



CARCINOMA HEPATOCELULAR

Beneficio sobre la supervivencia con las técnicas intraarteriales en el carcinoma hepatocelular

Bruno Sangro

Unidad de Hepatología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD)

PALABRAS CLAVE

Quimioembolización;
Radioembolización;
Microesferas;
Partículas eluyentes;
Sorafenib

Resumen

Las dos técnicas intraarteriales utilizadas en el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC) son la quimioembolización transarterial (TACE) y la radioembolización (RE). La TACE comprende diversos procedimientos cuyo objetivo es exponer las células tumorales a un agente quimioterápico e inducir isquemia aguda en el tumor. El beneficio en supervivencia obtenido de añadir un agente quimioterápico o lipiodol a la simple embolización con partículas no ha sido demostrado en 2 metaanálisis, lo que sugiere que el efecto antitumoral es principalmente isquémico. La RE es una forma de braquiterapia que consiste en la inyección intraarterial de microesferas cargadas con itrio 90 como fuente de irradiación, un emisor beta puro con una penetración media en tejidos de 2 mm. La TACE se realiza en varias sesiones cada 4-8 semanas mientras que la RE es generalmente un procedimiento único. Las guías adoptadas por las principales sociedades científicas apoyan el uso de TACE para el tratamiento paliativo de los pacientes con HCC en estadio intermedio. Esta recomendación es de nivel 1 y se basa en el resultado positivo de 2 ensayos clínicos randomizados y 3 metaanálisis, y en varios estudios no controlados con miles de pacientes con CHC no resecable. La supervivencia en estudios de práctica clínica es heterogénea debido a la propia heterogeneidad de la población tratada. Varía del 8 al 26% a los 5 años y la mediana es de 16-40 meses en el estadio precoz y de 15-27 meses en el estadio intermedio. La TACE con partículas eluyentes de fármacos (DEB-TACE) no ha demostrado superioridad frente a la TACE convencional en términos de mejoría de la supervivencia o respuesta tumoral, pero disminuye los eventos adversos graves relacionados con el tratamiento quimioterápico. Su ventaja es probablemente la estandarización del procedimiento y su principal inconveniente, la aparición de complicaciones biliares cuando se utiliza de forma no selectiva. La evidencia que apoya el uso de RE en el CHC es de nivel 2 y procede de cohortes de pacientes con resultados consistentes y estudios caso-control. La población tratada incluye fundamentalmente pacientes irresecables, considerados candidatos subóptimos a TACE o en progresión a esta, y aquellos en los que TACE estaba directamente contraindicada por la existencia de trombosis portal. En consecuencia, suelen ser pacientes con tumores grandes o extensamente bilobares y otros factores de mal pronóstico. La supervivencia global descrita para los pacientes en estadio intermedio es de 16-18 meses y en

Correo electrónico: bsangro@unav.es

estadio avanzado de 7-17 meses. Aunque algunos estudios retrospectivos han descrito supervivencia comparable en pacientes tratados con TACE y RE en la misma institución, estos resultados deben ser interpretados como generadores de ideas y no como prueba de eficacia equivalente. Aunque la combinación de agentes sistémicos como sorafenib con técnicas intraarteriales es atractiva, los resultados hasta la fecha no son alentadores. En el único ensayo randomizado disponible, combinación de un régimen continuo de sorafenib iniciado antes de la primera sesión de DEB-TACE frente a DEB-TACE sola, ni el tiempo a progresión ni la supervivencia global fueron significativamente diferentes entre los grupos. TACE y RE están contraindicadas en la situación de descompensación de la cirrosis. La TACE, además, lo está en pacientes con gran carga tumoral en los que no puede hacerse de forma selectiva y en los pacientes con invasión portal.

© 2014 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Chemoembolization;
Radioembolization;
Microspheres;
Eluting beads;
Sorafenib

