



Sobrevida de los pacientes con carcinoma hepatocelular tratados con quimioembolización  
con microesferas cargadas: experiencia en un hospital de alta complejidad

**Autor:**

July Patricia Lara Cárdenas.

Trabajo presentado como requisito para optar por el  
título de RADIOLOGO

Bogotá - Colombia

2021

**Sobrevida de los pacientes con carcinoma hepatocelular tratados con  
quimioembolización con microesferas cargadas: experiencia en un hospital de alta  
complejidad.**

**Autor**

July Patricia Lara Cárdenas.

**Tutores**

Juan Manuel Pérez Hidalgo.

Director del servicio de radiología e imágenes diagnósticas de la Fundación CardiolInfantil.

Especialista en Radiología e imágenes diagnósticas.

Especialista en imagen corporal y radiología intervencionista del abdomen.

Ana María Pedraza Flechas. MD, PhD.

Profesora Asistente de Carrera

CICS, Universidad del Rosario.

Universidad del Rosario

Radiología

Bogotá – Colombia

2021

## Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Título de la investigación: Sobrevida de los pacientes con carcinoma hepatocelular tratados con quimioembolización con microesferas cargadas: experiencia en un hospital de alta complejidad

Instituciones participantes: Universidad del Rosario y Fundación CardiInfantil.

Tipo de investigación: Cohorte histórica de pacientes tratados con quimioembolización transarterial hepática con microesferas cargadas en la Fundación CardiInfantil – Instituto de Cardiología.

Investigador principal: Diego Alejandro Piñeros Nieto y July Patricia Lara Cárdenas.

Investigadores asociados: Juan Manuel Pérez Hidalgo, Karen Julieth Moreno Medina

Asesor clínico o temático: Juan Manuel Pérez Hidalgo.

Asesor metodológico: Ana María Pedraza Flechas.

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Agradecimientos

## Contenido

<b>1. Introducción</b> .....	8
1.1. <i>Planteamiento del problema</i> .....	8
1.2. <i>Justificación</i> .....	12
<b>2. Marco Teórico</b> .....	14
<b>3. Pregunta de investigación</b> .....	31
<b>4. Objetivos</b> .....	31
4.1. <i>Objetivo general</i> .....	31
4.2. <i>Objetivos específicos</i> .....	31
<b>5. Metodología</b> .....	32
5.1. <i>Tipo y diseño de estudio</i> .....	32
5.2. <i>Población y muestra</i> .....	32
5.3. <i>Criterios de selección</i> .....	33
5.3.1. <i>Criterios de inclusión</i> .....	33
5.3.2. <i>Criterios de exclusión</i> .....	33
5.4. <i>Variables (tabla 8)</i> .....	33
5.6. <i>Proceso de recolección de la información</i> .....	41
<b>6. RESULTADOS</b> .....	42
<b>7. Discusión</b> .....	49
<b>8. Conclusión</b> .....	52
<b>9. Aspectos éticos</b> .....	53
<b>10. Administración del proyecto</b> .....	55
10.1. <i>Cronograma</i> .....	55
10.2. <i>Presupuesto</i> .....	56
<b>11. Referencias</b> .....	57
<b>12. Anexos</b> .....	59
12.1. <i>Anexo 1</i> .....	59
12.2. <i>Anexo 2</i> .....	60
12.3. <i>Anexo 3</i> .....	61
12.4. <i>Anexo 4</i> .....	62

## Resumen (250 palabras)

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la segunda causa de muerte relacionada con cáncer a nivel global, en Colombia se estima una incidencia de 2 casos por cada 100.000 habitantes; a nivel mundial los virus de la hepatitis B y C conforman los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de cirrosis y CHC, sin embargo, el alcohol es la primera causa en nuestro país. Sin tratamiento los pacientes con CHC tienen una sobrevida de 1 a 10% a 5 años, pero con las estrategias de prevención, diagnóstico temprano y tratamiento oportuno, la sobrevida de estos pacientes ha mejorado a más del 50%, dependiendo del estadio Child-Pugh. Dentro de las opciones de tratamiento (cirugía, tratamiento locoregional o terapia sistémica), la quimioembolización con microesferas cargadas ha demostrado múltiples beneficios como aumento de la sobrevida (cercana a 26 meses), del tiempo libre de progresión (76% a 6 meses), enfermedad estable del 95% y disminución del volumen tumoral, éste último evaluado en los estudios de imagen y relacionado con los niveles de alfafetoproteína sérica, sin embargo, cabe anotar que éste tipo de tratamiento no es inocuo y puede dar lugar a complicaciones graves en un 4.5 a 12%. Nuestro objetivo es estimar en una cohorte histórica la sobrevida de pacientes con CHC tratados con quimioembolización con microesferas cargadas en la Fundación Cardioinfantil desde el año 2010 a 2018, analizando diferentes variables, para obtener resultados en concordancia con la literatura, evaluar nuestra experiencia y contribuir a la generación de evidencia propia, como base para futuros estudios en éste campo.

Palabras claves: Carcinoma hepatocelular, Quimioembolización Terapéutica, Radiología intervencionista.

## Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the second cause of death related to cancer worldwide, in Colombia an incidence of 2 cases per 100,000 habitants is estimated; worldwide hepatitis B and C viruses are the most important risk factors for the development of cirrhosis and HCC, however, alcohol is the leading cause in our country. Without treatment, patients with HCC have a survival of 1 to 10% at 5 years, but with prevention strategies, early diagnosis and proper treatment, the survival of these patients has improved to more than 50%, depending of Child-Pugh stage. Among the treatment options (surgery, locoregional treatment or systemic therapy), chemoembolization with microsphere has shown multiple benefits such as increased survival (near to 26 months), progression-free time (76% to 6 months), stable disease in 95% and decreased tumor volume, the latter evaluated in imaging studies and related to serum alpha-fetoprotein levels, however, it should be noted that this type of treatment is not innocuous and can lead to serious complications in a 4.5 to 12 %. Our objective is to estimate in a historical cohort the survival of patients with HCC treated with chemoembolization with microsphere in the "Fundación Cardioinfantil" from 2010 to 2018, analyzing different variables, to obtain results in accordance with the literature, evaluate our experience and contribute to the generation of own evidence, as a basis for future studies in this field.

Key words: Hepatocellular carcinoma, Transcatheter embolization/chemoembolization, microsphere, interventional radiology.

## 1. Introducción

### 1.1. Planteamiento del problema

El carcinoma hepatocelular (CHC), es la segunda causa de muerte tumoral en el mundo (1) y la causa más común de malignidad hepática, con una incidencia pico entre los 30 y 50 años, los virus hepatotropos son la principal etiología implicada en el desarrollo de carcinoma hepatocelular a nivel mundial y corresponde a alrededor del 57% a 78% de todos los cánceres (1,2). En nuestro país se estima una incidencia de 2 casos por cada 100.000 habitantes y se considera el alcohol dentro de los factores de riesgo más importantes (3). El desarrollo del CHC está asociado a factores intrínsecos como mutaciones genéticas heredadas o adquiridas y factores extrínsecos como virus hepatotrópicos B, C y D, alcohol y tabaquismo; ambos factores se encuentran relacionados con el desarrollo de la entidad (2,4). La tasa de supervivencia del CHC a 5 años sin tratamiento es del 1 al 10%; sin embargo, debido a los nuevos tratamientos disponibles éstas tasas de supervivencia han mejorado, siendo ahora de más del 50% (5). El aumento de la supervivencia es la respuesta a varios factores como la prevención de la enfermedad, el diagnóstico temprano del tumor y el inicio oportuno del tratamiento; el más importante de ellos es la prevención, seguido de las estrategias de detección temprana en los pacientes con factores de riesgo para CHC, dentro de las cuales se destaca la realización de un estudio ecográfico semestral a todos los pacientes cirróticos y con escanografía o resonancia magnética, de manera individualizada, con realización de fases dinámicas para detectar características específicas de realce, lavado, tamaño y crecimiento de las observaciones focales, con el fin de establecer el diagnóstico y asimismo planear el tratamiento (6).

El CHC se desarrolla con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad hepática terminal, pero se han descrito casos en pacientes sin esta enfermedad. A nivel global los principales

factores de riesgo para la enfermedad hepática terminal son las infecciones por virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC), con un promedio de 57 a 78% de los pacientes con cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC) (7,8); sin embargo, existen otros factores de riesgo como abuso de alcohol, hígado graso, obstrucción biliar crónica, enfermedades autoinmunes, trastornos hereditarios del metabolismo, infecciones no virales, uso de drogas y toxinas ambientales (4,5). En Colombia se estima una incidencia de 2 casos por cada 100.000 habitantes, siendo el consumo de alcohol (37,4%) y la etiología viral (17,6%) los factores de riesgo más importantes en ésta enfermedad (3,7,8). Un estudio reciente en el cual se incluyó nuestra institución describe las tendencias con respecto a las etiologías de trasplante hepático para CHC en América Latina. En este estudio para América Latina la infección crónica por hepatitis C fue la principal causa de CHC en cada período considerado; la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD por sus siglas en inglés) aumentó del 1,8% al 12,8% considerándola la tercera causa de CHC tras la enfermedad hepática viral y alcohólica. Además, en este estudio dentro de la etiología de la enfermedad hepática para Colombia se consideró la enfermedad hepática alcohólica como la primera causa (24.6%) y el VHB como la tercera causa de CHC (18.5%) (3).

El diagnóstico de CHC se puede realizar mediante biopsia, la cual ha reportado casos de siembra tumoral con una incidencia de 2.7% en el trayecto de la aguja (9) o características imagenológicas identificables en tomografía computarizada y resonancia magnética, siendo esta última el método de diagnóstico de preferencia con un valor predictivo positivo de 96.5%, desplazando al diagnóstico invasivo cuando cumple unas características imagenológicas típicas. La “American Association for the Study of Liver Diseases” (AASLD)(10), la “United Network for Organ Sharing” y “Organ Procurement and Transplantation Network” (UNOS-OPTN) (11), han proporcionado parámetros para el diagnóstico de CHC que se basan en características como, realce en la fase arterial y lavado en fase venosa con una sensibilidad del 60 % y una especificidad del 96 al 100%, la apariencia en “cápsula”, el tamaño de la lesión y el patrón de crecimiento (5,6,12). Debido

a esto fue desarrollado por radiólogos del colegio americano de radiología y lanzado en el 2011, el sistema de datos e informes de imágenes hepáticas (Liver Imaging Reporting and Data System, LI RADS) (13) con el fin de estadificar y clasificar de una forma más homogénea al CHC (5,14).

Existen diferentes líneas de tratamiento que pueden aumentar la expectativa de vida de los pacientes con CHC; entre ellas se encuentran: la resección quirúrgica, el trasplante hepático, la ablación por radiofrecuencia, la embolización (quimioembolización con microesferas cargadas y embolización blanda), el inhibidor multiquinasa Sorafenib, y ahora en los EE.UU. están en curso ensayos aleatorizados de fase III de nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab y tislelizumab como monoterapia o terapia combinada, tras el fracaso de la terapia con sorafenib (15) (16,17). El tratamiento se divide en métodos curativos y paliativos, y se aplicarán según las características del tumor, el estado del paciente, la reserva funcional del hígado, entre otros. El trasplante hepático ortotópico y la resección se consideran curativos con tasas de supervivencia a 5 años de 50% a 70%; sin embargo, un número importante de pacientes no cumplen con los criterios de selección (9). Para los pacientes que no cumplen éstos criterios se ofrecen terapias locoregionales (embolización y ablación), y para quienes no son candidatos a éstas terapias se han utilizado estrategias sistémicas como el Sorafenib, que aunque no son curativos, han demostrado mejorar las tasas de supervivencia (1,17,18) (19) (20).

