



**Terapia locorregional combinada en pacientes cirróticos con hepatocarcinoma atendidos
en un centro de referencia en Colombia entre 2020-2024**

Autor

María Lucía Bernal, M.D., Diego Alejandro Piñeros Nieto, M.D., Oscar Beltrán, MD.

Tutores

Oscar Beltrán, Danna Lesley Cruz

**Trabajo presentado como requisito para optar por el
título de Especialista en Gastroenterología**

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Gastroenterología

Universidad del Rosario

Bogotá- Colombia

2025

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Especialización en Gastroenterología

Título de la investigación: Terapia locorregional combinada en pacientes cirróticos con hepatocarcinoma atendidos en un centro de referencia en Colombia

Instituciones participantes: Universidad del Rosario, Fundación Cardioinfantil (LaCardio), Bogotá, Colombia

Tipo de investigación: Estudio descriptivo de corte transversal.

Investigador principal: María Lucía Bernal Vaca

Investigadores asociados: Diego Piñeros, Oscar Beltrán

Asesor clínico o temático: Oscar Beltrán

Asesor metodológico: Danna Lesley Cruz

Contenido

1. Introducción	7
1.1 Planteamiento del problema	7
1.2 Justificación	8
2. Marco Teórico	9
3. Pregunta de investigación	17
4. Objetivos	17
4.1 Objetivo general	17
4.2 Objetivos específicos	17
5. Formulación de hipótesis	18
6. Metodología	18
6.1 Tipo y diseño de estudio	18
6.2 Población y muestra	18
6.3 Criterios de inclusión y exclusión	18
6.3.1 Criterios de inclusión:	18
6.3.2 Criterios de exclusión:	18
6.4 Tamaño de muestra	19
6.5 Muestreo	19
6.6 Definición y operacionalización de variables	19
6.6.1 Definiciones:	19
6.6.2 Operacionalización de variables:	19
6.7 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos	27
6.8 Plan de procesamiento de muestras biológicas	27
6.9 Plan análisis de datos	27
6.10 Alcances y límites de la investigación	28
7. Aspectos éticos	28
8. Resultados	29
9. Discusión	37
10. Conclusión	41
11. Administración del proyecto	41
11.1 Presupuesto	41

11.2	<i>Cronograma</i>	42
12.	Referencias	42
13.	Anexos	45
	<i>Anexo 1. Formato de recolección de datos</i>	45

Resumen

Introducción: En hepatocarcinoma, las terapias TACE y ablación tienen eficacia limitada en monoterapia. Evidencia reciente sugiere que combinadas son seguras, potencian ventajas de cada una superando las limitaciones y amplían el efecto, especialmente para lesiones grandes o múltiples.

Métodos: Describir los desenlaces clínicos y oncológicos de la terapia locoregional combinada en pacientes cirróticos con hepatocarcinoma atendidos en La Cardio entre 2021-2024. Se utilizaron estadísticas descriptivas (frecuencias, medias, medianas, desviaciones estándar, rangos, y percentiles para variables continuas, frecuencias para variables categóricas).

Resultados: Se incluyeron 31 lesiones correspondientes a 26 pacientes, edad promedio de 67.6 ± 9,3 años, 84.6% hombres, 53.8% CHILD A y 46.1% CHILD B, y MELD-Na promedio de 11 puntos, alfa feto proteína inicial de 530 ng/mL, BCLC A 57.69% y B 46.15%. El 87.1% recibió quimioembolización seguida de ablación (1 día promedio de diferencia). Como respuesta, clasificación radiológica LIRADS-TR No viable y mRECIST respuesta completa en 54.8%. Respuesta por mRECIST fue parcial en 50%, estable 33.3% y progresaron 16.6%. La alfa feto proteína disminuyó más del 50% en 34.6%. Se observó recurrencia local en 47%, con tiempo de sobrevida libre de recurrencia promedio de 8,11 meses. El 29% requirieron más de una sesión de terapia locoregional. 23,07% fueron trasplantados, sin recurrencia. 15,3% presentaron complicaciones. Once pacientes fallecieron (causas no relacionadas al procedimiento), sobrevida global a 1 año de 84.16%.

Conclusión: La terapia combinada es una alternativa para el tratamiento de hepatocarcinomas irresecables clasificados como BCLC A o B, que puede considerarse en pacientes con cirrosis con función hepática conservada (Child Pugh clase A o B). Sugerimos tener en cuenta esta opción terapéutica para lesiones grandes (3-5 cm o más) o múltiples.

Abstract

Background: In Hepatocellular Carcinoma, TACE and ablation therapies have limited efficacy in monotherapy. Recent evidence suggests that in combination they are safe, enhance the advantages of each other, overcoming the limitations and amplifying the efficacy, especially when large or multiple lesions.

Methods: To describe the clinical and oncological outcomes of combined locoregional therapy in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma treated at La Cardio between 2021 and 2024. Descriptive statistics were used (frequencies, means, medians, standard deviations, ranges, and percentiles for continuous variables, frequencies for categorical variables).

Results: 31 lesions corresponding to 26 patients were included, mean age 67.6 years, 84.6% men, 53.8% CHILD A and 46.1% CHILD B, and mean MELD-Na of 11 points, initial alpha fetoprotein of 530 ng/mL, BCLC A 57.69% and B 46.15%. 87.1% received TACE followed by ablation (average 1 day difference). As response, radiological classification LIRADS-TR Nonviable with mRECIST complete response in 54.8%. Response by mRECIST was partial in

50%, stable 33.3% and progressed 16.6%. Alpha fetoprotein decreased more than 50% in 34.6%. Local recurrence was observed in 47%, with a median recurrence-free survival time of 8.11 months. 29% required more than one session of locoregional therapy. 23.07% were transplanted, without recurrence. 15.3% presented complications. Eleven patients died (not related to the procedure), survival at 1 year was 84.16%.

Conclusion: Combination therapy is an alternative for the treatment of unresectable hepatocellular carcinomas classified as BCLC A or B and can be considered in patients with cirrhosis and preserved liver function (Child Pugh class A or B). We suggest considering this therapeutic option for large (3–5 cm or larger) or multiple lesions

1. Introducción

1.1 Planteamiento del problema

El hepatocarcinoma es la sexta neoplasia más común (quinta en hombres y novena en mujeres) y la segunda causa de mortalidad por cáncer en el mundo, siendo la neoplasia primaria hepática maligna más común (90%) (1,2,3). En el 2018 se documentaron aproximadamente 841.000 nuevos casos por año y fue causante de 782.000 muertes relacionadas (2). Existe una amplia variedad de opciones terapéuticas, y en cada estadio se puede realizar una o más de estas opciones (4).

Las terapias definitivas son resección, ablación y trasplante hepático, siendo estas viables en pacientes con estadio temprano; sin embargo, desafortunadamente muchos pacientes no son elegibles para estos tratamientos por la carga de enfermedad o por la severidad de enfermedad hepática, registrándose que tan solo el 20% son candidatos a resección o trasplante (1,2). A la mayoría de pacientes se les realiza el diagnóstico tardíamente, cuando no es posible una terapia curativa, es decir, cuando se encuentran en un estadio intermedio – avanzado, por lo cual históricamente se ha considerado como un tumor de muy mal pronóstico (1,5). Para los pacientes con enfermedad irreseccable se usan métodos paliativos con el objetivo de prolongar el tiempo y mejorar la calidad de vida. Dentro de los tratamientos mínimamente invasivos más utilizados para el manejo del hepatocarcinoma se encuentran la quimioembolización transarterial (TACE, por sus siglas en inglés) y la ablación percutánea (1,5,6). Entre las limitaciones de estos tratamientos, se resalta en cuando la ablación, una menor tasa de éxito en tumores grandes (mayores de 3 cm) conllevando a una alta tasa de recurrencia (alta probabilidad de lesión residual) y a mayor progresión tumoral local (5,7). De hecho, la respuesta tumoral completa es del 45-70% en tumores de 3 a 5 centímetros, y solo de 23-45% en mayores de 5 centímetros (8). Por otro lado, la terapia TACE no logra un efecto curativo satisfactorio y existe una alta tasa de recurrencia cuando se usa en monoterapia (2,5); con esferas cargadas farmacológicamente (DEB-TACE), la tasa de respuesta a 3 meses es del 33% y a un año del 15.7%. Después de una respuesta completa, el 60% ha progresado localmente y el 70% regionalmente, con una incidencia acumulada de progresión total mayor al 50% a 6 meses y mayor del 90% a 2 años (9,10,11,12). Lo anterior indica que la recurrencia es casi universal a los 2 años, y a largo plazo tiene una baja tasa de control de enfermedad local (9,10). Dada la eficiencia limitada, usualmente se requieren múltiples sesiones de TACE, las cuales pueden a su vez deteriorar la función hepática, disminuyendo la sobrevida (8,13,14). Por lo tanto, las terapias TACE y de ablación tienen eficacia limitada cuando se usan separadas, con inadecuado control tumoral cuando los tumores son mayores a 3 cm (5,9). De forma cuantitativa, la tasa de sobrevida libre de progresión a 2 años posterior a la ablación es del 74.1% para tumores menores a 3 cm, pero disminuye al 38.3% para tumores entre 3 a 7 centímetros (15).

La eficacia limitada de la monoterapia ha llevado a combinar estas dos terapias, y existe evidencia reciente que sugiere que al combinarse son seguras, amplificando su efecto en cooperación y logrando potenciar sus ventajas (5,6), especialmente en lesiones mayores de 3 cm o múltiples lesiones (tumores irreseccables) (9,15). Al ser combinadas se logra superar las limitaciones de cada una en monoterapia, con un efecto sinérgico y se evita el deterioro en la función hepática generado con repetidas terapias TACE (6,14,16); sin embargo, hasta la actualidad pocos centros realizan terapia combinada.

A pesar de la tendencia a combinarlas y de la probable mayor eficacia, existen pocos ensayos clínicos aleatorizados que lo soporten, y por tanto las guías de práctica clínica internacionales no brindan una recomendación específica con respecto a la terapia locorregional combinada (es decir, combinación de TACE mas ablación). Específicamente en la población colombiana, en pocos centros médicos se realiza terapia locorregional, y aún en menor número de centros se realiza esta de forma combinada. Por lo tanto, en Colombia no se ha realizado ningún estudio que evalúe el curso clínico de los pacientes a quienes se les realiza terapia locorregional combinada. Teniendo en cuenta lo previamente mencionado, junto con el mal pronóstico del hepatocarcinoma y su alta prevalencia, es fundamental que se conozcan los desenlaces clínicos y oncológicos de la terapia locorregional combinada, en relación a la efectividad y seguridad en pacientes cirróticos con hepatocarcinoma en la Fundación Cardioinfantil, entre 2021 y 2024.

1.2 Justificación

El hepatocarcinoma es un tumor prevalente, tiene una incidencia anual del 5.9%, y se ha observado un aumento importante en las dos últimas décadas (17). Además, tiene un mal pronóstico usualmente, asociándose a una tasa de mortalidad considerable (5 muertes por cada 100.000 habitantes por año), y una tasa de sobrevida a 5 años que es menor al 12% (17).

Dado que solamente el 20% de todos los pacientes son candidatos a terapia curativa (resección o trasplante), resultan de gran importancia los tratamientos paliativos, garantizando la seguridad de estos y una eficacia que permita a los pacientes prolongar su sobrevida (2). Sin embargo, la terapia de ablación en monoterapia en tumores mayores a 3 centímetros es poco efectiva dada la alta tasa de recurrencia (2); asimismo, también habría limitación de su eficacia en ciertas localizaciones (subfrénicas o peri portales), cuando hay presencia de lesiones satélites microscópicas, o micro metástasis alrededor del tumor primario (2,7). A su vez, la terapia TACE solo logra necrosis tumoral completa en el 20% de los pacientes, habiendo una alta tasa de recurrencia tumoral local cuando se usa en monoterapia (2,5,13). Dada la eficiencia limitada, usualmente se requieren múltiples sesiones de TACE, y esto no solamente puede ser deletéreo para la función hepática residual del paciente, sino que también podría aumentar el costo total de la terapia (8,13).

Es por lo anterior que han surgido durante las últimas dos décadas la terapia combinada con TACE y la ablación percutánea, bajo la premisa de que logra una mayor zona de necrosis, volviéndose un atractivo sobre todo en HCC no resecable y grande (9). Según han demostrado estudios observacionales en otros países y pocos ensayos clínicos, la combinación puede ofrecer una ventaja en sobrevida con respecto a la monoterapia de alguna de las dos (17). La terapia combinada se ha utilizado especialmente en pacientes con hepatocarcinoma irresecable o que no son candidatos solo para ablación en monoterapia (por ejemplo, por tamaño mayor a 5 centímetros) (8,17). La terapia de combinación tiene impacto en varios parámetros de respuesta tumoral como lo son la respuesta local, el área de necrosis de coagulación, la tasa de progresión de enfermedad, la sobrevida libre de tumor y la tasa de sobrevida global (17). Por ejemplo, un meta análisis reciente (de 2021), contiene la mayor cantidad de estudios de mejor calidad, y permitió observar que la sobrevida general y la sobrevida libre de recurrencia son mayores en terapia combinada que en monoterapia de TACE (Hazard Ratio de 0.52 y 0.62 respectivamente); así como, también se encontraron estos resultados comparado con RFA (Ablación por Radiofrecuencia, por sus siglas en inglés) en monoterapia (Hazard Ratio de 0.63 y 0.60) (4). Otro

estudio de 2020, indicó que la sobrevida libre de progresión con TACE solo es de 4 meses, versus 9 meses en terapia combinada; y con respecto a sobrevida general, de 12 meses en TACE monoterapia versus de 27 meses en terapia combinada (8).

