

# DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR EN ESTADIO INTERMEDIO. EMBOLIZACIÓN.

M. Jiménez-Pérez, R. González-Grande

Hospital Regional Universitario. Málaga.

## Resumen

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia primaria más frecuente del hígado y la tercera causa de mortalidad relacionada con el cáncer, estando su incidencia aumentando en la mayoría de los países de nuestro entorno por la alta prevalencia de la hepatitis C. Aparece fundamentalmente sobre hígados cirróticos siendo en la actualidad la causa más frecuente de muerte en esta población. En los últimos años, ha ido adquiriendo una cada vez mayor relevancia clínica al tiempo que se han ido desarrollando nuevas y más eficaces técnicas para el diagnóstico precoz así como para su tratamiento en sus diferentes estadios. Las opciones terapéuticas van a depender de la extensión tumoral inicial y del deterioro hepático derivado de la hepatopatía subyacente. Los sistemas actuales de estadificación integran ambos parámetros y orientan hacia un determinado enfoque terapéutico. A pesar de todo hoy día, sólo un tercio de los pacientes con CHC se diagnostican en estadios iniciales de la enfermedad, cuando todavía son susceptibles de terapias potencialmente curativas, como la resección, el trasplante o la ablación local.

En cuanto a las perspectivas futuras, se están obteniendo resultados esperanzadores en relación al conocimiento de la patogénesis molecular de este tumor que abre la puerta al desarrollo de futuras terapias moleculares orientadas hacia la individualización del tratamiento.

## CORRESPONDENCIA

Miguel Jiménez Pérez  
mjimenezp@commalaga.com

**Palabras clave:** Hepatocarcinoma, diagnóstico, estadiaje, tratamiento.

## Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common type of liver neoplasm and the third cause of cancer-related mortality. Its incidence continues growing in most of our neighboring countries due to the the high prevalence of hepatitis C. It is common in patients with cirrhotic livers and it is currently the most common cause of death in this population. It has gained clinical relevance in the past years while new and more effective techniques for its early diagnosis and treatment at different stages were being developed. Treatment options are dependent on the initial tumor size and liver damage derived from the underlying liver disease. Current staging systems integrate both parameters and are oriented towards a specific therapeutic approach. However, today, only one third of patients with HCC are diagnosed at early stages of the disease, when they could still undergo potentially curative therapies such as resection, transplantation or local ablation.

As for future prospects, encouraging results are being obtained in relation to the knowledge of the molecular pathogenesis of this tumor, opening the door to the future development of molecular therapies targeted towards the individualization of treatment.

**Keywords:** Hepatocellular carcinoma, diagnosis, staging, treatment.

## Introducción

### Diagnóstico

El 80 % de los CHC se desarrollan sobre un hígado cirrótico lo que va a condicionar claramente el pronóstico vital de estos pacientes y la aplicabilidad de los diferentes tratamientos<sup>1</sup>. Sólo un tercio de los pacientes con CHC se diagnostica en los estadios iniciales de la enfermedad, cuando todavía son susceptibles de recibir terapias potencialmente curativas como la resección, el trasplante o la ablación local. Por esto, es fundamental la realización de programas de cribado en la población de riesgo.

### Cribado del CHC

Hay un único estudio prospectivo y aleatorizado que ha demostrado que los programas de cribado basados en la realización de ecografía abdominal y determinación de alfafetoproteína (AFP) cada 6 meses aumenta la supervivencia<sup>2</sup>. La eficacia del programa de cribado se ha relacionado con la capacidad de la ecografía mientras que la determinación de la AFP no se ha demostrado eficaz. Diversos estudios y análisis de coste-eficacia han demostrado el beneficio del seguimiento mediante ecografía abdominal cada 6 meses<sup>3,4</sup>. Este intervalo es el que se ha utilizado en el único ensayo clínico que ha demostrado el beneficio del cribado del CHC en sujetos cirróticos<sup>2</sup>. Aunque algunos autores recomiendan acortar los intervalos en los pacientes de alto riesgo, no hay estudios que demuestren que un mayor riesgo se asocia a una mayor velocidad de crecimiento. Un ensayo clínico aleatorizado demostró que el acortar el intervalo de cribado con ecografía a tres meses no mejora el diagnóstico ni el tratamiento del CHC con respecto a hacerlo cada 6 meses<sup>5</sup>.

La ecografía abdominal realizada por personal experto, hoy día se considera la técnica de cribado más adecuada. Aporta una sensibilidad del 60-80% y una especificidad superior al 90% para el diagnóstico precoz del CHC. La realización de tomografía computarizada (TC) como técnica de cribado no se aconseja por el riesgo asociado a la irradiación así como por motivos de coste-eficacia y disponibilidad, al igual que ocurre con la resonancia magnética (RM)<sup>6</sup>.