Survival benefit with intraarterial techniques in hepatocellular carcinoma

Abstract

The two intraarterial techniques used in the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) are the transarterial chemoembolization (TACE) and radioembolization (RE). TACE includes various procedures whose objective is to expose tumor cells to a chemotherapy agent and induce acute ischemia in the tumor. The survival benefit obtained by adding a chemotherapy agent or lipiodol to simple particle embolization has not been demonstrated in 2 meta-analyses, which suggests that the antitumor effect is primarily ischemic. RE is a form of brachytherapy that consists of an intraarterial injection of microspheres loaded with yttrium 90 as the source of radiation, a pure beta emitter with a mean tissue penetration of 2 mm. TACE is performed in several sessions every 4-8 weeks, while RE is generally a single procedure. The guidelines adopted by the main research societies support the use of TACE for the palliative treatment of patients with intermediate stage HCC. This is a level 1 recommendation based on the positive results of 2 randomized clinical trials and 3 meta-analyses and on several uncontrolled studies with thousands of patients with unresectable HCC. Survival in clinical practice studies is heterogeneous due to the heterogeneity of the treated population. The survival rate varies from 8% to 26% at 5 years, and the median is 16-40 months in the early stage and 15-27 months in the intermediate stage. TACE with drug-eluting beads (DEB-TACE) has not shown superiority versus conventional TACE in terms of improved survival or tumor response, but it decreases the severe chemotherapy-related adverse events. One of its advantages is the standardization of the procedure, while its primary disadvantage is the onset of biliary complications when used nonselectively. There is level 2 evidence to support the use of RE in HCC, evidence that comes from patient cohorts with consistent results and case-control studies. The treated population includes mainly patients with unresectable tumors, who are considered suboptimal candidates for TACE or are progressing toward this condition, and those for whom TACE was directly contraindicated by the presence of portal vein thrombosis. Consequently, these patients tend to have large or extensively bilobar tumors and other factors for a poor prognosis. The overall survival reported for patients in the intermediate and advanced stages is 16-18 months and 7-17 months, respectively. A number of retrospective studies have reported comparable survival for patients treated with TACE and RE in the same institution; however, these results should be interpreted as a generator of ideas and not as an equivalent efficacy test. Although the combination of systemic agents such as sorafenib with intraarterial techniques is attractive, the results to date are not encouraging. In the only available randomized trial that compared the combination of a continuous regimen of sorafenib started before the first session of DEB-TACE versus DEB-TACE alone, neither the time to progression nor the overall survival were significantly different between the 2 groups. TACE and RE are contraindicated in cases of decompensated cirrhosis. TACE is also contraindicated for patients with considerable tumor burden in whom the procedure cannot be performed selectively and in patients with portal vein invasion.

© 2014 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La doble irrigación del hígado, portal y arterial, y la irrigación predominantemente arterial del hepatocarcinoma (HCC) están en la base de los tratamientos intraarteriales. Esta situación permite que la obstrucción del flujo arterial produzca un infarto extenso y selectivo del tumor y también que la inyección intraarterial de partículas haga que estas se depositen preferentemente en los vasos tumorales. Pese a la fuerte base racional para su empleo, la evidencia científica que avala el uso de las terapias intraarteriales en el HCC es relativamente débil si se compara con los tratamientos oncológicos sistémicos.

Quimioembolización transarterial

La quimioembolización transarterial (*transarterial chemoembolization* o TACE) comprende una gran variedad de procedimientos terapéuticos que comparten 2 objetivos: incrementar la exposición de las células tumorales a un agente quimioterápico e inducir isquemia aguda en el tumor. Para conseguir estos 2 objetivos, los procedimientos de TACE normalmente comprenden la inyección de agentes quimioterápicos seguida de la inyección de partículas embolizantes. Son muchas las diferentes variaciones que pueden hacerse combinando agentes (solos o en combinaciones, solos o mezclados con lipiodol) y partículas embolizantes (que pueden diferir mucho en tamaño, comportamiento hemodinámico y capacidad de permitir revascularización)¹. También es diversa la frecuencia con que se pueden repetir los procedimientos, la selectividad en el posicionamiento del catéter o el objetivo hemodinámico, por lo que la TACE es un grupo altamente heterogéneo de terapias que se lleva a cabo de manera diferente en casi cada hospital, lo que complica de alguna manera el análisis de la bibliografía.

Quimioembolización transarterial convencional

A pesar de su ineficacia como agente sistémico, la adriamicina o doxorrubicina es el fármaco más utilizado en Europa para la TACE, como la combinación de cisplatino, doxorrubicina y mitomicina C es la preferida en Estados Unidos². Los fármacos citostáticos se mezclan con lipiodol, un agente de contraste oleoso y yodado que es selectivamente retido por las lesiones de HCC, en un intento de aumentar la disponibilidad del fármaco, a pesar de que la mayoría de fármacos son hidrofílicos y la farmacocinética de la doxorrubicina emulsionada en lipiodol no es diferente de la observada tras inyección intravenosa³. La inyección se debe seguir de la embolización de las arterias que nutren las lesiones tumorales. Aunque en muchos centros aún se utilizan cubos de Gelfoam, cuyo tamaño es extremadamente heterogéneo, el empleo de partículas calibradas se está imponiendo, ya que dejan seleccionar el tamaño según el vaso que necesita ser bloqueado¹. El beneficio terapéutico en términos de supervivencia obtenido de añadir un agente quimioterápico o lipiodol a la simple embolización con partículas no ha sido demostrado en 2 metaanálisis^{4,5}, lo que sugiere que el efecto antitumoral es principalmente de naturaleza isquémica, pero en la medida en que los 2 ensa-