Teniendo en cuenta este panorama resulta importante fortalecer el uso de la terapia combinada en Colombia, y para ello se deben primero describir los resultados en cuanto a eficacia y seguridad de esta en un centro hospitalario en Colombia, más aun conociendo que existe una ausencia de información a nivel local. Es fundamental conocer las características de los pacientes que fueron llevados a esta terapia, cómo se realizó la terapia (parámetros técnicos), qué complicaciones se presentaron y cuáles desenlaces de eficacia se obtuvieron (recurrencia local, sobrevida libre de tumor). Al tener en cuenta todos esos datos, posteriormente se podrán identificar con una base sólida los pacientes que serían buenos candidatos para la terapia locorregional, y con una correcta selección de los pacientes se podrá optimizar el desarrollo de esta intervención y favorecer su seguridad. Además, no solamente el beneficio será para el centro médico en cuestión, sino que la información obtenida será un incentivo para realizar la terapia combinada en otras instituciones médicas donde se realicen estos procedimientos en monoterapia. Al no existir datos de la terapia combinada en Colombia para el hepatocarcinoma, sería de gran utilidad para conocer si la efectividad y seguridad de esta también son aplicables a nuestra población. Adicionalmente, estimando que al combinar las terapias se requeriría menor número de terapias con TACE, esto podría disminuir costos en un país como Colombia donde los recursos deben optimizarse.

Es por todo lo anterior que se ha planteado el presente estudio, el cual tendrá como objetivo estimar los desenlaces clínicos y oncológicos de la realización de la terapia locorregional combinada (TACE y ablación percutánea) en pacientes cirróticos con hepatocarcinoma atendidos en la Fundación Cardioinfantil entre el 2021-2024, para obtener información de gran utilidad no solo a nivel local sino global que permita optimizar el manejo de los pacientes con hepatocarcinoma.

2. Marco Teórico

Marco conceptual

El hepatocarcinoma es la sexta neoplasia más común y es la segunda causa de mortalidad por cáncer en el mundo (1,2). No solamente es de recalcar que su incidencia ha aumentado en las últimas dos décadas (5.9%) sino que se trata de una patología con mal pronóstico, con una tasa de muerte de 5 por cada 100.000 habitantes por año, y una sobrevida a 5 años menor al 12% (17). La fibrosis y la cirrosis son los principales precursores, guardando una estrecha relación con la infección por el virus de hepatitis B y C (1).

Existen sistemas de clasificación para estratificar a los pacientes con esta condición maligna, en los cuales algunas de las variables tenidas en cuenta son la función hepática y el tamaño del tumor, y con base a dichos sistemas de clasificación se puede determinar a qué terapias puede ser candidato cada paciente (1). El sistema BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) es el más utilizado, tiene en cuenta la función hepática (escala CHILD), la extensión del tumor y el estado funcional del paciente (medido por la escala Eastern Cooperative Oncology group, cuya

abreviatura es ECOG) (1). Existen una amplia variedad de opciones terapéuticas, y en cada estadio se puede realizar una o más de estas (4).

En primer lugar, las terapias definitivas son la resección, la ablación y el trasplante hepático, siendo estas viables en pacientes con estadio temprano (1); sin embargo, desafortunadamente muchos pacientes no son elegibles por la carga de enfermedad que presentan (por ejemplo, pacientes con alta carga tumoral local, enfermedad multifocal o diseminación extrahepática, siendo estas contraindicaciones para trasplante, resección y ablación), o no son elegibles por la severidad de la enfermedad hepática (en este caso estaría contraindicada la resección, por ejemplo) (1,17). En la mayoría de pacientes se realiza un diagnóstico cuando no es posible una terapia definitiva, es decir en un estadio intermedio – avanzado, por lo cual históricamente es una condición de muy mal pronóstico (1,5). Específicamente, solo el 20% de los pacientes con hepatocarcinoma son candidatos a resección o trasplante (2). Su mal pronóstico no solo radica en el diagnóstico tardío, sino en que, a pesar de que la resección ha sido considerada el mejor tratamiento para el hepatocarcinoma y de que se realiza en pacientes en estadio temprano, a los 5 años el 50% de los pacientes presentan recurrencia local (8,9). Además, cuando hay recurrencia, el 70% de los pacientes no son candidatos a una segunda hepatectomía por pobre reserva funcional hepática y múltiples metástasis extra hepáticas (en estos casos, por ejemplo, se ha considerado ablación) (15). Una segunda limitación radica en que la resección quirúrgica tiene un alto riesgo de complicaciones, más aún en pacientes con hipertensión portal (18).

Por otro lado, para la enfermedad irresecable se usan como tratamiento métodos paliativos que son la terapia TACE, la ablación (por microondas o por radiofrecuencia), la radioembolización, la inyección percutánea de etanol, la terapia de coagulación por micro ondas, el ultrasonido focalizado de alta frecuencia y la electroporación irreversible (2,5). Las terapias TACE y la ablación por radiofrecuencia tienen beneficios claros, y adicionalmente, son mínimamente invasivos y seguros (5). En pacientes con hepatocarcinoma en quienes no es posible la realización de terapia curativa, el objetivo del manejo es prolongar el tiempo de vida y mejorar la calidad de esta, más no buscar la cura o la remisión (1,6).

Se describirá a continuación en qué consisten las terapias TACE y ablación, cuáles son sus beneficios y sus limitaciones.

La ablación térmica elimina células tumorales mediante generación de calor usando corriente alternante de alta frecuencia. El calor produce necrosis de coagulación en células tumorales y células hepáticas adyacentes; así como, se ha descrito que también mejora la capacidad de las células antineoplásicas (5,19). El objetivo de esta terapia es destruir el tejido tumoral y también el tejido circundante a 1 cm alrededor del borde del tumor para eliminar focos de microsatélites y prevenir recurrencias (4). De esta forma, la ablación es un tratamiento curativo establecido para carcinoma hepatocelular y se considera de elección si las lesiones son menores a 2 centímetros, dado que las tasas de progresión tumoral y la tasa de supervivencia son similares a las obtenidas con resección quirúrgica, es decir que la ablación es la elección para los tumores tempranos no resecables (2, 13, 16).

En cuanto a los resultados obtenidos, la ablación alcanza una necrosis completa en más del 90% en hepatocarcinomas pequeños, considerándose una alternativa a la resección quirúrgica e

incluso una opción de primera línea para los hepatocarcinomas pequeños o tempranos por su excelente efectividad y carácter mínimamente invasivo (9,19). En comparación a la resección quirúrgica, presenta menores índices de dolor, estancia hospitalaria y costo, con beneficios similares a la resección (4).

Sin embargo, en tumores grandes (mayores a 3 cm) o avanzados, la tasa de necrosis completa no es satisfactoria, incluso a pesar de repetir el procedimiento, relacionándose entonces con una alta tasa de recurrencia (mayor que con resección quirúrgica), siendo esto debido en parte por la invasión microvascular, micro metástasis y “heat sink effect” (vasos sanguíneos grandes adyacentes al tumor que disipan el calor y reducen el efecto terapéutico) (4,9,15,19). Se debe tener en cuenta que, si es un tumor perivascolar, por el efecto del flujo sanguíneo que disipa el calor, la coagulación generada es más limitada (14). Un gran flujo sanguíneo del tumor disipa el calor y confina la necrosis de coagulación (5). Además, la generación de calor puede resultar en aumento de la presión intra tumoral, desplazando y difundiendo células tumorales a través de fistulas iatrogénicas arterio-portales o shunt intra tumoral creado alrededor de la zona sometida a ablación, siendo entonces una explicación más de la recurrencia (19). Otra de sus limitaciones es que, más allá del tamaño, existe una mayor dificultad para crear una zona de ablación óptima cuando el tumor se encuentra en ciertas localizaciones (subfrénicas o peri portales), cuando hay presencia de lesiones satélites microscópicas, o micro metástasis alrededor del tumor primario (7). Es difícil también obtener el efecto deseado cuando tienen forma irregular no esférica (14).

En conclusión, la ablación no es suficientemente efectiva en tumores grandes mayores a 3 cm (con alta probabilidad de lesión residual), presentando alta recurrencia, mayor progresión tumoral local, menor eficacia si se realiza como terapia única (5,7). La respuesta completa obtenida es del 45-70% en tumores e 3 a 5 cm, y solo del 23-45% en mayores a 5 cm (8).

En segundo lugar, la terapia transarterial se basa en la diferencia que existe entre la suplencia sanguínea al parénquima sano y al tumor (1). El hepatocarcinoma recibe suplencia en su mayoría de la arteria hepática (mientras que el parénquima normal recibe $\frac{3}{4}$ de la vena porta y $\frac{1}{4}$ de la arteria hepática) (1). Teniendo en cuenta esta suplencia sanguínea, se logra entregar el agente embólico al tumor minimizando la lesión a hepatocitos normales (1). Se inserta un catéter hacia la arteria que suple al tumor, se ocluye la arteria mediante un fármaco embólico (reduce suplencia sanguínea al tumor en 90%), resultando en necrosis isquémica de tejido e hipoxia, con lo cual se inhibe el crecimiento tumoral y se promueve la apoptosis tumoral (4,14,20). Por tanto, la terapia TACE funciona mediante el embolismo de vasos sanguíneos tumorales sumado a efectos farmacológicos de la quimioterapia (5,20). Otro de sus beneficios es que reduce el flujo portal y así disminuye la probabilidad de invasión tumoral hacia la vena porta (20). En estudios y metaanálisis realizados en los últimos 20 años, se ha demostrado que enlentece la progresión tumoral y mejora la sobrevida al combinar el efecto de la quimioterapia con la necrosis isquémica inducida por la embolización arterial (9,10). La sobrevida promedio a 2 años para pacientes tratados con TACE es 60% vs 27% en cuidado de soporte (8). En la actualidad, es ampliamente aceptado como primera línea para estadio intermedio (ya sea por tumor de tamaño grande, irresecable, múltiples nodos focales sin compromiso vascular o metástasis extra hepáticas) (2). Es la opción paliativa preferida para tumores irresecables teniendo en cuenta su eficiencia y carácter mínimamente invasivo, la capacidad que tiene de prolongar la sobrevida de pacientes con múltiples lesiones o lesiones grandes fuera de criterios de Milán (criterios para ser

apto para trasplante hepático) (6,9). En algunos casos logra un descenso del estadio (“down stage”) de la carga tumoral, logrando así la inclusión del paciente en criterios de Milán, y permitiendo el trasplante hepático; es decir da la oportunidad de acceder a una terapia curativa (1). Esta terapia está contraindicada en CHILD C (cirrosis avanzada) y pobre estado funcional (1). En conclusión, TACE es la elección principalmente en paciente clasificados como BCLC B (irreseables), en quienes ha demostrado beneficio de sobrevida (17).

En cuanto a las limitaciones de la quimioembolización, esta terapia no induce la necrosis de todas las células en una sola sesión, dirigiéndose a la limitación del crecimiento (5). Se había considerado primera elección para tratar los tumores irreseables, específicamente para los clasificados como BCLC B, pero tiene una tasa de necrosis tumoral baja (solo logra necrosis tumoral completa en 20%), el efecto curativo no es satisfactorio y hay una alta tasa de recurrencia cuando se usa en monoterapia (2,5,13). Ante la dificultad de alcanzar necrosis completa dada la invasión extra capsular y la presencia de células tumorales viables que permanecen posterior a la terapia, se produce la recurrencia tumoral local que usualmente requiere repetir el procedimiento (6,8). Dada la eficiencia limitada, usualmente se requieren múltiples sesiones, y se ha descrito que esto puede promover angiogénesis del tumor (la hipoxia estimula la liberación de factor de crecimiento endotelial vascular) y por tanto la recurrencia (4,8,13). Además, las terapias de TACE repetidas pueden deteriorar la función hepática al dañar el parénquima hepático normal, disminuyendo a su vez la sobrevida (8,14).

La eficacia de la ablación y de la terapia TACE es limitada cuando se usan en monoterapia, por inadecuado control tumoral (necrosis inadecuada), sobre todo si el tumor es mayor a 3 cm (5,9). La evidencia reciente sugiere que al combinarse superan las limitaciones de cada una en monoterapia, son seguras, pueden potenciar las ventajas de cada una y amplificar el efecto en cooperación, más aún en lesiones grandes (3 a 5 cm, e incluso en algunos estudios mayores a 5 cm) o si se trata de múltiples lesiones (irreseable) (6,8,9,15,16). Especialmente para lesiones grandes, podrían realizarse múltiples ablaciones o terapias TACE por separado, pero la necrosis focal incompleta es común y no hay una respuesta deseada; en cambio, al combinarlas el efecto es sinérgico y se evita el deterioro en la función hepática generado con TACE repetidas (5,6,14). La terapia locoregional combinada ha resultado siendo un atractivo sobre todo en hepatocarcinoma no resecable y grande, lográndose una zona de ablación más grande (7,9).