El único tratamiento que ha mostrado beneficio en términos de supervivencia en pacientes con CHC intermedio (estadio B de la clasificación BCLC) es la quimioembolización transarterial, TACE por sus siglas en inglés. Este tratamiento está basado en la vascularización predominantemente arterial del CHC. Consiste en la cateterización selectiva de la arteria hepática, y supraselectiva de arterias nutricias tumorales, y en la inyección de un agente quimioterápico juntamente con la oclusión del flujo arterial mediante una sustancia embolizante (21); por lo tanto, la embolización induce necrosis isquémica

selectiva de las neoplasias hepáticas preservando el tejido hepático normal (16,22). La quimioterapia puede administrarse emulsionada en lipiodol (TACEc, quimioembolización convencional, por sus siglas en inglés) o incorporada a las partículas de embolización, (DEB-TACE: drug-eluting bead trans-arterial chemoembolization, por sus siglas en inglés) (21,23). La embolización hepática consiste en la oclusión de las arterias nutricias de la tumoración hepática. Las partículas de embolización utilizadas habitualmente son partículas de PVA, partículas de gelfoam o partículas acrílicas impregnadas de gelatina, éstas últimas son las utilizadas para la incorporación del agente quimioterapéutico. (21)

El tratamiento con quimioembolización con partículas cargadas (DEB-TACE) está indicado para pacientes en estadio BCLC B o intermedio con función hepática preservada y con una tasa de supervivencia cercana a 26 meses. Algunos autores consideran esta como un método de tratamiento preferente, ya que el uso de Doxorubicina puede tener un efecto citotóxico mayor y potenciar el efecto del etanol; además, recientemente se ha demostrado poca efectividad del tratamiento con TACEc, dando un paso libre a la DEB-TACE como tratamiento de elección para este grupo de pacientes (7,16,18).

Una vez identificado el CHC como un problema prevalente, con una sobrevida que puede mejorar con el tratamiento, siendo la DEB-TACE parte importante de éste, nuestro propósito es establecer la sobrevida a 1, 3 y 5 años de los pacientes tratados con éste método de terapia locoregional en la Fundación CardiInfantil Bogotá DC, Colombia, un centro de Latinoamérica de cuarto nivel con experiencia amplia en pacientes con patología hepática y cuyo número va en aumento, entre los años 2010 y 2018; éste objetivo será alcanzado mediante el análisis de los datos demográficos, información clínica del estado pre y post quimioembolización (eventos adversos post quimioembolización según criterios “Common Terminology Criteria for Adverse Events” CTCAE, por sus siglas en inglés), así como del seguimiento a largo plazo y el análisis de los estudios de imagen clasificándolos según los criterios de respuesta tumoral mRECIST y LI RADS (24,25). Éste trabajo con el fin de evaluar nuestra experiencia y compararla con la literatura de referencia, además de

contribuir a la generación de evidencia propia, como base para futuros estudios en éste campo.

## 1.2. Justificación

La DEB-TACE por si misma ha demostrado mejorar la tasa de sobrevida en los pacientes con estadios intermedios de CHC, es un tratamiento factible, seguro y bien tolerado en estos pacientes; además, ha demostrado ser importante para el manejo clínico con el objetivo de disminuir el volumen tumoral (1,5,26). La embolización transarterial en general produce un efecto embólico vascular y citotóxico, causando necrosis tumoral. La quimioembolización con partículas cargadas en diferentes estudios; así como, en el estudio MIRACLE I (Doxorubicina) ha demostrado un buen control del tumor y menos efectos adversos en los pacientes con CHC tratados (27). Se sabe que el CHC es más susceptible al efecto citotóxico del cisplatino en presencia de isquemia tisular y la isquemia tisular potencia la difusión de etanol en las células del tejido (1,5,28). La respuesta al tratamiento se clasifica mediante los criterios mRECIST a través de tomografía computarizada o de resonancia magnética; clasificando la respuesta al tratamiento en completa, parcial, progresiva y estable; además, se han desarrollado otros criterios como LI RADS los cuales clasifican las lesiones tratadas (LR-TR) en no evaluable, no viable, viable y equivoca (5,22). Actualmente la DEB-TACE ha demostrado ser una técnica de elección para el tratamiento de CHC, con buenos resultados; sin embargo, el grueso de la información es norteamericana y europea; por lo cual queremos compartir nuestra experiencia como centro de cuarto nivel y centro especialista en manejo de pacientes con carcinoma hepatocelular y cirrosis hepática.

Una vez identificado el CHC como un problema prevalente, con una sobrevida que puede mejorar con tratamiento, siendo la DEB-TACE parte importante de éste y en lo que tenemos alguna experiencia en la Fundación Cardioinfantil, nos planteamos el interrogante ¿Cuál es la sobrevida a 1, 3 y 5 años de los pacientes con carcinoma hepatocelular tratados con quimioembolización en la Fundación CardioInfantil en los años 2010 a 2018?, pregunta que

planeamos resolver mediante el análisis de las historias de los pacientes y sus estudios de seguimiento, teniendo en cuenta varios factores asociados a la enfermedad, como presencia o no de cirrosis y su estadio Child-Pugh en el momento de la terapia locoregional; al tratamiento, como efectos adversos en el postoperatorio temprano según criterios CTCAE; a la evolución a largo plazo, según criterios LI RADS y mRECIST; y al desenlace, como es el tiempo hasta el deceso o trasplante del paciente (5,22,29,30).

## 2. Marco Teórico

### 2.1. Generalidades

En el macro ambiente tumoral los hepatocitos desarrollan transformaciones malignas a través de mecanismos que previenen la destrucción del tumor, evaden la apoptosis, promueven la proliferación y neo vascularización. La cirrosis induce cambios carcinogénicos encontrados en el 90% de los pacientes, el otro 10% es atribuido a mecanismos no cirróticos responsables de la enfermedad maligna. En la cirrosis el CHC se origina a partir de los cambios primarios de fibrosis y los nódulos de regeneración hepática, que debido a éstas transformaciones malignas sufren una evolución a nódulos displásicos, irrigados predominantemente por flujo portal y posteriormente a CHC, irrigado predominantemente por flujo arterial (31,32). El riesgo anual para desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC) en estos pacientes es del 2 al 8 % (2). A nivel global las infecciones por virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC) conforman factores de riesgo importantes en la enfermedad hepática en etapa terminal; con un promedio de 57 a 78 % de los pacientes con cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC) (7,8) Sin embargo, existen otros factores predisponentes como VHB sin cirrosis y causas no virales como abuso de alcohol, hígado graso, obstrucción biliar crónica, enfermedades autoinmunes, trastornos hereditarios del metabolismo, infecciones no virales, uso de drogas y toxinas ambientales (4,5). En Colombia se estima una incidencia de 2 casos por cada 100.000 habitantes, siendo el consumo de alcohol (37,4%) y la etiología viral (17,6%) los factores de riesgo más importantes en esta enfermedad; según la organización mundial de la salud (OMS), Colombia tiene una endemidad moderada para el VHB (7,8).

La incidencia del CHC aumenta en todo el mundo, es el tumor hepático primario más común y la segunda causa de muerte relacionada con cáncer a nivel global y usualmente es diagnosticada en estadios avanzados (1,22). El CHC que se desarrolla en pacientes sintomáticos se asocia con tasas de supervivencia a 5 años del 1 al 10 %; sin embargo, con

algunas estrategias de tratamiento la tasa de supervivencia mejora enormemente a 5 años a más del 50% (4,5). Existen diferentes líneas de tratamiento que pueden aumentar la expectativa de vida de los pacientes con CHC; el tratamiento se divide en métodos curativos y paliativos, y se aplicarán según las características del tumor, el estado del paciente, la reserva funcional del hígado, entre otros. El trasplante hepático ortotópico y la resección se consideran curativos con tasas de supervivencia a 5 años de 50% a 70%; sin embargo, un número importante de pacientes no cumplen con los criterios de selección (9). Para los pacientes que no cumplen éstos criterios se ofrecen terapias locoregionales (embolización y ablación), y para quienes no son candidatos a éstas se ofrecen las terapias locoregionales, como la ablación por radiofrecuencia o microondas, la embolización (TACEc y DEB-TACE), y para quienes no son candidatos a éstas últimas, el inhibidor multiquinasa Sorafenib, y ahora en los EE.UU. están en curso ensayos aleatorizados de fase III de nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab y tislelizumab como monoterapia o terapia combinada, tras el fracaso de la terapia con sorafenib (15) (16,17), que aunque no son curativos, han demostrado mejorar las tasas de supervivencia (1,17,18) (19) (20).

El estudio inicial de CHC se basa en la búsqueda semestral de nódulos en pacientes con alto riesgo y se considera necesario un estudio dinámico en aquellos pacientes que se identifiquen nódulos mayores de 10 mm (6) (21). El diagnóstico de CHC se realiza mediante biopsia o características imagenológicas identificables en tomografía computarizada y resonancia magnética, siendo esta última el método de diagnóstico de preferencia desplazando al diagnóstico invasivo cuando cumple unas características imagenológicas típicas; actualmente los criterios de diagnósticos característicos de CHC han sido validados en estudios de resonancia magnética con gadolinio, el ácido gadoxético (contraste hepatoespecífico) de excreción a través del sistema hepatobiliar, describe el comportamiento del CHC como una lesión hipointensa en la secuencia obtenida a los 20 minutos y se ha considerado un criterio auxiliar (6,31). La "American Association for the

Study of Liver Diseases” (AASLD), la “United Network for Organ Sharing” y “Organ Procurement and Transplantation Network” (UNOS-OPTN), han proporcionado parámetros para el diagnóstico de CHC que se basan en características como, realce en la fase arterial, lavado en la fase portal o tardía y la apariencia en “cápsula” por persistencia de realce periférico, el tamaño de la lesión y el patrón de crecimiento (5,31,33). Debido a esto fue desarrollado por radiólogos del Colegio Americano de Radiología y lanzado en el 2011, el sistema de datos e informes de imágenes hepáticas (Liver Imaging Reporting and Data System, LI RADS) (<https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/LI-RADS>) (13).

## *2.2. Clasificación*

El CHC en paciente con cirrosis hepática se estadifica según “Barcelona Clinic Live Cancer” (BCLC) y Child-Pugh (29,34). En los últimos años la clasificación (BCLC) es ampliamente utilizada para el manejo de los pacientes y tiene en cuenta tres factores que han demostrado ser predictores independientes de supervivencia la extensión del tumor radiológico, la función hepática y el estado del paciente (31). Esta tiene en cuenta variables como:

- Estado de rendimiento del ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) la cual es una escala utilizada para evaluar la progresión de la enfermedad del paciente y cómo esta afecta la vida diaria, ver tabla 1 (31,35).
- Puntaje Child-Pugh la cual mide la gravedad de la enfermedad hepática crónica. Los puntajes se suman y clasifican como; A 5 – 6 puntos, B 7 – 9 puntos y C 10 – 15 puntos, ver tabla 2 (31,36).
- Extensión del tumor radiológico
  - Tamaño del tumor
  - Tumores múltiples
  - Invasión vascular

- Diseminación ganglionar y metástasis extra hepáticas

Tabla 1. Estado de rendimiento del ECOG	
Grado 0	Completamente activo.
Grado 1	Restricción en actividad física extenuante, capaz de realizar trabajo de naturaleza ligera o sedentaria
Grado 2	Capaz de autocuidado, pero no puede llevar a cabo ninguna actividad laboral.
Grado 3	Capaz de autocuidado limitado, confinado a cama o silla.
Grado 4	Completamente discapacitado
Grado 5	Muerto.

Modificado de: Oken MM, Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group.