jos clínicos aleatorizados que han demostrado beneficio terapéutico utilizaban doxorrubicina, esta es la combinación empleada en la inmensa mayoría de los centros.

Las guías adoptadas por las principales sociedades científicas apoyan el uso de TACE para el tratamiento paliativo de los pacientes con HCC irresecable en estadio intermedio o B de la clasificación del Barcelona Clínic Liver Cancer (BCLC)^{6,7}. Este estadio comprende a los pacientes con tumores habitualmente multinodulares que no son susceptibles de ablación percutánea, siempre que se encuentren asintomáticos, no haya invasión vascular tumoral ni metástasis a distancia y no se encuentren en situación de insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C). El soporte de esta recomendación se basa en el resultado positivo de 2 ensayos clínicos aleatorizados^{8,9} y 3 metaanálisis^{4,5,10}. Un metaanálisis incluido en una Revisión Cochrane recientemente publicada negaba esta evidencia¹¹, pero a pesar del prestigio que le otorga el nombre, este trabajo adolece de defectos importantes, el menor de los cuales es el de no incluir un ensayo que compare la combinación de TACE y ablación frente a la ablación sola.

Sin embargo, también es importante tener en cuenta que la mayor parte de los ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis se realizó en la era anterior a la estadificación actual del HCC y que la población incluida no cubre todo el espectro del estadio intermedio (BCLC B). En la mayoría de los ensayos, los criterios de exclusión seleccionaban pacientes menores de 75 años^{9,12}, libres de trombosis venosa portal^{8,9,12,13} y libres de descompensación (ascitis, hemorragia varicosa o encefalopatía), ya fuera en el momento de la aleatorización o en los 3 meses anteriores^{8,14,15}. Por otra parte, la mayoría de los pacientes incluidos en el metaanálisis tenía una función hepática totalmente conservada (medianas de bilirrubina total, tiempo de protrombina o albúmina normales) y una carga tumoral bastante pequeña (lesiones únicas o múltiples tumores que afectaban a un solo lóbulo con un tamaño medio de 5-7 cm y una pequeña proporción de pacientes con valores elevados de alfa-fetoproteína). Además, en comparación con los ensayos negativos, los 2 ensayos positivos reclutaron pacientes con valores de bilirrubina ligeramente inferiores y tenían una mayor proporción de pacientes con solo 1 o 2 nódulos tumorales.

Los resultados de varios estudios no controlados, retrospectivos y prospectivos, que incluyen miles de pacientes con HCC no resecable apuntalan, más si cabe, la evidencia de la superioridad de TACE en comparación con el mejor tratamiento de soporte y proporcionan una valoración de los resultados de TACE cuando se aplica en un entorno clínico práctico. La supervivencia en estos estudios es heterogénea y, por lo general, peor que la observada en los ensayos clínicos, como podría esperarse en una población que incluye pacientes más diversos en cuanto a su función hepática y estadio tumoral. Varía del 53 al 90% al año, del 11 al 67% a los 2 años y del 8 al 26% a los 5 años¹⁶⁻²⁵. La mediana de supervivencia fluctúa entre 16 y 40 meses en el estadio precoz (BCLC A) y entre 15 y 27 meses en el estadio intermedio (BCLC B).

Globalmente, los principales factores que determinan el pronóstico de los pacientes tratados con TACE son los relacionados con la carga tumoral, la función hepática y las características del tratamiento²⁶. En cuanto a la carga tumoral, el pronóstico es peor en los pacientes con tumores > 5 cm^{16,27},