Por el contrario, la AFP no es una herramienta de cribado eficaz ya que muestra una sensibilidad inferior al 25% para un punto de corte de 20 ng/ml<sup>7</sup>. Además puede ser normal en muchos casos de CHC y también pueden presentarse elevaciones transitorias en pacientes cirróticos sin CHC, como se ha demostrado en algunos estudios de explantes en que valores incluso por encima de 500 ng/ml no se asocian a CHC<sup>8</sup>. Por lo tanto, únicamente podemos considerar a la AFP como un marcador de enfermedad avanzada, donde sí que hay una correlación de sus valores con el estadio tumoral, pero se desaconseja su uso para el cribado.

Por último, los candidatos que debemos considerar para el cribado serían todos aquellos pacientes con cirrosis independientemente de su etiología, sin olvidar que en el caso de la cirrosis por virus de la hepatitis C (VHC) en los que se haya conseguido una respuesta viral sostenida tras el tratamiento el riesgo de desarrollar CHC se mantiene por persistir la cirrosis<sup>9</sup>.

## Diagnóstico de CHC

En la actualidad el diagnóstico de CHC se realiza en base a hallazgos radiológicos o histológicos. Recientes estudios han demostrado que la AFP tiene una insuficiente sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de CHC<sup>10,11</sup>, además que puede estar elevada en casos de colangiocarcinomas intrahepáticos o metástasis de origen gastrointestinal, por lo que ha dejado de recomendarse para el diagnóstico de CHC<sup>12</sup>.

El diagnóstico de CHC puede hacerse radiológicamente sin necesidad de biopsia si presenta un comportamiento típico en las técnicas de imagen dinámicas (TC o RM). La ecografía con contraste ha dejado de recomendarse debido a la posibilidad de falsos positivos en pacientes con colangiocarcinoma<sup>12,13</sup>. La vascularización predominantemente arterial que presenta el CHC a diferencia del parénquima hepático donde es mixta (arterial y venosa) hace que presente un patrón vascular específico caracterizado por una intensa captación de contraste en fase arterial, seguido de un lavado rápido del contraste en fase venosa portal o tardía (washout) que se ha correlacionado con el diagnóstico anatomopatológico de explantes o piezas de resección quirúrgicas<sup>14</sup>.

El procedimiento diagnóstico de CHC recomendado actualmente sería, para nódulos inferiores a un centímetro se recomienda seguimiento estrecho cada tres meses usando la técnica que primero documentó el nódulo. Para nódulos superiores a un centímetro se recomienda la realización de una TC o RM dinámica, si presenta un comportamiento vascular típico de CHC en cualquiera de esas técnicas, se confirmaría el diagnóstico y no se precisarían más pruebas. Si el comportamiento no es típico en alguna de esas pruebas sería necesario realizar una segunda prueba (TC o RM dinámica), y si presenta un comportamiento típico se confirmaría el diagnóstico, si por el contrario, persistiera un patrón atípico sería necesario la realización de una biopsia<sup>15</sup>.

Es importante tener presente que estos criterios diagnósticos de imagen son únicamente válidos para pacientes con cirrosis establecida o en aquellos con hepatitis B crónica sin cirrosis totalmente establecida en los que la probabilidad de CHC es alta. Para nódulos sobre hígados no cirróticos donde la probabilidad es baja no serían aplicables y sería necesario la realización de una biopsia para llegar a un diagnóstico concluyente<sup>15</sup>.

Sin embargo, debemos tener presente que una biopsia negativa no descarta necesariamente el diagnóstico de CHC, ya que su rendimiento diagnóstico especialmente en nódulos pequeños no es óptimo (sensibilidad aproximadamente del 70%)<sup>7</sup> debido en muchas ocasiones a error de muestro y la dificultad de diferenciar entre nódulos displásicos y CHC incipientes con el escaso material histológico obtenido de la muestra. En estos casos se recomienda un seguimiento por técnicas de imagen cada 3-6 meses hasta que el nódulo desaparezca, aumente de tamaño o cambie su patrón radiológico. Si el nódulo aumenta de tamaño pero continua presentando un patrón atípico se recomienda una segunda biopsia<sup>15</sup>.