Tabla 2. Puntaje Child-Pugh
<p>Bilirrubina total, <math>\mu\text{mol} / \text{l}</math> (mg / dl)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;34 (&lt;2): 1 punto</li> <li>• 34-50 (2 a 3): 2 puntos</li> <li>• &gt; 50 (&gt;3): 3 puntos</li> </ul> <p>Si el paciente tiene cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante, la bilirrubina se clasificará como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;68: 1 punto</li> <li>• 68-170: 2 puntos</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 170: 3 puntos</li> </ul>
<p>Albúmina sérica, g / l (g/dl)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 35 (&gt;3.5): 1 punto</li> <li>• 28-35 (2.8 a 3.5): 2 puntos</li> <li>• &lt;28 (&lt;2.8): 3 puntos</li> </ul>
<p>INR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;1.7: 1 punto</li> <li>• 1.7-2.3: 2 puntos</li> <li>• &gt; 2.3: 3 puntos</li> </ul>
<p>Presencia de ascitis</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ninguno: 1 punto</li> <li>• Leve: 2 puntos</li> <li>• Moderado a severo: 3 puntos</li> </ul>
<p>Presencia de encefalopatía hepática</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ninguno: 1 punto</li> <li>• Grados I-II (o suprimido con medicamentos): 2 puntos</li> <li>• Grados III-IV (o refractario): 3 puntos</li> </ul>
<p>Sumatoria total y clasificación:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A: 5 – 6 puntos</li> <li>• B: 7 – 9 puntos</li> <li>• C: 10 – 15 puntos</li> </ul>

Modificado de: Sarasin F, Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis.

La estadificación BCLC clasifica a los pacientes en cuatro categorías, ver tabla 3 (31,37):

Tabla 3. Estadificación BCLC

Etapa 0 (etapa muy temprana)

- Tumores tempranos asintomáticos
  - PS 0
  - Child-Pugh A
  - Lesión solitaria que mide menos de 2 cm de diámetro
- Manejo
  - Resección
  - Si hay hipertensión portal / hiperbilirrubinemia, se recomienda el trasplante
    - Si otras comorbilidades clínicas, se recomienda la ablación por radiofrecuencia

Etapa A (etapa temprana)

- Tumores tempranos asintomáticos
  - PS 0-2
  - Child-Pugh A a C
  - Lesión solitaria > 2 cm o enfermedad multifocal temprana caracterizada por hasta 3 lesiones que miden menos de 3 cm
- Manejo
  - Generalmente, la resección es viable para lesiones únicas
  - Si múltiples lesiones, se recomienda un trasplante
  - Si hay otras comorbilidades clínicas, entonces se recomienda la ablación por radiofrecuencia

Etapa B (etapa intermedia)

- Enfermedad multifocal asintomática
  - PS 0
  - Child-Pugh A a C

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Enfermedad multifocal: más de una lesión con al menos una &gt; 3 cm, o más de 3 lesiones independientemente de su tamaño.</li> <li>• El tratamiento generalmente se recomienda con quimioembolización arterial transcatéter (TACE)</li> </ul>
<p>Etapa C (etapa avanzada)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumores sintomáticos y enfermedad invasiva y / o metastásica <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PS 1-2</li> <li>○ Child-Pugh A a C</li> <li>○ Invasión vascular y / o enfermedad ganglionar y / o enfermedad metastásica</li> </ul> </li> <li>• El manejo generalmente es paliativo: Sorafenib, agentes de ensayo de fase II u otros tratamientos paliativos.</li> </ul>
<p>Etapa D (enfermedad en etapa terminal)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Etapa terminal <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PS&gt; 2</li> <li>○ Child-Pugh C</li> <li>○ No es una etapa radiológica, solo clínica</li> </ul> </li> <li>• Tratamiento sintomático solamente</li> </ul>

Modificado de: Bruix J Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the barcelona-2000 EASL conference.

### 2.3. Tratamiento.

El tratamiento se divide en curativos y paliativos y se basan según las características del tumor, el estado del paciente, la reserva funcional del hígado, entre otros, ver figura 1. El trasplante hepático ortotópico y la resección se consideran curativos; sin embargo, un número importante de pacientes no cumplen con los criterios de selección. El Sorafenib un fármaco citostático ha demostrado un beneficio de supervivencia para HCC avanzado y las

terapias locoregionales (embolización y radiofrecuencia) han demostrado mejorar las tasas de supervivencia (16,17,38). Éstas últimas se consideran estándar para un gran grupo de pacientes que no son candidatos a resección o ablación (10). La ablación local está indicada en pacientes con estadios tempranos BCLC 0 y A y con una tasa de supervivencia de 60 meses o más. El tratamiento con quimioembolización con partículas cargadas está indicada para pacientes en estadio BCLC B o intermedio con función hepática preservada, con una tasa de supervivencia cercana a 26 meses, no candidatos para hepatectomía o ablación por radiofrecuencia y se encuentra contraindicado en cirrosis hepática descompensada, encefalopatía, Trombosis de la vena porta principal, obstrucción biliar, hiperbilirrubinemia ( $>3$  mg/dl), AST  $> 100$ , insuficiencia cardíaca o renal, ascitis, sangrado reciente de várices esofágicas y trombocitopenia significativa (17,28,39). Incluso algunos autores consideran la quimioembolización como una terapia insuficiente para algunos pacientes; entre ellos, pacientes con gran volumen tumoral, diseminación multinodular o función hepática alterada, en los que se sugiere estudiar la probabilidad de tratamiento con las demás terapias y los pacientes con necrosis incompleta o recidiva temprana por CHC de gran tamaño, en quienes se indica manejo individual teniendo en cuenta los tratamientos sistémicos disponibles. Dentro de este grupo de pacientes también se deben considerar los pacientes con criterio “downstaging”, que son aquellos pacientes que se encuentran fuera de los criterios de Milán (una lesión  $>5$  cm y  $\leq 8$  cm; 2 – 3 lesiones, al menos una  $>3$  cm pero  $\leq 5$  cm + diámetro total del tumor de 8 cm o 4 – 5 lesiones, todas  $\leq 3$  cm + diámetro total del tumor de 8 cm), que posterior a tratamiento llegan a cumplir criterios para tratamiento con intención curativa, es decir, trasplante hepático, lo cual ha demostrado una supervivencia post-trasplante de 96.2% al año y 92.1% a los 4 años (39). En éste trabajo nos enfocaremos en la DEB-TACE por ser el propósito de nuestro estudio.

Figura 1 Estratificación y tratamiento BCLC (29,34)

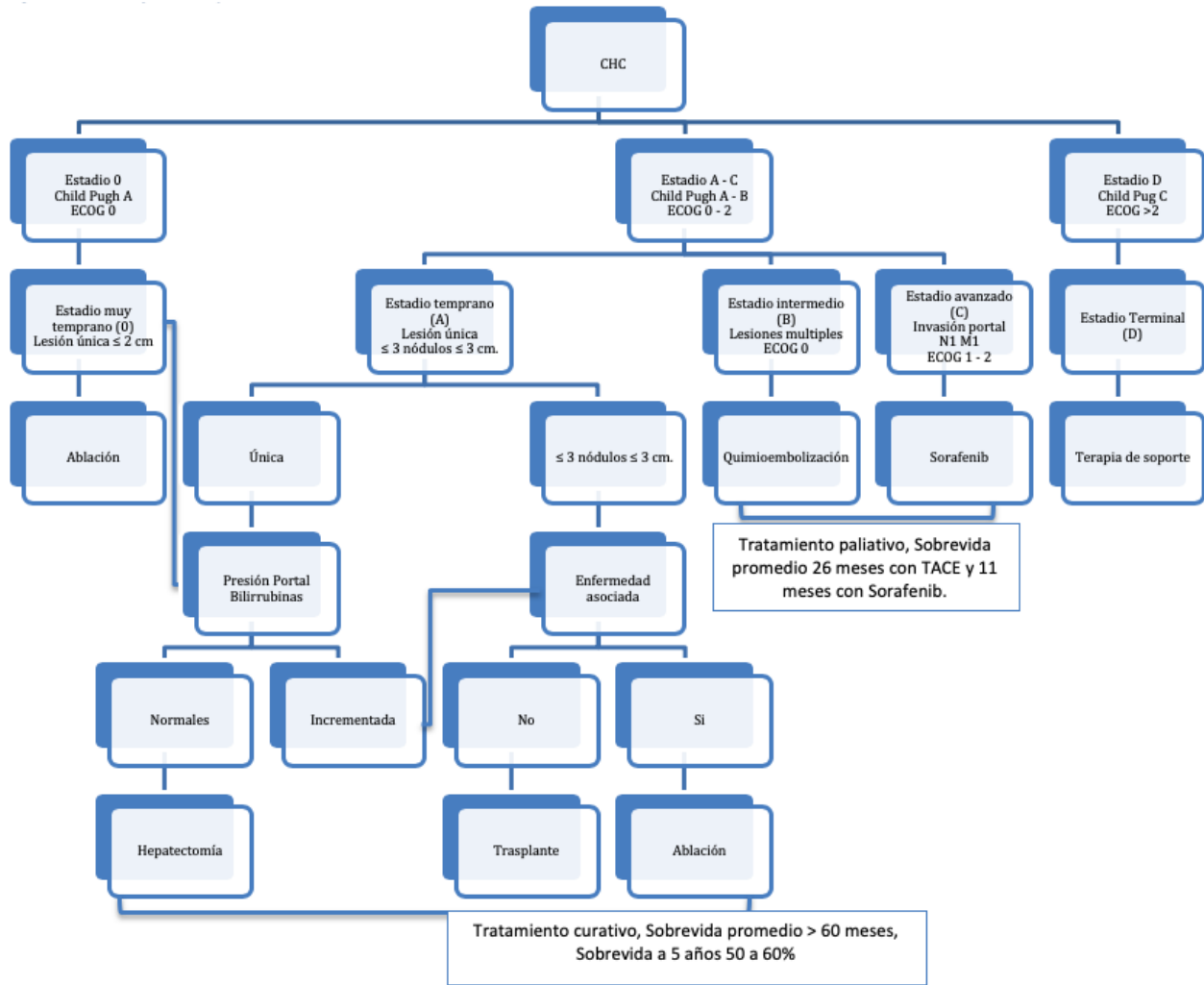


Figura 1: Modificada de Llovet J. Hepatocellular carcinoma.

El principio de tratamiento a través de embolización hepática se basa en el flujo hepático normal, el cual es a través de la vena porta (75 – 80 %) y la arteria hepática la cual aporta aproximadamente el 20 al 25%; sin embargo, el CHC y otras neoplasias malignas reciben un flujo sanguíneo de la arteria hepática de aproximadamente el 95%. Este tratamiento está basado en la vascularización predominantemente arterial del CHC. Consiste en la cateterización selectiva de la arteria hepática, y supraselectiva de arterias nutricias tumorales, y en la inyección de un agente quimioterápico juntamente con la oclusión del flujo arterial mediante una sustancia embolizante (21); por lo tanto, la embolización induce

necrosis isquémica selectiva de las neoplasias hepáticas preservando el tejido hepático normal (16,22). La quimioterapia puede administrarse emulsionada en lipiodol (TACEc, quimioembolización convencional, por sus siglas en inglés) o incorporada a las partículas de embolización, (DEB-TACE: drug-eluting bead trans-arterial chemoembolization, por sus siglas en inglés) (21,23). La embolización hepática consiste en la oclusión de las arterias nutricias de la tumoración hepática. Las partículas de embolización utilizadas habitualmente son partículas de PVA, partículas de gelfoam o partículas acrílicas impregnadas de gelatina, éstas últimas son las utilizadas para la incorporación del agente quimioterapéutico. (21)

La embolización por si misma ha demostrado mejorar la tasa de supervivencia en los pacientes con estadios intermedios de CHC, es un tratamiento factible, seguro y bien tolerado en pacientes con CHC, con una supervivencia media de 28,7 meses para quimioembolización y 17.9 meses para aquellos que reciben tratamiento conservador (1,16,40). La terapia locoregional utilizada era la embolización transarterial convencional o blanda, que produce un efecto embólico vascular y un efecto citotóxico químico, causando necrosis tumoral, con una buena efectividad para alcanzar arteriolas, espacios sinusoidales hepáticos y vénulas del hígado y CHC (1,32). La quimioembolización se basa en la lesión celular causada por el etanol y un efecto adicional citotóxico por doxorubicina o cisplatino anhidro y consiste en administrar micro esferas con un tamaño que oscila entre 100 y 300 micras cargadas con un agente citotóxico – quimioterapéutico- (Doxorubicina, Cisplatino, Irinotecam, entre otros), en algunos protocolos en los casos que no se logra estasis de la lesión se utiliza adicionalmente micro esferas no cargadas (embolización), de 100 a 300 micras hasta lograrla (1,17,28,38). Se sabe que el CHC es más susceptible al efecto citotóxico del cisplatino en presencia de isquemia tisular y la isquemia tisular potencia la difusión de etanol en las células del tejido. La progresión extratumoral intrahepática hace parte de un nuevo desarrollo tumoral y no es un indicador de efectividad del tratamiento de lesiones objetivo, la eficacia global esta representada por el tiempo hasta la progresión y la supervivencia libre de progresión, que son definidos como el tiempo desde el diagnóstico

de respuesta completa hasta el avance de la enfermedad en la lesión objetivo y el tiempo desde el diagnóstico de respuesta completa hasta la progresión de la lesión objetivo o la muerte del paciente, respectivamente (1,28,38).

