



PERÚ

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud

## INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI



### DICTAMEN METODOLÓGICO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 002-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017 VALIDEZ DE LA TASA DE RESPUESTA GLOBAL COMO DESENLACE SUBROGADO DE LA SOBREVIVENCIA GLOBAL O CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON CÁNCER HEPÁTICO METASTÁSICO

SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y  
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN-IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

*Diciembre, 2017*



## EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Francis Janice Rojas Rodríguez – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.



## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

## CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Validez de la tasa de respuesta global como desenlace subrogado de la sobrevida global en pacientes con cáncer hepático metastásico. Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 002-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú, 2017.

## LISTA DE ABREVIATURAS



DIGEMID Dirección General de Medicamentos y Drogas

ECA Ensayos clínicos aleatorizados



EMA European Medicines Agency

FDA Food and Drug Administration

IC Intervalo de confianza

IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

NCI National Cancer Institute



QoL Calidad de vida

RC Respuesta completa

RP Respuesta parcial

SG Sobrevida global

TRG Tasa de respuesta global

TTP Tiempo hasta progresión del tumor



## CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO .....	5
II. INTRODUCCION.....	6
III. METODOS .....	8
A. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	8
B. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	8
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD PARA LA SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	8
D. VALIDACIÓN DE LA TRG COMO DESENLACE SUBROGADO DE LA SG O CALIDAD DE VIDA EN ECA .....	9
IV. RESULTADOS.....	10
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA .....	10
V. DISCUSION .....	11
VI. CONCLUSIONES.....	12
VII. RECOMENDACIONES .....	13
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	14
X. ANEXO N° 01. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	16

## I. RESUMEN EJECUTIVO



**ANTECEDENTES:** La tasa de respuesta global (TRG) es un desenlace subrogado de respuesta tumoral que ha dado lugar a aprobaciones aceleradas de medicamentos para diversos tipos de tumores sólidos. Sin embargo, es necesario contar con evidencia sólida a base de estudios científicos que haya evaluado si los cambios en la TRG, se traducen en cambios en desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente como la supervivencia global (SG) o la mejora de la calidad de vida, los cuales finalmente son los objetivos principales de las terapias oncológicas.



**METODOLOGÍA:** Se realizó una búsqueda sistemática de ensayos clínicos en la base de datos de la *U.S. National Library of Medicine* (PubMed/MEDLINE) sin restricción de idioma hasta noviembre del 2017 que evalúen el objetivo principal de la presente investigación. La selección y evaluación de los estudios se realizó en base a los criterios de Buyse y la metodología descrita por el Instituto de Calidad y Eficiencia en Ciencias de la Salud (IQWiG, de sus siglas en alemán *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) de Alemania.



**RESULTADOS:** No se encontraron estudios que validen la capacidad predictiva entre la TRG y SG o calidad de vida.

**CONCLUSIÓN:** No se encontró evidencia científica que valide la capacidad predictiva de la TRG sobre SG o calidad de vida en pacientes con cáncer hepático metastásico. En consecuencia, no es posible establecer que la TRG sea un desenlace subrogado de SG o calidad de vida en estos pacientes.

## II. INTRODUCCION



En el Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 001-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 se describieron las características generales del cáncer hepático metastásico y la relevancia de realizar mayor investigación en esta condición por su alta incidencia en nuestro país, así como en la región sudamericana.



En dicho dictamen se estableció que a pesar de la importancia y el gran impacto que esta patología tiene en el mundo y en nuestro país, existen pocas intervenciones y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que se han desarrollado para evaluar nuevos tratamientos en cáncer hepático. De hecho, para la elaboración de ECA existen muchos factores, retos y limitaciones que dificultan el diseño de los mismos en cáncer hepático. Una de las limitaciones importantes fue el empleo de desenlaces duros y desenlaces subrogados apropiados que permitan obtener beneficios clínicamente relevantes para los pacientes con las nuevas intervenciones (Llovet, y otros, 2008).