En cuanto a cómo realizar la terapia combinada, en la mayoría de los centros médicos se realiza primero TACE y luego la ablación (18), apelando a que, el flujo sanguíneo disipa el calor, generando menor efectividad en la ablación (18); sin embargo, la mejor práctica continúa en discusión. La terapia TACE genera oclusión de vasos sanguíneos y reduce la perfusión de tumor, reduciendo el volumen sanguíneo (mejor efecto de ablación en menor residuo tumoral), en cambio la ablación genera hiperemia en el parénquima hepático alrededor de la necrosis de coagulación, y esa hiperemia es usada para atacar células tumorales residuales o lesiones satélite (18). Combinada con TACE, se puede disminuir efectivamente la supleencia sanguínea de la lesión, minimizando la disipación de calor por flujo sanguíneo al realizar la ablación y así potenciar el efecto térmico centralizado para la necrosis focal completa, logrando una mayor zona de coagulación, mayor necrosis del tumor y mayor efectividad de la ablación, agregando a lo anterior la isquemia por la embolización y el efecto quimioterapéutico producidos por la terapia TACE (5,17,19,20).

El beneficio se ha demostrado sobre todo en lesiones grandes, donde TACE disminuye el tamaño de una lesión, el cual normalmente sería una limitación para realizar la ablación (en cambio TACE no está limitado por tamaño de lesión) (13,20). La quimioembolización también reduce la presión intra tumoral mediante embolización, disminuyendo entonces el desplazamiento y la difusión de células tumorales que normalmente sucedería por alta presión (19). Adicionalmente, rompe los septos intra tumorales, facilitando la distribución de calor dentro del tumor (estos septos normalmente bloquean la difusión de calor) (21). Por último, TACE erradica mediante quimioterapia y embolización las micro metástasis periféricas, la invasión microvascular y las células cancerígenas residuales que usualmente causan la recurrencia posterior a la ablación (13,19). Al eliminar micro metástasis, potencia la disminución de la recurrencia y mejora la sobrevida (14). Incluso en tumores solitarios y pequeños, son comunes las micro metástasis, explicando en parte la aparición de tumores recurrentes en el parénquima hepático alrededor de la zona sometida a ablación, por lo cual al aumentar el área total de ablación habría menor recurrencia (21). TACE permite identificar los focos de micro metástasis por identificación con contraste o depósitos de lipiodol, los cuales normalmente no serían visualizados por imágenes convencionales (4,8). Con base a todo lo anterior, TACE disminuye la probabilidad de una ablación incompleta (19).

En el caso contrario, cuando se realiza quimioembolización después de la ablación, la hiperemia producida por la ablación genera flujo preferencial y altera la captación de quimioterapia en tejido alrededor de tumor (18). La ablación genera una zona hipertérmica alrededor del core coagulado, volviéndose hiperpermeable, con flujo sanguíneo aumentado, permitiendo mayor entrega, captación y susceptibilidad al fármaco administrado mediante TACE, generando presumiblemente mayor necrosis (17). Además, la temperatura elevada producida por la ablación sensibiliza a las células tumorales a la quimioterapia, lo que permite reducir el número de sesiones de TACE, y con ello el daño hepático por quimioterapia (5). No obstante, existen pocos estudios en donde se haya evaluado la ablación previa a la terapia TACE (17). Un estudio realizado en 2021 de 38 pacientes, suma a la evidencia que no se ha observado diferencia en el orden de secuencia para terapia combinada en cuanto a sobrevida y recaída tumoral local (18).

Estado del arte

En 2008 se describió por primera vez en un estudio la combinación para lesiones mayores a 3 centímetros (18). De ahí en adelante diferentes estudios han evaluado el beneficio de la terapia combinada, más comúnmente quimio embolización previo a ablación (16). En la última década se ha implementado esta forma de terapia en diferentes centros médicos; sin embargo, aun hacen falta estudios de fase III que provean información más robusta (18). Algunas guías clínicas mencionan el potencial beneficio de la terapia combinada, ya que esta puede mejorar el efecto curativo (5,18).

Uno de los primeros meta análisis, fue realizado en 2010, incluyó 10 ensayos clínicos aleatorizados para un total de 595 pacientes, concluyendo que la combinación es superior a monoterapia con beneficios en la sobrevida y en la disminución de la recurrencia (6). Otro metaanálisis evaluó la comparación entre terapia combinada vs ablación en monoterapia, incluyendo 8 estudios para un total de 648 pacientes, obteniendo como resultado una mayor

sobrevida total y sobrevida libre de recurrencia en el grupo en el que se realizó terapia combinada (18).

Los resultados no solo se han evaluado en sobrevida. Un estudio realizado en 2014 midió la tasa de necrosis tumoral, siendo esta 67% con TACE y 91% con terapia combinada, y permitió también evidenciar una mejor calidad de vida en los pacientes que recibieron terapia combinada (5). Otro metaanálisis realizado en 2014, contribuyó al conocimiento de que TACE más ablación es más efectivo y seguro en comparación a repetidas terapias con TACE en monoterapia. Se logra una mayor tasa de necrosis, regreso de alfa feto proteína al valor normal (o disminución), menor tasa de recurrencia local, y mayor sobrevida general a 1, 2 y 3 años (14).

En 2016, un estudio indicó una sobrevida a 1, 2 y 3 años de 83.1%, 55.7% y 43.7% respectivamente para hepatocarcinoma irresecable cuando se realizaba ablación seguida de TACE (17). Otro estudio realizado en 2016 donde se evaluaron 132 pacientes, demostró una sobrevida libre de recurrencia a 3 años significativamente mejor en terapia combinada en comparación a TACE o ablación en monoterapia (HR 0.52), así como, la sobrevida a 3 años también fue superior en terapia combinada que en monoterapia (9). Un metaanálisis de 2017 apoya los anteriores hallazgos, especialmente en pacientes con hepatocarcinoma estadio intermedio (16).

Finalmente, estudios más recientes del 2020 siguieron mostrando mejoría en sobrevida general y ausencia de progresión local, pero mostraron como hallazgos nuevos un beneficio tanto en lesiones pequeñas como grandes (10). Los autores de dicho estudio sugirieron incluso considerar siempre agregar la ablación a TACE independiente de la respuesta inicial al TACE (10). Como dato adicional, se evaluó el beneficio de terapia combinada en estadios CHILD B o C, indicando que si hay beneficio y puede considerarse (10). Igualmente, en un ensayo clínico aleatorizado de 2021, la terapia combinada fue asociada con mejor sobrevida que la ablación en monoterapia (a 5 y 7 años respectivamente, 52% y 36.4% para combinación, versus 43.2% y 19.4% para monoterapia) (19). Se estimó una reducción de 45% en riesgo de muerte y reducción de 34% en recurrencia, concluyendo que debe ser recomendada (19). Los resultados del meta análisis más reciente ya fueron expuestos previamente (4). Patidar et al, realizaron un estudio en pacientes con lesiones entre 3 y 7 cm, siendo una única lesión grande o multinodular, evidenciando que la terapia combinada es segura y efectiva, alcanzando el éxito técnico en 100%, con respuesta completa del 100% a un mes y a 6 meses del 87.5% (13).

Al comparar la terapia combinada con respecto a la hepatectomía, existe un mayor número de complicaciones en el manejo quirúrgico, y se asocia a una hospitalización más larga (metaanálisis del 2022) (20). La resección quirúrgica en cambio logró mejor sobrevida general a los 3 y 5 años (especialmente si la lesión era mayor a 3 cm), sin encontrar diferencia para sobrevida libre de tumor a los 1, 3 y 5 años (20). Es comparable para lesiones dentro de criterios de Milán (lesión única menor de 5 cm o entre 2 y 3 lesiones menores de 3 cm) o lesiones dentro de criterios “up to seven” (el diámetro del tumor más grande en cm más el número total de tumores debe sumar igual o menos de 7 puntos) pero también se han observado buenos resultados en los que están fuera de criterios (aunque menos evidencia) (13). Por lo tanto, la terapia locorregional combinada puede ofrecerse como alternativa si el paciente no es candidato a cirugía o trasplante por otros motivos adicionales, ó el paciente no lo desea (19).

Si bien se ha relatado la evidencia que existe a favor de la terapia locorregional combinada, aún hay algunos aspectos específicos que no se han resuelto, como por ejemplo su aplicación en pacientes con tumores fuera de criterios de Milán, su uso en lesiones menores a 3 centímetros, y el tiempo de intervalo entre ambas terapias. Se expone a continuación la información encontrada con respecto a estas preguntas (19).

Primero, en pacientes fuera de criterios de Milán no hay mucha evidencia dado que mayoría de estudios han incluido pacientes con tumores hasta de 5 o 7 cm (22). Además, la aplicación de ablación para tumores grandes o multi nodulares es técnicamente difícil (22). En 2020 se realizó un estudio retrospectivo que evaluó tumores de hasta 10 cm, concluyendo que la terapia combinada es segura y efectiva para estos pacientes, con beneficio en retardar la progresión tumoral y mejorar la sobrevida (8). Sin embargo, el efecto es menor, dado que en menores a 5 cm la tasa de ablación completa es del 88.6% mientras que en tumores de 5 a 10 cm fue del 55.6% (8). Lo anterior se tradujo también en mortalidad, siendo que los tumores menores a 5 cm tratados con terapia de combinación tuvieron mejor sobrevida que los tumores de 5 a 10 cm (8). En 2022, se realizó un estudio incluyendo solo lesiones múltiples (hasta 3 lesiones) con una de ellas siendo mayor a 5 cm (muchos de los pacientes incluidos tenían lesiones de más de 10 cm) (23). Se encontró que la sobrevida general en el grupo de terapia combinada era superior a la monoterapia TACE (8 meses vs 4 meses), y la tasa de sobrevida a 6, 12 y 24 meses resultó mayor (68%, 34% y 10% vs 36%, 7.9% y 0%) (23).

En segundo lugar, es claro que para lesiones medianas y grandes (mayores a 3 cm) hay beneficio en sobrevida y control local de tumor (7). Sin embargo, no es aún claro si la combinación es superior a monoterapia para lesiones menores a 3 cm (de hecho, casi todos los estudios incluyen solamente lesiones mayores a 3 cm) (7). Un estudio realizado en 2021 comparó TACE más ablación versus monoterapia para lesiones menores a 3 cm, encontrando que la combinación provee mejor control tumoral local que la monoterapia (a 5 años 21% vs 13.8%), pero los desenlaces de sobrevida son similares (7). Así mismo, un meta análisis de 2021 indicó que para tumores de diámetro menor a 3 cm no había diferencia estadística para sobrevida general y sobrevida libre de recurrencia, indicando que para este grupo de pacientes probablemente era suficiente la ablación en monoterapia (4). Otro estudio de cohortes del 2021 evidenció que los tumores menores a 3 cm no se benefician tanto como los mayores a 3 cm (19). La evidencia que favorece la monoterapia con ablación en lesiones menores a 3 cm, se basa en que esta puede alcanzar ablación del 100% en lesiones de dicho tamaño (se logra necrosis completa en más del 90%) y en que puede lograr zona necrótica de hasta 5 cm, por lo que adicionar TACE sería redundante y no cambiaría mucho la sobrevida (el beneficio de la terapia combinada sería menor) (6,19). Además, los hepatocarcinomas pequeños tienen suplencia parcial por venas portales que no serán embolizadas por TACE (diferente a los tumores grandes) (17). La última razón a favor de solo realizar ablación en monoterapia sería que la terapia combinada aumentaría el discomfort, prolongaría hospitalización y costos (19).

Por tanto, es claro que la terapia de combinación provee ventajas en hepatocarcinoma mediano o grande, pero sigue desfavorable para su efectividad en tumores menores a 3 cm (7). En este grupo de pacientes, puede suponerse un beneficio con terapia combinada si una lesión con tamaño entre 2 y 3 cm de diámetro, tiene localización subfrénica, presenta vasos peri tumorales o

hay un depósito bien definido de lipiodol por TACE (7). Lo anterior es debido a que, en localizaciones no favorables, el margen de ablación resulta siendo insuficiente, conduciendo a mayor riesgo de progresión tumoral local (7).

En tercer lugar, con respecto al intervalo de tiempo entre la realización de cada terapia, no hay recomendación (15). Se ha evaluado desde la realización inmediata hasta 2 meses de diferencia, y pocos estudios reportan el intervalo de tiempo óptimo. Un estudio retrospectivo realizado en 2019 comparó desenlaces para un intervalo menor de 30 días o uno mayor, encontrando que si el intervalo es menor a 30 días hay superior control tumoral local y sobrevida (HR 0.517) (15). Es importante realizar la ablación cerca de la quimioembolización dado que se ha evidenciado que inmediatamente después de la quimioembolización hay menor suplencia sanguínea, posterior a lo cual durante el primer mes inicia la recanalización y la angiogénesis. Es importante tener en cuenta que la revascularización y el “wash out” después de la quimio-embolización ocurren más temprano y más frecuentemente a medida que el tumor sea más grande, por lo cual el intervalo de tiempo puede ser individualizado según la carga tumoral; es decir que, realizar la terapia de forma secuencial es clave si son tumores solitarios grandes o tumores múltiples (15). De lo contrario, si el tumor es solitario pequeño o mediano, no será tan imprescindible la pronta realización de la segunda terapia, dado que para estos tamaños de tumor no hubo diferencia estadísticamente significativa para sobrevida y sobrevida libre de tumor (15).

