



**DESCRIPCION DE LAS CARACTERISTICAS Y DESENLACES CLINICOS EN PACIENTES CON
HEPATOCARCINOMA TRATADOS CON TERAPIA LOCOREGIONAL TRANSVASCULAR.
DESCRIPCION RETROSPECTIVA DE LA EXPERIENCIA EN LA FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL
DEL 2014 AL 2020. PROTOCOLO ICAROS 0320**

Autor:

Andrés Yesid Bonilla Salcedo

Trabajo presentado como requisito para optar por el

título de Especialista en Medicina Interna

Bogotá- Colombia

2021

**DESCRIPCION DE LAS CARACTERISTICAS Y DESENLACES CLINICOS EN PACIENTES CON
HEPATOCARCINOMA TRATADOS CON TERAPIA LOCOREGIONAL TRANSVASCULAR.
DESCRIPCION RETROSPECTIVA DE LA EXPERIENCIA EN LA FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL
DEL 2014 AL 2020. PROTOCOLO ICAROS 0320**

REALIZADO POR:

Andrés Yesid Bonilla Salcedo

TUTORES

Dr. Joaquín Guerra - Tutor Temático

Nicolás Molano – Tutor Metodológico

Universidad del Rosario

Escuela de Medicina y ciencia de la salud

Bogotá DC, Colombia

**DESCRIPCION DE LAS CARACTERISTICAS Y DESENLACES CLINICOS EN PACIENTES CON
HEPATOCARCINOMA TRATADOS CON TERAPIA LOCOREGIONAL TRANSVASCULAR.
DESCRIPCION RETROSPECTIVA DE LA EXPERIENCIA EN LA FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL
DEL 2014 AL 2020. PROTOCOLO ICAROS 0320**

Unidad de investigación que lidera el proyecto

Programa de Medicina Interna, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario.

Unidades asociadas

Departamento de Medicina Interna, Servicio de Hematología y Oncología, Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología.

Departamento de Radiología e Imágenes Diagnosticas, Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología.

Investigadores principales

Andrés Yesid Bonilla Salcedo, MD. Medico, Residente de Medicina Interna. Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología.

Joaquín Hernando Guerra Villamizar, MD. Especialista en Hematología y Oncología, Servicio de Hematología y Oncología. Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología, Grupo de Investigación ICAROS.

Co-investigadores

William Armando Mantilla Duran, MD. Especialista en Hematología y Oncología, Servicio de Hematología y Oncología. Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología, Director Grupo de Investigación ICAROS

Juan Manuel Pérez, MD. Especialista en Radiología, Departamento de Radiología e Imágenes Diagnósticas. Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología.

Mariana Borrás, MD. Especialista en Epidemiología, Servicio de Hematología y Oncología. Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología, Grupo de Investigación ICAROS.

Tiempo de duración del proyecto:

12 meses.

Lugar de ejecución:

Bogotá.

Tabla de contenidos

1.	Introducción	7
1.1	Planteamiento del problema	8
1.2	Justificación	8
2.	Marco Teórico	8
3.	Pregunta de investigación	¡Error! Marcador no definido.
4.	Objetivos	19
4.1	Objetivo general	19
4.2	Objetivos específicos	20
4.3	Objetivos exploratorios	20
5.	Formulación de hipótesis	20
6.	Metodología	20
6.1	Tipo y diseño de estudio	20
6.2	Población a estudio	20
6.4	Tamaño de muestra y muestreo	21
6.5	Definición y operacionalización de variables	21
6.6	Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos	23
6.8	Plan análisis de datos	24
6.9	Alcances y límites de la investigación	24
7.	Aspectos éticos	24
8.	Administración del proyecto	26
8.1	Presupuesto	26
8.2	Cronograma	26

9. Referencias	38
10. Anexos	41
Anexo 1. Formato de recolección de datos	41
Anexo 2. Consentimiento informado	41

Resumen

Antecedentes: El hepatocarcinoma constituye una de las neoplasias más frecuentes de cáncer en el mundo, siendo cada vez más el número de casos que se relaciona con esta enfermedad; la instauración del trasplante permitió en estos pacientes en estadio temprano o intermedio brindar una cura y una supervivencia global mayor a los 5 años; sin embargo, el recurso limitado de órganos ha hecho la necesidad de crear terapias puente ya sea mientras se realiza el procedimiento o se busca llevar a criterios de Milán aquellas masas sin posibilidad de intervención de manera temprana.

Objetivo: Describir las principales características clínicas y sociodemográficas de los pacientes diagnosticados con hepatocarcinoma, que fueron tratados con quimioembolización como terapia puente al trasplante hepático.

Métodos: Estudio descriptivo de cohorte retrospectiva/histórica mayores de 18 años con diagnóstico de hepatocarcinoma que cumplieran los criterios de inclusión y fueran manejados en la fundación cardioinfantil entre 2014 y 2018, se describieron variables sociodemográficas, así como comorbilidades asociadas y relacionadas al tratamiento.

Resultados se identificaron 159 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, el rango de edad promedio fue entre 62 a 73 años, se evidenció que peso, IMC y ECOG representaron variables que mostraron diferencia entre los que murieron y no murieron; además no existió diferencia entre el número de Quimioembolizaciones y mortalidad.

Palabras clave:

Carcinoma, hepatocarcinoma, terapia locoregional, trasplante de hígado.

1. Introducción

La hepatocarcinoma (HCC) constituye la primera neoplasia maligna del hígado y es la 5ta causa de cáncer en hombres a nivel global. La incidencia de HCC viene en aumento, en donde la incidencia ha pasado de 1.6 casos / 100.000 habitantes en 1975 a 4.8 casos / 100.000 Habitantes en 2007. Respecto a la epidemiología mundial se han reportado cerca de un millón de muertes por este y los estudios lo ubican como la segunda causa de muerte por cáncer, la mayoría de los casos se deben a hepatitis B crónica en países con alta prevalencia en congruencia con países desarrollados donde las infecciones por hepatitis C y alcohol son las causas más importantes (1-3). En Colombia el reporte es escaso y dentro de lo que se conoce a nivel nacional en el 2009 se registraron 1584 muertes atribuidas para tumores malignos del hígado; para el caso de Antioquia la tasa de mortalidad se reportó para el 2005 en 22/100.000 habitantes (4)

Una de las terapias curativas HCC es el trasplante de hígado; sin embargo, varios de los carcinomas hepatocelulares no pueden recibir este tratamiento como medida inicial por no cumplir los criterios Milán; por ello se han creado estrategias como es el caso de la quimioembolización o ablación por radiofrecuencia que sirven como terapia puente en camino al trasplante (5).

En la actualidad en Colombia no se conocen las características sociodemográficas de la población con HCC, ni tampoco se tiene datos sobre las respuestas a tratamiento y mortalidad en los diferentes escenarios de tratamiento. Teniendo en cuenta la potencial relevancia de la quimioembolización como opción de tratamiento locoregional, es importante caracterizar los desenlaces clínicos asociados a este tipo de tratamientos, siendo importante la determinación de variables que puedan o no ser extrapolables de los estudios internacionales y que adicionalmente permitan la toma de conductas en beneficio de los pacientes.

2. Marco Teórico

2.1. Epidemiología:

El HCC constituye la primera causa de malignidad primaria del hígado a nivel global, sin embargo, tiene un comportamiento regional variable. En países como Estados Unidos es la novena causa de muerte por cáncer (1), esto contrasta con el sureste de Asia, África central y occidental, Micronesia y Polinesia en donde se observa una mayor incidencia (6,7); Es más frecuente en hombres que mujeres (con una proporción de 2,4:1).

El registro GLOBOCAN (una base que recoge las estadísticas a nivel mundial relacionadas a incidencia y prevalencia en las diferentes patologías neoplásicas) reporta al HCC como la sexta causa de cáncer en el mundo con una mortalidad del 8,2% de todas las muertes asociadas a cáncer y una prevalencia estimada 8,85 casos por cada 100 mil habitantes, de esta misma base la cohorte para Colombia (que reúne datos de Bucaramanga, Manizales y Pasto) en 2018 reporto alrededor de 2279 nuevos casos de HCC correspondiente a un incremento en la incidencia del 2% respecto a años previos, además de una mortalidad reportada de 4,8% del total de las muertes asociadas a cáncer y una prevalencia en los últimos 5 años de 3,14 casos por 100 mil habitantes que en comparación con las décadas previas va en incremento (8)

Otro registro que relaciona datos epidemiológicos de HCC en el país, es aquel realizado por la Universidad del Valle (registro de la población con cáncer en Cali) donde se determina la morbilidad relacionada a los principales canceres en el departamento; en cuyo caso el HCC demostró un aumento en las tasas estandarizadas por edad para el sexo masculino de 4 a 4,6 (al comparar los periodos entre 1962 a 1966 y 2012 a 2016) reflejando un incremento en la incidencia de esta neoplasia en la población, sin conocerse si estos datos pudieran extrapolarse a toda la población del país y evocando la necesidad de ampliar la descripción de estos pacientes. (9)

2.2. Factores de Riesgo:

El principal factor de riesgo asociado con HCC son las infecciones virales (infección por virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC)), que explican el 80% de los casos. (10,11) en general la incidencia de HCC en pacientes con infección con VHB y VHC se ubico alrededor del 2 a 5%, sin embargo, es de resaltar que el desarrollo del HCC en pacientes con VHB se puede presentar en gran medida en ausencia de enfermedad cirrótica (12, 13).

Otros factores de riesgo asociados son el hígado graso en el que alrededor del 10 a 20% de los casos de HCC en Estados Unidos corresponden a esta asociación, adicionalmente se ha demostrado un aumento del riesgo 2,6 veces sobre la población general y de manera llamativa se ha demostrado que no se requiere la presencia de cirrosis para la presentación de la neoplasia, (12,14) con mayor frecuencia en aquellos mayores de 65 años. (15).

El alcoholismo ha mostrado un incremento en el riesgo del desarrollo de HCC relatando un aumento del riesgo del 4% por cada 10 gr de ingesta de alcohol por día, que al equipararse con la infección viral crónica parece ser un causal con menor proporción (15,16).