Un desenlace subrogado frecuentemente usado en ECA oncológicos tanto en cáncer hepático como en otras neoplasias es la medición de la TRG, o también mencionada a menudo como respuesta completa, respuesta parcial u *overall response rate* en inglés. Según el Instituto Nacional de Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés) la TRG se define como el porcentaje de pacientes cuyo cáncer se reduce o desaparece después de un tratamiento. También se ha definido por otros investigadores como el porcentaje de pacientes con una reducción del tamaño del tumor en una cantidad predefinida durante un período de tiempo mínimo. La duración de la respuesta se mide desde el momento de la respuesta inicial hasta la progresión documentada del tumor. Asimismo, la TRG contempla la suma de respuestas parciales (RP) y completas (RC) (*Food and Drug Administration*, 2007) como una medida directa de la actividad antitumoral del fármaco al ser un parámetro de respuesta tumoral (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011). Debido a que un único parámetro de respuesta tumoral no refleja la progresión de toda la enfermedad, es necesario recalcar que la TRG no debe ser interpretada como una medición de enfermedad estable y por lo tanto no es adecuado atribuir la mejora del paciente únicamente al efecto terapéutico de la droga (Pazdur et al., 2008). Al comparar las TRG en diferentes brazos, se debe examinar el número de RP y RC, la duración de la respuesta, la ubicación de las respuestas y las asociaciones entre las respuestas y la mejora de los síntomas. La importancia clínica de la TRG debe evaluarse según la magnitud y la duración de la respuesta en un análisis de riesgo-beneficio.

En la década de 1970, la agencia de Administración de Alimentos y Drogas (FDA, por sus siglas en inglés *Food and Drug Administration*) aprobó medicamentos basados en la TRG determinada mediante evaluaciones tumorales de pruebas radiológicas o exámenes físicos. Posteriormente, se determinó que la aprobación de medicamentos contra el cáncer debería basarse en pruebas con desenlaces que muestren el beneficio directo en el paciente como cambios en la SG, calidad de vida relacionada con la salud,

síntomas relacionados con el tumor o funcionamiento físico; como se mencionó anteriormente, la TRG no permite evaluar estos criterios en todos los casos.

En la actualidad tanto la TRG como otros desenlaces subrogados han sido usados como sustitutos de desenlaces clínicamente relevantes como la SG y han respaldado las aprobaciones de medicamentos en la terapia adyuvante después de la resección quirúrgica completa de enfermedad, y terapias moleculares dirigidas. Las tasas de RC en ECA de fase I y II de un solo brazo han dado lugar a aprobación acelerada de medicamentos para tratamientos de diversos tipos de tumores sólidos (Oxnard et al., 2017). Sin embargo, los resultados de este tipo de ensayos no controlados y sin comparador están sujetos a sesgos que afectan la validez de los mismos y difícilmente apropiados para interpretar a grandes escalas en una población.

Por lo tanto, es necesario contar con evidencia en estudios científicos que hayan evaluado si los cambios en las TRG, se traducen en cambios en desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente como la SG o la mejora de la calidad de vida, los cuales finalmente son los objetivos principales de las terapias oncológicas. Dado este contexto, el objetivo del presente dictamen es evaluar la evidencia científica disponible con respecto a la capacidad predictiva de la TRG en pacientes con cáncer de hígado metastásico.



### III. METODOS

#### A. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN



El objetivo del presente reporte fue proporcionar evidencia sobre la asociación entre la TRG y la SG o la calidad de vida en ECA que evalúan terapias para pacientes con cáncer de hígado metastásico.



**Pregunta de investigación:** ¿Es la TRG una variable subrogada válida de SG o calidad de vida en pacientes con cáncer de hígado metastásico?

#### B. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



Tanto los términos empleados para la búsqueda sistemática como la estrategia empleada en la base de datos de la *U.S. National Library of Medicine* (PubMed/MEDLINE), se encuentran detallados en el Anexo N° 01.

#### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD PARA LA SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Con el fin de seleccionar y filtrar los estudios encontrados en la búsqueda sistemática, se establecieron los tipos de comparaciones u objetivos que cada estudio debería cumplir para ser seleccionado como un estudio que responda a nuestra pregunta de investigación. Así, los estudios filtrados a partir de la búsqueda deben evaluar y reportar lo siguiente:

- i) Evaluar la correlación entre TRG y SG o TRG y calidad de vida, con datos provenientes de ECA en pacientes con cáncer hepático metastásico.
- ii) Reportar estimaciones de medidas de asociación obtenidos a nivel individual (*patient-level*) y/o de ECA.

La selección de los estudios fue llevada a cabo por dos evaluadores independientes en dos fases. En la primera fase se seleccionaron artículos según la lectura rápida de títulos y resúmenes. En la segunda fase se filtraron los artículos pre-seleccionados tras una lectura a texto completo.

