a TKIs

En los tratamientos que emplean TKIs es frecuente la adquisición de resistencia a estos fármacos. Esta resistencia parece deberse a la aparición de mutaciones en los genes que codifican para los receptores o a la inducción paracrina y autocrina (Li *et al.*, 2019; Pottier *et al.*, 2020). La adquisición de resistencia por parte de las células tumorales ha exigido el desarrollo de terapias sistémicas con TKIs de primera, segunda e incluso tercera línea en algunos cánceres (Sun y Cabrera, 2018).

Terapias sistémicas para el tratamiento de CHC avanzado

En pacientes con CHC en estado avanzado (BCLC-C) se recurre a terapias o tratamientos sistémicos que intentan frenar la progresión tumoral. Estos tratamientos se clasifican en terapias sistémicas de primera y segunda línea (Roderburg *et al.*, 2020).

Tratamientos sistémicos de primera línea

Los tratamientos de primera línea son los tratamientos estándar tras el diagnóstico (Sun y Cabrera, 2018).

TKIs de primera línea

Sorafenib

Sorafenib fue el primer TKI aprobado y se estableció como tratamiento estándar para el CHC avanzado. (Foerster y Galle, 2021). Actúa inhibiendo los receptores tirosín quinasa VEGFR2, PDGFR y KIT. La resistencia a este TKI ha sido reportada en un gran número de pacientes tratados, pero todavía no se sabe de forma precisa la causa y mecanismos subyacentes (Raoul *et al.*, 2019).

Lenvatinib

Lenvatinib se aprobó en 2018 para su uso en CHC avanzado. Actúa inhibiendo los receptores VEGFR1-3, FGFR1-4, PDGFR y KIT. Se emplea como tratamiento de primera línea y en casos de resistencia puede sustituir al sorafenib (Hatanaka *et al.*, 2021).

Inmunoterapia de primera línea

Durante años, se ha estudiado el empleo de anticuerpos monoclonales para bloquear los dominios extracelulares de los RTKs e impedir su activación (Kudo, 2019). Existe una terapia combinada de dos anticuerpos aprobada recientemente, que parece ser eficaz para pacientes con CHC avanzado, (Roderburg *et al.*, 2020). Los dos anticuerpos que se emplean son bevacizumab y atezolizumab, que actúan bloqueando VEGF y la proteína de muerte celular programada 1 (PD-L1), respectivamente. La sobreexpresión de PD-L1 en células tumorales provoca la apoptosis de las células T y la evasión tumoral del sistema inmune.

Tratamientos sistémicos de segunda línea

Los tratamientos de segunda línea se emplean cuando los de primera línea fracasan, generalmente debido al desarrollo de resistencias (Sun y Cabrera, 2018).

TKIs de segunda línea

Regorafenib

Regorafenib se aprobó en 2017 para emplearlo en pacientes con CHC que han generado resistencia a sorafenib. Actúa bloqueando VEGFR1-3, PDGFR, FGFR y KIT, entre otros (Roderburg *et al.*, 2020).

Cabozantinib

Cabozantinib es un TKI que actúa sobre VEGFR1-3 y c-MET a tyrosine kinase inhibitor (tki). Actualmente, se está estudiando la combinación de este TKI con anticuerpos monoclonales frente a proteínas clave como PD-1 (Foerster y Galle, 2021).

Inmunoterapia de segunda línea

Actualmente, los fármacos inmunoterápicos de segunda línea para el tratamiento de CHC se encuentran en fases de prueba en ensayos clínicos (Mohr *et al.*, 2021).

Ramucirumab

Ramucirumab es un anticuerpo IgG1 (Inmunoglobulina G1) monoclonal que se une específicamente a VEGFR-2, bloqueando su activación. Actualmente se emplea para el tratamiento de pacientes con CHC resistente a sorafenib y lenvatinib (Harding, 2018; Kudo, 2019).

Nivolumab

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe PD-1. Actualmente, su uso está aconsejado para pacientes con CHC y resistencia a los tratamientos de primera línea (Kudo, 2019).

Pembrolizumab

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal anti-PD1. Se aconseja su uso para pacientes con CHC en los que no se pueda aplicar o no funcionen los tratamientos de primera línea (Mohr *et al.*, 2021).

En resumen, actualmente existen 5 fármacos con eficacia demostrada para el tratamiento del CHC. Dos de ellos se emplean como tratamiento de primera línea (sorafenib y lenvatinib) y los otros tres en tratamientos de segunda línea, cuando falla sorafenib (regorafenib, cabozantinib y ramucirumab). Así mismo, existen dos tratamientos inmunoterápicos (nivolumab y pembrolizumab) y una terapia combinada (atezolizumab + bevacizumab) (Figura 4). Estos últimos todavía se encuentran en fases de ensayos clínicos por lo que será necesario esperar para analizar cómo se comportan en cuanto a eficacia y seguridad, aunque los resultados obtenidos hasta ahora son muy prometedores.