2.3. Diagnóstico:

Para el diagnóstico de HCC se han explorado el uso de métodos no invasivos, tomando como referencia la realización de resonancia magnética de hígado contrastada con análisis de la perfusión para el diagnóstico y parametrizando el hallazgo de estas lesiones en un sistema de clasificación universal conocido como LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System) mediante el cual usando parámetros como tamaño, extensión, intervalo de crecimiento y patrones de evolución permite predecir la malignidad de estas con una adecuada sensibilidad (17,18). Es importante recalcar que no todos los centros del mundo aceptan la clasificación Li-RADS

LI-RADS se adoptó por la sociedad Americana de Radiólogos (además de incluirse como orientación en el diagnóstico de la Asociación Estadounidense para el estudio de enfermedades Hepáticas) permitiendo generar un léxico estándar que mejorara la comunicación e interpretación de estas lesiones; estandarizando el reporte con miras a seguir algoritmos diagnósticos y terapéuticos que optimizaran el manejo de esta neoplasia. La clasificación asigna cinco categorías LR-1 a LR-5 siendo la primera con menor probabilidad de malignidad y la última con un alto riesgo probabilístico de corresponder a HCC. (19)

Dentro de las categorías definidas por la escala LI-RADS se pueden presentar la asignación LR-NC en cuyo caso existen limitaciones técnicas en las que el radiólogo determina la imposibilidad de clasificar la lesión y cuya situación podría realizarse una nueva imagen en un periodo menor a tres meses o buscar un estudio alternativo (en caso de imposibilidad utilizar la misma prueba); LR-TIV se refiere a la evidencia de invasión tumoral de una vena independiente de masa en cuyo caso podría relacionarse a HCC u otra neoplasia no asociadas o tumores combinados. LR-M cuya categoría se asigna para lesiones con alta probabilidad de relacionarse a una patología neoplásica (Entre ellas el HCC) (20).

Para la aplicación del algoritmo el radiólogo debe asegurarse que este tenga alto riesgo de HCC pues la aplicación de este ha demostrado un alta especificidad (alrededor del 99% en LR5) para lograr diagnosticar la lesión sin necesidad de biopsia; el primer paso para la aplicación consiste en evaluar la calidad para interpretar el estudio (comprobar que existan las fases clave, no existan artefactos que limiten la lectura) que al considerarse válido deberá analizar el parénquima hepático general en búsqueda de LR-TIV en cuyo caso se debe determinar si se relaciona a una neoplasia maligna secundaria o una lesión primaria del hígado, posteriormente se debe describir aquellas lesiones benignas o LR1 (incluyen hemangiomas, fibrosis confluyente, quiste o depósitos de grasa focal), probablemente benignas LR-2 (cuya probabilidad de comportamiento indolente es casi del 100% pero menor que el LR1) que incluirían

hemangiomas, lesiones con probables alteraciones de la perfusión y nódulos de menos de 20 mm sin características que sugieran malignidad (21).

De no cumplirse características para lesiones LR1 o LR2 se deben determinar los criterios LRM que se refieren a lesiones solidas con apariencia en diana o con algunas de las siguientes característica: apariencia infiltrativas, necrosis, restricción a la difusión o isquemia severa, en cuyo caso de excluirse las categorías previas deberá asignarse un LR3, LR4 o LR5, (Chernyak V, Santillan CS, Papadatos D, Sirlin CB. LI-RADS® algorithm: CT and MRI. *Abdom Radiol* (NY). 2018;43(1):111–126). Inicialmente debera determinarse el hiperrealce en fase arterial (APHE) seguido de la medición del tamaño de la lesión separando este tipo de lesiones en dos grupos; aquellas sin APHE cuyo diametro sea <20 mm o ≥ 20 mm o con APHE donde se clasificaran en <10 mm, 10-19 mm o ≥ 20 mm (20)

Finalmente se evaluarán otras características tales como el realce de la capsula, no lavado periférico de la lesión o umbral de crecimiento en cuyo caso se determinara las diferentes categorías; siendo lesiones no APH menores de 20 mm sin ninguna o una característica relevante clasificadas como LR3, pero que al presentar dos o más al tiempo se dejarán LR4, en tamaño ≥ 20 mm el cumplir algún hallazgo adicional importante se dejaría como LR4 y de no tener ninguno como LR3. Para las lesiones nonRIM APHE entre 1 a 10 mm sin hallazgos relevantes su clasificación será LR3, en aquellas con tamaño mayor a 20 mm sin ninguna característica o con tamaño de 10 a 19 mm con realce de la capsula se dejarán LR4; Las lesiones LR5 serán aquellas con una o dos hallazgos relevantes con tamaños de 10 a 19 mm si cumple dos características o una (exceptuando el realce periférico) o mayores de 20 mm con una sola característica, LR5 serán todas las lesiones con tamaños mayores de 20mm y dos o más características relevantes. (20, 22). La tabla No 1 describe la clasificación de LI-RADS.

Tabla No 1. Clasificación de LI-RADS.

<i>Realce en fase arterial (APHE)</i>		<i>Sin APHE</i>		<i>APHE</i>		
		<i>Tamaño</i>	< 20 mm	≥ 20 mm	<10 mm	10 - 19 mm
Hallazgos adicionales - Realce de capsula - Lavado - Rango de crecimiento	Ninguno	LR-3	LR-3	LR-3	LR-3	LR-4
	Uno	LR-3	LR-4	LR-4	LR-4/LR-5*	LR-5
	2 o mas	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5	LR-5

* LR-4 si realce de capsula, LR-5 si lavado o crecimiento.

Posterior a establecer el diagnóstico se han parametrizado varios sistemas de Estadificación siendo la más validada el sistema de cáncer hepático del clínic Barcelona (BCLC) el cual toma parámetros imagenológicos de la masa, estado funcional y función hepática (mediante el Child-Pugh); permitiendo clasificar los pacientes en 5 etapas con el fin de estimar períodos de supervivencia y tratamiento de elección, (18, 23) esta clasificación permite definir si el paciente es candidato a resección quirúrgica, terapia puente al trasplante, manejo con quimioterapia sistémica o mejor manejo de soporte.

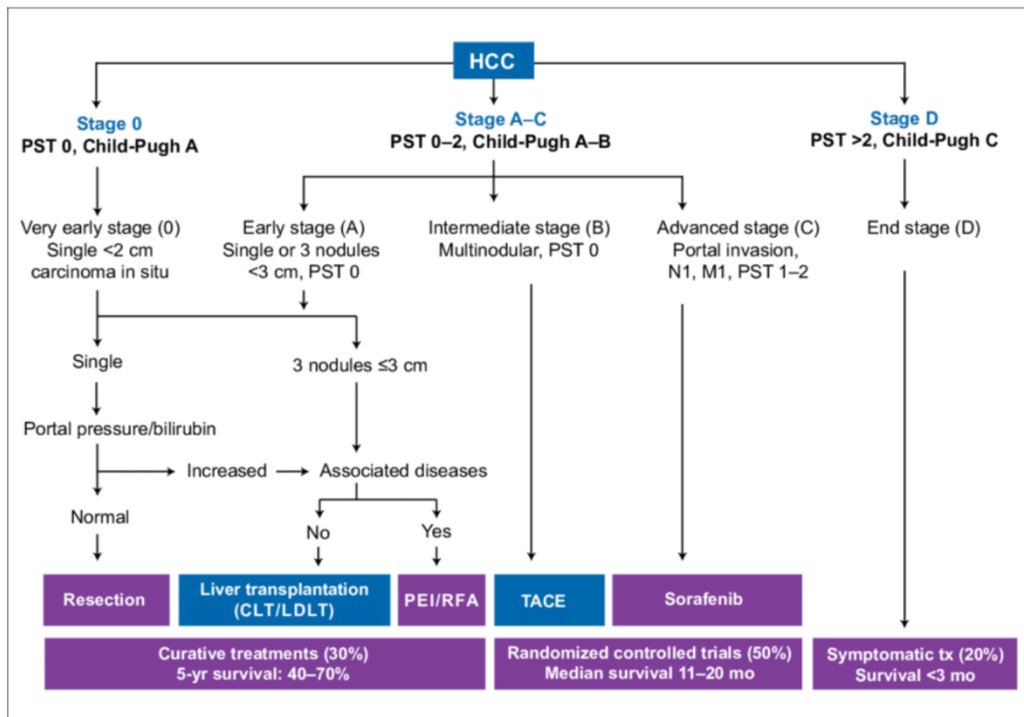
Para lograr poder realizar el estadiaje por el sistema Barcelona se hace necesario calcular el puntaje Child-Pugh, descrito en el año 1972 en miras de evaluar el riesgo quirúrgico en pacientes con descompensación portal que posteriormente fue extrapolado para evaluar el grado de disfunción hepática, siendo un score adecuado como predictor pronóstico; esta escala evalúa 5 parámetros (ascitis, bilirrubina, albumina, tiempo de protrombina y encefalopatía) los cuales puntúa en uno, dos o tres de acuerdo al grado de compromiso de cada uno de ellos que al ser sumado dejaran tres categorías Child A (5 a 6 puntos) estableciéndose una sobrevida al año del 100% y 85% a los dos años, Child B (7 a 9 puntos) con sobrevida de 80% al año y 60% a los dos años y Child C (10-15 puntos) con sobrevida de 45% al año y 35% a los dos años (24-26).

Otra forma de evaluar la sobrevida de los pacientes con cirrosis es la escala Meld (End stage Liver Disease), la cual mejoro la predicción relacionada a sobrevida en un periodo de 3 meses comparado con el Child Pugh; este evalua tres variables objetivas como son la bilirrubina, creatinina e INR; de manera alternativa se desarrollo el Meld Na o Meld corregido con la tasa de filtración glomerular que pudieran ser de buen rendimiento y clasificaria de manera adecuada los pacientes en orden de prioridad al trasplante; la suma de estos valores ubicaria a los pacientes en 5 grupos siendo aquellos con Meld Score <9 los de menor riesgo de mortalidad a 3 meses (1,9 a 3,7%) comparado con aquellos entre Meld Score de 10 a 19 puntos (mortalidad 6-20%), 20 a 29 (mortalidad 19,6 a 45,5%), 30 a 39 puntos (52,6 a 74,5%) o >40 puntos (mortalidad de 71 a 100%), si bien este score ha mostrado adecuada alicabilidad podría infraestimar a los pacientes con prioridad de trasplante por HCC haciendo pasar estos a ser los ultimos en lista (27,28)

El sistema de clasificación BCLC se divide en 5 etapas las cuales cada una de ellas va asociada a una estrategia de tratamiento especifica, La etapa 0 (BCLC0) o muy precoz incluye pacientes asintomáticos, con lesión única ≤ 2 cm y Child Pugh A; la etapa A (BCLC-A) refiere a HCC con hasta tres lesiones ≤ 3 cm, asintomáticos y Child Pugh A-B; la etapa B o intermedia (BCLC-B) incluye pacientes con lesiones

grandes únicas o múltiples sin compromiso intravascular o metástasis intrahepáticas no candidatos a cirugía o trasplante, asintomáticos y Child Pugh A-B, la etapa C (BCLC-C) incluye aquellos tumores con compromiso vascular o diseminación extra hepática, con Child Pugh A-B, con algo de deterioro de su estado funcional y finalmente la etapa D (BCLC- D) serían aquellos con HCC con compromiso vascular o extrahepático, Child C y con mal estado funcional (29), la Figura No 1 Resume la propuesta de tratamiento según la clasificación de BCLC.