### Pronóstico y estadificación del CHC

Dado que el CHC aparece en la mayoría de los casos asociado a una cirrosis hepática y que el grado de función hepática va a determinar las opciones terapéuticas y la supervivencia independientemente de la presencia del propio CHC, es imprescindible para poder establecer una evaluación pronóstica, considerar conjuntamente el grado de disfunción hepática y la extensión tumoral. Actualmente el único sistema pronóstico que vincula la estadificación con el tratamiento y que además ha sido validado tanto en Europa como en EEUU y Asia, es el sistema Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) (Figura 1)<sup>16-20</sup>. Este sistema incluye las variables asociadas al estadio tumoral, función hepática, estatus físico y la presencia de síntomas relacionados con el cáncer y además establece el pronóstico de acuerdo con cuatro estadios que se vinculan a la posible indicación del tratamiento. El estadio inicial incluye pacientes con buena función hepática (Child-Pugh A y B) con un único nódulo o hasta tres menores de tres centímetros. Estos pacientes pueden tratarse con intención curativa con resección, trasplante hepático o ablación percutánea consiguiendo supervivencias a los 5 años de entre 50-75%. Un subgrupo de pacientes con muy buen pronóstico serían aquellos con CHC muy incipientes, asintomáticos, con nódulos < 2 cm, sin invasión vascular ni diseminación sobre cirrosis compensada (estadio 0), en estos la resección o la ablación percutánea permitiría alcanzar supervivencias a los cinco años próxima al 100%<sup>17, 21</sup>.

El estadio intermedio (estadio B) correspondería a pacientes con CHC multifocales o que exceden los criterios anteriores con una función hepática Child-Pugh A ó B y que no tienen síntomas ni invasión extrahepática, Estos pacientes son candidatos a quimioembolización y su supervivencia mediana esperada es de 20 meses. El estadio avanzado (estadio C) correspondería a pacientes con síntomas de cáncer, invasión extrahepática o invasión vascular pero que todavía conservan una buena función hepática (Child-Pugh A), en estos pacientes el único tratamiento que hasta la fecha ha demostrado beneficios en términos de supervivencia es el tratamiento con sorafenib, con una supervivencia mediana de unos 11 meses. Por último, los pacientes con afectación del estado general y función hepática muy alterada constituirían el estadio

D o terminal y la supervivencia mediana es menor de 3 meses y únicamente serían candidatos a tratamiento sintomático<sup>17</sup>.

### Tratamiento del CHC en estadio intermedio, BCLC B

#### Quimioembolización transarterial con lipiodol (TACE convencional)

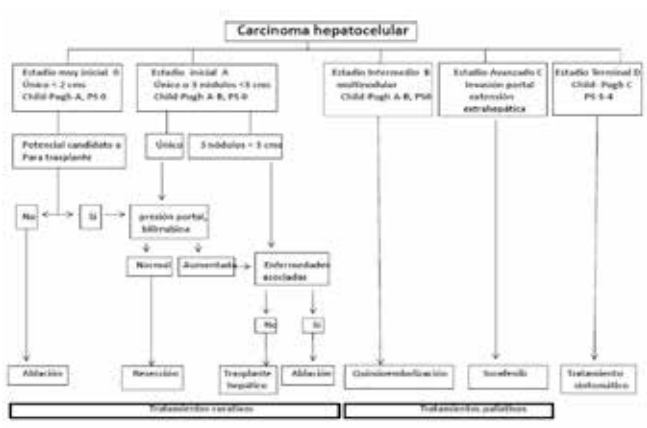
La cTACE (quimioembolización transarterial convencional o con lipiodol) es considerada el gold standard del tratamiento del CHC en estadio intermedio. Sin embargo, este estadio incluye una población muy heterogénea de pacientes con distinta carga tumoral, etiología y grado de función hepática (Child-Pugh A o B), lo que determina que no todos los pacientes vayan a tener los mismos resultados con la TACE, y que algunos pueden beneficiarse de otras opciones terapéuticas<sup>22, 23</sup>.

La cTACE tiene su base en la vascularización casi exclusivamente arterial que tiene el CHC. Consiste en la inyección en las arterias nutrientes del tumor de un agente quimioterápico generalmente doxorubicina o cisplatino, vehiculizado por un transportador, lipiodol que es un agente oleoso que es retenido selectivamente dentro del tumor, y asociado a la oclusión del flujo arterial que supe directamente el tumor, mediante material de embolización (partículas de esponja de gelatina, trisacryl, alcohol polivinilo), lo que permite que al mismo tiempo que se causa una isquemia tumoral se produzca un extenso contacto del agente quimioterápico con el tumor<sup>24</sup>. Esta técnica ha demostrado en dos ensayos clínicos randomizados y en un metaanálisis que aumenta la supervivencia global comparado con el tratamiento conservador, supervivencia media de 16 meses sin tratamiento y de 24 meses con TACE<sup>25-27</sup>.