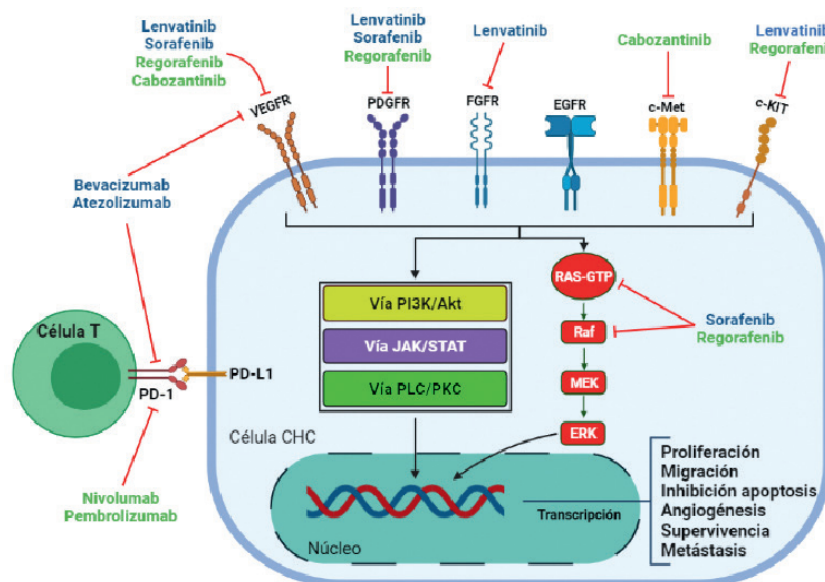


Figura 4. Representación de los TKIs y anticuerpos empleados en los tratamientos sistémicos contra CHC avanzado. Se muestran los fármacos empleados en terapias de primera (azul) y segunda (verde) línea. Así mismo, se indican las moléculas diana sobre las que llevan a cabo su acción de bloqueo (flechas rojas de inhibición). Figura de elaboración propia.

Conclusiones

Los RTKs funcionan como protooncogenes en un gran número de cánceres, siendo el CHC uno de ellos. Por ello, las mutaciones o alteraciones de estos receptores provocan una desregulación e hiperactivación en determinadas vías de señalización que conduce a un estado oncogénico.

Los TKIs son moléculas que actúan sobre los RTKs e impiden su activación, inhibiendo la activación de vías de señalización.

La aplicación de TKIs en forma de terapias sistémicas ha mostrado buenos resultados durante los últimos años. El empleo de estos inhibidores en CHC avanzado ha permitido aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de muchos pacientes.

Como conclusión general, cabe destacar que los RTKs se han convertido en una de las principales dianas para el tratamiento del CHC debido a su papel clave en el desarrollo y progresión tumoral. Por este motivo, los TKIs son las herramientas idóneas. Cada vez se obtienen resultados más prometedores y se descubren nuevas moléculas que podrían emplearse para mejorar estos tratamientos.

Perspectivas futuras

Durante años, sorafenib fue el único TKI disponible para el tratamiento del CHC. En la actualidad se dispone de 8 posibles tratamientos para tratar esta neoplasia (TKIs y anticuerpos monoclonales) y existe un gran número de TKIs en desarrollo. Además, se están probando tratamientos combinados de TKIs y anticuerpos con objeto de mejorar su capacidad terapéutica. Ahora, solo cabe esperar que la ciencia continúe explotando este campo de investigación para lograr obtener nuevos fármacos cada vez más eficaces y seguros.

Bibliografía

- Cancer Today*. 2020. Disponible en <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers> (Acceso: 31 de marzo de 2021).
- Centre for Reviews and Dissemination. 2020. *Systematic Reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care*. Disponible en: www.york.ac.uk/inst/crd (Acceso: 23 de febrero de 2021).
- de Rosamel, L. y Blanc, J. F. 2017. Emerging tyrosine kinase inhibitors for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 22(2):175–190.
- Dervisis, N. y Klahn, S. 2016. Therapeutic innovations: Tyrosine kinase inhibitors in cancer. *Veterinary Sciences*. doi:10.3390/vetsci3010004.
- Dimri, M. y Satyanarayana, A. 2020. Molecular signaling pathways and therapeutic targets in hepatocellular carcinoma. *Cancers*. doi:10.3390/cancers12020491.
- Du, Z. y Lovly, C. M. 2018. Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer. *Molecular Cancer*. doi:10.1186/s12943-018-0782-4.
- Esteban-Villarrubia, J., Soto-Castillo, J. J., Pozas, J., Román-Gil, M. S., Orejana-Martín, I., Torres-Jiménez, J., Carrato, A., Alonso-Gordoa, T. y Molina-Cerrillo, J. 2020. Tyrosine kinase receptors in oncology. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(22): 1–48.