Figura No 1. Algoritmo de tratamiento según clasificación BCLC. No se ve la tabla



2.4. Tratamiento:

Las decisiones en el manejo del HCC consisten en la resección, trasplante, ablación, quimioembolización o terapia farmacológica sistémica que se basarán en diferentes criterios propuestos en la clasificación de BCLC, tal es el caso de la Etapa 0 (muy precoz) en la cual se evaluará la posibilidad de un trasplante hepático (decisión apoyada en la evaluación de las masas mediante los criterios de Milán) vs ablación; para el caso de la Etapa A (precoz) será fundamental el número de masas presentes siendo necesario determinar la presencia de una masa única en cuyo caso debe realizar el análisis de bilirrubina y presión portal que de ser normal la resección sería la primera elección, si los parámetros son elevados habrá que determinar la carga de comorbilidades y la posibilidad de trasplante en cuyo caso de contraindicación podría

llevarse a ablación bajo las mismas premisas previas o trasplante si las condiciones lo permiten, en los HCC clasificados como Etapa B se desarrolló el término terapia puente en donde la quimioembolización y la ablación se usarían como un proceso intermedio con miras al trasplante (manejo curativo) y donde el campo de investigación se ha ampliado en búsqueda de evaluar y mejorar la supervivencia global de estos pacientes, finalmente el estadio C y D en cuyo caso se ha demostrado compromiso vascular o extra hepático se requerirá la generación de tratamiento sistémico usualmente basado en inhibidores de Tirosin quinasa (ITK) siempre y cuando exista adecuada funcionalidad hepática (Child A o B) y buen estado clínico, si estas premisas no se cumplieran el manejo a dar sería la terapia de soporte dado que las intervenciones no impactarían en sobrevida (1,3, 30-38).

El trasplante hepático en escenario de HCC irresecable ha sido ampliamente estudiado y comprende en el momento uno de los pilares del manejo; desde la primera descripción en Boston, Denver y París en el cual se reportaron 6 procedimientos por indicación de cáncer irresecable (3 por hepatocarcinoma, 2 de metástasis de cáncer colorrectal y 1 colangiocarcinoma) este procedimiento demostró ser seguro, sin embargo, de manera inicial los resultados de sobrevida fueron desalentadores reportándose por grupos como Strazl's con recurrencia en alrededor del 75% de los pacientes y sobrevida a los 5 años de alrededor del 18% (39).

Para el año 1996 Mazzaferro y colaboradores publicaron los desenlaces de 48 pacientes con cirrosis y HCC pequeños mediante el cual lograron determinar unos puntos de corte (conocidos como criterios de Milán) que permitieron seleccionar aquellos pacientes que al cumplir dichos criterios podrían ser llevados de manera inmediata al trasplante y tener una tasa de respuesta adecuada (medida como índice de recaída y sobrevida); sin embargo 28 pacientes del estudio publicado no cumplían dichas indicaciones y decidieron llevar a una terapia puente antes del trasplante en la que la mayoría fue la realización de quimioembolización transarterial que al seguimiento a 26 meses Postransplante se obtuvo una mortalidad alrededor del 17% y a 4 años del 75% con una sobrevida libre de recurrencia alrededor del 83%, demostrando que los pacientes trasplantados por cirrosis vs los trasplantados por cirrosis y HCC tenían tasas equiparables de respuesta y sobrevida (36, 40).

Tras la publicación de estos criterios y la validación de ellos a nivel internacional, se intentó determinar las posibilidades de tratar de incluir los pacientes que estuvieran fuera estos, (dado que los caminos terapéuticos entre aquellos incluidos dentro de los que cumplían o no los puntos de corte podrían impactar en sus desenlaces y sobrevida) proyectando la necesidad de extender un poco más los parámetros de corte en miras de incluir más pacientes en la posibilidad de ser llevados a un trasplante. Basado en dicha afirmación varios grupos diseñaron criterios más amplios siendo los criterios de San Francisco los más conocidos -UCSF- (41)

Los UCSF permitieron extender las medidas de un tumor único a 6,5 cm (para Milán menor de 5 cm) y para los que tenían 3 o menos masas a 4,5 cm (Milán ninguno mayor de 3 cm) siempre y cuando la suma de todos no fuera mayor de 8 cm logrando obtener una supervivencia a 1 y 5 años del 90 y 75% para los que cumplían estos criterios vs 50% para los que no; uno de los estudios que validaron este comportamiento fue el análisis de la base UNOS el cual realizó el seguimiento de 3434 pacientes trasplantados por HCC de los cuales 1913 paciente se incluyen en los criterios de Milán y 59 que ni cumplían los criterios de Milán pero sí estaban dentro de los UCSF(40).

Los resultados del análisis demostraron en la dos cohortes que la supervivencia fue similar, para el caso del grupo de la cohorte de Milán al 1,2,3 y 4 años fue de 89%, 81%, 76% y 72% y para los criterios de San Francisco fue de 91%, 80%, 68% y 51% respectivamente, sin embargo el estudio mostró varias limitaciones en las que la población estudiada fue pequeña y la extrapolación de estos resultados hace imposible determinar estos criterios como superiores o validados a nivel internacional (37,40) a lo que concluye que a pesar de ser unos puntos de corte más laxos no pueden traspasarse para el uso en el ambiente clínico diario.

Los sistemas de Estadificación en HCC permitieron mejorar la evaluación integral y establecer las directrices de tratamiento en la medicina occidental buscando como principal objetivo mejorar la sobrevida global de estos pacientes (41); basado en el sistema de clasificación se han propuesto varias medias terapéuticas; para el caso de aquellos con buena funcionalidad y lesión única clasificados en BCLC 0 se recomienda la radioablación con intención curativa, para lesiones únicas o de hasta

tres lesiones dentro de criterios de milan (BCLC A) podría proponerse estrategias como resección, trasplante hepático, radioablación, quimioembolización transarterial y radioembolización transarterial que la elección entre una y otra será basado en las características anatómicas y aspectos técnicos del procedimiento (42-44)

En enfermedad irresecable circunscrita al hígado pero sin compromiso vascular y con buena función hepática (BCLC B) la quimioembolización transarterial será el procedimiento indicado siendo el tratamiento con radioembolización transarterial un campo en desarrollo; por otra parte aquellos clasificados en BCLC C (enfermedad estadio avanzado con buena función hepática y ECOG 2 o menos) el tratamiento se restringiría a terapia sistémica sin dejarse de un lado que la radioembolización transarterial no ha demostrado inferioridad respecto al estándar y si ha demostrado menor tasa de toxicidad. Finalmente los BCLC D (pacientes con etapa terminal, reserva hepática limitada y ECOG 3-4) la mejor terapia de soporte constituye la recomendación actual. (45-46).

Las terapias locoregionales podrían dividirse en tres; aquellas de acceso percutáneo (ablación), transarterial (quimioembolización transarterial o radioembolización transarterial) o combinado (41). La ablación es la terapia preferida en aquellos pacientes BCLC 0 o A dado la alta carga de morbilidad que hacen pocos de ellos candidatos a cirugía; existen diferentes técnicas descritas como con etanol o terapia térmica dadas por radiofrecuencia o por ondas de microondas, siendo estrategias de gran interés dado la posibilidad de una corta estancia hospitalaria y una tasa baja de complicaciones comparado con la cirugía. (47)

Entre las terapias con ablación la técnica con etanol se ha reservado para casos de lesiones menores de 2cm en cuya proximidad de estructuras como vísceras o vía biliar suscite peligro con la terapia térmica, se ha reportado baja tasa de eventos adversos (<4%) comparado con las derivadas del procedimiento quirúrgico en centros experimentados (47%); en contraste la terapia térmica ha logrado sobreponerse sobre la técnica en etanol dado la evidencia que ha demostrado superioridad en disminuir recurrencia y aumentar supervivencia global siendo comparable con la resección quirúrgica y demostrando menor mortalidad (<1%);(48-49); Los estudios han sido heterogéneos y parte de la literatura describe esa diversidad secundaria a muestras pequeñas y

variaciones basadas en la experiencia de cada grupo que hacen necesario la creación de ensayos clínicos que pongan de manifiesto las posibles ventajas de la ablación por ondas microrondas comparadas con la radioablación.(50)

Para las terapias de acceso transarterial pueden distinguirse la quimioembolización o radioembolización, la primera de estas usa un agente quimioterapuetico (mas frecuente doxorubicina) que induce necrosis del tumor demostrando su superioridad sobre la terapia de soporte ademas de un incremento en la sobrevida (1 año: 57% vs 32%), logrando tasas de remisión de hasta 40 a 50 meses en aquellos estadio intermedio de HCC (BCLC B); (51-53). Se han descrito dos estrategias de quimiembolización en donde se genera la inyección de una emulsión con el agente quimioterapuetico que se libera en los sinusoides bloqueando las ramas peritumorales de la vena porta o la inyección de microvesiculas que permiten la liberación lenta del agente aumentando la duración e intensidad del efecto; si bien el uso de microvesiculas pareciera mas efectivo por la teoria no se ha demostrado superioridad de una u otra en terminos de supervivencia, respuesta tumoral o efectos adversos a los 30 días (54-55); adicionalmente la terapia de quimioembolización secuencial no ha mostrado algun beneficio y los puntajes que predicen cuales pacientes se beneficiarian de más de una terapia no han obtenido validez en determinar algún beneficio clínico. (56)

En la radioembolización trasnsarterial el elemento utilizado consiste en un radioisotopo (90Y) liberado en microesferas en la circulación hepática comprometida por el tumor; que aprovecha la emisión sostenida de moleculas beta que llevan a necrosis tumoral secundaria a la producción de radicales libres, al equiparar estos resultados con la quimioebolización trasnarterial se ha demostrado con la radioembolización mayor tiempo de sobrevida libre de progresión (26 meses vs 6,8 meses) y en estudios secundarios al parecer por sus menores efectos adversos mayor calidad de vida (57).