Con respecto a cuáles serían las limitaciones de la terapia combinada, se ha observado que el grado de disfunción hepática influye ampliamente, siendo la terapia efectiva solo en pacientes con función hepática aceptable (6). También la terapia combinada es menos efectiva en enfermedad causada por alcohol en comparación a otras etiologías (6). Otra limitación es la ausencia de estudios de alta calidad: a pesar de toda la información recién expuesta, en 2022 se intentó realizar un meta-análisis; sin embargo, no se encontraron ensayos clínicos aleatorizados con suficiente validez para poder realizar el meta análisis (24). El meta análisis de 2021 solo incluía tres ensayos clínicos aleatorizados (4).

Los pacientes que presentan una mayor progresión tumoral local posterior a la terapia usualmente tienen tumores de gran tamaño, en particular mayor a 5 cm, lesiones cerca a los vasos, una forma elongada, una capsula tumoral incompleta y márgenes irregulares (13,18).

Finalmente, en cuanto a las complicaciones, la terapia combinada no aumenta los efectos adversos (5). No se ha observado diferencia en la incidencia de complicaciones mayores entre el grupo de combinación y de monoterapia, indicando que es segura la terapia combinada (7). En el meta análisis mencionado de 2021, no hubo diferencia estadísticamente significativa con respecto a complicaciones y eventos adversos para terapia combinada versus monoterapia (4).

En conclusión, la terapia locorregional combinada tiene evidencia a favor de ella, ha mostrado mayores tasas de respuesta tumoral, menor tasa de recurrencia tumoral local y mejor sobrevida que la monoterapia, y al compararse con la resección quirúrgica es incluso comparable o mejor (13). Es una opción terapéutica prometedora especialmente para hepatocarcinoma grande irreseccable (23). A pesar de que la evidencia está en crecimiento, los esquemas de manejo son diversos, heterogéneos, no hay un tiempo determinado entre ambas terapias, no hay estudios que directamente comparen esquemas (secuencia, intervalo entre ambas) (18).

3. Pregunta de investigación

¿Cuáles son los desenlaces clínicos y oncológicos de la terapia locorregional combinada para pacientes cirróticos con hepatocarcinoma atendidos en la Fundación Cardioinfantil – La Cardio entre los años 2021-2024?

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Describir los desenlaces clínicos y oncológicos de la terapia locorregional combinada en pacientes cirróticos con hepatocarcinoma atendidos en la Fundación Cardioinfantil – La Cardio entre los años 2021-2024?

4.2 Objetivos específicos

1. Caracterizar a través de variables socio demográficas a la población atendida.
2. Describir cuáles son las características clínicas de los pacientes cirróticos con hepatocarcinoma previo a recibir el tratamiento de terapia locorregional combinado (desde el punto de vista tumoral y de la enfermedad hepática mediante clasificación BCLC).
3. Establecer las características de la terapia locorregional combinada en términos de técnica, orden de administración de las terapias e intervalo de tiempo entre ambas.
4. Cuantificar respuesta oncológica a la terapia locorregional combinada inicial medida por clasificación LIRADS TR y mRECIST, tasa de recurrencia, tiempo libre a recurrencia, enfermedad libre de progresión.
5. Evaluar cuántos pacientes requirieron más de una sesión de terapia locorregional ya sea combinada o en monoterapia, y describir la respuesta oncológica a esta.
6. Estimar en el marco de tiempo descrito los tiempos de sobrevida libre de recurrencia y sobrevida general de los pacientes llevados a terapia locorregional combinada.
7. Determinar los casos en quienes la terapia locorregional combinada permitieron disminuir la carga tumoral hasta el punto de realizarse trasplante hepático.
8. Identificar las complicaciones presentadas entre los pacientes, posterior a la realización de la terapia locorregional combinada.

9. Describir el comportamiento de la función hepática posterior a la realización de la terapia locoregional combinada (presencia de descompensación como sangrado variceal o ascitis, deterioro en escalas de CHILD o MELD).

5. Formulación de hipótesis

No aplica al tratarse de estudio descriptivo de corte transversal.

Basando en estudios publicados en 2020, se esperaría una respuesta completa en 71,7% de los pacientes después de la primera sesión de tratamiento combinado y en 74,2 % después de la segunda sesión, recurrencia a un año de aproximadamente del 57% con tiempo libre de recurrencia de 9 meses (8,15,19).

6. Metodología .

6.1 Tipo y diseño de estudio

Se realizó un estudio observacional descriptivo de serie de casos con el fin de responder a los objetivos planteados.

6.2 Población y muestra

La población corresponde a pacientes con cirrosis y hepatocarcinoma que se han atendido en la Fundación Cardioinfantil - LaCardio entre 2022 y 2024, por lo que fueron revisadas las historias clínicas disponibles de dichos pacientes, extrayendo así los datos correspondientes a las variables demográficas y clínicas que se analizaron. La base de datos de la HC, se tomó como marco muestral.

6.3 Criterios de inclusión y exclusión

6.3.1 Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 18 años con cirrosis y hepatocarcinoma diagnosticados por histología o por criterios imagenológicos en resonancia magnética de abdomen, cuya función hepática se clasificara como CHILD A o B, presentaran un estado funcional medido por la escala ECOG menor a 2, y que no tuvieran la indicación de realizar manejo quirúrgico, que fueron sometidos a terapia locoregional combinada (quimioembolización transarterial -TACE- y ablación).

6.3.2 Criterios de exclusión:

Se excluyeron los pacientes que no fueron candidatos a recibir terapia locoregional, es decir pacientes que presentaban invasión vascular hacia la vena porta o arterias hepáticas, o con metástasis extra hepáticas. Tampoco fueron candidatos a la terapia los pacientes cuya función hepática sea clasificada como CHILD C y que presentaban un estado funcional medido por la escala ECOG mayor a 2 puntos. Desde el punto de vista de hallazgos de laboratorio, se excluyeron pacientes que tuvieran previo al procedimiento el INR mayor a 2.5, plaquetas menores a 30 000, insuficiencia renal (creatinina mayor a 2). Se excluyeron también pacientes

con tumores que ocupen más del 50% del parénquima hepático, con trombosis portal completa, pacientes portadores de TIPS, ausencia de visibilidad clara de lesión en ecografía o tomografía de abdomen, imposibilidad de lograr un acceso percutáneo seguro (puede ser por localización menor a 0.5 cm del hilio hepático o la vesícula o el ducto biliar común, o menos de 1 cm de distancia de intestino), entre otras contraindicaciones técnicas. Finalmente, no fueron tampoco candidatos a recibir el tratamiento pacientes con enfermedad sistémica extra hepática que contraindicara la realización del procedimiento, y pacientes con sangrado variceal reciente. Se excluyeron también menores de 18 años.

6.4 Tamaño de muestra

Teniendo en cuenta que se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, de serie de casos, se tomaron todos los pacientes a disposición que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión en el marco de tiempo definido. El tamaño de muestra fue de 31 lesiones de hepatocarcinoma. No aplica realizar cálculo de tamaño de muestra.

6.5 Muestreo

Se realizó un muestro consecutivo donde se incluyeron todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y no presentaran criterios de exclusión, a medida que se identificaban, hasta finalizar el periodo del estudio.

Se espera una efectividad alta del muestreo, dado que al utilizar el muestreo consecutivo se incluyeron absolutamente todos los pacientes a disposición durante dicho marco de tiempo que cumplieran los criterios de inclusión y no cumplieran los de exclusión, minimizando así sesgo de selección y asegurando una adecuada representatividad de la población atendida en el centro médico en cuestión así como también en Bogotá (este centro médico es el que tiene mayor número de pacientes sometidos al procedimiento en cuestión), y probablemente en Colombia. Con este método de muestreo no hubo pérdida de datos dado que todos los pacientes a quienes se les realizó el procedimiento quedan automáticamente registrados y la información consignada en la historia clínica es completa por protocolo.

6.6 Definición y operacionalización de variables

6.6.1 Definiciones:

Las definiciones de las variables del estudio se relacionan a continuación en la tabla 1.

6.6.2 Operacionalización de variables:

Tabla 1. Operacionalización de variables

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Sexo	Sexo biológico del paciente	Cualitativa	Nominal	Femenino y masculino

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Edad	Número de años cumplidos en el momento de realización del estudio	Cuantitativa	Continua	Años
Índice de masa corporal	Razón matemática que asocia peso y talla de un individuo	Cuantitativa	Continua	kg/m ²
Etiología de cirrosis	Causa que llevó al desarrollo de la cirrosis	Cualitativa	Nominal	Autoinmune, alcohólica, viral, NASH, iatrogénica, vascular, idiopática.
MELD-Na previo	Puntaje de escala MELD-Na de paciente previo a recibir la terapia	Cuantitativa	Discreta	6 hasta 40
Child Pugh previo	Puntaje de escala Child Pugh de paciente previo a recibir la terapia	Cualitativa	Ordinal	A, B y C
ALBI	Índice que indica ecuación entre albumina y	Cuantitativa	Continua	Sin unidad

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
	bilirrubinas			
Alfa fetoproteína previa	Nivel de alfa fetoproteína del paciente previo a recibir la terapia	Cuantitativa	Continua	mg/dL
Bilirrubinas	Nivel de bilirrubina total previo al procedimiento	Cuantitativa	Continua	mg/dL
INR	Índice internacional normalizado como medida de coagulación	Cuantitativa	Discreta	1 a 3
Tamaño inicial	Tamaño de la lesión de hepatocarcinoma previo a recibir la terapia	Cuantitativa	Continua	Milímetros
Localización	Localización de la lesión tumoral según segmentos hepáticos	Cualitativa	Ordinal	I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII
Número de tumores	Número total de lesiones tumorales correspondientes a	Cuantitativa	Discreta	1 a 10

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
	hepatocarcinoma			
Trombo tumoral	Presencia de invasión vascular de tumor, es decir trombo tumoral	Cualitativa	Nominal	Presente o ausente
Terapia previa	Terapia anti tumoral recibida previamente por el paciente	Cualitativa	Nominal	Ninguna, TACE, ablación, quimioterapia, cirugía
BCLC	Estadío del hepatocarcinoma según clasificación de BCLC	Cualitativo	Ordinal	A,B,C,D
Orden de terapia	Orden en el cual se administró la terapia combinada	Cualitativo	Nominal	TACE- Ablación o Ablación - TACE
Tiempo entre terapias	Tiempo transcurrido entre la administración de la primera y la segunda terapia	Cuantitativo	Continua	Días
Número de sesiones combinada	Número total de sesiones de terapia	Cuantitativo	Discreta	Número de sesiones

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
	combinada realizadas			
Número de sesiones totales	Número total de sesiones realizadas incluyendo monoterapia de ablación, quimioembolización o terapia combinada	Cuantitativo	Discreta	Número de sesiones
Recurrencia local	Recurrencia de lesión tumoral a nivel local	Cualitativo	Nominal	Presente o ausente
Tiempo hasta recurrencia	Cantidad de tiempo transcurrido desde terapia hasta aparición de recurrencia local	Cuantitativo	Continua	Meses
LIRADS TR	Viabilidad de lesión tumoral posterior a sesiones de terapia combinada clasificada mediante LI-RADS TR	Cualitativo	Nominal	LI-RADS TR viable, LI- RADS TR no viable, LI- RADS TR equivoco

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
mRECIST	Viabilidad de lesión tumoral posterior a sesiones de terapia combinada clasificada mediante criterios de RECIST modificados			Completa, parcial o progresión
Tamaño posterior	Tamaño de la lesión tumoral posterior a recibir la terapia combinada	Cuantitativo	Continua	Milímetros
Alfa fetoproteína posterior	Nivel de alfa fetoproteína del paciente posterior a recibir la terapia	Cuantitativa	Continua	mg/dL
Child Pugh posterior	Puntaje de escala Child Pugh de paciente posterior a recibir la terapia	Cualitativa	Ordinal	A, B y C
MELD-Na previo	Puntaje de escala MELD-Na de paciente previo a recibir la terapia	Cuantitativa	Discreta	6 hasta 40

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Trasplante hepático	Realización de trasplante hepático en tiempo de seguimiento posterior a administrar terapia combinada	Cualitativo	Nominal	Presente o ausente
Tiempo a trasplante	Tiempo transcurrido entre terapia combinada y realización de trasplante hepático	Cuantitativo	Continua	Días
Recurrencia post trasplante	Recurrencia tumoral en hígado trasplantado o de forma extra hepática	Cualitativo	Nominal	Presente o ausente
Complicación	Presencia de alguna complicación posterior a realizar la terapia combinada	Cualitativo	Nominal	Presente, Ausente
Deterioro función hepática	Aumento de transaminasas mas de 3 veces el límite	Cualitativo	Nominal	Presente, Ausente

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
	superior normal posterior al procedimiento			
Descompensación cirrosis	Descompensación de cirrosis posterior a recibir la terapia combinada	Cualitativa	Nominal	Ascitis, sangrado, encefalopatía
Segunda terapia	Realización de segunda sesión de terapia locorregional para la misma lesión	Cualitativo	Nominal	Presente, Ausente
Tiempo a segunda terapia	Tiempo transcurrido desde administración de primera sesión de terapia combinada hasta segunda sesión	Cuantitativo	Continua	Meses
Muerte	Fallecimiento del paciente con hepatocarcinoma llevado a terapia combinada	Cualitativo	Nominal	Presente o ausente

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Tiempo transcurrido hasta la muerte	Tiempo transcurrido desde administración de terapia combinada hasta fallecimiento	Cuantitativo	Continua	Meses

6.7 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos

En primer lugar, se procederá a revisar las historias clínicas de los pacientes pertenecientes a la población referencia, objetivo y accesible. Se irán recolectando los datos relacionados a las variables mencionadas, formando así la base de datos sobre la cual posteriormente se realizará el análisis correspondiente. Los investigadores principales serán quienes recolectarán los datos con previa capacitación para esto. Como control de error y para evitar el sesgo de información, los valores de laboratorio y los hallazgos de imágenes no serán tomados de lo transcrito en historia clínica sino directamente del sistema de resultados de laboratorios o imágenes. Se evitará también el sesgo de selección dado que se incluyeron absolutamente todos los pacientes a disposición durante dicho marco de tiempo que cumplieran los criterios de inclusión y no cumplieran los de exclusión, minimizando así sesgo de selección y asegurando adecuada representatividad de la población atendida en el centro médico en cuestión así como también en Bogotá (este centro médico es el que tiene mayor número de pacientes sometidos al procedimiento en cuestión), y probablemente en Colombia. Con respecto al sesgo de memoria, este no aplica para el presente estudio dado que ninguna variable dependía del recuerdo de los pacientes (todos los datos fueron extraídos de la historia clínica). El sesgo de clasificación se encuentra controlado parcialmente dado que la mayoría de las imágenes de resonancia de los pacientes son interpretadas en una junta por el radiólogo con mayor experiencia en Hepatocarcinoma de la institución. Pudo existir sesgo de reporte si el médico tratante del paciente no registro en la historia clínica alguna complicación menor o no solicitó laboratorios de rutina que permitan evidenciarlo.