los que tienen más de 3 nódulos, ambos lóbulos afectados o una ocupación de más del 50% del hígado por tumor^{16,22}. Aunque los altos valores basales de alfa-fetoproteína también son un factor pronóstico independiente de peor pronóstico en los pacientes tratados con TACE, no hay acuerdo sobre el valor que mejor discrimina a los pacientes de alto riesgo, aunque la mayoría de los trabajos emplean valores de corte de 100 o 400 ng/ml^{19,22,27}. La trombosis portal también es un predictor potente de peores resultados^{8,22,24,25,27,28} y el score de Child-Pugh es un predictor independiente de supervivencia^{16,17,22,29-31}, aunque otras pruebas de función hepática consideradas individualmente (como la albúmina, la bilirrubina o la presencia de ascitis) pueden ser también predictores pronósticos independientes. Sin embargo, los valores de corte varían entre los estudios y no hay un acuerdo universal sobre qué valores se deben utilizar para contraindicar TACE debido al riesgo de inducir insuficiencia hepática. En lo que sí hay consenso es en que la situación de descompensación de la cirrosis contraindica la TACE²⁶. En los pacientes con gran carga tumoral y función hepática preservada, en los que la TACE no puede hacerse de forma selectiva, la guía europea⁷ (EASL-EORTC) recomienda, según el concepto de migración de tratamiento por estadio, utilizar sorafenib, que es el tratamiento de elección para el estadio avanzado. Otros consensos de expertos abren la posibilidad de utilizar también la radioembolización (*transarterial radioembolization* o TARE) en estos casos³², según la ausencia de evidencia de nivel 1 que apoye una u otra alternativa.

Quimioembolización transarterial con partículas eluyentes de fármacos (*drug-eluting beads*)

Recientemente se han desarrollado partículas embolizantes que son capaces de absorber distintos fármacos *in vitro* mediante intercambio iónico y liberarlo *in vivo* de forma sostenida tras su inyección intraarterial. Están compuestas de un hidrogel de alcohol polivinílico modificado (DC-Beads™, Bio-compatibles, Surrey, UK) o de un copolímero de acrilato sódico y alcohol vinílico (HepaSphere™, BioSphere Medical Inc., Rockland, MA, USA). La TACE con estas llamadas partículas eluyentes de fármacos o *drug-eluting beads* (DEB-TACE) utiliza doxorrubicina como agente citostático. En modelos animales, ambas partículas producen una oclusión más distal que las de alcohol polivinílico y su índice de recanalización del vaso es considerablemente bajo¹.

En un ensayo clínico aleatorizado internacional que comparaba TACE convencional con DEB-TACE con DC Beads™, no se alcanzaron los objetivos primarios (superioridad de DEB-TACE en la inducción de respuesta tumoral objetiva a los 6 meses de acuerdo a los criterios de la EASL y aparición de menos episodios adversos graves relacionados con el tratamiento a los 30 días). Las tasas de respuesta fueron del 52 y el 44% y el tiempo hasta progresión fue de 7,1 y 6,4 meses para DEB-TACE y TACE convencional, respectivamente³³. Sin embargo, DEB-TACE produjo una tasa de respuestas significativamente mayor en un pequeño subgrupo de pacientes con peor pronóstico basal (aquellos con Child-Pugh B, ECOG 1, enfermedad bilobal y enfermedad recurrente) y se asoció con una reducción significativa en la toxicidad hepática grave y en los efectos secundarios relacionados con la doxorrubicina. Como en el caso de la TACE convencional, el

efecto terapéutico principal depende de la isquemia inducida, y 2 ensayos aleatorizados en los que se comparan las mismas partículas cargadas o no de doxorrubicina no han revelado diferencias en la supervivencia^{34,35}. Para HepaSphere se dispone de pocos datos en pacientes con HCC, pero se ha descrito una tasa de respuesta a los 6 meses similar (51%) en un estudio multicéntrico³⁶.

La principal ventaja de la DEB-TACE es, probablemente, la estandarización del procedimiento y su principal inconveniente, quizás, la aparición de complicaciones biliares cuando se utiliza de forma no selectiva (embolización desde una arteria hepática lobar, derecha o izquierda). Es importante destacar que los resultados de series prospectivas recientemente publicadas indican que una selección óptima de los pacientes y un procedimiento estandarizado como DEB-TACE en centros de referencia puede resultar en medianas de supervivencia por encima de los 40 meses, tanto para pacientes en estadio intermedio como para aquellos en estadio precoz que no pueden ser sometidos a ablación quirúrgica o percutánea³⁷. Estos datos pueden abrir la puerta incluso a la comparación con la ablación en futuros estudios prospectivos.