La radioembolización al usarse dosis ablativas tambien podrian utilizarse como metodo curativo en lesiones cuya indicación sea la ablación o resección pero que por las comorbilidades del paciente se contraindican; si bien los ensayos clínicos de uso de esta técnica en HCC avanzado no demostrarón diferencia en sobrevida global y

sobrevida libre de progresión; si se obtuvo beneficio en desenlaces secundarios tales como respuesta tumoral, mejor calidad de vida y menor toxicidad; adicionalmente en los análisis posteriores aquellos que recibieron dosis mayores de 100Gy obtuvieron una mediana de supervivencia (14,1 vs 6,1 meses) mas alta. (57)

En el escenario colombiano el trasplante ha sido una terapia de cada vez mayor crecimiento, si bien existe en el país un limitado acceso a la disponibilidad de órganos, los diferentes centros de excelencia como es el caso de la cardio han logrado realizar avances en el desarrollo de estrategias terapéuticas y creación de centros que permitan optimizar el manejo integral de estos pacientes. Para el escenario de la investigación son pocos los datos que se tienen sobre las características demográficas de estos pacientes en el país y además de ello la información en datos como la respuesta a la terapia puente (incluyendo las técnicas usadas) y la tasa de recaída al trasplante siendo la información tomada de los estudios internacionales que podrían o no relacionarse a la epidemiología local.

3. Justificación

El HCC en un tipo de cáncer con crecimiento en incidencia en el país y dentro del campo de la investigación cuenta con importantes cambios en el manejo que se ha determinado a través de los años; haciendo que varios de los pacientes clasificados previamente como manejo paliativo pudieran ofrecerse una terapia puente como la quimioembolización que permitiera llevarlos a un trasplante y con ellos a la cura de la enfermedad.

Los reportes mundiales relatan cerca de un millón de muertes por este y dentro de las etiologías causales se ha determinado como principales asociaciones la infecciones por hepatitis B, C, el hígado graso, las anafatoxinas y la cirrosis alcohólica, teniendo en países desarrollados mayor importancia la infección por hepatitis C y alcoholismo y aquellos con menor nivel de desarrollo la infección por hepatitis B (3,4).

Actualmente en Colombia son poco los datos que se conocen sobre las características de los pacientes con HCC en el país, la mortalidad que estos presentan posterior al trasplante, la efectividad de la quimioembolización como terapia puente en aquellos fuera de los criterios de Milán y la experiencia de los centros de trasplante hepático en Colombia.

Actualmente en Colombia de las pocas publicaciones son la realizada por el grupo Antioqueño en 2009 quien describió un pequeña muestra de pacientes con HCC (35 pacientes) donde se reportó 34% de los HCC aislados y 66% de ellos asociado a cirrosis; adicionalmente se encontró dentro de las etiologías de cirrosis el consumo de alcohol, infección por hepatitis B, C, Criptogénica, alcohólica y coexistencia de hepatitis B y alcohol, solo el 15,6% de estos pacientes se trasplantaron y se reportó 83% de mortalidad en el estudio (5,58,60).

Basado en ello surge la necesidad de conocer la evolución de los pacientes con HCC en Colombia tras el establecimiento de llevar los pacientes a criterios de Milán con miras al trasplante y la identificación de las características sociodemográficas con el fin de poder intentar establecer asociaciones que puedan o no relacionarse con los resultados en los diferentes tratamientos establecidos dentro de las guías de manejo, al igual que determinar el impacto con el uso de las terapias puente en la mortalidad.

Obtener resultados locales permite analizar las posibles características sociodemográficas y clínicas que impactaran entre aquellos pacientes sobrevivientes de esta patología comparado con los que no, permitiendo desarrollar estrategias locales que puedan intervenir dichas variables y reduzcan la morbimortalidad relacionada a la patología.

4. Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes diagnosticados con HCC, que fueron tratados con quimioterapia como terapia puente al trasplante hepático, en la Fundación Cardioinfantil en el periodo 2014-2020?

5. Objetivos

5.1. Objetivo general

Describir las principales características clínicas y sociodemográficas de los pacientes diagnosticados con hepatocarcinoma, que fueron tratados con quimioembolización como terapia puente al trasplante hepático.

5.2. Objetivos específicos

1. Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con hepatocarcinoma sometidos a quimioembolización en la Fundación Cardioinfantil.
2. Describir la frecuencia de recaída y la mortalidad medidas a 12 meses en los pacientes con hepatocarcinoma de la cohorte post-trasplante hepático.
3. Describir las características sociodemográficas entre los pacientes que murieron y que no murieron
4. Describir las características clínicas entre los pacientes que murieron y los que no murieron.

6. Metodología

6.1. Tipo y diseño de estudio

Estudio descriptivo transversal con componente analítico.

6.2. Población a estudio

Pacientes adultos (mayores de 18 años) con diagnóstico de Hepatocarcinoma por biopsia o hallazgos imagenológicos, que recibieron dentro de su tratamiento manejo con quimioterapia como terapia puente al trasplante hepático, en Fundación Cardioinfantil entre 2014 y 2020.

6.3. Criterios de selección

6.3.1. Criterios de inclusión:

- Mayores de 18 años.
- Diagnóstico de HCC por Imagenología o biopsia hepática.
- Paciente que recibió terapia puente (quimioembolización o radioablación)

6.3.2. Criterios de exclusión:

- Pacientes que no continuaron seguimiento en la Fundación Cardioinfantil, y no se pudo determinar desenlaces relacionados a terapia.

6.4. Tamaño de muestra y muestreo

Se realizará un muestreo por conveniencia. Se incluirán a todos los pacientes que cumplan con criterios de inclusión y exclusión.

6.5. Definición y operacionalización de variables

Las variables a extraer de las historias clínicas de los pacientes a incluir, son definidas y descritas en la Tabla 1, correspondiente a la matriz de variables del estudio.

Variable	Definición	Tipo de Variable	Unidades o Categorías
Sexo	Sexo fenotípico del paciente	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
Edad	Edad en años al momento del diagnóstico	Cuantitativa discreta	Años
Nivel educativo	Nivel educativo mas alto alcanzado por el paciente	Cualitativa ordinal	Primaria Bachillerato Tecnico-Tecnologo Universitario Posgrado
Estrato socioeconómico	Estrato socioeconómico del paciente	Cualitativo ordinal	1-6
Afiliación a sistema de salud	Tipo de afiliación al sistema general de seguridad social en salud del paciente	Cualitativa nominal	Sin afiliación Subsidiado Contributivo Régimen especial Prepagada
Peso	Peso en Kilogramos al diagnóstico	Cuantitativa continua	Kg
Talla	Talla en centímetros al diagnóstico	Cuantitativa continua	cm
IMC	Índice de Masa corporal calculado con peso y talla al diagnóstico	Cuantitativa continua	Kg/m ²
Comorbilidades	Presencia o no de comorbilidades que pudieran impactar supervivencia	Cualitativa nominal	HTA DM tipo 2 Enf. coronaria ERC Otra neoplasia

Método diagnóstico	Método diagnóstico de hepatocarcinoma utilizado en el paciente	Cualitativa nominal	Biopsia Imagen (RMN)
Compromiso metastásico	Presencia de tumor por fuera del hígado	Cualitativa nominal	Si/No
Sitio de metástasis	Órgano diferente a hígado donde se encuentra lesiones tumorales	Cualitativa nominal	Gastrointestinal Hueso Pulmón Glándula suprarrenal Ganglios linfáticos Otro
Alfafetoproteína	Valor de Alfafetoproteína al momento del diagnóstico	Cuantitativa continua	##
Bilirrubinas	Presencia o no de elevación de Bilirrubinas	Cualitativa nominal	Si/No
ALT	Presencia o no de elevación de ALT	Cualitativa nominal	Si/No
AST	Presencia o no de elevación de AST	Cualitativa nominal	Si/No
Número de lesiones	Número de lesiones hepáticas evaluadas por imagen al diagnóstico	Cuantitativa discreta	##
Tamaño de la lesión principal	Tamaño medido en milímetros de la lesión hepática mas grande al momento del diagnóstico	Cuantitativa continua	mm
Cirrosis Hepática	Presencia o no de cirrosis hepática al momento del diagnóstico	Cualitativa nominal	Si/No
Etiología de cirrosis	Etiología de la cirrosis hepática en caso de que está se presente	Cualitativa nominal	Alcohólica Infecciosa Criptogenico
Estadio CHILD	Clasificación CHILD de la cirrosis del paciente en caso de que esta se presente	Cualitativa ordinal	CHILD A-C
Meld	Clasificación Meld de paciente en caso de estar presente	Cuantitativa continua	##
Trasplante	Presencia o no de trasplante hepático como manejo del hepatocarcinoma	Cualitativa nominal	Si/No

Número de quimioembolización	Número de quimioembolización realizadas al paciente como manejo de hepatocarcinoma	Cuantitativa discreta	##
Respuesta a quimioembolización	Presencia de respuesta o no al tratamiento con quimioembolización	Cualitativa nominal	Si/No
ECOG	Funcionalidad del paciente al momento del diagnóstico medida con la escala ECOG	Cualitativa nominal	ECOG 0-4
Compromiso en gammagrafía	Número de lesiones hipercaptantes reportadas en gammagrafía	Cuantitativa discreta	##
Compromiso en TAC	Presencia o no de compromiso por hepatocarcinoma en otros sitios anatómicos evaluado por TAC	Cualitativa nominal	Si/No
Clasificación de Barcelona	Clasificación de HCC de acuerdo a las características imagenológicas de masas, estado funcional y clasificación Child Pugh	Cualitativa ordinal	BCLC 0, A, B, C o D
Recaída a 12 meses	Presencia o no de recaída en los primeros 12 meses post-trasplante en los pacientes con hepatocarcinoma	Cualitativa nominal	No Recaída en injerto Recaída hepática Recaída por metástasis
Estado vital final	Estado vital del paciente al momento de la última valoración disponible	Cualitativa nominal	Vivo/muerto
Mortalidad a 12 meses	Paciente falleció o no en los primeros 12 meses post-trasplante hepático independiente de causa	Cualitativa nominal	Si/No

6.6. Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos

Utilizando la base de datos HCC del grupo de trasplantes y oncología de la cardio, se identificarán todos los pacientes con diagnóstico de HCC valorados dentro del periodo 2015-2020. Se revisaron las historias clínicas de estos pacientes para determinar si cumplen los criterios de selección previamente descritos. El investigador principal del proyecto (AB) extraerá todos los datos de las variables descritas en la Tabla 1 de matriz de variables, y los introducirá en una base de datos en REDCAP desarrollada para este fin. Esta información será anonimizada al momento del almacenamiento de los datos, para posteriormente ser analizada estadísticamente.

6.8. Plan análisis de datos

Inicialmente se realizará un análisis univariado (descriptivo) de los datos dependiendo de las características específicas de la variable. Para las variables cuantitativas, se realizará inicialmente un test de normalidad utilizando la prueba de Shapiro-Wilk; aquellas variables que tengan distribución normal serán analizadas mediante media y desviación estándar, mientras que las que tengan una distribución no normal, serán analizadas utilizando mediana y rangos intercuartílicos. Para las variables cualitativas se utilizarán frecuencias como medidas de resumen.