Es de gran importancia tener en cuenta que existen variaciones no solo en la ramificación de la arteria hepática, sino en numerosas arterias colaterales que pueden dar el suministro total o parcial de sangre hacia el CHC y esto hace que la embolización sea técnicamente desafiante. Se conoce que entre el 17 al 27 % de las lesiones tipo CHC reciben un suministro extrahepático y se consideran dentro de los factores predisponentes para la formación de estos suministros, la intervención quirúrgica, la disección, la estenosis, el tamaño del tumor (> 5 cm), la localización del tumor (periféricos y en el área desnuda) y los procedimientos embólicos previos son los factores más importantes (19). Por lo tanto es recomendable que en la TC o RM previos al procedimiento de lesiones localizadas cerca al diafragma o ligamentos hepáticos o en el área desnuda del hígado (superficie posterior de los segmentos VII y VIII) se busque arterias nutricias extrahepáticas. Durante la arteriografía realizada en el procedimiento, un defecto periférico de la opacificación tumoral y un tamaño tumoral menor al visualizado en las imágenes son indicadores fuertes de circulación extrahepática (19).

#### *2.4. Evaluación del tratamiento*

Para la clasificación de la respuesta al tratamiento se ha utilizado ampliamente los criterios mRECIST en tomografía computarizada o por resonancia magnética contrastada; clasificando la respuesta al tratamiento en completa, parcial, progresión y estable, ver tabla 4 (29,33,41). Según estos criterios se ha definido como respuesta al tratamiento mRECIST con respuesta completa y parcial, mientras que la falla del tratamiento se define mRECIST con enfermedad estable o progresiva (39). Además, desde la introducción del LI RADS, esta se ha aplicado en la evaluación pre y postratamiento de lesiones focales hepáticas, clasificando las lesiones tratadas (LR-TR) en no evaluable, no viable, viable y equívoca, ver

tabla 5 (5) (13). Además, los cambios en los niveles de alfa-feto proteína también pueden tener un papel en la evaluación de la respuesta después de la terapia loco regional (18). Inicialmente existía una gran discusión sobre la superioridad de la DEB-TACE en comparación con la TACEc, presentando tasas de progresión, supervivencia y respuesta con diferencias no significativas (7,17,38); Sin embargo, es importante tener en cuenta que algunos autores consideran que la TACEc produce factores de crecimiento de angiogénesis y por tal motivo justifican el uso de agentes quimioterapéuticos con el fin de impedir crecimiento celular (22); además, la Doxorubicina puede mantener una concentración tisular alta durante semanas, características que inclinan hacia el uso de DEB-TACE (38). Recientemente se ha demostrado la pobre eficacia global del tratamiento con TACEc, lo cual lleva al uso preferente de la DEB-TACE en pacientes en estadio BCLC B o intermedio con función hepática preservada y con una tasa de supervivencia cercana a 26 meses (16). La tasa de respuesta del CHC al tratamiento con quimioembolización ha cambiado a través de los años demostrando en los últimos datos publicados tasas de respuesta muy altas, ver tabla 6.

Tabla 4. mRECIST	
Respuesta completa	La desaparición de cualquier potenciación intratumoral arterial en todas las lesiones diana.
Respuesta parcial	Al menos un 30% de disminución en la suma de los diámetros de las lesiones viables (realce en la fase arterial), tomando como referencia la suma de los diámetros de las lesiones diana.
Enfermedad progresiva	Aumento de al menos 20% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones viables, tomando como referencia el estudio que haya tenido el menor volumen tumoral durante el tratamiento.

Enfermedad estable	Cualquier caso que no califica para una respuesta parcial o una enfermedad progresiva.
--------------------	--

Modificado de: Lencioni R. Modified RECIST (mRECIST) Assessment for Hepatocellular Carcinoma

Tabla 5. LI RADS. Lesiones tratadas.	
LR-TR no evaluable	Cuando la lesión tratada no puede evaluarse de manera confiable debido a la degradación de la imagen o la omisión de las fases dinámicas necesarias. Esta categoría está separada de LR-NC (no categorizable), que se aplica a las lesiones no tratadas.
LR-TR no viable	Lesiones tratadas sin realce o los patrones de realce esperados específicos del tratamiento. Entre ellos un borde delgado de realce alrededor del tumor no viable tratado, que se observa ocasionalmente después de la embolización o ablación. Es importante señalar que la no viabilidad radiológica no indica una falta de viabilidad patológica, porque las imágenes no son sensibles para la detección de focos microscópicos o pequeños de tumor residual.
LR-TR Viable	Lesión tratada con tejido tumoral viable dentro o a lo largo de su margen. La característica que indica la viabilidad del tumor después del tratamiento es el realce del tejido nodular, similar a la masa o grueso irregular en o a lo largo del margen de la lesión tratada, con cualquiera de los siguientes: hiperealce en fase arterial, lavado y realce similar al pretratamiento.
LR-TR equívoca	Lesiones que son evaluables pero que tienen características de imagen que son equívocas para la presencia de un tumor viable. Esta categoría está reservada para observaciones que no se

	<p>incluyen claramente en la categoría LR-TR no viable o LR-TR viable. Con algunos tratamientos, por ejemplo, el realce postoperatorio temprano del tumor puede no diferenciar de manera fiable el tumor viable del no viable. Tanto el tumor necrótico incompleto como el tejido de granulación pueden mostrar un realce temprano leve que aumenta en las imágenes de fase tardía.</p>
--	---

Modificado de: Elsayes K. 2017 Version of LI-RADS for CT and MR Imaging: An Update.

Tabla 6. Respuesta tumoral del CHC a quimioembolización.	
Autor	Características del estudio
Richter, G. 2018	<p>25 pacientes con 41 tumores, HCC localmente no tratable con cirugía o ablación (enfermedad de mono o bilobar, ECOG 0–2, Child-Pugh &lt;11). 16, 52 y 32% con BCLC A, B y C, respectivamente. Child-Pugh A 64%, B 32% y C 4%. Tratados con Doxorubicina 150 mg. Respuesta y enfermedad estable 95%. Ausencia de progresión tumoral o muerte a 6 meses de 76%. Tasa de supervivencia al año 56% en general y 73% sin ascitis. mRECIST (21 pacientes) respuesta completa 48%, respuesta parcial 19%, enfermedad estable 29% y enfermedad progresiva 5%.</p>
Chun, S. 2018	<p>Total 22 pacientes; analisis a dos años con criterios propios. Con criterios RECIST no hubo respuesta completa, no hay analisis con criterios mRECIST. Respuesta completa, 45.5%; intervalo de confianza (IC) del 95%: P &lt; 0.0001. tasa de progresión general (intra, extrahepática y local), 100%. IC del 95%: P &lt; 0.001. Progresión local (intratumoral), 78,9% IC 95% P &lt;0.0001. Tasa de progresión. Respuesta completa a los 6 meses, 45.5%. Supervivencia libre de progresión de 10 meses. Conversión a hepatectomía, 13.6%, mediana de tiempo entre el tratamiento y la hepatectomía, 3 meses (rango entre 2 a 14 meses), la patología mostro</p>

	<p>tumor viable en los tres especímenes en 15%, 30% y 80%. Mediana de tiempo de progresión 8.8 meses.</p> <p>Análisis del grupo general (total de embolización 347) con Lipiodol + Doxorubicina 22.2% (24/108); DC Beads + Doxorubicina 26.9% (25/93)</p>
Brown, K. 2017	<p>Respuesta según criterios mRECIST del 54 % en el primer mes, 40 % a los 3 meses, 32 % a los 6 meses, 20 % a los 9 meses y 12 % al año. Tasa de progresión local al año de 8.9%.</p>
Llovet, J. 2016	<p>Mediana de sobrevida 16 a 45 meses en estadios tempranos (BCLC 0 – A), 15.6 a 26.3 meses en estadios intermedios (BCLC B) y 6.8 a 13.6 en estadios avanzados (BCLC C).</p>
Yang H, 2014	<p>Total de 66 pacientes con nódulo simple &lt; 3 cm. Respuesta completa general, 97%. Murieron 27.3 %. Probabilidad acumulada de sobrevida a 1, 3 y 5 años 96.9%, 82.9% y 74.2%, respectivamente. Reparición 84.4%. tasa de supervivencia a 5 años 80.7%.</p>
Lencioni R. 2013	<p>Respuesta parcial en el 15-55%, respuesta sostenida mayor de seis meses en el 28-35% y en los no respondedores, ningún beneficio se logra en la sobrevida.</p>
Meyer, T. 2013	<p>Respuesta completa 30.2%; respuesta parcial 37.2%; respuesta global 67.4%</p>
ScwarzRE 2010	<p>Sobrevida esperada a los tres años 26 a 29%</p>
Lewandowski, R. 2010	<p>Tasa de respuesta del 64%</p>
Llovet 2002	<p>N: 25. Respuesta parcial o completa: 16.</p>
GETCH 1995	<p>(N = 43): disminuyó &gt;50%: 16%, disminuyó 25-50%: 37%, enfermedad estable: 37%, aumentó ≥25%: 9%</p>

Para el seguimiento de los pacientes en estados pos-embolización se debe tener en cuenta el síndrome pos-embolización; el cual consiste en dolor en hipocondrio derecho, fiebre, náuseas y vómito. Así como las recomendaciones de seguimiento con TC o RM al mes después del tratamiento completo, o cada 3 meses durante el primer año y posteriormente a intervalos de 3 a 6 meses individualmente según los hallazgos y criterios de clasificación (5,38).

### 2.5. Clasificación de los eventos adversos.

La quimioembolización realizada a través de arterias periféricas de los miembros inferiores es un procedimiento seguro y exitoso con tasas de 84% a 96% (19), los eventos adversos graves (EAG) se evaluarán e informarán según lo definido por los Criterios de terminología común para eventos adversos 4.0 desarrollados por el “National Cancer Institute” (NCI) y denominados “Common Terminology Criteria for Adverse Events” (CTCAE), en el cual se propone una estadificación de cinco grados, ver tabla 7 (24,25).