Combinación de quimioembolización transarterial con agentes sistémicos

La hipoxia regula al alza la expresión de factores neoangiogénicos incluyendo el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor inducible por hipoxia tipo 1 y el factor semejante a la insulina tipo 2 (IGF-2) que, a su vez, pueden promover el crecimiento y la invasividad del tumor. Se ha demostrado en pacientes con HCC que los valores circulantes de VEGF e IGF-2 aumentan transitoriamente después de TACE³⁸ y esto puede favorecer el crecimiento de micrometástasis. Por tanto, la combinación de TACE con agentes sistémicos con actividad antiangiogénica parece atractiva. Sorafenib, un inhibidor de tirosincinasa con propiedades antiproliferativas y antiangiogénicas, es el único agente sistémico que ha demostrado aumentar la supervivencia de los pacientes con carcinoma hepatocelular en estadio avanzado³⁹. Hasta el momento, casi 2 decenas de ensayos clínicos finalizados o en curso han investigado la combinación de TACE y sorafenib. En la mayoría de ellos, el tratamiento con sorafenib se inicia por lo menos 2 semanas antes de la primera TACE y, o bien continúa hasta la progresión, o es interrumpido temporalmente mientras se realizan las TACE. El único ensayo aleatorizado a gran escala que ha comunicado sus resultados comparaba la combinación de un régimen continuo de sorafenib iniciado antes de la primera sesión de DEB-TACE frente a DEB-TACE sola, y su objetivo principal era el tiempo a progresión, con un umbral de significación estadística de 1 en test de una cola. La razón de riesgo para el tiempo a progresión fue de 0,79 (intervalo de confianza del 95%, 0,58-1,08; $p = 0,072$) y la supervivencia global no fue significativamente diferente entre los grupos⁴⁰.

Radioembolización o radioterapia interna

El HCC es un tumor sensible a la radiación, pero la irradiación externa no se utiliza apenas debido a que puede apa-

recer toxicidad hepática grave en una proporción significativa de los pacientes que reciben más de 35 G y a todo el hígado (una dosis que es más baja que la que se necesita para curar la mayoría de los adenocarcinomas). La radioterapia interna supone un intento de superar este problema apoyándose en la irrigación arterial del HCC. El objetivo es suministrar dosis tumoricidas de radiación a los tumores (con independencia de su número, tamaño y ubicación) sin dañar el hígado no tumoral.

La prueba de concepto de su potencial utilidad deriva del empleo de un agente ya no disponible, el lipiodol radiactivo, en el que una fracción del yodo se sustituye por 131I, un emisor de radiaciones gamma y beta. En un ensayo aleatorizado, la inyección intraarterial de lipiodol radiactivo prolongó significativamente la supervivencia de los pacientes con invasión portal, en comparación con el mejor tratamiento de soporte (mediana de supervivencia de 24 semanas frente a 8 semanas)⁴¹. En otro ensayo aleatorizado multicéntrico se compararon la eficacia y la tolerancia de TACE convencional y lipiodol radiactivo en pacientes con HCC irresecable libre de trombosis portal, y ambos tratamientos produjeron tasas de respuesta (el 57 frente al 64%) y supervivencia global (el 38 frente al 42% al año)⁴².

Pero la necesidad de medidas de protección radiológica y la dificultad en la estandarización de la dosis administrada han abierto el camino a formas más reproducibles y sencillas de realizar radioterapia interna, utilizando partículas embolizantes. En TARE se pueden emplear 2 tipos de microesferas que difieren en el material del que están hechas: vidrio (Therasphere®, Nordion, Ottawa, Canadá) o resina (SIR-Spheres®, Sirtex Medical, Sidney, Australia). Ambas utilizan itrio 90 como fuente de irradiación, que es un emisor beta puro, con una penetración media en tejidos de 2 mm, lo que minimiza la exposición de tejidos no afectados y no se desliga de las partículas, por lo que no es necesario el aislamiento de los pacientes para radioprotección. El mecanismo de acción en la TARE es la irradiación, ya que el tamaño tan reducido de las partículas (25 a 35 μ , frente a las 100 a 500 utilizadas en TACE) hace que no produzcan un efecto isquémico relevante^{43,44}.