Adicionalmente se realizará análisis exploratorio con la variable desenlace mortalidad a 12 meses post-trasplante. Esto utilizará el test de Fisher o chi cuadrado (al comparar con variables cualitativas dicotómicas), prueba de T de student (asumiendo varianzas heterogéneas y grupos independientes a dos colas al comparar con variables cuantitativas de distribución normal), y prueba de U de Mann-Witney (al comparar con variables cuantitativas de distribución no normal).

6.9. Alcances y límites de la investigación

Teniendo en cuenta que este proyecto se realizará la inclusión de todos los pacientes de la institución de alta complejidad en Bogotá que cumplan criterios de inclusión y exclusión, se considera que esto no será representativo de todos los pacientes colombianos con HCC, y por ende los resultados obtenidos no podrán extrapolarse al país. Sin embargo, teniendo en cuenta que no se han realizado estudios similares en nuestro país, la información obtenida resultará muy valiosa, y podrá ser utilizada como base para el desarrollo de un proyecto más grande.

Se conoce la posible generación de sesgos como el de selección para lo cual se diseñaron criterios de inclusión y exclusión para el estudio que permitan reducirlo; relacionado al sesgo de información este se logra controlar en el estudio dado la toma exclusiva de variables de las historias clínicas sin obtener información dada por entrevistas u llamadas telefónicas.

Es claro que este estudio solo permitirá mostrar la relación entre las diferentes variables y la población de pacientes fallecidos y no fallecidos sin poderse determinar bajo ello conclusiones que permitan tomar decisiones en el escenario clínico, pero si la generación de hipótesis para estudios posteriores.

7. Aspectos éticos

El estudio se realizó dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008 (61)

Se tuvo en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos” (62)

Se tomaron en cuenta las regulaciones instauradas por el Congreso de la República de Colombia en la Ley Estatutaria 1581 de 2012 considerando dentro de estos Datos Sensibles las posibles Patologías de Base que presente cada paciente, lo cual de acuerdo al Artículo 6 Literal A de la misma Ley, se solicitará en el Consentimiento Informado la autorización por parte del paciente para el uso con fines de investigación de dicha información.

La presente investigación está clasificada dentro de la categoría Investigación con riesgo mínimo. Se limitará el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud.

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

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

Adicionalmente, para iniciar la investigación se requiere previa aprobación escrita por el Comité Corporativo de Ética en investigación con seres humanos de la cardio - Instituto de Cardiología - IC y al Comité de Ética de Investigaciones de la Universidad del Rosario. El protocolo estará a disposición del Comité de Ética de Investigación institucional para las respectivas verificaciones. Así mismo, se pondrán a disposición del público los resultados obtenidos de forma íntegra y completa al finalizar la investigación.

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

Todos los datos y registros generados durante este estudio se mantendrán confidenciales de acuerdo con las políticas institucionales sobre la privacidad del sujeto. Los investigadores y el personal de la institución no utilizarán dichos datos y registros para ningún otro propósito que no sea la realización del estudio de investigación.

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

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

8. Administración del proyecto

8.1 Presupuesto:

El estudio se financiaría con recursos propios del investigador, a continuación, se detalla el presupuesto.

<i>Rubro</i>	<i>Valor Unitario</i>	<i>Valor total</i>
Asistente de Investigación (24 horas semanales)	1.700.000	20.400.000
Asesor de epidemiología	3.000.000	3.000.000
Insumos (Papelería e impresos)	600.000	600.000
Costos de publicación	6.000.000	6.000.000
Costo de sometimiento y aprobación	6.000.000	6.000.000
Costos administrativos	4.000.000	2.500.000
TOTAL	21.300.000	40.000.000

8.2 Cronograma

Actividades	Meses											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Realización Protocolo de Investigación	x	x										
Sometimiento del protocolo al comité técnico científico y de ética		x										
Piloto de formatos de recolección de datos			x									
Recolección de información				x	x	x						
Tabulación de los datos							x					

Análisis de los datos								X	X			
Redacción de informe final										X		
Entrega de primer borrador de artículo											X	
Entrega Artículo final												X

9. Descripción de Resultados

Luego de recolectar todos los datos se indentifico un total de 178 pacientes que fueron atendidos en la cardio desde el año 2014 a 2020; 159 de estos cumplieron los criterios de inclusión para el presente estudio, la mayoría de población fue representada (ver tabla 1) por sexo masculino siendo 66%; la edad promedio estuvo sobre séptima década de la vida (62-73 años) y el peso y talla de los pacientes respectivamente fue de 163,83 cm ($\pm 9,22$) y 70,15 kg ($\pm 12,83$) promedio; el 86% de estos se encontraban con ECOG 0 (ver grafico 2) y 1 y el restante en 2 a 3 (14%).

Grafico 1: mediana de peso relacionada con mortalidad e IMC, puede evidenciarse menor peso ($p=0,0257$) e IMC ($p=0,041$) para los que murieron vs lo que no.

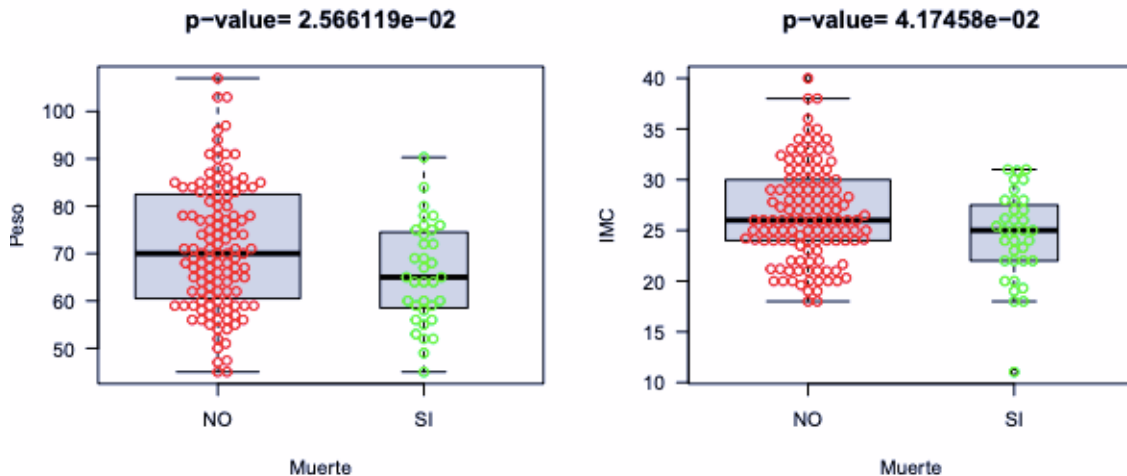
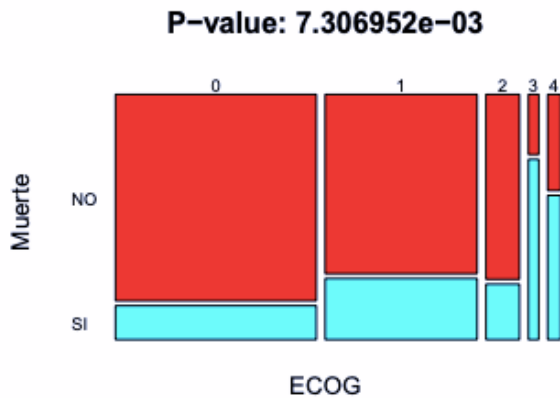


Grafico 2: representación de pacientes vivos vs fallecidos relacionados a categoría de ECOG.



Respecto a los aspectos socioeconómicos se encontró que la mayoría de la población correspondía a estratos 1, 2 y 3 (91%), siendo pertenecientes en su mayoría a régimen contributivo (79,87%); respecto al nivel educativo se ubicaron en formación secundaria (38,36%), primaria (34,5%) o estudios profesionales (15,72%).

Tabla 1: Descripción de datos demográficos de población de pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en la fundación cardioinfantil

Variable	Valores
Sexo	
Femenino	54 (33,96%)
Edad (años)	68 (62-73)
Peso (kg)	70,15 (± 12,83)
Talla (cm)	163,83 (± 9,22)
IMC (kg/m2)	26,13 (± 4,6)
Estrato	
1	93 (58,49%)
2	23 (14,46%)
3	28 (17,61%)
4	11 (6,92%)
5	4 (2,52%)
Nivel educativo	
Primaria	55 (34,59%)
Secundaria	61 (38,36%)
Técnico	11 (6,92%)
Profesional	25 (15,72%)
No registrado	7 (4,4%)
Tipo de afiliación	
Subsidiado	10 (6,29%)
Contributivo	127 (79,87%)
Régimen especial	7 (4,4%)
Medicina Prepagada	4 (2,52%)
Sin afiliación	11 (6,92%)

Dentro de los pacientes con hepatocarcinoma manejados en la Cardio las principales comorbilidades descritas fueron hipertensión (40,88%), diabetes mellitus tipo 2 (44,02%) y menor medida enfermedad coronaria (5,03%) y enfermedad renal crónica (4,4%). Seis de los pacientes del estudio de manera concomitante cursaron con

neoplasia secundaria (dos cánceres de próstata, uno cáncer de pene, uno cáncer de tiroides, uno cáncer baso celular de piel y uno adenocarcinoma gástrico).

Relacionado al diagnóstico de hepatocarcinoma principalmente se realizó mediante resonancia magnética usando el sistema LIRADS (79,87%) y el promedio de lesiones al momento del diagnóstico fue de 1 con un tamaño de 42 mm (27,5-65); se encontró que el 91% de los pacientes no poseía enfermedad metastásica y el restante con compromiso metastásico presentó lesiones Óseas (3,77%), vasculares (2,52%), pulmonares (0,63%) y retroperitoneales (1,26%). En los estudios de Estadificación el 37,12% de los pacientes fueron clasificados como Barcelona A, 45,9% como B y 13% como C; el promedio de Alfafetoproteína (AFP) estuvo 23,77 (3,94-231) y solo el 5,66% se identificó lesiones en la gammagrafía congruentes con compromiso metastásico (ver tabla 2)

Tabla 2: Descripción de características clínicas y de diagnóstico en los pacientes con hepatocarcinoma de la Fundación Cardioinfantil- La Cardio.