Tabla 7. Clasificación de los eventos 4.0 CTCAE	
Grado 1.	Evento adverso leve
Grado 2.	Evento adverso moderado
Grado 3.	Evento adverso grave
Grado 4.	Evento adverso con riesgo de mortalidad o de discapacidad
Grado 5.	Muerte asociada con un evento adverso

Tomado de: National Cancer Institute, Bethesda, EE.UU. Common Terminology Criteria for Adverse Events V4.0 (CTCAE)

Existe un amplio espectro de eventos adversos secundarios al uso de quimioembolización transarterial, se ha descrito un riesgo entre el 4.5% al 12% de presentar complicaciones graves, síndrome post-embolización (60-84%), descompensación hepática reversible en el 13.6% al 20% e irreversible en el 2% a 4%, necrosis hepática post-embolización 4% (27), tromboembolismo pulmonar en 2%, mortalidad <1% en paciente sin enfermedad extrahepática y hasta el 6% en patología muy avanzada (27); entre otros, como elevación de las transaminasas o de la bilirrubina, pancreatitis 2%, trombosis venosa profunda 2%, colecistitis aguda 4%, consolidación pulmonar, derrame pleural, esofagitis, gastritis 4%, insuficiencia o infarto adrenal, eventos adversos más relacionados con embolización superselectiva de ramas nutricias extrahepáticas del CHC (17,19,27,38,40). En una serie de DEB-TACE con Doxorubicina se describió una tasa de 0% de eventos adversos grado 3, 4 y 5 según la clasificación CTCAE 4.0 y una tasa del 7.6% para eventos adversos grado 2; entre ellos, ascitis 1,5%, dolor abdominal 1,5%, náuseas 3 % y complicación con el acceso vascular 1.5%. (26)

### **3. Pregunta de investigación**

¿Cuál es la sobrevida a 1, 3 y 5 años de los pacientes con carcinoma hepatocelular tratados con quimioembolización con microesferas cargadas en la Fundación CardiInfantil en los años 2010 a 2018?

### **4. Objetivos**

#### *4.1. Objetivo general*

Estimar la sobrevida a 1, 3 y 5 años de los pacientes con carcinoma hepatocelular tratados con quimioembolización con microesferas cargadas en la Fundación CardiInfantil entre los años 2010 y 2018.

#### *4.2. Objetivos específicos*

1. Caracterizar en sus variables demográficas y clínicas, los pacientes con hepatocarcinoma, tratados con quimioembolización con microesferas cargadas en la Fundación CardiInfantil entre el año 2010 y el año 2018.
2. Identificar los eventos adversos más frecuentes presentados en pacientes con hepatocarcinoma, tratados con quimioembolización con microesferas cargadas según criterios CTCAE en la Fundación CardiInfantil entre el año 2010 y el año 2018.
3. Describir de acuerdo con los criterios mRECIST y LI RADS la respuesta y viabilidad del tumor en los pacientes con hepatocarcinoma tratados con quimioembolización con microesferas cargadas en la Fundación CardiInfantil entre el año 2010 y el año 2018.
4. Describir la sobrevida libre de progresión en los pacientes con hepatocarcinoma tratados con quimioembolización con microesferas cargadas en la Fundación CardiInfantil entre el año 2010 y el año 2018.

5. Describir el tiempo libre de progresión en los pacientes con hepatocarcinoma con y sin cirrosis, tratados con quimioembolización con microesferas cargadas bajo criterios mRECIST y criterios LI RADS en tomografía computarizada o resonancia magnética en la Fundación CardiolInfantil entre el año 2010 y el año 2018.
6. Comparar el comportamiento de los niveles de alfa feto proteína en pacientes con hepatocarcinoma, antes y después del tratamiento con quimioembolización con microesferas cargadas en la Fundación CardiolInfantil entre el año 2010 y el año 2018.

## **5. Metodología**

### *5.1. Tipo y diseño de estudio.*

Cohorte histórica de pacientes con carcinoma hepatocelular tratados con quimioembolización transarterial hepática con microesferas cargadas en la Fundación CardiolInfantil entre el año 2010 y el año 2018.

### *5.2. Población y muestra.*

La población de estudio son los pacientes mayores de 18 años, con hepatocarcinoma tratados con quimioembolización transarterial con partículas cargadas en la Fundación CardiolInfantil entre el año 2010 y el año 2018.

Teniendo en cuenta que este es un estudio descriptivo que busca conocer las características de la población atendida en la Fundación CardiolInfantil, no se realizó un cálculo en el tamaño de la muestra. Se pretende recolectar información de los pacientes tratados entre los años 2010 y 2018 de acuerdo a la estadística de los últimos años de la unidad.

### 5.3. Criterios de selección

#### 5.3.1. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de carcinoma hepatocelular confirmado a través de biopsia o con criterios radiológicos de referencia visualizados en tomografía computarizada o resonancia magnética contrastada, llevados a quimioembolización con microesferas cargadas en la Fundación CardioInfantil entre el año 2010 al año 2018.
- Pacientes a quien se realizó DEB-TACE en la Fundación CardioInfantil entre el año 2010 al año 2018, con DEB-TACE previa, a quienes en los controles se identificó lesiones LI RADS TR viable.

#### 5.3.2. Criterios de exclusión

- Pacientes menores de edad.
- Pacientes con extensión de la enfermedad (enfermedad metastásica) previa a la quimioembolización.
- Pacientes que fueron llevados a tratamiento concomitante con ablación por radiofrecuencia de la lesión objetivo.
- Pacientes con reacciones alérgicas severas al medio de contraste que no permitieron hacer controles.
- Pacientes con tratamiento locoregional con TACEc.
- Pacientes que no tengan estudios de seguimiento posterior al tratamiento locoregional con quimioembolización.

### 5.4. Variables (tabla 8)

Tabla 8. Variables.

VARIABLE	DEFINICIÓN	NATURALEZA	ESCALA	UNIDAD DE MEDIDA
Edad	Años cumplidos desde la fecha de nacimiento	Cuantitativa Discreta	Razón	Años
Sexo	Género femenino o masculino	Cualitativa ordinal	Dicotómica	Femenino o masculino
Estrato Socioeconómico	Estrato socioeconómico al cual pertenece	Cuantitativa Discreta	Razón	I, II, III, IV, V y VI
Tamaño de la lesión objetivo	Medida de la lesión en su eje mayor según criterios LI RADS y mRECIST	Cuantitativa Discreta	Intervalo	Tamaño en milímetros, en su eje mayor según indicaciones de medida LI RADS v 2017 y de eje largo en mRECIST.
Número de lesiones por paciente	Número de lesiones de hepatocarcinoma en un paciente	Cuantitativa Discreta	Intervalo	Cantidad 1, 2, 3 y así sucesivamente.
Clasificación LI RADS pre tratamiento	Según características típicas radiológicas una observación hepática se clasifica en LI RADS 1,2,3,4 o 5.	Cuantitativa discreta	Intervalo	LR-NC no categorizable, LR-1 Definitivamente benigno, LR-2 probablemente benigna, LR-3 probabilidad

				intermedia de malignidad, LR-4 probablemente CHC, LR-5 definitivamente CHC. LR-TIV tumor en vena. LRM lesión con criterios de malignidad sin características típicas de CHC.
Clasificación LI RADS post tratamiento	Según características típicas radiológicas una observación hepática tratada se clasifica en LI RADS TR viable, no viable, no evaluable y equívoca.	Cualitativa	Nominal	LR- no evaluable, LR-V Viable, LR-NV no viable, LR equívoca.
Localización de la lesión.	Localización de la lesión según segmentación de Couinaud.	Cuantitativa discreta	intervalo	I, II, III, IVa y b, V, VI, VII y VIII.
Criterios mRECIST en TC o RM control de las lesiones tratadas	mRECIST Clasifica en completa, parcial, progresiva y estable (Tabla 4)	Cualitativa	Nominal	completa, parcial, progresiva y estable

<p>Estadio Child Pugh</p>	<p>Mide la gravedad de la enfermedad hepática crónica. Los puntajes se suman y clasifican</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Ordinal</p>	<p>A 5 – 6 puntos B 7 – 9 puntos C 10 – 15 puntos.</p>
<p>“Barcelona Clinic Live Cancer” (BCLC)</p>	<p>Conjunto de criterios para guiar el manejo de pacientes con CHC</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Ordinal</p>	<p>Etapa 0 (etapa muy temprana) Etapa A (etapa temprana) Etapa B (etapa intermedia) Etapa C (etapa avanzada) Etapa D (enfermedad en etapa terminal)</p>
<p>eventos adversos del NCI 3.0</p>	<p>Definición de criterios adversos según el instituto nacional de cáncer, los cuales clasifican los eventos según sistemas.</p>	<p>Cuantitativa discreta</p>	<p>Intervalo</p>	<p>Grado 1: leve Grado 2: moderado Grado 3: grave Grado 4: evento adverso con riesgo de mortalidad o discapacidad</p>

				Grado 5: Muerte asociada con un evento adverso
Estancia hospitalaria después del tratamiento	Días de estancia desde su ingreso hasta su egreso hospitalario.	Cuantitativa discreta	Razón	Días, 1,2,3... así sucesivamente.
Tratamientos previos con DEB- TACE	Cuántos tratamientos ha recibido previamente	Cuantitativa discreta	Razón	Cantidad, 1,2,3... así sucesivamente.
Periodo entre los tratamientos	Cuánto ha sido el periodo de tiempo entre los tratamientos con DEB-TACE recibidos.	Cuantitativa discreta	Razón	meses, 1,2,3... así sucesivamente.
Tiempo con diagnóstico de hepatopatía terminal	Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de cirrosis hepática y el diagnóstico de CHC	Cuantitativa discreta	Razón	meses, 1,2,3... así sucesivamente.
Tiempo con diagnóstico de CHC	Tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el tratamiento del CHC	Cuantitativa discreta	Razón	meses, 1,2,3... así sucesivamente.
Tiempo libre de progresión	Tiempo desde la primera DEB-TACE hasta la progresión de la enfermedad en la lesión objetivo según criterios mRECIST.	Cuantitativa discreta	Razón	meses, 1,2,3... así sucesivamente.

Tiempo de Sobrevida hasta la muerte	Tiempo desde la primera DEB-TACE hasta la muerte del paciente.	Cuantitativa Continúa	Razón	meses, 1,2,3... así sucesivamente.
Tiempo de Sobrevida hasta el trasplante	Tiempo desde la primera DEB-TACE hasta el trasplante hepático.	Cuantitativa Continúa	Razón	meses, 1,2,3... así sucesivamente.
Variabilidad del tumor postratamiento o	Diferencia en milímetros (ascendente o descendente) entre el eje largo del tumor inicial y el tumor viable post tratamiento	Cuantitativa discreta	Razón	Milímetros 1,2,3 y así sucesivamente
Niveles de alfa feto proteína	Nivel de alfa feto proteína pre y pos tratamiento	Cuantitativa continua	Razón	Concentración en ng/ml.
Nombre de medicamento	Nombre del medicamento utilizado para la realización de DEB-TACE	Cualitativa	Nominal	Doxorubicina, Cisplatino, Mitomicina, Irinotecam.
Síndrome post-embolización	Pacientes que presentan síndrome post-embolización (dolor en hipocondrio derecho, náuseas, íleo, fatiga, fiebre y elevación transitoria de AST, ALT y bilirrubinas)	Cualitativa	Dicotómica	Si/ No.

Falla hepática	Pacientes que presentaron falla hepática hasta el 7° día postratamiento	Cualitativa	Dicotómica	Si/ No.
Absceso hepático.	Pacientes que presentaron absceso hepático hasta el 7° día postratamiento	Cualitativa	Dicotómica	Si/ No.
Colecistitis aguda	Pacientes que presentaron colecistitis aguda hasta el 7° día postratamiento	Cualitativa	Dicotómica	Si/ No.
Lesión de la vía biliar	Pacientes con lesión de la vía biliar; entre ellos, biliomas subcapsulares, estenosis focales del hepático común o del colédoco, hasta el 7° día pos tratamiento	Cualitativa	Dicotómica	Si/ No.
Toxicidad por quimioembolización	Pacientes que presentaron toxicidad secundaria al uso de agentes de quimioembolización (Cisplatino, Doxorubicina, Mitomicina, Irinotecam)	Cualitativa	Dicotómica	Si/ No.
Seguridad del tratamiento	Complicación peri operatoria grave en 30 días y complicaciones graves como muerte, insuficiencia hepática irreversible, deterioro de la función renal o	Cualitativa	Nominal	Falla ventilatoria, Muerte, Falla hepática, entre otras.

	sepsis hepatobiliar (ver tabla 6). Según CTCAE.			
--	---	--	--	--

### 5.5. Plan de análisis

Para establecer la sobrevida a 1, 3 y 5 años de los pacientes con carcinoma hepatocelular llevados a DEB-TACE entre los años 2010 y 2018 en la Fundación CardioInfantil Instituto de Cardiología, se obtendrán los datos necesarios comprendidos en el periodo desde la primera quimioembolización con microesferas cargadas (tiempo cero) hasta la muerte o el trasplante del paciente, adquiriendo los datos a partir de la Historia Clínica y el sistema RIS-PACS del servicio de radiología, construyendo una base de datos en Microsoft Excel® con los datos demográficos (edad, género), al igual que la información relevante en el contexto del paciente con CHC tratado con quimioembolización y teniendo en cuenta varios factores asociados a la enfermedad, como presencia o no de cirrosis y su estadio CHILD en el momento de la terapia locoregional; al tratamiento, como efectos adversos en el postoperatorio temprano según criterios CTCAE; a la evolución a largo plazo, teniendo en cuenta respuesta, viabilidad del tumor, sobrevida libre de progresión de los pacientes con y sin cirrosis, y el tiempo libre de progresión según criterios LI RADS y mRECIST.