6.8 Plan de procesamiento de muestras biológicas

No aplica.

6.9 Plan de análisis de datos

Se utilizaron estadísticas descriptivas como medias, medianas, desviaciones estándar, rangos, y percentiles para resumir variables continuas, y se emplearán tablas de frecuencia y gráficos de barras o sectores para resumir variables categóricas. Se realizará un análisis exploratorio de los datos para identificar posibles patrones, tendencias o anomalías en los datos recopilados. Esto puede incluir la identificación de valores atípicos, la exploración de la distribución de las variables, y la detección de posibles sesgos en la muestra.

El análisis estadístico se enfocó en cada uno de los objetivos específicos del estudio, proporcionando una descripción detallada de las características sociodemográficas de la población estudiada, las características clínicas de los pacientes, la terapia locorregional recibida, las complicaciones posteriores al tratamiento, el comportamiento de la función hepática, la recurrencia del tumor o la muerte post-tratamiento, y la realización de trasplante hepático.

6.10 Alcances y límites de la investigación

Los resultados obtenidos en el presente estudio permitirán obtener una información inicial en lo que respecta esta terapia que es relativamente nueva en Colombia, y se espera que a partir de esta base se incentive a la realización de esta terapia combinada, no solamente en la Fundación Cardioinfantil - LaCardio sino en otros hospitales en Colombia que realicen ablación o quimioembolización en monoterapia. Al conocer las características de los pacientes que fueron llevados a la terapia, cómo se realizó la terapia, y que complicaciones presentaron los pacientes, se podrá brindar una pauta que podría aplicarse en otras instituciones de salud a nivel nacional. Se espera optimizar el desarrollo de esta intervención y favorecer su seguridad. Se espera también que, al aplicarse en diferentes instituciones en Colombia, podría disminuirse los costos de monoterapias repetidas, hospitalizaciones repetidas, especialmente en un país como Colombia donde los recursos deben optimizarse.

Se resalta también que otro de los objetivos del presente estudio es compartir los resultados obtenidos a través de un artículo de investigación que será publicado en una revista médica, haciendo frente a la escasez de literatura disponible con respecto a este tema a nivel local.

Por último, otra fortaleza del presente estudio es que el centro médico donde se realizará el estudio es un centro de referencia nacional e internacional para el tratamiento de pacientes con cirrosis y hepatocarcinoma (en la Fundación Cardioinfantil – LaCardio se encuentra el único centro de excelencia para Hepatocarcinoma en Colombia).

En cuanto a las limitaciones, consideramos que existe una menor validez externa del estudio dado que la población estudiada pertenece a una única institución médica y por tanto en una sola ciudad, limitando la diversidad en razas, estado socioeconómico, entre otras.

7. Aspectos éticos

El estudio en cuestión es considerado un estudio sin riesgo dado la recopilación de datos se será realizada de forma indirecta mediante datos extraídos de la historia clínica. Agregado a lo anterior, en el momento de ingreso a hospitalización a la Fundación Cardioinfantil, los pacientes autorizan mediante la firma de un consentimiento informado el uso de su información clínica con fines de investigación. Se confirmará la presencia de este consentimiento informado diligenciado en la historia clínica.

El presente estudio se adhiere a las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud descritas en la resolución 8430 de 1993. Así mismo, se garantizara el cumplimiento de las normas internacionales de Buenas Prácticas Clínicas de 1986 y se cumplirán

las directivas internacionales para investigación Biomédica de la Organización Mundial de Salud de 1982.

En lo que respecta la confidencialidad, la Fundación Cardioinfantil como institución prestadora de salud es la responsable de la información recolectada, y los únicos encargados por la institución para realizar el manejo de los datos recolectados serán los investigadores principales. El manejo de las historias clínicas se realizara adhiriéndose a la resolución 1995 de 1999 y la resolución 839 de 2017. La seguridad de los datos será garantizada al ser estos guardados en un computador exclusivo de la Fundación Cardioinfantil al cual el acceso será limitado (únicamente accederán los investigadores), y se cumplirán las disposiciones generales para la protección de datos personales establecidas en la Ley 1581 de 2012. Durante la realización del estudio, se asegurará el cumplimiento del protocolo establecido por la institución para el uso y tratamiento de datos. Se almacenarán los datos por dos años en caso de ser requeridos para ampliación del estudio en caso de ser necesario, y eventualmente serán borrados mediante eliminación informática completa del archivo.

8. Resultados

Datos demográficos, antecedentes personales de la población atendida

En el actual estudio observacional descriptivo se incluyeron 31 casos de lesiones correspondientes a 26 pacientes con cirrosis y hepatocarcinoma, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión en el periodo de tiempo descrito.

Como variables sociodemográficas, la edad promedio fue de 67,6 años (desviación estándar de 9.3 años), 84.6% de la población era de sexo masculino y la mayoría (58%) se encontraban en sobrepeso (IMC promedio de 25.8 con desviación estándar de 4,4. (Tabla 1).

Con respecto a la etiología, la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica fue la más frecuente, representando la mitad de los pacientes (50%), seguida alcohol en 26,9%, viral en 15,3% y autoinmune en 7,6% (Tabla 1).

En cuanto a la severidad de la enfermedad hepática según la escala Child Pugh, la totalidad de los pacientes eran clasificados como CHILD A o B, siendo el 53,8% CHILD A y 46,1% CHILD B, con un promedio de puntaje en CHILD de 6.3 puntos. La mayoría eran clasificados CHILD A 5 y B 7 puntos (el 30,7% respectivamente cada uno), seguido de CHILD A 6 puntos en 23,07% y el puntaje máximo fue CHILD B 8 puntos en un 15,3% de los pacientes. Al utilizar la escala MELD-Na, la población mostró un promedio de 11,05 puntos (con desviación estándar de 3,45 puntos) con un puntaje mínimo de 6 y uno máximo de 20. La bilirrubina previa en promedio fue de 1.69 mg/dL, con un INR menor a 1.7 en la totalidad de los pacientes (en promedio 1,15), y un índice ALBI en promedio de -2,26 (Tabla 1).

Tabla 1: Datos demográficos y antecedentes personales de los pacientes cirróticos con hepatocarcinoma sometidos a terapia locorregional combinada atendidos en la Fundación Cardioinfantil entre los años 2021-2024

Variable		Medida de resumen
Edad		67,7 ± 9,3 (49-81)
Sexo	<i>M</i>	22 (84,61%)
IMC		25,84 ± 4,4 (20-34)
Etiología cirrosis	<i>MASH</i>	13 (50%)
	<i>OH</i>	7 (26,9%)
	<i>Virales</i>	4 (15,38%)
	<i>Autoinmune</i>	2 (7,69%)
MELD Na previo		11,05 ± 3,45 (6-20)
Child Pugh previo		6,3 ± 1,07 (5-8)
	<i>A 5 puntos</i>	8 (30,76%)
	<i>A 6 puntos</i>	6 (23,07%)
	<i>B 7 puntos</i>	8 (30,76%)
	<i>B 8 puntos</i>	4 (15,38%)
Alfa fetoproteína previa		530 ± 1636 (2,14-8967)
Bilirruina		1,69 ± 0,95 (0,5-5)
INR		1,15 ± 0,14 (0,8-1,5)
ALBI		2,265 ± 1,18 (7,8-1,2)
BCLC	<i>A</i>	15 (57,69%)
	<i>B</i>	11 (42,31%)
LIRADS inicial	<i>5</i>	26 (83,9%)
	<i>M</i>	1 (3,2%)
	<i>TR viable</i>	4 (12,9%)
Terapia previa	<i>Si</i>	4 (12,9%)
Tamaño de lesión inicial		39,8 ± 12,8 (15-85)
Trombo tumoral	<i>Si</i>	0 (0%)

Datos demográficos y antecedentes personales de los pacientes llevados a terapia combinada

IMC: Índice de masa corporal; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer (clasificación).

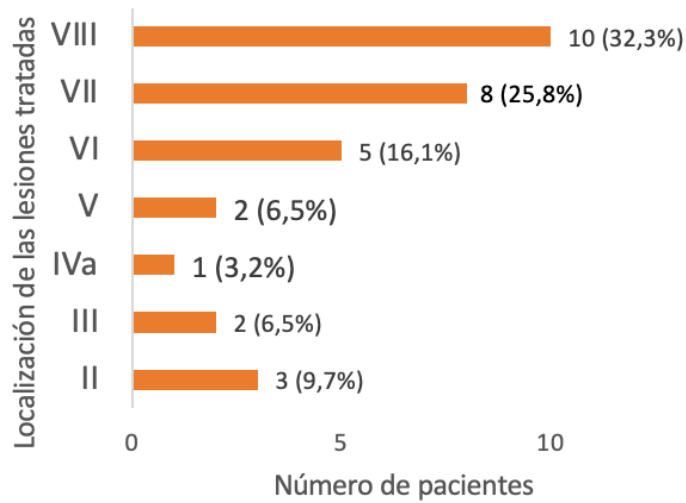
*Para las variables continuas, se reporta promedio ± desviación estándar (mínimo – máximo).

Para las variables categóricas, se reporta el número de pacientes y el porcentaje.

Características clínicas de los pacientes cirróticos con hepatocarcinoma previo a recibir el tratamiento de terapia locorregional combinada

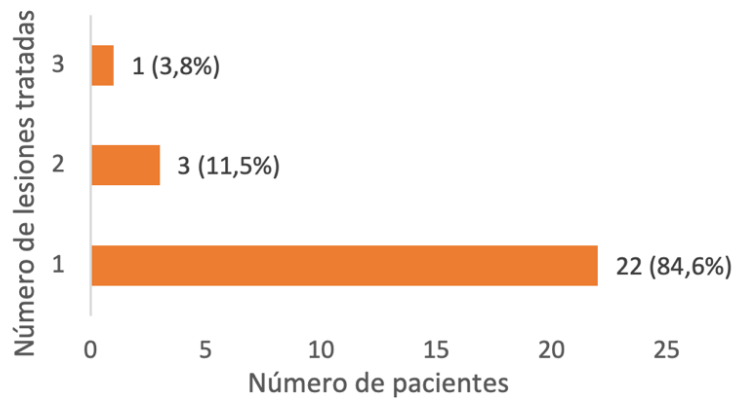
Al evaluar las características del hepatocarcinoma, el promedio de alfa feto proteína previo al tratamiento fue de 530 ng/mL, con un valor máximo de 8967 ng/mL. Se trataron lesiones en promedio de 39.8 milímetros, con un mínimo de 15 milímetros y un máximo de 85 milímetros. La mayoría de las lesiones se encontraban en lóbulo hepático derecho: 32.3% en el segmento VIII, seguido de 25.8% en el segmento VII, 16.1% en el segmento VI y 6.5% en el segmento V (Figura 2). Se trataron también lesiones en los segmentos II, III y IVA en 19,4% (Figura 1).

Figura 1: Localización de las lesiones tratadas según segmento hepático



La mayoría de los hepatocarcinomas incluidos estaban conformados por una sola lesión (84,6% de los casos), pero el 11,5% de los casos estaba conformado por 2 lesiones que se trataron con terapia combinada en un mismo tiempo, y en 3,8% de los casos conformado por 3 lesiones (Figura 2).