Variable	Valores
ECOG	
0	78 (49,1%)
1	59 (37%)
2	13 (8,2%)
3	5 (3,1%)
4	4 (2,6%)
Comorbilidades	
Hipertensión	65 (40,88%)
Diabetes mellitus	70 (44,02%)
Enfermedad coronaria	8 (5,03%)
Enfermedad renal crónica	7 (4,4%)
Neoplasia secundaria	6 (3,77%)
Diagnostico	
Biopsia	20 (12,58%)
Resonancia magnética	127 (79,87%)
Sin información	12 (7,55%)
Numero de lesiones	1 (1-2)
Tamaño de la lesión principal (mm)	42 (27,5-65)
Compromiso metastásico	
Sin metástasis	145 (91,19%)
Óseas	6 (3,77%)
Vasculares	4 (2,52%)
Pulmonares	1 (0,63%)
Hilio hepático	1 (0,63%)
Retroperitoneales	2 (1,26%)
Estudios de estadificación	
Gammagrafía con lesiones	9 (5,66%)
AFP	23,77 (3,94-231)
Barcelona	
A	59 (37,12%)
B	73 (45,91%)
C	21 (13,21%)
D	1 (0,63%)
Sin información	5 (3,14%)

Presencia de cirrosis	152 (95,6%)
Etiología de cirrosis	
Hepatitis	40 (25,16%)
Hepatitis B	4 (2,52%)
Hepatitis C	36 (22,64%)
Tratamiento antiviral	22 (13,84%)
Criptogénica	60 (37,74%)
Alcohólica	58 (36,48%)
Child Pugh	
A	86 (54,09%)
B	54 (33,96%)
C	12 (7,55%)
Sin información	7 (4,4%)
Meld	10 (8,19)

El 95,6% de los pacientes presentaban cirrosis como patología crónica de base siendo la hepatitis viral B o C (25,16%), etiología alcohólica (36,48%) y Criptogénica (37,74%) los principales causales de la misma, el 54% de estos se encontraban en Child A y presentaban un Meld Score de 10 (8-19), frente terapias locorregionales se ofreció la quimioembolización principalmente como terapia puente y el promedio del número de terapias fue de uno (0-1,5), la Doxorubicina se encontró como el medicamento mas usado en la terapia local (54,7%) con dosis de 100 mg por sesión, otra de las estrategias usadas fue la ablación por radiofrecuencia ofreciéndose en monoterapia en 7,55% de nuestros pacientes y como estrategia combinada en 16,6% con uso aproximado de una terapia (ver tabla 3)

Tabla 3: Descripción de las características de tratamiento en los pacientes manejados en la Fundación Cardioinfantil. ARF: ablación por radiofrecuencia, QA: quimio ablación, QE: quimioembolización, CX: cirugía, TRAS: trasplante, QRS: Quimioembolización, radiofrecuencia y sorafenib, SF: Sorafenib, PAL: paliativo.

Variable	Valores
Tratamiento	
ARF	12 (7,55%)
QE	35 (22,01%)
CX	3 (1,88%)
QE-CX	1 (0,63%)
QA	6 (3,77%)
QA-ARF	19 (11,95%)
QE-ARF	3 (1,89%)
RA	8 (5,03%)
QA-RA	2 (1,26%)
QE-RA	17 (10,69%)
RA-QE	2 (1,26%)
SF	7 (4,4%)
QA-SF	1 (0,63%)
QE-SF	6 (3,77%)
PAL	3 (1,89%)
QRS	2 (1,26%)
TRAS	2 (1,26%)
Sin información	30 (18,87%)

Número Quimioembolización	1 (0-1,5)
Número Radioablaciones	0 (0-1)
Quimioterapia utilizada	
Doxorrubicina	87 (54,72%)
Cisplatino	5 (3,15%)
Ramucirumab	1 (0,63%)
Dosis utilizada	100 (50-100)
Recibieron trasplante	23 (14,47%)
Muerte	35 (22,01%)

A la fecha se han trasplantado 23 pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en la institución correspondiente a 14,47% de nuestra población atendida y un total de 35 fallecimientos en el seguimiento a 12 meses de los casos correspondiente al 22% de la población en las que se encontraron como principales causas complicaciones derivadas de la cirrosis independientes de la patología oncológica; de los pacientes trasplantados el 13% (3 pacientes) de ellos fallecieron en el curso del seguimiento siendo una de ellas muerte intraoperatorio en cirugía de trasplante, recidiva de hepatitis B en el injerto y una recaída de enfermedad oncológica (ver tabla 4,5 y 6)

Tabla 4: asociación entre variables sociodemográficas y mortalidad. La medida de efecto reportada corresponde a una diferencia de medias para las variables cuantitativas o un OR para las variables cualitativas. *Media de efecto no calculada por bajo tamaño de muestra.

Variable	Muerte	No Muerte	Media de efecto	p – valor
Sexo				
Femenino	17 (31%)	37 (68%)		0,0621
Masculino	18 (17%)	87 (82%)	0,453 (0,208; 0,984)	
Edad	66,9 (62-74)	67,86 (62-72)	-0,949 (-4,111;2,14)	0,3523
Peso (kg)	65,69 (± 10,58)	71,45 (± 13,17)	-5,72 (-9,925; -1,516)	0,0257
Talla (cm)	162,99 (± 8,90)	162,99 (± 9,33)	-0.706 (-4,083; 2,67)	0,8061
IMC (kg/m2)	24,4 (± 4,39)	26,61 (± 4,66)	-2,17 (-3,851; -0,507)	0,041
Estrato				
1	26 (28%)	67 (72%)		
2	3 (13%)	20 (86%)	*	
3	5 (17%)	23 (82%)	0,517 (0,213; 1,672)	0,1712
4	0 (0%)	11 (100%)	*	
5	1 (25%)	3 (75%)	*	

Nivel educativo				
Primaria	13 (23%)	42 (76%)		
Secundaria	3 (12%)	22 (88%)	0,957 (0,453; 2,43)	0,5965
Técnico	15 (24%)	46 (75%)	*	
Profesional	2 (18%)	9 (82%)	*	

Tipo de afiliación				
Subsidiado	1 (10%)	9 (90%)		
Contributivo	27 (21%)	100 (78%)	*	
Régimen especial	1 (14%)	6 (86%)	*	0,3706
Medicina Prepagada	2 (50%)	2 (50%)	*	
Sin afiliación	4 (36%)	7 (63%)	*	

Tabla 5: asociación entre variables clínicas y mortalidad, $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo

Variable	Muerte	No Muerte		p-valor
ECOG				
0	11 (14%)	67 (86%)		
1	15 (25%)	44 (74%)	1,8161 (0,872; 4,791)	
2	3 (23%)	10 (76%)	*	0,007
3	3 (75%)	1 (25%)	*	
4	3 (60%)	2 (40%)	*	

Comorbilidades				
Hipertensión	12 (18%)	53 (82%)	0,704 (0,311; 1,527)	0,4814
Diabetes mellitus	16 (23%)	54 (77%)	1,092 (0,506; 2,334)	0,9719
Enfermedad coronaria	2 (25%)	6 (75%)	*	1
Enfermedad renal crónica	2 (29%)	5 (71%)	*	1
Neoplasia secundaria	0 (0%)	6 (100%)	*	0,4097
Diagnostico				
Biopsia	0 (0%)	20 (100%)		0,2834

Resonancia magnética	31 (24%)	96 (76%)	6,392 (0,787; 227,718)	
Numero de lesiones	1,8 (1-2)	2 (1-3)	-0,262 (-0,701; 0,176)	0,6981
Tamaño de la lesión principal (mm)	67,6 (24-58)	55 (30-65)	12,797 (-35,851;61,446)	0,3096
Compromiso metastásico				
Sin metástasis	32 (22%)	113 (78%)	*	
Oseas	1 (17%)	5 (83%)	*	
Vasculares	2 (50%)	2 (50%)	*	
Pulmonares	0 (0%)	1 (100%)	*	0,6916
Hilio hepático	0 (0%)	1 (100%)	*	
Retroperitoneales	0 (0%)	2 (100%)	*	
Estudios de estadificación				
Gammagrafía con lesiones	3 (33%)	6 (66%)	*	0,6838
AFP	4858 (11,3-763,2)	1606 (3,6-206)	3251,17 (-160,388; 8105,738)	0,1464
Barcelona				
A	13 (22%)	46 (78%)		
B	17 (23%)	56 (77%)	0,997 (0,483; 2,441)	0,3248
C	3 (14%)	18 (86%)	*	
D	1 (100%)	0 (0%)	*	
Presencia de cirrosis				
SI	34 (22%)	118 (78%)	1,714 (0,208; 68,87)	0,4229
NO	0 (0%)	6 (100%)	*	
Etiología de cirrosis				
Hepatitis	10 (25%)	30 (75%)	1,18 (0,487; 2,704)	0,8783

Hepatitis B	0 (0%)	4 (100%)	*	0,6166
Hepatitis C	10 (27%)	26 (73%)	1,374 (0,562; 3,194)	0,619
Tratamiento antiviral	5 (23%)	17 (77%)	*	1
Criptogénica	14 (23%)	46 (76%)	1,118 (0,507; 2,41)	0,9342
Alcohólica	10 (17%)	30 (82%)	0,623 (0,262; 1,388)	0,3343
Child Pugh				
A	16 (19%)	70 (81%)		
B	12 (22%)	42 (78%)	1,149 (0,549; 2,875)	0,051
C	6 (50%)	6 (50%)	3,529 (1,271; 14,359)	
Meld	13,52 (8-18)	10,9 (8-13)	2,603 (0,082;5,124)	0,1801

Tabla 6: asociación entre variables relacionadas a tratamiento y mortalidad. La medida de efecto reportada corresponde a una diferencia de medias para las variables cuantitativas o un OR para las variables cualitativas. *Media de efecto no calculada por bajo tamaño de muestra. ARF: ablación por radiofrecuencia, QA: quimio ablación, QE: quimioembolización, CX: cirugía, TRAS: trasplante, QRS: Quimioembolización, radiofrecuencia y sorafenib, SF: Sorafenib, PAL: paliativo.

Variable	Muerte	No Muerte	Medida de efecto	p-valor
Tratamiento				
ARF	4 (33%)	8 (67%)		
QE	9 (26%)	26 (74%)	0,533 (0,173; 2,643)	
CX	0 (0%)	3 (100%)	*	
QE-CX	0 (0%)	1 (100%)	*	
QA	2 (33%)	4 (66%)	*	
QA-ARF	3 (16%)	16 (84%)	*	
QE-ARF	2 (66%)	1 (33%)	*	
RA	2 (25%)	6 (75%)	*	0,4393
QA-RA	1 (50%)	1 (50%)	*	
QE-RA	1 (5%)	16 (94%)	*	
RA-QE	0 (0%)	2 (100%)	*	
SF	0 (0%)	7 (100%)	*	
QA-SF	0 (0%)	1 (100%)	*	
QE-SF	1 (17%)	5 (83%)	*	
PAL	0 (0%)	3 (100%)	*	
QRS	1 (50%)	1 (50%)	*	

Número Quimioembolizaciones	1 (0-1)	1 (0-2)	0,018 (-0,441;0,476)	0,7646
Número Radioablaciones	0 (0-1)	0 (0-1)	0,077 (-0,27-0,66)	0,9599
Quimioterapia utilizada				
Doxorrubicina	24 (28%)	63 (72%)		
Cisplatino	1 (20%)	4 (80%)	*	0,7748
Ramucirumab	0 (0%)	1 (100%)	*	
Dosis quimioterapia	100 (±25,34)	100 (±22,14)	-8,662 (-20,335; 3,011)	0,1236
Recibieron trasplante	3 (13%)	20 (86%)	*	0,395

10. Discusión de Resultados

Al momento; el presente estudio reúne la cohorte histórica con mayor número de pacientes con diagnóstico de Hepatocarcinoma reportados en Colombia.