## D. VALIDACIÓN DE LA TRG COMO DESENLACE SUBROGADO DE LA SG O CALIDAD DE VIDA EN ECA



Una vez identificados los estudios que cumplan los criterios de elegibilidad mencionados en la sección anterior, es necesario evaluar si las medidas de asociación presentadas por los estudios seleccionados, son suficientes para validar TRG como un subrogado o sustituto de SG o calidad de vida. Para este fin, se cuenta con los criterios de Buyse (M Buyse et al. 2000) y la metodología descrita por el Instituto de Calidad y Eficiencia en Ciencias de la Salud (IQWiG) de Alemania (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011) descritos a continuación:

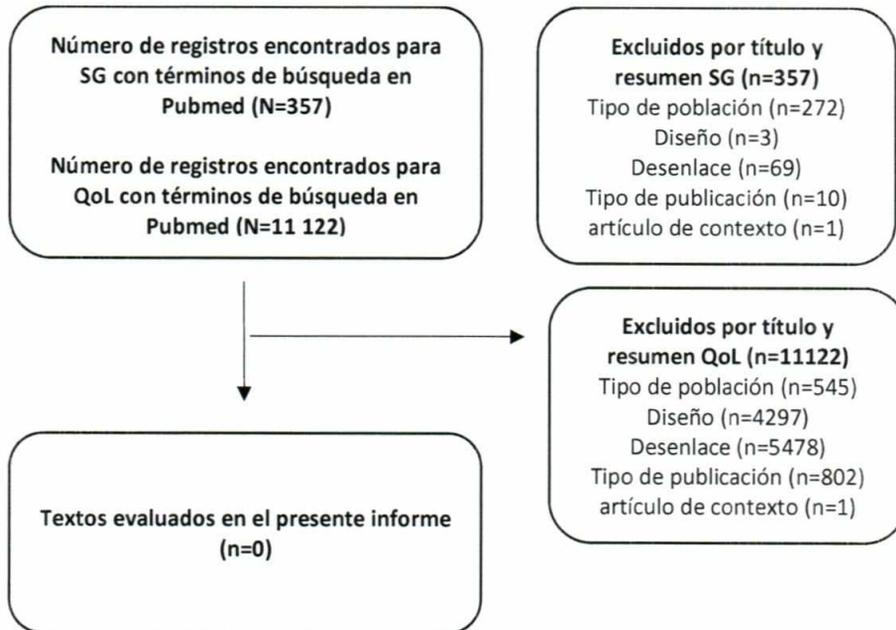
- Demostrar correlación a nivel individual: la correlación entre la TRG y la SG requiere de datos individuales de pacientes obtenidos de al menos un ECA.
- Demostrar correlación a nivel de ECA: la correlación entre los efectos del tratamiento de la TRG y la SG requiere de datos a nivel de ECA, preferiblemente obtenida a partir de un metaanálisis de varios ECA que muestren suficiente certeza en los resultados.
- Considerar a la TRG como desenlace subrogado válido cuando se demuestre una fuerte correlación: coeficiente de correlación<sup>1</sup> (límite inferior del intervalo de confianza (IC) del 95 %)  $\geq 0.85$  o coeficiente de determinación<sup>2</sup> (límite inferior del IC 95 %)  $\geq 0.72$  en ambos niveles (nivel individual y nivel de ensayo clínico).
- Considerar como falta de validez cuando el coeficiente de correlación (límite superior del IC 95 %)  $\leq 0.7$  o el coeficiente de determinación (límite superior del IC 95 %)  $\leq 0.49$ .
- Considerar como validez incierta cuando la "fiabilidad" del estudio sea limitada. En este contexto, el término "fiabilidad" comprende los siguientes criterios: aplicación de modelos estadísticos reconocidos y descritos en la literatura científica, realización de análisis para evaluar la solidez y generalización de los resultados, compilación sistemática de los datos para la validación, restricción suficiente de indicaciones o grados de gravedad de la enfermedad, y restricción suficiente de las intervenciones investigadas.

<sup>1</sup> Incluye el coeficiente paramétrico de Pearson (R) y los coeficientes no paramétricos de Spearman (Rho) y Kendall (Tau).

<sup>2</sup> Calculado para el coeficiente paramétrico de Pearson (R) como R<sup>2</sup>.

#### IV. RESULTADOS

##### FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE EVIDENCIA



##### A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

No se encontró evidencia científica que valide la relación o asociación entre la TRG y SG o calidad de vida.

## V. DISCUSION



El manejo de patologías oncológicas tiene como objetivo principal la prolongación del tiempo de vida del paciente en tratamiento, por lo que la SG y calidad de vida son los desenlaces principales en ensayos clínicos de nuevas terapias farmacéuticas. Sin embargo, debido a que los efectos de muchos medicamentos son observados después de un largo período de tiempo, los investigadores de ECA desarrollaron desenlaces intermedios (subrogados) con los cuales se buscó estimar los beneficios de los tratamientos farmacéuticos (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011). Sobre todo el empleo de parámetros de respuesta tumoral como la TRG, el tiempo hasta progresión del tumor (TTP), y la supervivencia libre de progresión son desenlaces subrogados que son medidos en lugar de los desenlaces de interés con mayor relevancia clínica (SG o calidad de vida).