Las variables categóricas se describirán según frecuencias y porcentajes, y las cuantitativas por medio de medianas y rangos intercuartílicos.

Se realizará un análisis de sobrevida con el estimador Kaplan-Meier para todos los pacientes llevados a quimioembolización con microesferas cargadas y se repetirá el análisis de acuerdo al tipo de severidad según puntaje Child-Pugh para los pacientes con presencia de cirrosis.

Adicionalmente se calculará la media de alfa feto proteína antes y después del procedimiento y se comparará mediante un TEST no paramétrico de medidas repetidas. Luego se hará un análisis descriptivo de todas las variables del estudio, indicando frecuencias absolutas (número de casos), frecuencias relativas (número de casos/total) y porcentajes (para las variables cualitativas).

#### *5.6. Proceso de recolección de la información*

El estudio se realizará en el servicio de radiología de la Fundación CardiInfantil Instituto de Cardiología localizado en Bogotá, Colombia. A partir de la Historia Clínica y el sistema RIS-PACS de nuestro servicio, se obtendrán todos los datos demográficos (edad, género), al igual que la información relevante en el contexto del paciente con CHC y los niveles de alfa feto proteína. Se obtendrán los datos de los pacientes con CHC llevados a quimioembolización con microesferas cargadas en las salas de hemodinamia de la Fundación CardiInfantil, por el servicio de Radiología Intervencionista (Dr. Juan Manuel Pérez Hidalgo, Dr. José Gabriel Caviedes, Dr. Mathieu Pierotty y Dr. Julián Francisco Forero Melo). Quienes han seguido nuestro protocolo y han realizado de la manera más selectiva posible la embolización de cada una de las lesiones blanco. La totalidad de la información obtenida se incluirá en una base de datos en Microsoft Excel® para su posterior análisis.

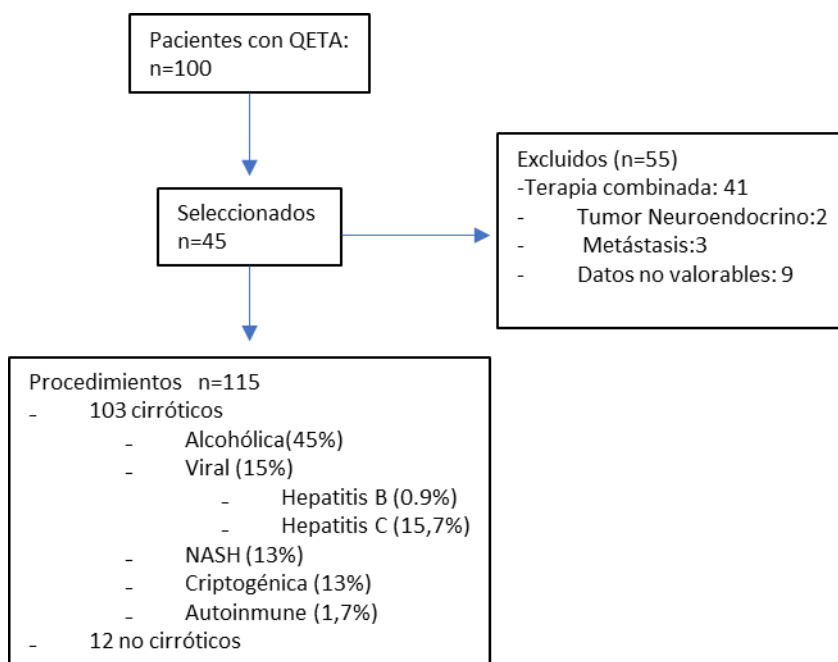
De ser necesario se consultará el reporte de laboratorios o imágenes adicionales para completar la información.

Para evaluar la sobrevida se revisará la historia clínica y los controles registrados en el sistema de la institución al año, tres y cinco años posterior a la realización del procedimiento o hasta el cierre de recolección de datos del estudio.

## 6. RESULTADOS

Se registraron todos los pacientes que recibieron manejo locoregional con DEB-TACE de lesiones focales hepáticas en la Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología entre los años 2010 y 2018. Un total de 100 pacientes fueron identificados en este periodo, de los cuales 45 cumplieron con los criterios de inclusión propuestos. Y en quienes se realizaron 115 procedimientos (103 en pacientes cirróticos y 12 en no cirróticos) como lo presenta la figura 1.

Figura 1. Flujo de la selección de la población de estudio



De las 103 lesiones en pacientes cirróticos, la mediana del tiempo de diagnóstico entre cirrosis y quimioembolización fue de 31.1 meses [Rango intercuartílico (RIC) 5-51] y la mediana del tiempo transcurrido entre el diagnóstico de cirrosis hepática y el diagnóstico de CHC de 7 meses (RIC 0-42)

De los 115 procedimientos, 85 se realizaron en hombres (73%), 31 en mujeres (27%), con edades entre los 28 y 88 años, mediana de 73 años (RIC 64-77); éstas lesiones se encontraban en pacientes de todos los estratos socioeconómicos, distribuidos así: el 46% en estrato socioeconómico bajo (estratos 1 y 2), el 41.7% medio (estratos 3 y 4) y el 12.1% alto (estratos 5 y 6), siendo más frecuente en estrato socioeconómico medio.

**Tabla 1. Variables demográficas de la población de pacientes llevados a quimioembolización.**

	<b>Procedimientos</b> (n=115)
<b>Sexo masculino</b> , n (%)	85 (73)
<b>Edad</b> , mediana (RIC)	73 (64-77)
<b>No. de lesiones</b> n(%)	1 (49.5)
<b>Estrato socioeconómico</b> n (%)	
1 - 2	5 (4.3) - 48 (41.7)
3 - 4	42 (36.5) - 6 (5.2)
5 - 6	12 (10.4) - 2 (1.7)
<b>Tamaño de la lesión</b> , mediana (RIC)	54.4 (30-73)
<b>Localización de la lesión</b> moda	Segmento 8
<b>LI RADS pre tratamiento</b> n (%)	
4	1 (0.9)
5	78 (67.8)
T viable	36 (31.3)
<b>CHILD PUGH</b> n (%)	
A	65 (56.5)
B	34 (29.6)
C	2 (1.7)
N/A	14 (12.2)
<b>BCLC</b>	
A	21 (18.3)
B	76 (66.1)
C	2 (1.7)
N/A	16 (13.9)
<b>Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de cirrosis hepática y de CHC</b> mediana (RIC)	26 (7-42)
<b>Tiempo de diagnóstico CHC y quimioembolización</b> mediana (RIC)	31 (5-51)

BCLC : Barcelona Clinic Live Cancer. N/A\* No aplica. RIC: Rangos intercuartílicos

CHC: Carcinoma hepatocelular

Se trataron lesiones entre los 7 y 180 mm en su eje mayor en el plano axial, con mediana de 54.4 mm (RIC 30-73), observamos que el segmento más frecuentemente comprometido

fue el 8 en el 38% de los casos, en cuanto al número de lesiones por paciente, en el 49.5% de los casos se trató una lesión única.

Antes de programar el procedimiento se evaluó cada paciente según la escala de estadificación de cirrosis (CHILD PUGH) y hepatocarcinoma (BCLC), obteniendo CHILD PUGH A en 65 pacientes (56.5%), B en 34 (29.6%) y C en 2 (1.7%). BCLC A en 21 pacientes (18.3%), B en 76 pacientes (66.1%) y C en los dos pacientes restantes (1.7%). Además, 12 lesiones se presentaron en hígado no cirrótico por lo cual no fueron analizadas según CHILD PUGH, dos más no tenían clasificación CHILD PUGH y cuatro no tenían clasificación BCLC.

Después de realizar el procedimiento, se realizó el primer control dentro del primer mes en el 43% de los casos y dentro del segundo mes en el 29% de éstos y más tardío en el 27%, siendo el período más largo de hasta 8 meses. El 56.7% de las lesiones no habían sido tratadas previamente y 43.5% de ellas habían recibido tratamiento con DEB-TACE previa. Las lesiones llevadas a tratamiento presentaban clasificación LI RADS 5 en 78 lesiones (67.8%), LI RADS 4 en 1 lesión (0.9%) y las que tenían manejo previo LI RADS TR viable en 36 lesiones (31.3%).

**Tabla 2. Variables post tratamiento.**

	Procedimientos (n=115)
<b>Estancia hospitalaria post procedimiento</b> mediana (RIC)	2 (2-4)
<b>Tiempo de sobrevida</b> promedio en días.	503
<b>Niveles de alfafetoproteína previo al tratamiento</b> mediana (RIC)	2481.7643 (7.7000-613.000)
<b>Niveles de alfafetoproteína posterior al tratamiento</b> mediana (RIC)	2408.1290 (5.3800-1600.7500)

Al analizar la respuesta a tratamiento con los criterios mRECIST se comportaron así: 6% presentaron respuesta completa, 12% progresión de la enfermedad, 24% respuesta parcial y 44% enfermedad estable, que se traduce a que aproximadamente un 74% de los procedimientos dieron como resultado enfermedad libre de progresión al primer control.

Por otro lado, el 6% de los pacientes tuvieron respuesta completa por criterios mRECIST con LI RADS TR no viable. El 72% fueron definidos en el primer control, el resto de los pacientes fueron llevados a controles posteriores, el segundo control, realizado en 32 pacientes varió entre 2 y 23 meses, siendo más frecuente a los 5 meses, encontrando LI RADS TR viable en 26 (81.25%) y LI RADS TR no viable en 6 de ellos (18.75%). El tercer control se realizó en 11 pacientes, 6 reportaron LI RADS TR viable (54.54%) y 5 reportaron LI RADS TR no viable (44.45%). Uno de los pacientes llegó hasta 6 controles, a los 18 meses, en el que se observó tumor viable (LI RADS TR Viable).