Al contrario que en el caso de la TACE, cuya evidencia de eficacia es de nivel 1, la evidencia en el caso de la TARE es de nivel 2. Procede de cohortes de pacientes con resultados consistentes y estudios caso-control, pero no se ha publicado ningún ensayo aleatorizado que la compare con otras terapias locoregionales o sistémicas. La población que se ha tratado en estas grandes cohortes, que suma más de 700 pacientes, incluye fundamentalmente pacientes irresecables considerados candidatos subóptimos a TACE o en progresión a esta, y aquellos en los que la TACE estaba directamente contraindicada por la existencia de trombosis portal (ya que el tamaño reducido de las partículas hace que no induzcan isquemia hepática)⁴⁵⁻⁴⁸. En consecuencia suelen ser pacientes con tumores grandes o extensamente bilobares y otros factores de mal pronóstico. La supervivencia global descrita para los pacientes en estadio intermedio (BCLC B) fluctúa entre 16,4 y 18 meses. Algunos estudios retrospectivos han analizado la evolución de los pacientes tratados con TACE y TARE en la misma institución y han comunicado tasas de respuesta y control de enfermedad ligeramente superiores tras TARE y supervivencias compara-

bles^{28,49,50}. Sin embargo, estos estudios adolecen de los sesgos inherentes a los estudios retrospectivos, incluyendo el ligado a la selección de pacientes y el ligado al tiempo, por lo que sus resultados deben ser interpretados como generadores de ideas y no como prueba de eficacia equivalente.

Pero quizás, lo más relevante es el análisis de 2 subgrupos de pacientes. El primero es el de los que se tratan con TARE tras progresar a TACE, en los que la supervivencia es de 15,4 meses⁴⁸, comparables a los 11,9 meses de la cohorte de pacientes en estadio intermedio tratados con sorafenib en el estudio SHARP³⁹, la mayoría de los cuales se trató también en progresión a TACE. El segundo es el de los pacientes con invasión portal y estadio Child-Pugh A, en el que la supervivencia es de 7,7 a 17 meses^{46,47}, también comparable a los 6,5 a 10,7 meses descritos en los estudios de registro de sorafenib⁵¹; supervivencia que es especialmente destacable en los pacientes con invasión vascular que no alcanza el tronco portal, en los que la supervivencia reportada está consistentemente en torno a los 17 meses⁵².

Globalmente, los principales factores que determinan el pronóstico de los pacientes tratados con TARE son también los relacionados con la carga tumoral y la función hepática. En cuanto a la carga tumoral, el peor pronóstico no viene definido por el tamaño tumoral (incluso se ha descrito un mayor tamaño tumoral en los pacientes en estadio T3 de la UNOS en los que se lograba una infraestadificación a tratamientos radicales)⁵³, sino por el número de nódulos, es peor cuando hay más de 5 nódulos^{47,48} o ambos lóbulos afectados. Los altos valores basales de alfa-fetoproteína, con valores de corte de 200 o 400 ng/ml^{47,48}, y la trombosis portal⁴⁵⁻⁴⁸ también son factores pronóstico independientes. Finalmente, el score de Child-Pugh o sus componentes individuales son también, como en la TACE, un claro predictor independiente de supervivencia portal⁴⁶⁻⁴⁸. Y nuevamente, aquí hay consenso en que la situación de descompensación de la cirrosis contraindica la TARE⁵² y en que con valores de bilirrubina total > 2 mg/dl debe contraindicarse la TARE, salvo en tratamientos muy selectivos y en centros con gran experiencia⁵⁴.

Es de esperar que el nivel de evidencia que sustenta el empleo de TARE en el tratamiento de HCC se incremente en los próximos años. Están en marcha ensayos clínicos a gran escala que comparan la supervivencia global de pacientes con tumores irresecables no candidatos a TACE o, específicamente, la de aquellos con invasión portal, tratados con TARE o con sorafenib, y también ensayos que comparan la supervivencia de pacientes tratados con la combinación de TARE y sorafenib frente a sorafenib en monoterapia. Del resultado de estos ensayos dependerá seguramente que la TARE entre en las recomendaciones de las guías de práctica clínica.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Bilbao JL, De Luis E, García de Jalón JA, et al. Comparative study of four different spherical embolic particles in an animal model: A morphologic and histologic evaluation. *J Vasc Interv Radiol.* 2008;19:1625-38.