En el presente dictamen se busca evaluar si el parámetro de respuesta tumoral, TRG, es un desenlace subrogado válido para desenlaces clínicamente relevantes como la SG para una población de pacientes oncológicos determinada (cáncer hepático metastásico). La búsqueda sistemática en la base de datos *U.S. National Library of Medicine* (PubMed/MEDLINE), no identificó ningún estudio que valide la relación, asociación, o capacidad predictiva que la TRG tiene en la población de pacientes con cáncer hepático metastásico. La carencia de estudios tras la búsqueda se condice con las conclusiones de las revisiones de (Davis, y otros, 2017), (Ciani, y otros, 2014), y (Llovet, y otros, 2008) acerca de desenlaces subrogados frente a SG para medicamentos en otras patologías oncológicas diferentes a las de cáncer hepático metastásico.



Así, en el presente dictamen, al no haber encontrado estudios primarios que muestren la validez o la correlación entre un desenlace subrogado como la TRG y desenlaces duros como lo son la SG en la población de pacientes con cáncer hepático metastásico, no es posible confirmar la capacidad predictiva de la TRG como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida en la población de pacientes mencionada.

## VI. CONCLUSIONES



- El Perú es el país con la incidencia más alta de cáncer hepático de la región sudamericana. La población afectada es muy joven, sin factores de riesgo concordantes con el perfil de riesgo estándar, y provenientes de la región andina del país.



- En la actualidad la TRG ha sido usado como desenlace sustituto de desenlaces duros para respaldar las aprobaciones de medicamentos en la terapia adyuvante después de la resección quirúrgica completa de enfermedad, y terapias moleculares dirigidas. Las TRC y TRP en ECA de fase I y II de un solo brazo han dado lugar a aprobación acelerada de medicamentos para tratamiento de diversos tipos de tumores sólidos.

- En el presente dictamen se buscó evaluar si la TRG es un desenlace subrogado válido para la SG o calidad de vida para una población de pacientes oncológicos determinada (cáncer hepático metastásico).



- No se encontró evidencia científica que valide la capacidad predictiva entre la TRG y SG o calidad de vida. En consecuencia, no es posible establecer que la TRG es un desenlace subrogado de la SG o calidad de vida en cáncer hepático metastásico.

## VII. RECOMENDACIONES

La comunidad asistencial de EsSalud puede proponer la revisión de este dictamen de encontrarse nueva evidencia que pueda surgir en relación a la validez de los desenlaces subrogados con respecto a la sobrevida global o calidad de vida en estudios que evalúen a pacientes con cáncer hepático metastásico.



## IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bertani, S., Pineau, P., Loli, S., Moura, J., Zimic, M., Deharo, E., & Ruiz, E. (Junio de 2013). An atypical age-specific pattern of hepatocellular carcinoma in Peru: A threat for andean populations. *PLoS ONE*, 8(6), pág. e67756. doi:10.1371/journal.pone.0067756

Ciani, O., Davis, S., Tappenden, P., Garside, r., Stein, K., Cantrell, A., . . . Taylor, R. S. (Julio de 2014). Validation of surrogate endpoints in advanced solid tumors: systematic review of statistical methods, results, and implications for policy makers. *International Journal of Technology assessment in health care*, 30(3), págs. 312-24.

Davis, C., Naci, H., Gurpinar, E., Poplavska, E., Pinto, A., & Aggarwal, A. (2017). Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *British Medical Journal*, 359. doi:10.1136/bmj.j4530

Food and Drug Administration (FDA). (Mayo de 2007). *Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics*. Obtenido de <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>

Institut de Recherche pour le Developpement France. (Julio de 2013). Obtenido de Perú: un cancer de hígado muy diferente: <https://es.ird.fr/la-mEDIATECA/fichas-cientificas/435-peru-un-cancer-de-higado-muy-diferente>

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2011). *Aussgekräft von Surrogatendpunkte in der Onkologie*. Insitut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Colonia: Gemeinsamer Bundesausschuss. Recuperado el 10 de Diciembre de 2017, de [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

Llovet, J., Di Bisceglie, A., Bruix, J., Kramer, B., Lencioni, R., Zhu, A., . . . Talwalkar, J. (21 de Mayo de 2008). Design and Endpoints of Clinical Trials in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 100(10), págs. 698-711.