**Tabla 3. Respuesta al tratamiento según criterios mRECIST. Distribución según control y respuesta final.**

	Control 1 (n=115)	Control 2 (n=32)	Control 3 (n=9)	Control 4 (n=6)	Control 5 (n=6)	Control 6 (n=1)	Respuesta final al tto. (n= 115)
Realizado (promedio en meses)	1.6	6.4	10.8	16.3	20.1	24	24
Completa n(%)	7 (6.1)	6 (18.8)	2 (22.2)	4 (66.7)	4 (66.7)	--	9 (7.8)
Parcial	28 (24.3)	4 (12.5)	5 (55,6)	--	--	--	19 (16.5)
Estable	51 (44.4)	12 (37.5)	2 (22.2)	1 (16.7)	--	--	45 (39.2)
Progresión	14 (12.2)	8 (25)	--	1 (16.7)	2 (33.3)	1(100)	27 (23.5)
No mRECIST	15 (13.1)	2 (6,2)	--	--	--	--	15 (13)

En cuanto a la respuesta según criterios mRECIST encontramos que al primer control, a 15 (13.1%) pacientes no se realizó criterios mRECIST en el control imagenológico, 7 (6.08%) obtuvieron respuesta completa, 28 (24.34%) respuesta parcial, 51 (44.35%) respuesta estable y 14 (12.18%) progresión de la enfermedad, en el segundo control (32 controles) no se realizó evaluación según mRECIST a 2 pacientes (6.25%), 6 (18.75%) pacientes obtuvieron respuesta completa, 4 (12.5%) respuesta parcial, 12 (37.5%) respuesta estable y 8 (25%) progresión. En el tercer control encontramos 5 (55.56%) pacientes con respuesta parcial, 2 (22.22%) con respuesta estable y 2 (22.22%) con respuesta completa. En el cuarto control se encontraron 4 pacientes con respuesta completa, 1 paciente con respuesta estable y uno con progresión de la enfermedad, el quinto control se realizó a 6 pacientes de los cuales 4

(66.67%) consiguieron respuesta completa y 2 (33.33%) progresión de la enfermedad. Sólo a un paciente se le realizó un sexto control, quien presentó progresión de la enfermedad.

En general la mejor respuesta de las lesiones según criterios mRECIST en función del tiempo se comportó de la siguiente manera: respuesta completa en 10 lesiones (8.6%) con promedio a los 12 meses, respuesta parcial en 27 lesiones (23%) con promedio a los 2.4 meses, enfermedad estable en 49 lesiones (42%) con promedio a los 4.1 meses y progresión de la enfermedad en 14 pacientes con promedio a los 1.6 meses.

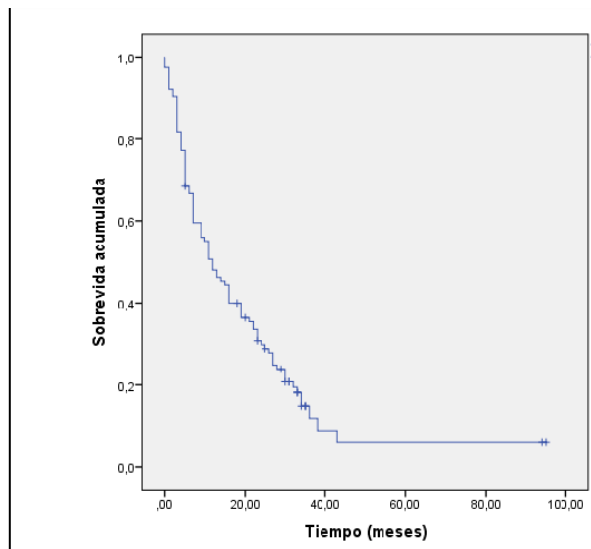
En el seguimiento a nuestros pacientes encontramos que el 11% (5/45) sobreviven en la actualidad; de los 40 pacientes fallecidos se observaron tiempos de sobrevida, con respecto a la primera DEB-TACE, que oscilan entre 0.6 y 95.9 meses, con un promedio de 16.7 meses; en la evaluación por procedimiento encontramos que hubo sobrevida menor o igual a seis meses en 37 procedimientos, entre 6 meses y 1 año en 20 quimioembolizaciones, entre 1 y 3 años en 53 procedimientos; entre 3 y 5 años en 3 procedimientos y mayor de 5 años en 2 procedimientos. Tres de estos pacientes fueron trasplantados (4.3%). Además pudimos identificar una diferencia estadísticamente significativa ( $p$  0,008) en la sobrevida de los pacientes que fueron llevados a trasplante versus los no trasplantados, sin embargo hay que tener en cuenta que en la población de estudio, el grupo trasplantado es la minoría y las características del grupo son diferentes, tema que podría utilizarse como objeto en estudios posteriores.

**Tabla 4. Tiempo de sobrevida en meses. Muestra el tiempo de supervivencia desde el tratamiento de la lesión hasta la fecha de muerte.**

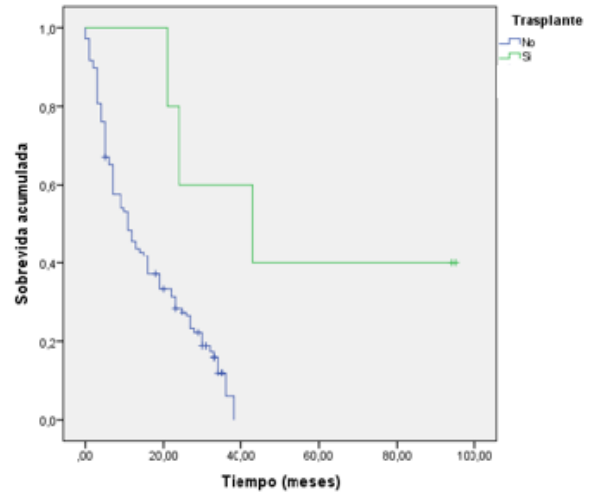
		<b>Tiempo de sobrevida</b> (n=115)
< 6 meses	n (%)	37 (32.2)
6 m -1 año		20 (17.4)
1 - 3 años		53 (46.1)
3 -5 años		3 (2.6)
> 5 años		2 (1.7)

**Figura 2. Tiempo de sobrevida acumulada en pacientes con hepatocarcinoma manejados con DEB-TACE.**

**a.**



**b.**



**Gráfica 2.** En la gráfica **a.** Observamos la sobrevida acumulada en los pacientes con hepatocarcinoma manejados con quimioembolización transarterial con micropartículas cargadas, en la que se muestra que la mediana del tiempo de sobrevida es 12m (IC95% 7.68 – 16.31). En la gráfica **b.** Sobrevida acumulada de pacientes no sometidos a trasplante (azul) y los sometidos a trasplante (verde), con media de 11 m (IC 95% 6.9 – 15.0) para los no trasplantados y media de 43 m (IC95% 2.2 – 83.8) para los pacientes trasplantados.

Dentro de las complicaciones registradas en estos pacientes, los eventos adversos se presentaron en 69 procedimientos, el más frecuente fue el deterioro de la cirrosis, en 18 (26.2%) de éstos, seguido por síndrome post quimioembolización en 17 (24.7%), el resto de las complicaciones presentadas, se muestran en la tabla 5.

**Tabla 5. Distribución de las complicaciones en la población de estudio.**

<b>Complicación n (%)</b>	<b>Procedimientos (n=69)</b>
Deterioro de cirrosis	18 (26.2)
Síndrome post quimioembolización	17 (24.7)
Síndrome hepatorenal	9 (13.1)
Neumonía	8 (11.6)
Falla hepática	6 (8.6)
Bacteriemia	5 (7.2)
Otras (Lesión vascular, embolización no deseada, absceso hepático)	6 (8.6)

## 7. Discusión

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la segunda causa de muerte relacionada con cáncer en el mundo y la primera de malignidad hepática, con una incidencia aproximada en nuestro país de 2 casos por 100.000 habitantes, sin tratamiento los pacientes con CHC tienen una supervivencia de 1 a 10% a 5 años, pero con diferentes estrategias éstas cifras se han logrado modificar. El aumento de la supervivencia es la respuesta a varios factores como la prevención de la enfermedad, el diagnóstico temprano del tumor y el inicio oportuno del tratamiento.

Las opciones de tratamiento existentes para los pacientes con CHC se dividen en dos líneas principales según el objetivo terapéutico, la primera con intención curativa, constituida por la resección quirúrgica y el trasplante hepático; y la segunda con intención paliativa, dentro de las que se encuentran la quimioterapia sistémica (Sorafenib, y los nuevos anticuerpos monoclonales como nivolumab, pembrolizumab) y el manejo locoregional con quimioembolización. La DEB-TACE es un tratamiento por el que se emboliza un agente antitumoral, consiguiendo un efecto embólico vascular y citotóxico tisular, causando finalmente necrosis tumoral. Nuestro estudio se realizó tomando en cuenta los procedimientos de DEB-TACE realizados en la Fundación Cardioinfantil entre los años 2010 y 2018 que cumplieron con los criterios de inclusión, obteniendo un total de 115 procedimientos en 45 pacientes; 103 en pacientes cirróticos, cuya etiología en nuestro estudio se distribuyó así: 45% de etiología alcohólica, 15% viral (0.9 VHB y 15.7% VHC), 13% NASH, 13% criptogénica y el 1.7% autoinmune, datos similares a lo publicado por Edison J en el 2013 y Cortes-mancera F en el 2011 (alcohólica 37.4% y viral 17.6%) y lo publicado por Piñero F en 2018, (12.8% NASH, 24.6% alcohólica y 18.5% viral). El estadio de nuestros pacientes según la escala Child-Pugh fue muy similar a lo reportado por Richter en 2018: A en 56.5% vs 64%, B en 29.6% vs 32% y C en 1.7% vs 4%, y tuvo algunas diferencias con los pacientes del estudio de la Dra. Brown, siendo éstos 22% Child A y 78% B y C.

En cuanto a la supervivencia nuestros resultados fueron comparables con los reportados en el estudio MIRACLE I (Richter, G y cols), siendo discretamente menor, con una diferencia de 4% (56% Vs. 51%); sin embargo, obtuvimos una mediana de supervivencia de 12 meses, comparable con los reportes de Meyer, T., 16m, e inferior a los publicados por Brown, K., 20m; consideramos que la diferencia con este último, puede radicar en las diferencias en los grupos de estudio, como estadio Child mencionado anteriormente, el tamaño de las lesiones, con mediana de 3,5 cm (RIC 0.8 - 16.9) Vs. 54.4 (30-73) en nuestros pacientes; por otro lado obtuvimos una mediana de tiempo de estancia hospitalaria menor de 2.0 días vs 3.5 días.

En comparación con lo reportado por Richter en 2018 la respuesta tumoral según criterios mRECIST presentó una menor respuesta completa 48% vs 8.6%, pero con mejor respuesta parcial y estable 19% vs 23% y 29% vs 42% respectivamente, con enfermedad progresiva un poco mayor 5% vs 12%, demostrando alguna respuesta al tratamiento (Respuesta completa + Respuesta parcial + Respuesta estable) en un total de 88% lo cual es menor a lo reportado por el mismo autor (96%), hallazgos que pueden ser explicados por el tiempo de seguimiento, menor de un año, mientras que la mayoría de nuestros pacientes fueron seguidos hasta por seis años . En el estudio de Brown, K., el principal objeto de estudio fue la respuesta de acuerdo con criterios RECIST 1.0 en el que reporta la progresión o muerte como no respuesta a tratamiento, siendo esta del 6% en el seguimiento en el primer año, cifras superadas por nuestros pacientes.

Se presentó un total de 69 eventos adversos secundarios a la quimioembolización, en cuanto al síndrome post-embolización, que se presentó en el 24%, resultados que son comparables con estudios como el MIRACLE I, con reportes del 13 a 46% y significativamente inferiores a otras publicaciones de la literatura (60 a 84%); confrontando otras complicaciones como deterioro de la cirrosis, encontramos que nuestra tasa de complicaciones es comparable con la mayoría de los estudios anteriores, anotando que en nuestros pacientes no se presentaron complicaciones como tromboembolismo pulmonar,

pancreatitis, trombosis venosa profunda o muerte secundaria al procedimiento menor a 30 días.

Cabe recordar que los pacientes incluidos en nuestro estudio tienen características diferentes a los de otras publicaciones, como el estadio Child y el tamaño de las lesiones tratadas; además, es imprescindible mencionar que algunos de nuestros pacientes presentaron tiempos prolongados entre los controles postratamiento, lo cual puede representar un impacto negativo en la respuesta, disminuyendo la oportunidad de continuar el manejo oportuno e incrementando los índices de progresión de la enfermedad y por último, desde el 2010, hasta la fecha se han unificado conceptos y se realiza una selección más exhaustiva de los pacientes que se benefician de tratamiento con DEB-TACE, sirviendo éste trabajo como base de comparación para nuevos estudios.