#### Tolerabilidad de la TACE

La presencia de efectos adversos serios con la cTACE es de alrededor del 5,6% (rango 0-50%) y el rango de mortalidad relacionada oscila entre el 0% y 10% en los distintos estudios publicados<sup>28</sup>. La principal complicación de la TACE es el llamado síndrome postquimioembolización, caracterizado por presentar náuseas, vómitos, dolor abdominal y fiebre, presentándose entre el 2-7% de pacientes tratados<sup>29</sup>. Se atribuye a la isquemia tisular y a la respuesta inflamatoria causada por la quimioembolización y aunque suele ser autolimitado y responde bien al tratamiento médico es una causa frecuente de prolongación del ingreso hospitalario. La complicación más seria asociada a la TACE es el desarrollo de insuficiencia hepática que se ha relacionado con dosis elevadas de quimioterápico administrado, niveles elevados de bilirrubina, tiempos prolongados de protrombina y cirrosis avanzada, presentándose en algunos estudios en el alrededor del 20% de los pacientes, siendo en la mayoría de los casos reversible, volviendo la función hepática a los niveles basales antes de un nuevo ciclo de TACE<sup>30</sup>. Otras complicaciones menos frecuentes pueden ser la aparición de abscesos hepáticos, complicaciones isquémicas locales, colecistitis, embolismo por lipiodol asociado a la presencia de shunt AV intrapulmonares.

Las contraindicaciones absolutas y relativas de la cTACE recogidas en la mayoría de los estudios se presentan en la tabla 1<sup>22</sup>



**Figura 1** Sistema de estadificación del Barcelona Clinic LiVer Cancer. Adaptado de referencia 17.

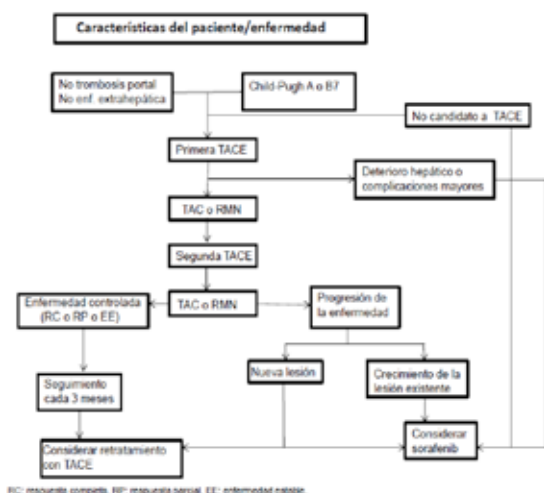
Absolutas
-Cirrosis hepática descompensada (Child-Pugh B > 8) incluyendo: ictericia, encefalopatía, ascitis refractaria, síndrome hepatorenal.
-Extensión tumoral con afectación masiva de ambos lóbulos.
-Flujo venoso portal severamente disminuido.
-Contraindicaciones técnicas para tratamiento intra-arterial hepático (p.e. fistula arteriovenosa intratable)
-Insuficiencia renal (creatinina $\geq 2$ mg/dl o aclaramiento de creatinina $< 30$ ml/min).

Relativas
-Tumor superior a 10 cms
-Comorbilidades que pueden comprometer la función de otros órganos: enfermedades cardiovasculares o pulmonares activas.
-Varices esofágicas con riesgo elevado sangrado.
-Oclusión biliar o papila incompetente por stent o cirugía

**Tabla 1** Contraindicaciones de la cTACE. Adaptado de Raoul et al<sup>22</sup>.

Actualmente no hay una evidencia sólida que permita definir qué estrategia de aplicación de la TACE es mejor en cuanto a mejorar la supervivencia, si realizarla a demanda o bien de forma regular programada. Algunos estudios sugieren que la repetición de la TACE de forma muy seguida y agresiva incrementa el riesgo de efectos adversos y de descompensación hepática con peor calidad de vida del paciente. Un algoritmo de propuesta de tratamiento para la repetición de la cTACE en pacientes con CHC en estadio intermedio se recoge en la (Figura 2)<sup>22</sup>. Generalmente la estrategia a seguir está condicionada a la persistencia tumoral demostrada por la presencia de vascularización de la lesión en técnicas de imagen de control, donde se debe evaluar no solamente la reducción del tamaño tumoral sino también las áreas de necrosis tumoral, por lo que los criterios convencionales RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)<sup>31, 32</sup> no son útiles porque no valoran de la necrosis tumoral. Se recomienda el uso preferencial de los criterios de la EASL<sup>33</sup> y mRecist<sup>34</sup> (modified Response Evaluation Criteria in solid Tumors) para la evaluación de la respuesta a la TACE, ya que se ha demostrado que la respuesta global evaluada por esos criterios se correlaciona satisfactoriamente con la supervivencia<sup>35, 36</sup>. Recomendación grado B<sup>37</sup>. Por otro lado, la evolución de los



**Figura 2** Algoritmo de propuesta de tratamiento para pacientes con CHC estadio intermedio. Adaptado de Raoul et al<sup>22</sup>.

	PUNTOS
<b>Respuesta radiológica del tumor</b>	
Ausente	1
Presente	0
<b>AST incremento &gt; 25%</b>	
Presente	4
Ausente	0
<b>Incremento de Child-Pugh</b>	
1 punto	1,5
$\geq 2$ puntos	3
Ausente	0

**Tabla 2** ART-score. Adaptado de Huckle et al<sup>40</sup>.

niveles de alfafetoproteína puede ser un marcador útil de respuesta tumoral y supervivencia<sup>38</sup> aunque no debería sustituir a los estudios de imagen dinámicos. Recomendación grado B<sup>37</sup>.