Figura 2: Cantidad de lesiones tratadas en un mismo tiempo con terapia combinada



Con respecto a la clasificación radiológica LIRADS, la mayoría de las lesiones eran LIRADS 5 (83.9%), siendo las demás LIRADS TR Viable (12.9%) y LIRADS M el 3.2% (en este caso confirmadas por biopsia como hepatocarcinoma). Ningún paciente presentaba trombo tumoral. El 87,1% no habían recibido ninguna terapia previa. En cuanto a la clasificación BCLC, eran de categoría A el 57,69% de los pacientes y categoría B el 46,15% (Tabla 1).

Características de la terapia locorregional combinada (aspectos técnicos)

Al realizar la terapia combinada, para el 87,1% de las lesiones se realizó en primer lugar la quimioembolización seguida de la ablación, con 1 día en promedio de diferencia entre ambas terapias (se realizaron el mismo día ambas terapias en el 32,3% de los casos y con 1 día de diferencia en 51,6%), con una diferencia máximo de 6 días en solo un caso (Tabla 2).

Tabla 2: Características de terapia realizada y desenlaces posteriores

Variable		Medida de resumen
Orden de terapia	Q - A	27 (87,1%)
	A - Q	4 (12,9%)
Tiempo entre terapias (días)		1,03 ± 1,2 (0-6)
	0	10 (32,3%)
	1	16 (51,6%)
	≥ 2	5 (16,2%)
Tamaño total postterapia		42,03 ± 13,14 (12-79)
AFP post (1-3 meses)		1609 ± 5227 (1,6-26481)
	<i>Descenso</i>	9 (34,6%)
	<i>Estable</i>	13 (50%)
	<i>Aumento</i>	3 (11,53%)
AFP según respuesta	<i>TR Viable</i>	913,7 ± 2561 (2,92-8964)
	<i>TR No viable</i>	71,9 ± 190,21 (2,14 -752)
Recurrencia	<i>Si</i>	8 (25,8%)
	<i>No</i>	24 (74,1%)
Tiempo de recurrencia (meses)		8,11 ± 5,74 (2-20)
Número sesiones combinada	1	27 (87,1%)
	2	4 (12,9%)
Número sesiones totales	1	22 (77,0%)
	2	8 (25,8%)
	4	1 (3,2%)
Lista de trasplante	<i>Si</i>	11 (42,3%)
Trasplante	<i>Si</i>	6 (23,07%)
Recurrencia post trasplante		0 (0%)
Tiempo hasta trasplante (meses)		12,6 ± 8,23 (1-20)
Muerte	<i>Si</i>	11 (42,3%)
Tiempo hasta muerte (meses)		14,63 ± 8,12 (3-32)

Características de terapia realizada y desenlaces posteriores.

*AFP = alfa feto proteína

Para las variables continuas, se reporta promedio ± desviación estándar (mínimo – máximo).

Para las variables categóricas, se reporta el número de pacientes y el porcentaje.

Respuesta oncológica a la terapia locorregional combinada inicial

Con excepción de dos pacientes, a todos se les realizó seguimiento con Resonancia magnética de abdomen con contraste mínimo 4 semanas posterior a la terapia, encontrando posterior a la terapia la clasificación radiológica LIRADS TR No viable y mRECIST respuesta completa en la mayoría de los pacientes (54.8%). De los pacientes clasificados en el seguimiento como LIRADS TR Viable, la respuesta por mRECIST fue parcial en 50%, estable en 33.3% y progresaron el 16.6% (Figura 3 y Figura 4). El tamaño tumoral total posterior a la sesión de terapia locorregional fue en promedio 42 milímetros con una Alfa feto proteína promedio posterior a la terapia de 1609 ng/dL (medida entre 1 y 3 meses posteriores). El promedio de alfa feto proteína sería de 76 ng/dL si se excluyen dos pacientes cuyo valor de alfa feto proteína son 12000 y 26481, los cuales están respectivamente a más de 2 y 4,7 desviaciones estándar por encima de la media. La alfa feto proteína disminuyó mas del 50% en 34.6%, aumentó más del 50% en 11.53% y en 50% no tuvo un cambio mayor al 50% con respecto al valor inicial (estable).

Figura 3: Respuesta a la primera sesión de terapia combinada según la clasificación LIRADS TR evaluado mediante Resonancia Magnética mínimo 4 semanas posterior a la terapia

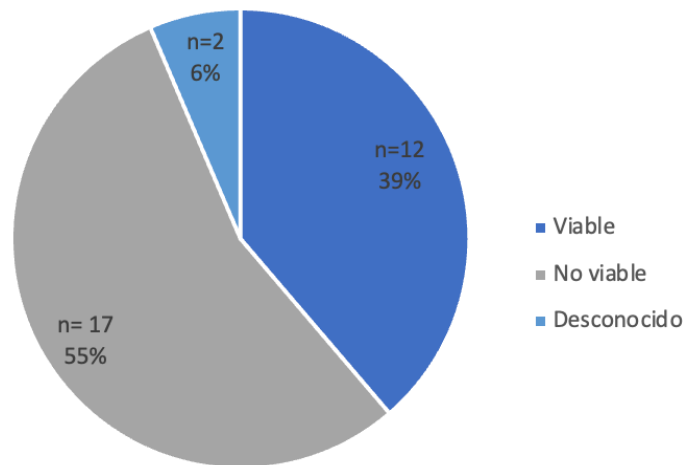
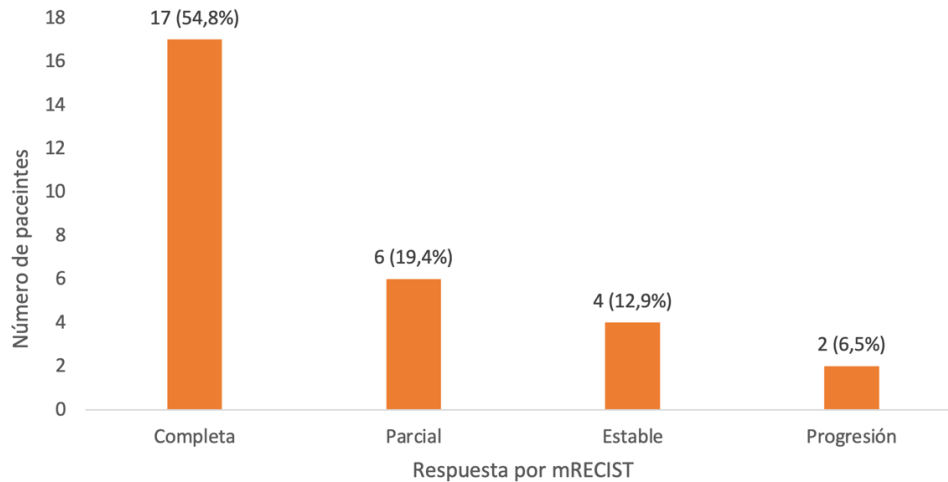


Figura 4: Respuesta a la primera sesión de terapia combinada según la clasificación mRECIST evaluado mediante Resonancia Magnética mínimo 4 semanas posterior a la terapia



Requerimiento de más de una sesión de terapia locorregional (combinada o en monoterapia) y respuesta oncológica a esta

Se realizó una segunda sesión de terapia locoregional en 58.3% (n=7) de las lesiones con viabilidad posterior a la primera sesión de terapia combinada, de estas siendo terapia combinada en el 42.8% (3 lesiones), quimioembolización en 3 lesiones (42.8%) y ablación en 1 (14.2%). Cinco de estas siete lesiones (71,4%) tratadas por segunda ocasión continuaron siendo clasificadas como LIRADS TR viable: tres de dichas cinco lesiones presentaron progresión por mRECIST, una lesión con estabilidad, y una lesión con respuesta parcial. Por el contrario, de las siete lesiones tratadas con segunda sesión, una lesión presentó respuesta completa por mRECIST con LIRADS TR no viable sin recurrir posterior a esta segunda terapia, y una lesión de las siete lesiones no tuvo seguimiento (Figura 5).

Así mismo, se evaluó la presencia de recurrencia local definida como viabilidad de la lesión posterior a una inicial respuesta completa con la terapia combinada, observando su presencia en 7 casos de 17, es decir en 47%, con un tiempo de sobrevida libre de recurrencia promedio de 8,11 meses (mínimo 2 meses y máximo 20 meses). Dos de estas ocho lesiones que presentaron recurrencia se trataron con una sesión adicional de terapia locoregional con quimioembolización, una de ellas con clasificación LIRADS TR viable en el seguimiento con respuesta parcial por mRECIST, y la otra lesión no se conoce el resultado (Figura 5). En los pacientes con recurrencia, el comportamiento del valor de alfa feto proteína entre el valor previo a la terapia y el valor del primer control posterior a la terapia fue descenso en 42.8% y estabilidad en 57.1%.

Del total de la muestra, el 29% de las lesiones requirieron más de una sesión de terapia locoregional. La segunda terapia se realizó 8,2 meses posterior a la primera, obteniendo un tamaño residual de 52,42 milímetros (con uno previo a la terapia de 48,7 milímetros). La AFP promedio previo a la segunda terapia, fue de 1389 y posteriormente de 1110. El promedio de puntaje del Child Pugh no cambió posterior a la segunda terapia (Tabla 2).

Se realizó una tercera y cuarta sesión de terapia locorregional a un solo paciente, siendo la tercera sesión terapia combinada un mes después de la segunda obteniendo como respuesta una clasificación LIRADS TR viable con respuesta parcial por mRECIST, por lo que fue llevada a la cuarta sesión con quimioembolización nueve meses después de la tercer, con respuesta categorizada como LIRADS TR viable con respuesta estable por mRECIST. No hubo variación en el valor de alfa feto proteína entre las terapias para este paciente y el puntaje de Child Pugh aumento de A 6 puntos hacia B 7 puntos después de la tercera sesión (Figura 5).

En total, 64,5% de las lesiones recibieron una sola sesión de terapia combinada, 29 % (n =8) recibieron dos sesiones (9,6% de terapia combinada, el resto de quimioembolización o ablación), y 3.2% recibieron cuatro sesiones. Específicamente hablando de terapia combinada, se administró una sola 87.1% de las lesiones y dos sesiones en 12.9% (Figura 5).

Terapia locorregional combinada como puente a trasplante hepático

Se encontraban en lista de trasplante hepático 11 pacientes (42,3%), de los cuales seis fueron trasplantados (23,07% del total de la muestra) posterior a la terapia combinada, en promedio 12 meses después de haber recibido la terapia, sin recurrencia de hepatocarcinoma posterior al trasplante en todos los casos (Figura 5), teniendo en cuenta que los criterios utilizados en nuestra institución son Up to Seven.

Complicaciones presentadas y comportamiento de función hepática posterior a la realización de la terapia locorregional combinada

Las complicaciones estuvieron presentes en 15,3 % (4 pacientes), siendo todas de grado 3 según la clasificación de CIRSE, es decir que requirieron prolongación de hospitalización por más de 48 horas o terapia adicional posterior al procedimiento. De las complicaciones, un paciente presentó bacteriemia con requerimiento antibiótico, otro paciente un episodio de accidente cerebrovascular transitorio en relación a acceso radial, un paciente presentó hematoma peri hepático con anemización y requerimiento transfusional, y el cuarto paciente presentó una fistula arterio-portal. El 11,5% de los pacientes cursaron con síndrome post quimioembolización. En el posoperatorio inmediato, el 26,9% de los pacientes presentaron elevación de transaminasas definida como más de 3 veces el límite superior de la normalidad. Solamente un paciente presentó descompensación de cirrosis en el mes siguiente a la realización del procedimiento. Se evaluó la severidad de la enfermedad hepática un mes posterior a la terapia combinada del hepatocarcinoma, encontrando que posterior a la terapia el promedio de Child Pugh fue de 6.5 puntos, con 19% (n=5) de los pacientes resultando con clasificación Child Pugh B con 9 puntos, los cuales partían de una puntuación previa de B8 puntos (40%), B 7 puntos (40%) y A 5 puntos (20%). El MELD Na posterior a la terapia fue en promedio de 12 (Tabla 3).

Tabla 2: Complicaciones y severidad de enfermedad hepática posterior a recibir terapia combinada

Variables	Medida
Complicaciones	<i>Totales</i> 4 (26,92%)
	<i>Severidad CIRSE 3</i> 4 (26,92%)
	<i>Bacteriemia</i> 1 (3,84%)
	<i>Hematoma</i> 1 (3,84%)
	<i>Fistula arterio-portal</i> 1 (3,84%)
	<i>AIT</i> 1 (3,84%)
Síndrome post quimioembolización	3 (11,5%)
Deterioro función hepática	7 (26,92%)
Descompensación cirrosis	1 (3,84%)
MELD Na posterior	12 ± 4,11 (5-21)
Child Pugh posterior	6,53 ± 1,56 (5-9)
	<i>A 5 puntos</i> 11 (42,3%)
	<i>A 6 puntos</i> 3 (11,5%)
	<i>B 7 puntos</i> 4 (15,4%)
	<i>B 8 puntos</i> 3 (11,5%)
	<i>B 9 puntos</i> 5 (19,2%)

Características de terapia realizada y desenlaces posteriores.

*AIT = accidente cerebrovascular transitorio.

Para las variables continuas, se reporta promedio ± desviación estándar (mínimo – máximo).

Para las variables categóricas, se reporta el número de pacientes y el porcentaje.