- Foerster, F. y Galle, P. R. 2021. The current landscape of clinical trials for systemic treatment of hcc. *Cancers*. doi:10.3390/cancers13081962.
- Ghourri, Y. A., Mian, I. y Rowe, J. H. 2017. Review of hepatocellular carcinoma: Epidemiology, etiology, and carcinogenesis. *Journal of Carcinogenesis*, 16 (1):1–8.
- Harding, J. J. 2018. Immune checkpoint blockade in advanced hepatocellular carcinoma: An update and critical review of ongoing clinical trials. *Future Oncology*, 14(22):2293–2302.
- Hartmann, J., Haap, M., Kopp, H.-G. y Lipp, H.-P. 2009. Tyrosine kinase inhibitors – A review on pharmacology, metabolism and side effects. *Current Drug Metabolism*, 10(5):470–481.
- Hatanaka, T., Naganuma, A. y Kakizaki, S. 2021. Lenvatinib for hepatocellular carcinoma: A literature review. *Pharmaceuticals*, 14(1):1–20.
- Huynh, H., Wei Jie Ong, R., Yi Qing Li, P., Shean Lee, S., Yang, S. *et al.* 2012. Targeting receptor tyrosine kinase pathways in hepatocellular carcinoma. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 11(6):560–575.
- Kanda, T., Goto, T., Hirotsu, Y., Moriyama, M. y Omata, M. 2019. Molecular mechanisms driving progression of liver cirrhosis towards hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C infections: A review. *International Journal of Molecular Sciences*. doi:10.3390/ijms20061358.
- Kudo, M. 2019. Immuno-oncology therapy for hepatocellular carcinoma: current status and ongoing trials. *Liver Cancer*, 8(4):221–238.
- Lemmon, M. A. y Schlessinger, J. 2010. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell*, 141(7):1117–1134.
- Li, J., Halfter, K., Zhang, M., Saad, C., Xu, K., *et al.* 2019. Computational analysis of receptor tyrosine kinase inhibitors and cancer metabolism: Implications for treatment and discovery of potential therapeutic signatures. *BMC Cancer*. doi:10.1186/s12885-019-5804-0.
- Llovet, J. M., Zucman-Rossi, J., Pikarsky, E., Sangro, B., Schwartz, M., Sherman, M. y Gores, G. 2016. Hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*, 2(1):1–23.
- Mohr, R., Jost-Brinkmann, F., Özdirik, B., Lambrecht, J., Hammerich, L., *et al.* 2021. Lessons from immune checkpoint inhibitor trials in hepatocellular carcinoma. *Frontiers in Immunology*, doi:10.3389/fimmu.2021.652172.
- Perera, S., Kelly, D. y O’Kane, G. M. 2020. Non-immunotherapy options for the first-line management of hepatocellular carcinoma: Exploring the evolving role of sorafenib and lenvatinib in advanced disease. *Current Oncology*, 27(53):5165–5172.
- Poliaková, M., Aebersold, D. M., Zimmer, Y. y Medová, M. 2018. The relevance of tyrosine kinase inhibitors for global metabolic pathways in cancer. *Molecular Cancer*, doi:10.1186/s12943-018-0798-9.
- Pottier, C., Fresnais, M., Gilon, M., Jérusalem, G., Longuespée, R. y Sounni, N. E. 2020. Tyrosine kinase inhibitors in cancer: breakthrough and challenges of targeted therapy. *Cancers*, 12(3):731.
- Raoul, J. L., Frenel, J.-S., Raimbourg, J. y Gilibert, M. 2019. Current options and future possibilities for the systemic treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatic Oncology*, 6(1):HEP11.

- Roderburg, C., Özdirik, B., Wree, A., Demir, M. y Tacke, F. 2020. Systemic treatment of hepatocellular carcinoma: from sorafenib to combination therapies. *Hepatic Oncology*, 7(2):HEP20.
- Smidova, V., Michalek, P., Goliasova, Z., Eckschlager, T., Hodek, P., Adam, V. y Heger, Z. 2021. Nanomedicine of tyrosine kinase inhibitors. *Theranostics*, 11(4):1546–1567.
- Sun, W. y Cabrera, R. 2018. Systemic treatment of patients with advanced, unresectable hepatocellular carcinoma: emergence of therapies. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, 49(2):107–115.
- Villanueva, A. 2019. Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 380(15):1450–1462.
- Wu, S. y Fu, L. 2018. Tyrosine kinase inhibitors enhanced the efficacy of conventional chemotherapeutic agent in multidrug resistant cancer cells. *Molecular Cancer*. doi:10.1186/s12943-018-0775-3.