Recientemente se ha desarrollado una escala denominada ART score (Assessment for Re-treatment with TACE) (Tabla 2), que integra la respuesta radiológica del tumor, la función hepática y los niveles de AST tras la primera TACE y que predice la supervivencia del paciente y permite identificar un grupo de pacientes que probablemente no se beneficiarían de una segunda TACE (ART score > 2,5 puntos)<sup>39</sup>. Esta escala también ha sido validada en los casos en los que se plantea la necesidad de realizar una tercera o cuarta TACE<sup>40</sup>.

La TACE puede tener una aplicación en el trasplante hepático con terapia puente (bridging therapy) previa a la realización del mismo, evitando la progresión tumoral y la posible salida de lista de espera de los pacientes o como terapia para la infraestadificación (downstaging) de tumores extensos, para lograr una reducción de tamaño y cumplir los criterios para inclusión en lista<sup>41</sup>. Aunque en distintos estudios no se han encontrado diferencias de supervivencia entre los pacientes que reciben TACE pretrasplante frente a los que no la reciben<sup>42, 43</sup> especialmente en los casos en los que el periodo de espera en lista es corto (inferior a 6 meses). También se ha encontrado que cuando se emplea como técnica de downstaging los resultados de supervivencia postrasplante son significativamente peores comparados con los pacientes que se trasplantan con CHC en estadios más tempranos (41% vs 94 % a los 5 años,  $p < 0001$ )<sup>44</sup>.

La TACE convencional se considera el tratamiento standard para tumores solitarios < de 8 cms o (>3 lesiones) sin evidencia de extensión extrahepática y con buena función hepática preservada (Child-Pugh A y B) y buen status performance (ECOG 0-2, BCLC A-C). Recomendación grado A<sup>37</sup>.

**TACE con drug-eluting bead (DEB-TACE)**

La DEB-TACE es un novedoso sistema de embolización mediante polímeros de microsferas (esferas de alcohol polivinilo,

500-700  $\mu\text{m}$ ) cargadas con quimioterápico especialmente diseñadas para su liberación gradual dentro del tumor, permitiendo una más prolongada exposición intratumoral y menor exposición sistémica de la misma, reduciendo así la toxicidad<sup>45, 46</sup>. Se ha reportado que la cTACE presenta una frecuencia de efectos adversos mayor que la DEB-TACE, 30,6% vs 20,4%<sup>47</sup>.

Los resultados del ensayo PRECISION V<sup>47</sup> comparando la DEB-TACE con la cTACE con doxorubicina indican que la DEB-TACE es mejor tolerada con significativa menos toxicidad hepática y menos efectos secundarios, así como mejor respuesta en pacientes con Child-Pugh B, enfermedad bilobar y enfermedad recurrente. Resultados en consonancia con los encontrados en otros recientes estudios<sup>48, 49</sup>.

La TACE con drug-eluting beads (DEB-TACE) puede ser una mejor opción especialmente para aquellos pacientes con enfermedad más avanzada (Child-Pugh B, ECOG 2, BCLC C, o tumores bilobares o recurrentes así como en pacientes con leve-moderada insuficiencia cardíaca. Recomendación grado B<sup>37</sup>.

### Radioembolización transarterial (TARE)

La radioembolización con Y90 (TheraSphere® and SIR Sphere®) es un sistema novedoso de braquiterapia intrahepática. Partículas radiosensibles son inyectadas a través de la arteria hepática, siendo atrapadas a nivel precapilar dentro de la vasculatura tumoral emitiendo una radiación interna letal. De esta forma se limita la exposición al parénquima sano, permitiendo la liberación de más altas dosis. Además está reportado una baja incidencia de síndrome postquimioembolización<sup>50, 51</sup>.

Hasta la fecha no hay estudios randomizados controlados que comparen la TARE con otros tratamientos por lo que se necesitan de más investigaciones para poder establecer su papel en estos pacientes<sup>17</sup>. Un metaanálisis que incluye 425 pacientes con CHC muestra una media de supervivencia de 9 a 24 meses<sup>52</sup>. En un análisis comparativo que incluyó 122 pacientes tratados con TACE y 123 con TARE, se concluyó que la TARE parece obtener mejor control de la enfermedad con menos toxicidad que la TACE pero con igual supervivencia<sup>53</sup>. La TARE parece ser segura en pacientes con enfermedad más avanzada, en casos de trombosis portal debido a mínimo efecto embólico de las microesferas de Y90, y en tumores grandes. Recomendación grado B<sup>37</sup>. Sin embargo, debido a la complejidad de la técnica que requiere para su aplicación de hospitales de tercer nivel y por radiólogos intervencionistas altamente especializados, actualmente no puede ser recomendada como terapia standard.