National Cancer Institute (NCI). (s.f.). *National Dictionary of Cancer Terms*. Obtenido de <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=44782>

Oba, M., Hasegawa, K., Matsuyama, Y., Shindoh, J., Mise, Y., Aoki, T., . . . Kokudo, M. (2014). Discrepancy between recurrence-free survival and overall survival in patients with resectable colorectal liver metastases: a potential surrogate endpoint for time to surgical failure. *Annals of surgical oncology*.

Oxnard, G. R., Wilcox, K. H., Gonen, M., Polotsky, M., Hirsch, B., & Schwartz, L. (29 de Agosto de 2017). Response Rate as a Regulatory End Point in Single-arm studies of advanced solid tumors. *JAMA Oncology*, págs. 772-779.



DICTAMEN METODOLÓGICO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 002-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017  
VALIDEZ DE LA TASA DE RESPUESTA GLOBAL COMO DESENLACE SUBROGADO DE LA SOBREVIDA GLOBAL O CALIDAD DE VIDA EN  
PACIENTES CON CÁNCER HEPÁTICO METASTÁSICO

Prasad, V., Kim, C., Burotto, M., & Vandross, A. (Agosto de 2015). The Strength of Association Between Surrogate End Points and Survival in Oncology: A Systematic Review of Trial-Level Meta-analyses. *JAMA Internal medicine*, 175(8), págs. 1389-98.



## X. ANEXO N° 01. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda primaria se revisó en primer lugar la información de etiqueta disponible por entes reguladoras y normativas de autorización comercial como FDA de Estados Unidos, la Agencia de Medicamentos Europea (EMA, por sus siglas en inglés *European Medicines Agency*) y la Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID) en el Perú.



Se empleó un motor de búsqueda para la base de datos de la *U.S. National Library of Medicine* (PubMed/MEDLINE). La búsqueda se enfocó en estudios primarios, identificándose términos en lenguaje simple, así como términos MeSH relacionados a la población de interés, la intervención y el desenlace según la pregunta PICO especificada.



Para la búsqueda de estudios primarios, se empleó una estrategia de búsqueda con términos controlados, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, limitando cada búsqueda con los filtros propios de la base de datos.



Search	PubMed Fecha: 06/12/2017	Items found
#07	#03 #04 #05 #06	357
#06	Overall Surviv*[tiab] OR OS[tiab]	145504
#05	correlation*[tiab] OR correlate*[tiab])) OR (validation[tiab] OR validate[tiab] OR validat*[tiab])) OR surrogat*[tiab] OR (endpoint*[tiab] OR end point*[tiab])) OR (relation*[tiab] OR predict*[tiab]	4129658
#04	"complete response" OR "response rate" OR "partial response" OR "response" OR "quality of life"	2147524
#03	Search (#1 AND #2)	36670
#02	"Neoplasm Metastasis"[Mesh] OR Metastas*[tiab]	394818
#01	"Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh] OR "Liver Neoplasms"[Mesh] OR hepatoma*[tiab] OR "liver tumor"[tiab] OR "Hepatocellular Cancer"[tiab] OR "liver cancer"[tiab] OR "hepatic cancer"[tiab] OR Liver Cell Carcinoma*[tiab]	163216

Search	PubMed Fecha: 06/12/2017	Items found
#08	#03 #04 #05 #06 #07	11122
#07	(Clinical Trial[Publication Type]) OR systematic[sb]	1132184
#06	quality of life[MeSH Terms]	156847

DICTAMEN METODOLÓGICO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 002-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017  
 VALIDEZ DE LA TASA DE RESPUESTA GLOBAL COMO DESENLACE SUBROGADO DE LA SOBREVIVENCIA GLOBAL O CALIDAD DE VIDA EN  
 PACIENTES CON CÁNCER HEPÁTICO METASTÁSICO

#05	correlation*[tiab] OR correlate*[tiab])) OR (validation[tiab] OR validate[tiab] OR validat*[tiab])) OR surrogat*[tiab] OR (endpoint*[tiab] OR end point*[tiab])) OR (relation*[tiab] OR predict*[tiab]	4129658
#04	"complete response" OR "response rate" OR "partial response" OR "response" OR "quality of life"	2147524
#03	Search (#1 AND #2)	36670
#02	"Neoplasm Metastasis"[Mesh] OR Metastas*[tiab]	394818
#01	"Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh] OR "Liver Neoplasms"[Mesh] OR hepatoma*[tiab] OR "liver tumor"[tiab] OR "Hepatocellular Cancer"[tiab] OR "liver cancer"[tiab] OR "hepatic cancer"[tiab] OR Liver Cell Carcinoma*[tiab]	163216