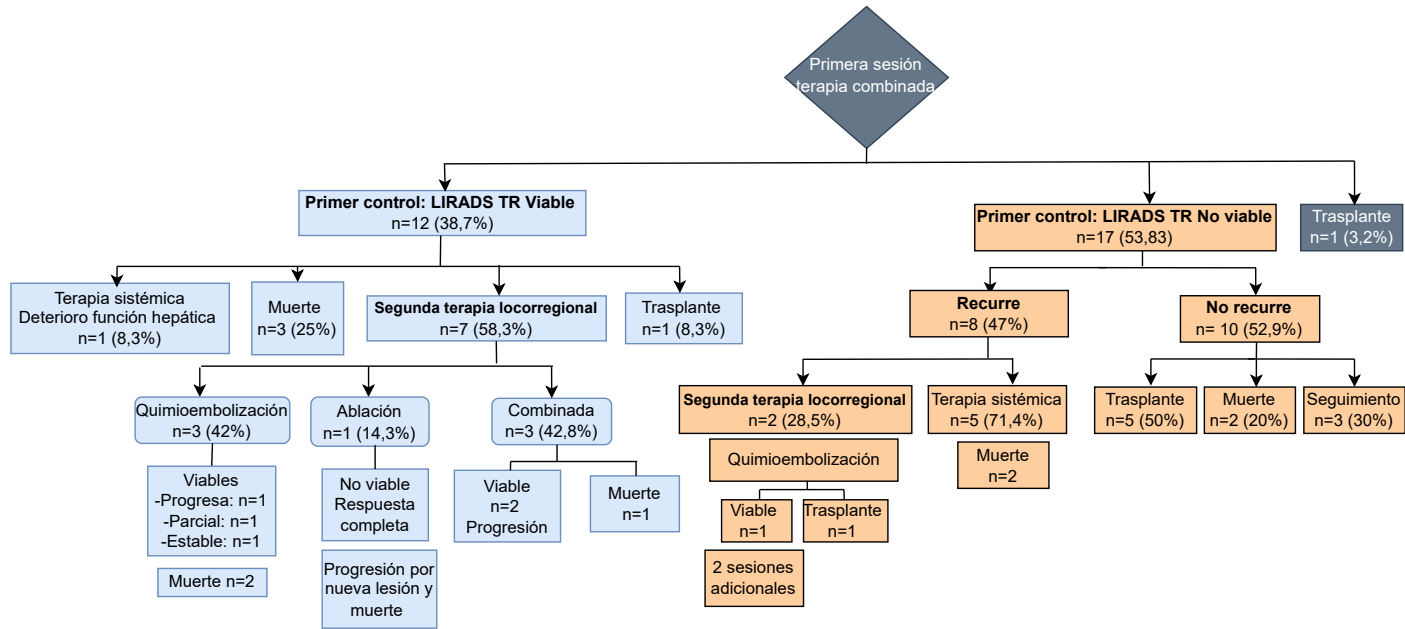
Sobrevida general de los pacientes llevados a terapia locorregional combinada

Once pacientes fallecieron (42,3%), por causas no relacionadas al procedimiento, en promedio 14,63 meses posterior a haber recibido terapia. En términos de sobrevida general, en nuestro estudio se puede evaluar la sobrevida a 1 año, siendo esta de 84,16% (Tabla 2).

Análisis adicionales

Finalmente, según el análisis de asociación realizado, ninguna variable mostró una asociación estadísticamente significativa con complicaciones (p valor < 0.05). Todos los valores p son superiores a 0.05, lo que indica que no se encontraron diferencias significativas en la aparición de complicaciones según las variables analizadas. Adicionalmente, ninguna variable mostró una asociación estadísticamente significativa con la recurrencia local.

Figura 5: Terapias locorreregionales realizadas y sus desenlaces



9. Discusión

El hepatocarcinoma es la sexta neoplasia más común (1,2), su incidencia ha aumentado en las últimas dos décadas y es una patología con mal pronóstico, con una tasa de muerte de 5 por 100 000 por año, y una supervivencia a 5 años que es menor a 12% (15). Dado que solamente el 20% de todos los pacientes son candidatos a terapia curativa (resección o trasplante), resultan de gran importancia los tratamientos paliativos o de puente a trasplante como la terapia TACE y la ablación (por microondas o por radiofrecuencia) (2,5). Sin embargo, la eficacia de la ablación y de la terapia TACE es limitada cuando se usan en monoterapia, para la ablación hay inadecuado control tumoral (necrosis inadecuada y alta recurrencia) sobre todo si el tumor es mayor a 3 cm (5,9), y la terapia TACE solo logra necrosis tumoral completa en el 20% de los pacientes, habiendo una alta tasa de recurrencia tumoral local cuando se usa en monoterapia (2,5,11). Además, hay limitación de la eficacia de ablación en ciertas localizaciones (subfrénicas o peri portales), cuando hay presencia de lesiones satélites microscópicas, o micro metástasis alrededor del tumor primario (2,7). Dada la eficiencia limitada, usualmente se requieren múltiples sesiones de TACE, y esto no solamente puede ser deletéreo para la función hepática residual del paciente, sino que también podría aumentar el costo total de la terapia (8,11). La evidencia reciente sugiere que al combinarse superan las limitaciones de cada una en monoterapia, son seguras, pueden potenciar las ventajas de cada una y amplificar el efecto en cooperación, más aún en lesiones grandes (3 a 5 cm, e incluso en algunos estudios mayores a 5 cm) o si se trata de múltiples lesiones (irreseccable) (6,8,9,13,14), evitando el deterioro en la función hepática generado con TACE repetidas (5,6,12).

En el actual estudio, no se realizó terapia combinada a ningún paciente cuya enfermedad hepática se clasificara como CHILD C, lo que concuerda con la severidad hepática de la

población incluida en otros estudios que han evaluado la terapia combinada (13), y está de acuerdo con la contraindicación del procedimiento en pacientes con clasificación Child Pugh C (1). La mayoría eran clasificados CHILD A 5 y B 7 puntos, con un MELD-Na promedio de 1,05 puntos, junto con valores de INR, bilirrubina y ALBI que indican que se seleccionaron de forma adecuada los pacientes para recibir la terapia combinada, y que son similares a los valores reportados otros estudios, como por ejemplo el de Patidar et al en el cual el INR de base era 1.18, la bilirrubina 1.14 mg/dL, y un Child Pugh promedio de 7 (en nuestro estudio fue de 6.3 puntos).

Diferentes artículos indican que el beneficio de la terapia combinada se ha demostrado sobre todo en lesiones hepáticas grandes (mayores a 3 cm), no resecables, como lo fueron las lesiones incluidas en el presente estudio, con tamaño promedio 39.8 milímetros, con la lesión de mayor tamaño tratada de 85 milímetros (7,9), dado que permite una zona de necrosis más grande en comparación a la monoterapia y hay evidencia de que la combinación es superior a la monoterapia para control tumoral local (7). El 80,7% de las lesiones incluidas eran mayores de 3 cm, siendo este usualmente un límite de tamaño para realización ablación en monoterapia por su alta tasa de lesión residual (5,7), pero al realizar la terapia combinada TACE disminuye la probabilidad de una ablación incompleta y permite mejores resultados (17). Lo anterior demuestra la adecuada selección de los pacientes que son llevados a terapia combinada en nuestro centro.

La localización más común de las lesiones tratadas fue el segmento VIII, similar a otros estudios de terapia combinada como por ejemplo el estudio de Patidar et al en el cual el 33,3% se encontraban en segmento VIII (13), o el estudio de Liu et al en el cual el 45.2% de las lesiones estaban situadas en lóbulo derecho (15).

Si bien la mayoría hepatocarcinomas que recibieron terapia combinada estaban conformados por una sola lesión, se incluyeron también pacientes con hepatocarcinoma multinodular (2 o más lesiones en 15.38%), basándose en que la quimioembolización en monoterapia o la terapia combinada son elección en estos pacientes con hepatocarcinoma multinodular (1, 25). La literatura describe que la terapia combinada se puede utilizar en pacientes en estadios tempranos e intermedios, ya sea BCLC A o B (26), tal y como es la población de este estudio, donde 57,69% de los pacientes eran categoría BCLC A y 46,15% categoría B.

En cuanto a cómo realizar la terapia combinada, en la mayoría de los centros médicos se realiza primero TACE y luego ablación (16), tal y como se realizó en nuestro centro, para el 87,1% de las lesiones se realizó en este orden. La TACE genera oclusión de vasos sanguíneos y reduce la perfusión de tumor, reduce el volumen (mejor efecto de ablación en menor residuo tumoral), en cambio la ablación genera hiperemia en el parénquima hepático alrededor de necrosis de coagulación, y esa hiperemia es usada para atacar células tumorales residuales o lesiones satélite (16). Combinada con TACE, se puede efectivamente disminuir la suplección de sangre de la lesión, minimizando disipación de calor por flujo sanguíneo al realizar la ablación y así potenciar el efecto térmico centralizado para necrosis focal completa, logrando una mayor zona de coagulación inducida por ablación, mayor necrosis del tumor y mayor efectividad de la ablación, agregando a lo anterior la isquemia producida por la embolización del TACE (5,15,17,18).

Por el contrario, hay pocos estudios en donde se haya realizado ablación previa a TACE (15), en este estudio en 11,53% se realizó en dicho orden, basándose en lo reportado en la literatura de que la ablación genera una zona hipertérmica alrededor del core coagulado, volviéndose

hiperpermeable, con flujo sanguíneo aumentado, permitiendo mayor entrega, captación y susceptibilidad a fármaco administrado mediante TACE, generando presumiblemente mayor necrosis (15). Además, la temperatura elevada producida por la ablación sensibiliza a las células tumorales a la quimioterapia, y por tanto el número de sesiones de TACE puede reducirse, disminuyendo así también el daño por quimioterapia al hígado (5).

Al evaluar en el presente estudio la asociación entre recurrencia local y el orden de administración de la terapia, no se observó una asociación significativa. Así mismo, un estudio realizado en 2021 de 38 pacientes suma a la evidencia de que no se ha observado diferencia en el orden de secuencia para terapia combinada recaída tumoral local (16).

Con respecto al intervalo de tiempo entre la realización de cada terapia, no hay recomendación, pocos estudios concluyen el intervalo de tiempo óptimo (13). En nuestra institución, todas las terapias se realizaron con menos de 1 semana de intervalo, con 1 día en promedio de diferencia entre ambas terapias. Si bien no hay un intervalo específico óptimo recomendado, se conoce que es importante realizar la ablación cerca de la quimioembolización dado que inmediatamente después de la quimioembolización hay menor suplencia sanguínea, posterior a lo cual durante el primer mes inicia la recanalización y la angiogénesis. Un estudio retrospectivo realizado en 2019 comparó desenlaces para un intervalo menor de 30 días o uno mayor, encontrando que si el intervalo es menor a 30 días hay superior control tumoral local y sobrevida (HR 0.517) (13). Es importante tener en cuenta que la revascularización y el “wash out” después de la quimioembolización ocurren más temprano y más frecuente a medida que el tumor sea más grande, por lo cual el intervalo de tiempo puede ser individualizado según la carga tumoral, es decir que realizar la terapia de forma secuencial es clave si son tumores solitarios grandes o tumores múltiples (13).

Con excepción de dos pacientes, a todos se les realizó seguimiento con Resonancia magnética de abdomen con contraste mínimo 4 semanas posterior a la terapia, encontrando posterior a la terapia la clasificación radiológica LIRADS TR No viable y mRECIST respuesta completa en la mayoría de los pacientes (54.8%), superior al 6.08% que presentaron respuesta posterior a recibir quimioembolización en monoterapia en nuestra misma institución según el artículo publicado por Lara et al (27). Sin embargo, es importante resaltar que no podemos comparar directamente nuestros resultados con los de quimioembolización en monoterapia en nuestro centro dado que dichos pacientes presentaban mayor carga tumoral representada por lesiones de mayor tamaño (54,4 mm de mediana vs 38 mm en nuestro estudio).

Comparado con estudios de otros países, el valor es inferior, por ejemplo, en el estudio de Liu et al en 2020 se logró una respuesta completa en 71,7% de los pacientes después de la primera sesión de tratamiento combinado y en 74,2 % después de la segunda sesión (8).

En el artículo publicado por Liu et al en 2019, se logró una respuesta parcial en 6.5%, estabilidad en 6.5% y progresión en 1.6% (15), comparado con 19.3%, 12.9% y 6.4% respectivamente en nuestro estudio y comparado con 24,34%, 44,25% y 12,18% del estudio de quimioembolización en monoterapia en la misma institución nuestra. En total, 93,5% de la terapia combinada dio como resultado enfermedad libre de progresión al primer control (respuesta estable, parcial y completa) comparado con 74% obtenido con quimioembolización en monoterapia según el artículo de Lara et al en nuestra misma institución, sugiriendo entonces mayor control tumoral

local con terapia combinada que con quimiembolización en monoterapia (27). Sin embargo, se resalta nuevamente la diferencia en carga tumoral entre los dos estudios.