Al lograr comparar los datos demográficos con otros estudios en Colombia y el mundo, este es concordante con los mismos (ver tabla 5); evidenciando mayor porcentaje de hombres sobre mujeres con este tipo de cáncer (34% vs 61%), frente a la edad no existió diferencia que relacionara con mayor riesgo de muerte (66,9 (62-74) vs 67,86 (62-72) p 0,3523) y se logro identificar el peso e IMC (ver grafico 1) como un factor de impacto en la mortalidad de los pacientes siendo 65,69 kg (\pm 10,58) para aquellos con defunción en el seguimiento vs 71,45kg (\pm 13,17) en los que no (p 0,0257), en el caso de IMC 24,4 (\pm 4,39) en fallecidos vs 26,61 (\pm 4,66) en los vivos (p 0,041) siendo esperable dado que el peso determina el calculo del índice de masa corporal.

Respecto a diferencias que impactaran en fallecimiento al compararse con los valores de talla , estrato socioeconómico, nivel educativo y tipo de afiliación no se encontraron diferencia al correlacionar las variables con mortalidad que se considero no fueron factores influyentes en el pronóstico de nuestros pacientes (63-64).

El puntaje ECOG demostró que aquellos con una funcionalidad reducida (ECOG 2,3 o 4) presentaban menor sobrevida (Para caso de ECOG 0-1 87% vs ECOG 2 a 4 10% p 0,0073) comparado con aquellos con buen estado funcional (ECOG 0,1) siendo esperable el resultado dado que un mejor estado funcional permitirá mayor tolerancia al tratamiento y probablemente mejor tasa de sobrevida (ver grafico 2).

Al categorizar las comorbilidades relacionadas en los pacientes se presento un mayor porcentaje de hipertensión y diabetes comparado con otros estudios como el de Xiao

Min y cols en donde estos reportaron alrededor de 16,02% vs 40,88% y en diabetes Mellitus tipo 2; 13,37% vs 44,02%, caso contrario presento el porcentaje de enfermedad coronaria en cuyos resultados fueron similares (4,95% vs 5,03%); teniendo en cuenta que este estudio fue desarrollado en población asiática que eventualmente podría diferenciarse de manera significativa dado diferentes estilos de vida y factores socioculturales (65).

Venna y cols describieron una población norteamericana de un centro de referencia en hepatocarcinoma en Washintong donde reportaron valores similares a nuestra población para el caso de diabetes 38,1% (40,88% en nuestro estudio), enfermedad coronaria mas infarto 15,8% (5,03% en nuestro estudio) y enfermedad renal crónica 27,4% (4,4%); para el presente estudio la presencia o no de estas comorbilidades no se relaciona con mayor mortalidad; resulta de importancia crear estudios multicentricos en Sur America y Colombia que describan esta población dado que surtirían información en las posibles asociaciones que estas pueden representar (66).

La cirrosis representa la principal comorbilidad asociada con hepatocarcinoma; para este estudio se reporta 95,6% de los pacientes con esta correlación, que al compararlo con la epidemiología mundial de la región no difiere sustancialmente; es el caso de Debes y Cols los cuales en un estudio multicentrico que analizo los factores de riesgo, demograficos y de terapia en Sur America (se incluyeron individuos en Argentina, Brazil, Colombia, Ecuador y Peru) determinaron asociación con cirrosis entre el 72% a 95% de su población, que en el caso de Colombia especificamente se presento 95% de asociación (67); es interesante que al comparar los porcentajes de asociación de la población Sur Americana con China o Norteamérica 57,18% y 76,7% respectivamente sean menores a los presentados en este estudio y que puedan deberse probablemente a menor incidencia de hepatitis C en estas poblaciones comparadas con Colombia (68,69).

La Resonancia magnetica demostro ser el metodo diagnóstico mas usado que va en coherencia con la mayoría de centros que manejan este grupo de pacientes y dejando a un lado la biopsia hepática para cuando no se ha logrado establecer con fealdad la lesión sospechosa (70-72); respecto a los estudios iniciales de estadificación solo el 5,66 % de las gamagrafias resultaron positivas y no existio correlación de esta con mortalidad (33% vs 66% p 0,6838), los niveles de AFP aunque mostraron un promedio mas alto en aquellos con desenlace muerte -4858 vs 1606, p 01464- no represento diferencias estadísticamente significativas; las metástasis óseas predominaron en aquellos con enfermedad metastasica al diagnóstico; sin embargo esto no implico una mayor mortalidad en el seguimiento de los pacientes, que bien podría explicarse por la baja proporción de pacientes con estas características.

Rodriguez y cols sometieron a un analisis de costoefectividad en Brazil el uso de la gamagrafia osea en el diagnóstico inicial para estadios tempranos de hepatocarcinoma donde realizaron la imagen a 250 de 328 pacientes (78,9%) y el restante dejaron como grupo control, demostraron compromiso oseo en el 0,4% de los pacientes que se tomo el estudio y evidenciaron no mostrarse diferencias en la sobrevivida global a los 120 meses del seguimiento (78% vs 62%, p 0,25), sumando un sobrecosto alrededor de los US\$ 39.296 (73); en contraste con ello la descripción de la población

de La Cardio presento de manera equiparable (0,9% vs 5,66%) resultados positivos en gammagrafía y cuyas conclusiones de Rodriguez podrían sugerir el posible retiro de este en un futuro para el escaerario de enfermedad temprana, sin embargo consideramos la necesidad de estudios con mayor nivel de evidencia que puedan obtener conclusiones frente al uso o no del presente estudio.

Los hepatocarcinomas clasificados en Barcelona A y B representarán el 80% de la población a estudio (A 37,12%, B 25,1%, C 13,2% y D 0,63%) respectivamente y la terapia más utilizada fue la quimioembolización con doxorubicina (QE 22%); no existieron diferencias en el numero de terapias que influyeran en la sobrevida (p 0,7646) de los pacientes; permitiendo sugerir que más de dos sesiones sin tenerse respuesta inicial no brindarian mayor tasa de respuesta como esta descrito en la literatura (74). Pranab y cols evaluarón los factores determinantes relacionados a mortalidad en pacientes con hepatocarcinoma llevados a quimioembolización en una institución de Veteranos en Estados Unidos; encontrando promedio de 1 sesión (1-5) donde estos demostrarón que un número mayor de sesiones se asocio a una respuesta completa más baja; estas observaciones podrian motivar en un futuro a creación de estudios en Colombia que compararan número de terapias necesarias para continuar en el mismo esquema o escalar en tratamiento especialmente en aquellos con hepatocarcinoma no resecables (73).

Finalmente la sobrevida postransplante a 12 meses fue del 86% con una mortalidad del 13% que como previamente se habia dicho solo una de estas (4,3%) fue relacionado con recidiva tumoral, esto sugiere una baja tasa de recaida de los pacientes en el postransplante que es comparable con estudios como los de Kanneganti y cols que mostrarón tasas de sobrevida a 1 año de 99,1% y 5 años de 84%; es interesante resaltar y evaluar en estudios futuros en nuestra región si esta sobrevida es equiparable con las conocidas terapias puente (quimioembolización) en sobrevida basados en la baja tasa de donación de organos que actualmente se presentan en Colombia (tasa donación 8,9 por cada millon de habitantes para 2020) y latinoamerica (72-74).

11. Conclusiones del estudio:

- El presente estudio descriptivo recoge el mayor número de pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en Colombia en un mismo centro y dentro de la población es llamativo la alta tasa de proporción de Hepatitis como etiología de cirrosis comparado con estudios americanos o Chinos.
- El peso, IMC y ECOG representarán variables determinantes en la sobrevida de nuestros pacientes a 12 meses.
- Los pacientes trasplantados en la institución presentarán una buena tasa de sobrevida y solamente uno de ellos represento recaida tumoral en el postransplante, es necesario ampliar estudios en Colombia con el objetivo de conocer mas la epidemiología local y sacar mayores conclusiones al respecto.
- No existio diferencia en el numero de quimioembolizaciones entre los pacientes que murieron y no murieron, lo que motiva a realizar estudios que pudieran llevar a conclusiones con mayor evidencia al respecto.

10. Referencias

1. Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol*. 2009;27:1485-91.
2. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol*. 2006; 45:529-38.
3. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127:S35-S50.
4. Prieto Ortiz, John Edison; Restrepo Gutiérrez, Juan Carlos *Epidemiología y factores de riesgo* Revista Colombiana de Gastroenterología, vol. 28, núm. 1, 2013, pp. 7-11.
5. Balogh J, Victor D. Hepatocellular carcinoma: a review, *Journal of Hepatocellular Carcinoma* 2016;3 41–53.
6. Santa C, Ortiz M, Hoyos S, et al. Pronóstico de pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC) en un hospital de máximo nivel de atención. *Rev. Col Gastroenterol* vol.24 no.2 Bogotá Apr. /June 2009.
7. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893–2971.
8. REGISTRO GLOBOCAN International Agency for research on Cancer. Liver cáncer in wordl consultado 12 de noviembre de 2020. Link de acceso <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations>
9. Registro poblacional del cáncer en Cali, Facultad de Salud, Universidad del Valle, consultado 12 de noviembre de 2020, link <http://rpcc.univalle.edu.co/es/index.php>
10. Yang, J. D. & Roberts, L. R. Hepatocellular carcinoma: a global view. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 7, 448–458 (2010).
11. El-Serag, H. B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 142, 1264–1273 e1261 (2012).
12. Chayanupatkul, M. et al. Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J. Hepatol*. 66, 355–362 (2017).
13. Yang, J. D. et al. Diabetes mellitus heightens the risk of hepatocellular carcinoma except in patients with hepatitis c cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol*. 111, 1573–1580 (2016).
14. Younossi, Z. M. et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology* 62, 1723–1730 (2015).
15. Yang, J. D. et al. Recent trends in the epidemiology of hepatocellular carcinoma in Olmsted county, Minnesota: a US population-based study. *J. Clin. Gastroenterol*. 51, 742–748 (2017).
16. Welzel, T. M. et al. Population-attributable fractions of risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States. *Am. J. Gastroenterol*. 108, 1314–1321 (2013).
17. Norat, T., Aune, D., Navarro, D. & Abar, L. Diet, nutrition, physical activity and liver cancer. *World Cancer Research Fund International*. <https://www.wcrf.org/sites/default/files/Liver-Cancer-2015-Report.pdf> (2015)
18. Llovet, J. M., Bru, C. & Bruix, J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin. Liver Dis*. 19, 329–338 (1999).
19. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, staging, and man- agreement of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;68(2):723–750.
20. American College of Radiology. Liver Imaging Reporting and Data System version 2017 core. Available from: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/LI-RADS>. Accessed May 20, 2018. Elsayes KM, Hooker JC, Agrons