### Combinación de tratamientos locoregional

El empleo combinado de TACE con otros tratamientos no ha sido considerado en ningún algorítmico terapéutico para el CHC.

Cuatro estudios randomizados<sup>54-57</sup> han mostrado que la combinación de TACE y ablación percutánea (alcoholización o radiofrecuencia) tanto en tumores pequeños (<3 cms) como en los grandes, mejora el tiempo de supervivencia libre de tumor comparado con la monoterapia aunque no aumenta la supervivencia global. Un metaanálisis de esos cuatro estudios ha mostrado

un significativo descenso de la mortalidad con el tratamiento combinado (TACE+ablación percutánea) versus monoterapia (TACE o ablación percutánea), con una OR de 0.53 (IC 95%; p:0.046)<sup>58</sup>.

Parece que la combinación de tratamientos es la mejor forma de optimizar los resultados de la TACE/TARE en el CHC, aunque se requieren estudios randomizados controlados con gran número de pacientes para comprobar la eficacia real de estas combinaciones<sup>37</sup>.

### Sorafenib en el tratamiento del CHC intermedio, BCLC B

El sorafenib es el único tratamiento sistémico aprobado para el CHC en estadio avanzado BCLC C y para el estadio intermedio BCLC B que no son subsidiarios de tratamiento con TACE por fallo de la técnica, resultados ineficaces o toxicidad inaceptable<sup>17, 22, 59, 60</sup>.

En un subanálisis del estudio SHARP<sup>61</sup> comparando la seguridad y eficacia del sorafenib en monoterapia en pacientes con BCLC-B versus BCLC-C, se concluyó que el sorafenib es igualmente eficaz y seguro que en estadio más avanzado. El estudio GIDEON<sup>62</sup> determinó una supervivencia global de 12,6 meses en pacientes BCLC-B en los que se empleó el sorafenib en monoterapia y el estudio SOFIA<sup>63</sup> reportó una supervivencia global de 20,6 meses en BCLC-B frente a 8.4 meses en BCLC-C con una p<0.0001. Los resultados de estos estudios preliminares apoyan el potencial uso de sorafenib en monoterapia en los pacientes en estadio intermedio.

Por otro lado, teniendo en cuenta el hecho demostrado que la TACE promueve la síntesis de factores proangiogénicos debido a mecanismos derivados de la hipoxia tisular que induce y el efecto por el contrario inhibidor de estos factores que tiene el sorafenib, esto podría constituir la base racional para su empleo conjuntamente. En este sentido, estudios en fase I combinando TACE y sorafenib ofrecen unos resultados prometedores<sup>64</sup>. Actualmente hay estudios en desarrollo que investigan esta combinación en estadios intermedio de CHC (START, SOCRATES, TACTIS). Los resultados preliminares del estudio en fase II SPACE<sup>65</sup>, combinando sorafenib más DEB-TACE comparado con placebo, no ha encontrado diferencias estadísticamente significativas en el tiempo libre hasta la progresión tumoral. También hay estudios en desarrollo de la combinación TARE más sorafenib vs sorafenib (SORAMIC, SIRveNIB)<sup>37</sup>. Los resultados de todos estos estudios actualmente en desarrollo son esperados con gran entusiasmo.

### Conclusiones

A pesar del importante avance en manejo del CHC en los últimos años, es necesario mejorar la estrategia de detección precoz y la terapéutica para conseguir mejores tasas de supervivencia. El abordaje multidisciplinar por distintos especialistas es el enfoque óptimo recomendado para lograr estas mejoras. La TACE es el tratamiento standard recomendado para los pacientes con CHC en estadio intermedio. Dada la heterogeneidad de este grupo de pacientes no en todos se va obtener los mismos resultados e igualmente no en todos va a ser posible su aplicación. Otros tratamientos locoregionales como la DEB-TACE o la TARE o la