Así mismo, se evaluó la presencia de recurrencia local definida como viabilidad de la lesión posterior a una inicial respuesta completa con la terapia combinada, observando su presencia en 8 casos de 17, es decir en 47%, con un tiempo de recurrencia promedio de 8,11 meses (mínimo 2 meses y máximo 20 meses). Del total de la muestra, el 29% de las lesiones requirieron más de una sesión de terapia locorregional. En el artículo publicado en 2020 por Liu et al, el 43% se encontraba libre de recurrencia a un año, es decir que la recurrencia a este tiempo era aproximadamente del 57% a 1 año. El Tiempo libre a recurrencia fue 9 meses en promedio, mientras que en nuestro estudio fue de 8,11 meses. En un ensayo clínico aleatorizado publicado en 2021 con seguimiento a largo plazo, el 85% de los pacientes presentan una recurrencia después de recibir terapia combinada y el tiempo libre de recurrencia fue en promedio 4 años (19). En este mismo artículo, 70 de 94 pacientes requirieron una segunda sesión de terapia locorregional, comparado con 29% de nuestro estudio (19). Esta diferencia se debe a que dicho estudio incluyó un tamaño máximo de lesión, es decir la población tenía una enfermedad menos avanzada que la de nuestro estudio, lo que explica que muchos de los pacientes en nuestro estudio no fueron candidatos a una segunda sesión por progresión de la enfermedad a metástasis, aparición de nuevas lesiones, deterioro en función hepática, entre otras. En dicho estudio de Zhang et al, a 23 de 94 pacientes (24,4%) se les administró una tercera sesión de terapia locorregional, y en nuestro estudio una tercera sesión fue realizada a 3,2% (19). Cabe mencionar que, en dicho ensayo clínico, la segunda sesión en ningún caso fue terapia combinada, lo que podría explicar mayor requerimiento de una tercera sesión en comparación a nuestro estudio (19). Resaltamos también que en nuestro centro se realiza más quimio embolización comparado con ablación para la segunda sesión de terapia locorregional, se administró terapia combinada a 42.8%, quimioembolización a 42.8% y ablación en 14.2%, mientras que en el estudio de Zhang et al 0%, 25.7% y 74.2% respectivamente.

Fueron trasplantados 6 pacientes (23,07%) posterior a la terapia combinada, en promedio 12 meses después de haber recibido la terapia, sin recurrencia de hepatocarcinoma posterior al trasplante en todos. Se recalca que en nuestro centro no se consideran como candidatos a trasplante a los mayores de 70 años, es decir que el 50% de los pacientes en el estudio (mayores de 70 años) no eran candidatos a trasplante. En el artículo de Liu et al de 2019, la tasa acumulada de trasplante hepático a 1 y 3 años fue de 0% y 22,3% respectivamente, indicando entonces que en nuestro centro hay mayor tasa de trasplante a un tiempo más corto.

En cuanto a sobrevida, en 2016, un estudio indicó una sobrevida a 1, 2 y 3 años de 83.1%, 55.7% y 43.7% respectivamente para hepatocarcinoma irreseccable cuando se realizaba ablación más TACE (15), siendo entonces la sobrevida a 1 año muy similar a la observada en nuestro estudio (84,6%). La sobrevida a 1 año fue de 50% cuando se realiza quimioembolización en monoterapia según el estudio de Lara et al realizado en la misma institución que el presente estudio (27), resaltando nuevamente que la comparación directa no es completamente fiable por la diferencia en carga tumoral.

En cuanto a complicaciones, en un estudio retrospectivo de 2019, las complicaciones menores ocurrieron en 19.3% de los pacientes, incluyendo fiebre, dolor (15) y en el estudio de Zhang et al

de 2021, el 35% presento fiebre, comparado con 11,5% de pacientes en nuestro estudio que presentaron síndrome post quimioembolización. En el estudio de Patidar et al de 2019, se presentó el síndrome post quimioembolización en 50%. En nuestro estudio las complicaciones estuvieron presentes en 15,3% (4 pacientes), incluyendo las complicaciones menores, lo cual no es superior a las complicaciones presentadas solo con quimioembolización en el estudio de Lara et al (27). En el posoperatorio inmediato, el 26,9% de los pacientes presentaron elevación de transaminasas, comparado con cifras hasta de 81,25% en otros estudios (23), sin embargo, las cifras no son directamente comparables dado diferentes definiciones para elevación de transaminasas.

Al evaluar la severidad de la enfermedad hepática un mes posterior a recibir la terapia combinada, 19% de los pacientes resultaron con clasificación Child Pugh B con 9 puntos, los cuales partían de una puntuación previa de B8 puntos (40%), B 7 puntos (40%) y A 5 puntos (20%); esto sugiere que idealmente los pacientes seleccionados deberían ser CHILD A y en la menor medida posible seleccionar CHILD B.

Finalmente, dado el bajo número de pacientes en nuestro estudio teniendo en cuenta que fue planteado como descriptivo, será importante realizar estudios posteriores analíticos de cohortes y ensayos clínicos controlados aleatorizados.

10. Conclusión

La terapia combinada es una alternativa para el tratamiento de hepatocarcinomas irresecables clasificados como BCLC A o B, que puede considerarse en pacientes con cirrosis con función hepática conservada (Child Pugh clase A o B). Nuestros resultados muestran una respuesta al tratamiento inferior a otros estudios internacionales pero superior a la monoterapia con quimioembolización según el estudio realizado en la misma institución que nuestro estudio.

Enfermedad libre de progresión al primer control en 93,5% de la terapia combinada comparado con 74% al recibir quimioembolización en monoterapia. La sobrevida es similar a lo reportado en la literatura en otros países y las complicaciones se presentaron en una tasa similar.

Por el momento, se recomienda continuar con la selección precisa de los pacientes sometidos a terapia locorregional combinada y tener en cuenta esta opción terapéutica para lesiones grandes (3-5 cm o más) o múltiples. A futuro, se plantea realizar un análisis que compare directamente terapia locorregional combinada y monoterapia de quimioembolización en nuestra institución, apareado teniendo en cuenta el tamaño de las lesiones y la carga tumoral, con el fin de esclarecer de forma más objetiva y con mayor sustento epidemiológico si la terapia combinada es más efectiva.

11. Administración del proyecto

11.1 Presupuesto

RUBROS	Investigadores (fuente de financiación)	TOTAL
--------	-----------------------------------------	-------

Personal	\$ 900 000	\$ 900 000
Software	\$ 250 000,00	\$ 250 000,00
Materiales y suministros	\$ 100 000,00	\$ 100 000,00
Material bibliográfico	\$ 0,00	\$ 0,00
Publicaciones	\$ 1 200 000	\$ \$ 1 200 000
Servicios técnicos	\$ 300 000,00	\$ 300 000,00
TOTAL	\$ 2 750 000	\$ 2 750 000

11.2 Cronograma

Actividad	Meses																	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Realización de protocolo de investigación	■	■	■	■														
Sometimiento del protocolo al comité de ética					■	■												
Recolección de información						■	■	■										
Análisis de los datos									■									
Consolidación: redacción del informe final										■	■							
Entrega de primer borrador											■	■						
Entrega final													■	■				
Publicación																	■	■

12. Referencias

1. Gbolahan OB, Schacht MA, Beckley EW, LaRoche TP, O'Neil BH, Pyko M. Locoregional and systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *Journal of Gastroenterology Oncology*; 2017.
2. Xu Z, Xie H, Zhou L, Chen X, Zheng S. The combination strategy of transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation or microwave ablation against hepatocellular carcinoma. *Hindawi*; 2019.

3. Dan Y, Meng W, Li W, Chen Z, Lyu Y, Yu T. Transarterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation versus hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Frontiers in Surgery*; 2022.
4. Jiang C, Cheng G, Liao M, Huang J. Individual or combined transcatheter arterial chemoembolization and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: A time-to-event meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology, BioMed Central*; 2021.
5. Liu H-C, Shan E-B, Zhou L, Jin H, Cui P-Y, Tan Y, et al. Combination of percutaneous radiofrequency ablation with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Observation of clinical effects. *Chinese Journal of Cancer Research*; 2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4153924/>
6. Wang W, Shi J, Xie W. Transarterial chemoembolization in combination with percutaneous ablation therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver international*; 2010.
7. Cao S, Zou Y, Lyu T. Long-term outcomes of combined transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation versus RFA monotherapy for single hepatocellular carcinoma ≤ 3 cm: emphasis on local tumor progression. *International Journal of Hyperthermia*; 2021.
8. Liu W, Xu H, Ying X, Zhang D, Lai L, Wang L, et al. Radiofrequency ablation (RFA) combined with Transcatheter Arterial chemoembolization (TACE) for patients with medium-to-large hepatocellular carcinoma: A retrospective analysis of long-term outcome. *Medical Science Monitor*. 2020 Jul 15;26. doi:10.12659/msm.923263
9. Tang C, Shen J, Feng W, Bao Y, Dong X, Dai Y, et al. Combination therapy of radiofrequency ablation and transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Medicine*. 2016 May;95(20).
10. English K, Brodin NP, Shankar V, Zhu S, Ohri N, Golowa YS, et al. Association of addition of ablative therapy following transarterial chemoembolization with survival rates in patients with hepatocellular carcinoma. *JAMA Network Open*. 2020 Nov 5;3(11). doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.23942
11. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2016 Jun 10;34(17):2046–53.
12. Ilagan CH, Goldman DA, Gonen M, Aveson VG, Babicky M, Balachandran VP, et al. Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Complete Radiologic Response to Trans-Arterial Embolization: A Retrospective Study on Patterns, Treatments, and Prognoses. *Annals of Surgical Oncology*. 2022 Jul 15;29(11):6815–26.
13. Patidar Y, Garg L, Mukund A, Sarin SK. Early experience of combination therapy of transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma measuring 3–7 cm. *Indian Journal of Radiology and Imaging*. 2019 Jan;29(01):47–52. doi:10.4103/ijri.ijri_352_18
14. Cao J, Zhou J, Zhang X, Ding X, Long Q. Meta-analysis on radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*. 2014 Oct;34(5):692–700. doi:10.1007/s11596-014-1338-5
15. Liu D, Liu M, Su L, Wang Y, Zhang X, Long H, et al. Transarterial chemoembolization followed by radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: Impact of the time interval between the two treatments on outcome. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2019 Dec;30(12):1879–86. doi:10.1016/j.jvir.2019.07.029

16. Yang D, Luo K, Liu H, Cai B, Tao G, Su X, et al. Meta-analysis of Transcatheter Arterial chemoembolization plus radiofrequency ablation versus transcatheter arterial chemoembolization alone for hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2016 Dec 7;8(2):2960–70. doi:10.18632/oncotarget.13813
17. Bharadwaz A, Bak-Fredslund KP, Villadsen GE, Nielsen JE, Simonsen K, Sandahl TD, et al. Combination of radiofrequency ablation with transarterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma: Experience from a danish tertiary liver center. *Acta Radiologica*. 2015 Sept 3;57(7):844–51. doi:10.1177/0284185115603246
18. Hendriks P, Sudiono DR, Schaapman JJ, Coenraad MJ, Tushuizen ME, Takkenberg RB, et al. Thermal ablation combined with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: What is the right treatment sequence? *European Journal of Radiology*. 2021 Nov;144:110006. doi:10.1016/j.ejrad.2021.110006
19. Zhang YJ, Chen MS, Chen Y, Lau WY, Peng Z. Long-term outcomes of transcatheter arterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation as an initial treatment for early-stage hepatocellular carcinoma. *JAMA Network Open*. 2021 Sept 27;4(9). doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.26992
20. Dan Y, Meng W, Li W, Chen Z, Lyu Y, Yu T. Transarterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation versus hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Frontiers in Surgery*. 2022 Jul 11;9. doi:10.3389/fsurg.2022.948355
21. Peng Z-W, Zhang Y-J, Chen M-S, Xu L, Liang H-H, Lin X-J, et al. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: A prospective randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2013 Feb 1;31(4):426–32. doi:10.1200/jco.2012.42.9936
22. Lee SK, Yang H, Kwon JH, Shim DJ, Kim D, Nam SW, et al. Chemoembolization combined radiofrequency ablation vs. chemoembolization alone for treatment of beyond the Milan criteria viable hepatocellular carcinoma (CERFA): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2023 Mar 28;24(1). doi:10.1186/s13063-023-07266-4
23. Sun S-S, Li W-D, Chen J-L. Transarterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation in the treatment of large hepatocellular carcinoma with stage C. *World Journal of Clinical Cases*. 2022 Nov 26;10(33):12156–63. doi:10.12998/wjcc.v10.i33.12156
24. Liu B, Zhang Y, Chen H, Li W, Tsochatzis E. The combination of transcatheter arterial chemoembolisation (TACE) and thermal ablation versus Tace alone for hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022 Jan 4;2022(1). doi:10.1002/14651858.cd013345.pub2
25. Podlasek A, Abdulla M, Bröering DC, Khalid Bzeizi. Recent Advances in Locoregional Therapy of Hepatocellular Carcinoma. *Cancers*. 2023 Jun 26;15(13):3347–7.
26. Inchingolo R, Posa A, Mariappan M, Spiliopoulos S. Locoregional treatments for hepatocellular carcinoma: Current evidence and future directions. *World journal of gastroenterology* [Internet]. 2019;25(32):4614–28. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31528090>
27. Lara J, Piñeros A, Pérez J. Sobrevida de los pacientes con carcinoma hepatocelular tratados con quimioembolización con microesferas cargadas: experiencia en un hospital de alta complejidad. *Universidad del Rosario*. 2021 Jul 28.

13. Anexos

Anexo 1. Formato de recolección de datos

No aplica