2. Maluccio M, Covey AM, Gandhi R, Gonen M, Getrajdman GI, Brody LA, et al. Comparison of survival rates after bland arterial embolization and ablation versus surgical resection for treating solitary hepatocellular carcinoma up to 7 cm. *J Vasc Interv Radiol.* 2005;16:955-61.
3. Johnson PJ, Kalayci C, Dobbs N, Raby N, Metivier EM, Summers L, et al. Pharmacokinetics and toxicity of intraarterial adriamycin for hepatocellular carcinoma: Effect of coadministration of lipiodol. *J Hepatol.* 1991;13:120-7.
4. Camma C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, Trevianni F, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology.* 2002;224:47-54.
5. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: Which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2007;30:6-25.
6. Bruix J, Sherman M. American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology.* 2011;53:1020-2.
7. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56:908-43.
8. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2002;35:1164-71.
9. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al; Barcelona Liver Cancer Group. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;359:1734-9.
10. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology.* 2003;37:429-42.
11. Oliveri RS, Wetterslev J, Gluud C. Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;16(3):CD004787.
12. Doffoel M, Bonnetaud F, Bouche O, et al. Multicentre randomised phase III trial comparing tamoxifen alone or with transarterial lipiodol chemoembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients (federation francophone de cancerologie digestive 9402). *Eur J Cancer.* 2008;44:528-38.
13. Pelletier G, Roche A, Ink O, Anciaux ML, Derhy S, Rougier P, et al. A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 1990; 11:181-4.
14. GETCH. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. groupe d'étude et de traitement du carcinome hepatocellulaire. *N Engl J Med.* 1995;332:1256-61.
15. Pelletier G, Dureux M, Gay F, Luboinski M, Hagège H, Dao T, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: A multicenter randomized trial. groupe CHC. *J Hepatol.* 1998;29:129-34.
16. Barone M, Ettorre GC, Ladisa R, Schiavariello M, Santoro C, Franciosi G, et al. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 2003;50:183-7.
17. Bronowicki JP, Vetter D, Dumas F, Boudjema K, Bader R, Weiss AM, et al. Transcatheter oily chemoembolization for hepatocellular carcinoma. A 4-year study of 127 French patients. *Cancer.* 1994;74:16-24.
18. Chen CH, Hu FC, Huang GT, Lee PH, Tsang YM, Cheng AL, et al. Applicability of staging systems for patients with hepatocellular carcinoma is dependent on treatment method--analysis of 2010 Taiwanese patients. *Eur J Cancer.* 2009;45:1630-9.
19. Herber SC, Otto G, Schneider J, Schuchmann M, Düber C, Pittion MB, et al. Transarterial chemoembolization in patients not eligible for liver transplantation: Single-center results. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190:1035-42.
20. Jung ES, Kim JH, Yoon EL, Lee HJ, Lee SJ, Suh SJ, et al. Comparison of the methods for tumor response assessment in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *J Hepatol.* 2013;58:1181-7.
21. Katyal S, Oliver JH, Peterson MS, Chang PJ, Baron RL, Carr BI. Prognostic significance of arterial phase CT for prediction of response to transcatheter arterial chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma: A retrospective analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;175:1665-72.
22. Lladó L, Virgili J, Figueras J, Valls C, Domínguez J, Rafecas A, et al. A prognostic index of the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer.* 2000;88:50-7.
23. O'Suilleabhain CB, Poon RT, Yong JL, Ooi GC, Tso WK, Fan ST. Factors predictive of 5-year survival after transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 2003;90:325-31.
24. Poon RT, Ngan H, Lo CM, Liu CL, Fan ST, Wong J. Transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma and postresection intrahepatic recurrence. *J Surg Oncol.* 2000;73:109-14.
25. Takayasu K, Arii S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, et al; Liver Cancer Study Group of Japan. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology.* 2006;131:461-9.
26. Raoul JL, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev.* 2011;37:212-20.
27. Nouso K, Ito Y, Kuwaki K, Kobayashi Y, Nakamura S, Ohashi Y, et al. Prognostic factors and treatment effects for hepatocellular carcinoma in child C cirrhosis. *Br J Cancer.* 2008;98:1161-5.
28. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Senthilnathan S, Mulcahy MF, Ryu RK, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: Chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant.* 2009;9:1920-8.
29. Chen MS, Li JQ, Zhang YQ, Lu LX, Zhang WZ, Yuan YF, et al. High-dose iodized oil transcatheter arterial chemoembolization for patients with large hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2002;8:74-8.
30. Farinati F, De Maria N, Marafin C, Herszényi L, Del Prato S, Rinaldi M, et al. Unresectable hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Survival, prognostic factors, and unexpected side effects after transcatheter arterial chemoembolization. *Dig Dis Sci.* 1996;41:2332-9.
31. Huo T, Huang YH, Wu JC, Chiang JH, Lee PC, Chang FY, et al. Comparison of transarterial chemoembolization and percutaneous acetic acid injection as the primary loco-regional therapy for unresectable hepatocellular carcinoma: A prospective survey. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:1301-8.
32. Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, Galle PR, Mazzaferro V, Piscaglia F, et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a classification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis.* 2012;32:348-59.
33. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al; PRECISION V Investigators. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: Results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010;33:41-52.