combinación de estos tratamientos están obteniendo resultados prometedores aunque se hace necesario de más estudios que los sustenten. Por último, el empleo del sorafenib ya sea en monoterapia o en combinación con otras terapias locorregionales en el estadio intermedio del CHC supone un enfoque novedoso y con resultados iniciales prometedores que deberán confirmarse en los estudios actualmente en desarrollo.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romero R, Manini M et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006; 43(6):1303-10.
- 2.- Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130 (7): 417-22.
- 3.- Arguedas MR, Chen VK, Eloubeidi MA, Fallon MB. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis: A cost-utility analysis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(3):679-90.
- 4.- Lin OS, Keeffe EB, Sanders GD, Owens DK. Cost-effectiveness of screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19 (11): 1159-72.
- 5.- Trinchet J. Screening for hepatocellular carcinoma (HCC) in patients with cirrhosis. A multicenter randomized trial comparing two periodicities of ultrasonographic (US) screening, 3 months vs 6 months. *J Hepatol* 2007; 46 (Suppl 1): S56.
- 6.- Bolondi L. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol* 2003; 39(6):1076-84.
- 7.- Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Sole M, Ayuso JR et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008; 47 (1): 97-104.
- 8.- Kemmer N, Neff G, Kaiser T, Zacharias V, Thomas M, Tevar A et al. An analysis of the UNOS liver transplant registry: High serum alpha-fetoprotein does not justify an increase in MELD points for suspected hepatocellular carcinoma. *Liver Transp* 2006;12: 1519-22.
- 9.- Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegna L, Mazzella G et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: A retrospective study. *Hepatology* 2007; 45 (3): 579-87.
- 10.- Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 27-47.
- 11.- Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, Wright EC, Hoefs JC, Di Bisceglie AM et al; HALT-C Trial Group. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2010; 138: 493-502.
- 12.- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology* 2011;53:1020-1022.
- 13.- Vilana R, Forner A, Bianchi L, García-Criado A, Rimola J, Rodríguez de Lope C et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma in cirrhosis patients may display a vascular pattern similar to hepatocellular carcinoma on contrast-enhanced ultrasound. *Hepatology* 2010; 51:2020-2029.
- 14.- Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: An explant correlation. *Hepatology* 2003;38(4):1034-42.
- 15.- Bruix J, Sherman M. AASLD Practice Guideline. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology* 2010:1-35. [.http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20practice%20Guidelines/Hccupdate2010.pdf](http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20practice%20Guidelines/Hccupdate2010.pdf).
- 16.- Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19(3):329-38.
- 17.- 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 (4):908-943.
- 18.- Cillo U, Bassanello M, Vitale A, Grigoletto FA, Burra P, Fagioli S et al. The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: Which is the best tool available?. *J Hepatol* 2004; 40(1):124-31.
- 19.- Grieco A, Pompili M, Caminiti G, Miele L, Covino M, Alfei B et al. Prognostic factors for survival in patients with early-intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non-surgical therapy: Comparison of Okuda, CLIP and BCLC staging systems in a single Italian centre. *Gut* 2005;54(3):411-8.
- 20.- Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: Comparison of 7 staging systems in a American cohort. *Hepatology* 2005; 41(4): 707-16.
- 21.- Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C et al. Sustained complete response and complications rate after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008; 47: 82-89.
- 22.- Raoul JL, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, Lencioni R. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Available evidencia and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev* 2011; 37:212-220.
- 23.- 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 subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis* 2013;32:348-359.
- 24.- Vogl TJ, Naguib NN, Nour-Eldin A, Rao P, Emami AH et al. Review on transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma: palliative, combined, neoadjuvant, bridging, and symptomatic indications. *European Journal of Radiology* 2009; 72: 505-516.
- 25.- Llovet JM, Real MI, Montana X et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with

- unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-9.
- 26.-Lo CM, Ngan H, Tso WK et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 1164-71.
- 27.-Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429-442.
- 28.-Camma C, Schepis F, Orlando A et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2002;224:47-54.
- 29.-Soulen MC. Image-guided therapy of hepatic malignancies. *Appl Radiol* 2000; 29:21-2.
- 30.-Chan AO, Yuen MF, Hui CK et al. A prospective study regarding the complications of transcatheter intraarterial lipiodol chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2002; 94(6):1747-52.
- 31.-Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors European Organization for Research and Treatment of Cancer. National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.
- 32.-Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45:228-47.
- 33.-Bruix J, Sherman M, Llovet JM et al. Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona 2000 EASL Conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35:421-30.
- 34.-Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30:52-60.
- 35.-Gillmore R, Stuart S, Kirkwood A et al. EASL and mRECIST responses are independent prognostic factors for survival in hepatocellular cancer patients treated with transarterial embolization. *J Hepatology* 2011; 55: 1309-11.
- 36.-Shim JH, Lee HC, Kim SO et al. Which response criteria best help predict survival of patients with hepatocellular carcinoma following chemoembolization?. A validation study of old and new models. *Radiology* 2012; 262:708-18.
- 37.-Meza-Junco J, Montano-Loza AJ, Liu DM, Sawyer MB, Bain VG, Ma M, Owen R. Locoregional radiological treatment for hepatocellular carcinoma: Which, when and how?. *Cancer Treat Rev* 2012; 38:54-62.
- 38.-Riaz A, Ryu RK, Kulik LM et al. Alpha-fetoprotein response after locoregional therapy for hepatocellular carcinoma: oncologic marker of radiologic response, progression and survival. *J Clin Oncol* 2009;27:5734-42.
- 39.-Sieghart W, Hucke F, Pinter M, Graziadei I, Vogel W, Müller C et al. The ART of decision making: retreatment with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013;57 (6):2261-2273.
- 40.- Hucke F, Sieghart W, Pinter M, Graziadei I, Vogel W. The ART-strategy: sequential assessment of the ART score predicts outcome of patients with hepatocellular carcinoma re-treated with TACE. *J Hepatology* 2014; 60:118-126.
- 41.-Cescon M, Cucchetti A, Ravaioli M, Pinna A. Hepatocellular carcinoma locoregional therapies for patients in the waiting list. Impact on transplantability and recurrence rate. *J Hepatology* 2013; 58:609-618.
- 42.- Pérez Saborido B, Meneu JC, Moreno E, García I, Moreno A, Fundora Y. Is transarterial chemoembolization necessary before liver transplantation for hepatocellular carcinoma? *Am J Surg* 2005; 190 (3): 383-7.
- 43.-Decaens T, Roudot-Thoraval F, Bresson-Dadni S et al. Impact of pretransplantation transarterial chemoembolization on survival and recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2005;11(7): 767-75.
- 44.- Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P et al. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transp* 2003; 9 (6): 557-63.
- 45.- Varela M, Real MI, Burrel M et al. Chemoembolisation of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007; 46:474-81.
- 46.-Sadick M, Haas S, Loefer M et al. Application of DC beads in hepatocellular carcinoma: clinical and radiological results of a drug delivery device for transcatheter superselective arterial embolization. *Onkologie* 2010;33:31-7.
- 47.-Lammer J, Malagari K, Vogl T et al. 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.
- 48.- Malagari K, Pomoni M, Moschouris H et al. Chemoembolization with doxorubicin-eluting beads for unresectable hepatocellular carcinoma: five-year survival analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35(5):1119-1128.
- 49.-Burrel M, Reig M, Forner A et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolization (TACE) using DCBeads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol* 2012; 56(6):1330-1335.
- 50.- Ibrahim SM, Lewandowski RJ, Sato KT et al. Radioembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a clinical review. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1664-1669.
- 51.-Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010; 138:52-64.
- 52.-Vente MA, Wondergen M, van der Tweel I et al. Yttrium-90 microsphere radioembolization for the treatment of liver malignancies: a structured metaanalysis. *Eur Radiol* 2009;19: 951-9.

- 53.- Salem R, Riaz A, Lewndowski R et al. Comparative effectiveness of radioembolization., the standard of care for hepatocellular carcinoma: is a randomized survival study feasible?. *J Clin Oncol* 2010;28:4045<sup>a</sup>.
- 54.- Koda M, Murawaki Y, Mitsuda A et al. Combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection compared with percutaneous ethanol injection alone for patients with small hepatocellular carcinoma: a randomized control study. *Cancer* 2001;92:1516-24.
- 55.- Becker G, Soezgen T, Olszewski M et al. Combined TACE and PEI for palliative treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11:6104-9.
- 56.- Akamatsu M, Yoshida H, Obi S et al. Evaluation of transcatheter arterial embolization prior to percutaneous tumor ablation in patients with hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Liver Int* 2004; 24: 625-9.
- 57.- Bartolozzi C, Lencioni R, Caramella D et al. Treatment of large HCC: transcatheter arterial chemoembolization combined with percutaneous ethanol injection versus repeated transcatheter arterial chemoembolization. *Radiology* 1995;197:812-8.
- 58.- Marelli L, Stigliano R, Triantos C et al. Treatment outcomes for hepatocellular carcinoma using chemoembolization in combination with other therapies. *Cancer Treat Rev* 2006;32:594-606.
- 59.- Park JW, Koh YH, Kim HB et al. Phase II study of concurrent transarterial chemoembolization and sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56(6):1336-1342.
- 60.- Dugour JF. TACE with or without systemic therapy?. *J Hepatol* 2012; 56(6):1224-1225.
- 61.- Bruix J, Raoul JL, Sherman M et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma: subanalysis of SHARP trial based on Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage. *J Hepatol* 2009;50:S28-S29.
- 62.- Lencioni R. Second Interim results of the GIDEON (Global Investigation of Therapeutic Decisions in HCC and of its treatment with sorafenib study: Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Stage Subgroup Analysis (abstract 6500). In: ESMO-ECCO oncology meeting Stockholm; 2011.
- 63.- Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F et al. SOFIA (Sorafenib Italian Assessment) study group. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology* 2011; 54(6):2055-2063.
- 64.- Duour JF, Hoppe H, Heim MH et al. Continuous administration of sorafenib in combination with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: results of a phase I study. *Oncologist* 2010; 15(11):1198-1204.
- 65.- Lencioni R, Llovet JM, Han G et al. Sorafenib or placebo in combination with transarterial chemoembolization (TACE) with doxorubicin-eluting beads (DEBDOX) for intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Phase II, randomised, double-blind SPACE trial. *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl 4): abstr LBA154.