Por último, aunque las diferencias encontradas en la supervivencia de los pacientes sometidos a trasplante son confiables en nuestra cohorte de estudio, no fueron realizadas comparativamente con un grupo control, ya que no son objeto de este trabajo.

## **8. Conclusión**

Aunque nuestros resultados en la respuesta al tratamiento según criterios mRECIST son inferiores a lo reportado en la literatura, los reportes de tiempo de supervivencia general de nuestros pacientes son comparables a los registrados en otros estudios, demostrando además menor tiempo de estancia hospitalaria y menos complicaciones graves postratamiento.

En conclusión, consideramos que la quimioembolización transarterial con microesferas cargadas continúa siendo una alternativa de tratamiento razonable para los pacientes con hepatocarcinoma no susceptibles a manejo con intención curativa, y puede servir como puente para que nuevamente la curación sea una opción.

## 9. Aspectos éticos

El estudio se realizó dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008

Se tuvo en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”

La presente investigación es clasificada dentro de la categoría de sin riesgo. Ya que es un estudio retrospectivo en el que no se realizara ninguna intervención.

Se limitará el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud.

Será responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de la misma reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

Todos los integrantes del grupo de investigación estarán prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular.

Se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional.

El estudio se realizará con un manejo estadístico imparcial y responsable.

No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

Se solicitará la aprobación del comité de ética de la Fundación CardioInfantil para poder llevar a cabo este estudio.

## 10. Administración del proyecto

### 10.1. Cronograma

<b>Actividades</b>	<b>Periodo de desarrollo</b>	<b>observaciones</b>
<i>Recolección de artículos de información</i>	Junio, julio y agosto de 2018	Se reinicia a partir de la fecha por que el protocolo anteriormente propuesto se canceló “quimioembolización Vs embolización blanda, estudio prospectivo” por la nueva literatura médica que demuestra pobre eficiencia de la embolización blanda en el tratamiento de CHC.
<i>Elaboración del protocolo</i>	Septiembre, octubre y noviembre de 2018	
<i>Evaluación por tutores teórico y metodológico.</i>	Diciembre de 2018	
<i>Estudio por el comité técnico y de ética FCI</i>	Enero 2019	
<i>Recolección de datos.</i>	Febrero de 2019 a diciembre de 2019.	

<i>Análisis estadístico</i>	Enero a Abril de 2020	
<i>Construcción del artículo</i>	Mayo a Julio de 2020.	
<i>Publicación de los datos y aceptación del artículo por la revista seleccionada</i>	Julio de 2020.	

## 10.2. Presupuesto

Gastos de traslados fuera del horario de estudio y fines de semana para la construcción de la base de datos y la revisión de los estudios realizados, para el análisis con criterios mRECIST y LI RADS en dado caso de no tenerlos, con el tutor temático o demás radiólogos de la institución pueden tener un costo aproximado de 4.000.0000 (cuatro millones) de pesos, moneda corriente.

Si los datos obtenidos lo ameritan y de ser necesario, se requiere de la consulta y el análisis por un experto en estadística se podrá tener un gasto aproximado de 1.000.000 (un millón) de pesos, moneda corriente.

El total del presupuesto de investigación se promedia en aproximadamente 5.000.000 (cinco millones) de pesos, moneda corriente.

## 11. Referencias

1. Chun S, Yu H, Chan SL, Lee KF, Wai J, Hui Y, et al. Ablative Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma : A Prospective Phase I Case-Control Comparison with Conventional. *Radiology*. 2018;000(0):1–9.
2. Ghouri YA, Mian I, Rowe JH. Review of hepatocellular carcinoma: Epidemiology, etiology, and carcinogenesis. *J Carcinog*. 2017;16:1.
3. Piñero F, Costa P, Boteon YL, Duque SH, Marciano S, Anders M, et al. A changing etiologic scenario in liver transplantation for hepatocellular carcinoma in a multicenter cohort study from Latin America. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018;03(014):10.
4. Hussain SM, Reinhold C, Mitchell DG. Cirrhosis and lesion characterization at MR imaging. *Radiographics*. 2009;29:1637–52.
5. Elsayes KM, Hooker JC, Agrons MM, Kielar AZ, Tang A, Fowler KJ, et al. 2017 Version of LI-RADS for CT and MR Imaging: An Update. *RadioGraphics*. 2017;37(7):1994–2017.
6. Ayuso C, Rimola J, Vilana R, Burrel M, Darnell A, García-Criado Á, et al. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma (HCC): current guidelines. *Eur J Radiol*. 2018;101(February 2017):72–81.
7. Edison J, Ort P, Carlos J, Guti R. Epidemiología y factores de riesgo. *Asoc Colomb Gastroenterol Endosc Dig Coloproctología y Hepatol*. 2013;7–11.
8. Cortes-mancera F, Loureiro CL, Hoyos S, Restrepo J, Correa G, Jaramillo S, et al. Etiology and Viral Genotype in Patients with End-Stage Liver Diseases admitted to a Hepatology Unit in Colombia. *Hepat Res Treat*. 2011;2011:10.
9. Lu SN, Wang JH, Su CW, Wang TE, Dai CY, Chen CH, et al. Management consensus guideline for hepatocellular carcinoma: 2016 updated by the Taiwan Liver Cancer

Association and the Gastroenterological Society of Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 2018;117(5):381–403.

10. <https://www.aasld.org/publications/practice-guidelines>.  
<https://www.aasld.org/publications/practice-guidelines>.
11. <https://optn.transplant.hrsa.gov/resources/by-organ/liver-intestine/> [Internet].  
Disponible en: <https://optn.transplant.hrsa.gov/resources/by-organ/liver-intestine/>
12. Parente DB, Perez RM, Araujo AE, Oliveira Neto JA, Marchiori E, Constantino CP, et al. MRI in hypervascular nodules in cirrhotic liver: A Diagnostic Dilemma. *RadioGraphics.* 2012;32:767–87.
13. LI RADS [Internet]. Disponible en: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/LI-RADS>
14. Purysko AS, Remer EM, Coppa CP, Leão Filho HM, Thupili CR, Veniero JC. LI-RADS: A Case-based Review of the New Categorization of Liver Findings in Patients with End-Stage Liver Disease. *RadioGraphics.* 2012;32(7):1977–95.
15. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Perspective Immune Checkpoint Blockade : A Common Denominator Approach to Cancer Therapy. *Cancer Cell* [Internet]. 2015;27(4):450–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccell.2015.03.001>
16. Llovet JM, Zucman-rossi J, Pikarsky E, Sangro B, Sherman M, Gores G. Hepatocellular carcinoma. *Primer.* 2016;2(April).
17. Perez Hidalgo JM, Beltran OA. Tratamiento intervencionista. *Asoc Colomb Gastroenterol Endosc Dig Coloproctología y Hepatol.* 2013;28(3):21–7.
18. Ahsun R, Khairuddin M, Frank H M, Paul N, Laura M K, Robert J L, et al. Role of EASL, RECIST and WHO Response Guidelines Alone or in Combination for Hepatocellular Carcinoma: Radiologic- Pathologic Correlation. *J Hepatol.* 2011;54(4):695 – 704.
19. Moustafa AS, Abdel Aal AK, Ertel N, Saad N, DuBay D, Saddekni S. Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma with Extrahepatic Collateral Blood

- Supply: Anatomic and Technical Considerations. *RadioGraphics*. 2017;37(3):963–77.
20. Peng Z, Mei J, Qian G. Microvascular Invasion as a Predictor of Response to Treatment with Sorafenib and Transarterial Chemoembolization for Recurrent Intermediate- Stage Hepatocellular Carcinoma. 2019;(4).
  21. De D, Sastre J, Martí-bonmati L, Llovet JM, Bilbao JI, Sangro B, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. 2016;(xx):1–22. Disponible en: [https://servei.org/wp-content/uploads/GPC\\_550\\_Carcinoma\\_Hepatocelular\\_2016.pdf](https://servei.org/wp-content/uploads/GPC_550_Carcinoma_Hepatocelular_2016.pdf)
  22. Cruz M, Hernández Martínez E, Correa A, Huitzil Meléndez LM, Vázquez FD. Embolización blanda vs . quimioembolización para tratamiento de carcinoma hepatocelular. *Gac Mex Oncol*. 2013;12(5):312–6.
  23. (SERVEI) SE de RV e I. Quimioembolización Hepática.
  24. National Cancer Institute, Bethesda EU. Common Terminology Criteria for Adverse Events V3.0 (CTCAE). *Cancer Ther Eval Progr* 1-1. 2006;
  25. National Cancer Institute, Bethesda EU. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0. National Cancer Institute. *Cancer Ther Eval Progr*. 2010;Jun.
  26. Yang H, Lee J, Lee DH, Kim H, Lee JM. Hepatocellular Carcinoma : Comparison of Transarterial Chemoembolization, Radiofrequency Ablation, and Hepatic Resection by Using Inverse Probability Weighting. *Radiology*. 2014;271(3):909–18.
  27. Richter G, Radeleff B, Stroszczynski C, Pereira P, Helmberger T, Barakat M, et al. Safety and Feasibility of Chemoembolization with Doxorubicin-Loaded Small Calibrated Microspheres in Patients with Hepatocellular Carcinoma: Results of the MIRACLE I Prospective Multicenter Study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018;41(4):587–93.

28. Meyer T, Kirkwood A, Roughton M, Beare S, Tsochatzis E, Yu D, et al. A randomised phase II/III trial of 3-weekly cisplatin-based sequential transarterial chemoembolisation vs embolisation alone for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 2013;108(6):1252–9.
29. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the barcelona-2000 EASL conference. *J Hepatol*. 2001;35(3):421–30.
30. Adulto DEL, Cantera CM, Familia M De, Passeig CAP, Joan DS, Català I, et al. Butlletí d'informació terapèutica. *Butlletí d'informació Ter*. 2017;28(9):67–74.
31. McEvoy SH, McCarthy CJ, Lavelle LP, Moran DE, Cantwell CP, Skehan SJ, et al. Hepatocellular Carcinoma: Illustrated Guide to Systematic Radiologic Diagnosis and Staging According to Guidelines of the American Association for the Study of Liver Diseases. *RadioGraphics*. 2013;33(6):1653–68.
32. Tsochatzis EA, Fatourou E, O'Beirne J, Meyer T, Burroughs AK. Transarterial chemoembolization and bland embolization for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2014;20(12):3069–77.
33. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST ( mRECIST ) Assessment for Hepatocellular Carcinoma. 2010;1(212):52–60.
34. Dufour JF, Greten TF, Raymond E, Roskams T, De T, Ducreux M, et al. Clinical Practice Guidelines EASL – EORTC Clinical Practice Guidelines : Management of hepatocellular carcinoma European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Hepatol* [Internet]. 2012;56(4):908–43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.001>
35. Oken M, Creech R, Tormey D, Horton J, Davis T, McFadden E, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;Dec;5((6)):649–55.
36. Sarasin F, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of

small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. *Am J Med.* 1996;101:422–34.

37. Alejandro F, María E R, Carlos R, Jordi B. Current Strategy for Staging and Treatment- The BCLC Update and Future Prospects.pdf. *Semin Liver Dis.* 2010;30(1):61–74.
38. Brown KT, Do RK, Gonen M, Covey AM, Getrajdman GI, Sofocleous CT, et al. Randomized Trial of Hepatic Artery Embolization for Hepatocellular Carcinoma Using Doxorubicin-Eluting Microspheres Compared With Embolization With Microspheres Alone. *J Clin Oncol.* 2017;34(17):2046–53.
39. Galle PR, Tovoli F, Foerster F, Wörns MA, Cucchetti A, Bolondi L. The treatment of intermediate stage tumours beyond TACE: From surgery to systemic therapy. *J Hepatol.* 2017;67(1):173–83.
40. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;359(9319):1734–9.
41. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005;42(5):1208–36.