34. Brown KT, et al. A randomized, single-blind, controlled trial of beads versus doxorubicin-eluting beads for arterial embolization of hepatocellular carcinoma (HCC). ASCO GI. 2013; abstract 143.
35. Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, Pomoni A, Dourakis S, Spyridopoulos T, et al. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Interv Radiol.* 2010;33:541-51.
36. Grosso M, Vignali C, Quaretti P, Nicolini A, Melchiorre F, Gallarato G, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with drug-eluting microspheres: Preliminary results from an Italian multicentre study. *Cardiovasc Interv Radiol.* 2008;31:1141-9.
37. Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, De Lope CR, Tremosini S, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol.* 2012;56:1330-5.
38. Xiong ZP, Yang SR, Liang ZY, Xiao EH, Yu XP, Zhou SK, et al. Association between vascular endothelial growth factor and metastasis after transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2004;3:386-90.
39. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:378-90.
40. Lencioni R, Llovet JM, Han G, Han G, Tak W-Y, Yang J, et al. Sorafenib or Placebo in combination with transarterial chemoembolization (TACE) with doxorubicin-eluting beads (DEB-DOX) for intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Phase II, randomized, double-blind SPACE trial. *J Clin Oncol.* 2012;30 Suppl 4: abstract LBA154.
41. Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, et al. Randomized controlled trial for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: Intra-arterial iodine-131-iodized oil versus medical support. *J Nucl Med.* 1994; 35:1782-7.
42. Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, Heautot JF, Duvaufier R, Bourguet P, et al. Prospective randomized trial of chemoembolization versus intra-arterial injection of 131I-labeled-iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 1997;26:1156-61.
43. Bilbao J, De Martino A, De Luis E, Díaz-Dorronsoro L, Alonso-Burgos A, Martínez de la Cuesta A, et al. Biocompatibility, inflammatory response, and recannulation characteristics of nonradioactive resin microspheres: Histological findings. *Cardiovasc Interv Radiol.* 2009;32:727-36.
44. Sato K, Lewandowski RJ, Bui JT, Omary R, Hunter RD, Kulik L, et al. Treatment of unresectable primary and metastatic liver cancer with yttrium-90 microspheres (TheraSphere): Assessment of hepatic arterial embolization. *Cardiovasc Interv Radiol.* 2006;29:522-9.
45. Hilgard P, Hamami M, Fouly AE, Scherag A, Müller S, Ertle J, et al. Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. *Hepatology.* 2010;52:1741-9.
46. Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, Romito R, Chiesa C, Morosi C, et al. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study. *Hepatology.* 2013;57:1826-37.
47. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using yttrium-90 microspheres: A comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology.* 2010;138:52-64.
48. Sangro B, Carpanese L, Cianni R, Golifieri R, Gasparini D, Ezziddin S, et al; European Network on Radioembolization with Yttrium-90 Resin Microspheres (ENRY). Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology.* 2011;54:868-78.
49. Carr BI, Kondragunta V, Buch SC. Therapeutic equivalence in survival for hepatic arterial chemoembolization and yttrium 90 microsphere treatments in unresectable hepatocellular carcinoma: A two-cohort study. *Cancer.* 2010;116:1305-14.
50. Kooby DA, Egnatashvili V, Srinivasan S, Chamsuddin A, Delman KA, Kauh J, et al. Comparison of yttrium-90 radioembolization and transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2010;21:224-30.
51. Bruix J, Raoul JL, Sherman M, Mazzaferro V, Bolondi L, Craxi A, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *J Hepatol.* 2012;57:821-9.
52. Salem R, Mazzaferro V, Sangro B. Yttrium 90 radioembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: Biological lessons, current challenges and clinical perspectives. *Hepatology.* 2013;58:2188-97.
53. Iñarrairaegui M, Pardo F, Bilbao JI, Rotellar F, Benito A, D'Avola D, et al. Response to radioembolization with yttrium-90 resin microspheres may allow surgical treatment with curative intent and prolonged survival in previously unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2012;38:594-601.
54. Coldwell D, Sangro B, Wasan H, Salem R, Kennedy A. General selection criteria of patients for radioembolization of liver tumors: An international working group report. *Am J Clin Oncol.* 2011;34:337-41.