- MM, et al. 2017 Version of LI-RADS for CT and MR imaging: an update. *Radiographics*. 2017;37(7): 1994–2017.
21. Colagrande S, Centi N, Galdiero R, Ragazzino A. Transient hepatic intensity differences: part 1, those associated with focal lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188(1):154–159. 38. Santillan C, Chernyak V, Sirlin C. LI-RADS categories: concepts, definitions, and criteria. *Abdom Radiol (NY)*. 2018;43(1):101–110.)
 22. Elsayes KM, Hooker JC, Agrons MM, et al. 2017 Version of LI-RADS for CT and MR imaging: an update. *Radiographics*. 2017;37(7): 1994–2017.
 23. Forner, A., Reig, M. & Bruix, J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 391, 1301–1314 (2018).
 24. Child, CG, Turcotte, JG. Surgery and portal hypertension. In: *The Liver and Portal Hypertension*, Child, CG (Ed), Saunders, Philadelphia 1964. p.50. 2.
 25. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60:646.
 26. Lucey MR, Brown KA, Everson GT, Fung JJ, Gish R, Keeffe EB, Kneteman NM, Lake JR, Martin P, McDiarmid SV, Akela J, Schiffman ML, So SK, Wiesner RH. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Liver Transpl Surg*. 1997 Nov;3(6):628-37
 27. Aiello F, Bajo M, Gadano A. Model for End- Stage Liver Disease (MELD) score an liver transplant. *AME Med j* 2017,2:168.
 28. Francoz C, Glotz D, Moreau R, et al. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J 2. Hepatol* 2010;52:605-13.
 29. Diaz L, Barrera F. Clasificación Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) de carcinoma hepatocelular. *Gastroenterol. latinoam* 2015; Vol 26, No 1: 63-68
 30. Hiraoka, A. et al. Proposed new sub-grouping for intermediate-stage hepatocellular carcinoma using albumin-bilirubin grade. *Oncology* 91, 153–161 (2016).113. Johnson, P. J. et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach—the ALBI grade. *J. Clin. Oncol.* 33, 550–558 (2015)
 31. Johnson, P. J. et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach—the ALBI grade. *J. Clin. Oncol.* 33, 550–558 (2015).
 32. Berzigotti, A., Reig, M., Abraldes, J. G., Bosch, J. & Bruix, J. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 61, 526–536 (2015)
 33. Boleslawski, E. et al. Hepatic venous pressure gradient in the assessment of portal hypertension before liver resection in patients with cirrhosis. *Br. J. Surg.* 99, 855–863 (2012).
 34. Hammad, A. Y. et al. Palliative interventions for hepatocellular carcinoma patients: analysis of the National Cancer Database. *Ann. Palliat. Med.* 6, 26–35 (2017).
 35. Hawkins, M. A. & Dawson, L. A. Radiation therapy for hepatocellular carcinoma: from palliation to cure. *Cancer* 106, 1653–1663 (2006).
 36. Hayashi, S., Tanaka, H. & Hoshi, H. Palliative external- beam radiotherapy for bone metastases from hepatocellular carcinoma. *World J. Hepatol.* 6, 923–929 (2014).
 37. Yang, J. D. et al. Hepatocellular carcinoma is the most common indication for liver transplantation and placement on the waitlist in the United States. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 15, 767–775 (2017).
 38. Mazzaferro, V. et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 334, 693–699 (1996).
 39. Yao, F. Y. et al. A prospective study on downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *Liver Transpl.* 11, 1505–1514 (2005).

40. Mazzaferro, V. et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 10, 35–43 (2009).
41. Cardarelli-Leite L, Hadjivassiliou A, Klass D, et al. Current locoregional therapies and treatment strategies in hepatocellular carcinoma. *Curr Oncol.* 2020;27(Suppl 3):S144-S151. doi:10.3747/co.27.7171.
42. Burak KW, Sherman M. Hepatocellular carcinoma: Consensus, controversies and future directions. A report from the Canadian Association for the Study of the Liver Hepatocellular Carcinoma Meeting. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2015 May;29(4):178-84.
43. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, Roberts LR, Heimbach JK. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018 Aug;68(2):723-750. doi: 10.1002/hep.29913.
44. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018 Jul;69(1):182-236.
45. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E; SARAH Trial Group. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Dec;18(12):1624-1636.
46. Sposito C, Mazzaferro V. The SIRveNIB and SARAH trials, radioembolization vs. sorafenib in advanced HCC patients: reasons for a failure, and perspectives for the future. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2018;7(6):487-489. doi:10.21037/hbsn.2018.10.06
47. Ng KKC, Chok KSH, Chan ACY, Cheung TT, et al. Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 2017 Dec;104(13):1775-1784.
48. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology.* 2009 Feb;49(2):453-9.
49. Shen A, Zhang H, Tang C, Chen Y, Wang Y, Zhang C, Wu Z. Systematic review of radiofrequency ablation versus percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma up to 3 cm. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013 May;28(5):793-800.
50. Poulou LS, Botsa E, Thanou I, Ziakas PD, Thanos L. Percutaneous microwave ablation vs radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol.* 2015;7(8):1054-1063. doi:10.4254/wjh.v7.i8.1054
51. Takayasu K, Arai S, Kudo M, Ichida T, Matsui O, et al. Superselective transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Validation of treatment algorithm proposed by Japanese guidelines. *J Hepatol.* 2012 Apr;56(4):886-92.
52. Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, de Lope CR, Tremosini S, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol.* 2012 Jun;56(6):1330-5.
53. Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, Bouma E, et al. Chemoembolization with doxorubicin-eluting beads for unresectable hepatocellular carcinoma: five-year survival analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012 Oct;35(5):1119-28.
54. Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol.* 2007 Mar;46(3):474-81.
55. Facciorusso A, Di Maso M, Muscatiello N. Drug-eluting beads versus conventional chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2016 Jun;48(6):571-7.

56. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, et al; ESMO Guidelines Committee. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4).
57. Salem R, Gilbertsen M, Butt Z, Memon K, Vouche M, et al. Increased quality of life among hepatocellular carcinoma patients treated with radioembolization, compared with chemoembolization. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Oct;11(10):1358-1365.e1.
58. Starz TE. The sagao fliver replacement, with particular reference to the reciprocal influence of liver and kidney transplantation (1955- 1967). *J Am Coll Surg*. 2002;195(5):587–610.
59. Vinay Kumaran Role of Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *J CLIN EXP HEPATOL* 2014;4: S97–S103.
60. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001;33(6):1394–1403.
61. Adoptada por la, 18^a Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia junio 1964, y enmendada por la, 29^a Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón octubre 1975, 35^a Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia octubre 1983, 41^a Asamblea Médica Mundial, Hong Kong septiembre 1989, et al. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos – WMA – The World Medical Association [Internet]. 2008 [cited 2020 nov 1]. Available from: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>.
62. REPÚBLICA DE COLOMBIA MINISTERIO DE SALUD RESOLUCIÓN N° 008430 DE 1993 (4 DE OCTUBRE DE 1993) [Internet]. [cited 2018 Sep 28]. Available from: http://www.urosario.edu.co/EMCS/Documentos/investigacion/resolucion_008430_1993/.
63. REGISTRO GLOBOCAN International Agency for research on Cancer. Liver cáncer in wordl consultado 25 de noviembre de 2021. Link de acceso <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations>
64. Debes JD, Chan AJ, Balderramo D, Kikuchi L et all. Hepatocellular carcinoma in South America: Evaluation of risk factors, demographics and therapy. *Liver Int*. 2018 Jan;38(1):136-143. doi: 10.1111/liv.13502. Epub 2017 Jul 18. PMID: 28640517.
65. Mu XM, Wang W, Jiang YY, Feng J. Patterns of Comorbidity in Hepatocellular Carcinoma: A Network Perspective. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Apr 29;17(9):3108. doi: 10.3390/ijerph17093108. PMID: 32365650.
66. Shankaran V, Chennupati S, Sanchez H, et al. Clinical Characteristics, Treatment Patterns, and Healthcare Costs and Utilization for Hepatocellular Carcinoma (HCC) Patients Treated at a Large Referral Center in Washington State 2007–2018. *J Hepatocell Carcinoma*. 2021; 8:1597-1606
67. Vasuri, F., Renzulli, M., Fittipaldi, S. et al. Pathobiological and Radiological Approach for Hepatocellular Carcinoma Subclassification. *Sci Rep* 9, 14749 (2019).
68. Alexander LF, Harri P, Little B, Moreno CC, Mittal PK. Magnetic Resonance Imaging of Primary Hepatic Malignancies in Patients with and Without Chronic Liver Disease: A Pictorial Review. *Cureus*. 2017 Aug 4;9(8): e1539.
69. Kim DH, Choi SH, Shim JH, Kim SY, Lee SS, Byun JH, Kim KW, Choi JI. Magnetic Resonance Imaging for Surveillance of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Sep 12;11(9):1665.
70. Rodríguez S, Balbinotto Neto G, Kiss G, Brandão A; Liver Transplantation Group. Cost-effectiveness of whole-body bone scans in the pre-liver transplant assessment of patients with hepatocellular carcinoma in Southern Brazil. *Clin Transplant*. 2016 Apr;30(4):399-406.
71. Barman PM, Sharma P, Krishnamurthy V, Willatt J, McCurdy H, Moseley RH, Su GL. Predictors of mortality in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *Dig Dis Sci*. 2014 Nov;59(11):2821-5.

72. Han, Y., Cao, G., Sun, B. et al. Regorafenib combined with transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a real-world study. *BMC Gastroenterol* 21, 393 (2021).
73. Kanneganti M, Mahmud N, Kaplan DE, Taddei TH, Goldberg DS. Survival Benefit of Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Transplantation*. 2020 Jan;104(1):104-112.
74. Estadísticas trasplante de Organos 2020-2021, SALUD DATA. Consultado 30 Noviembre de 2021. Link <https://saludata.saludcapital.gov.co/osb/index.php/datos-de-salud/enfermedades-cronicas/donacion-organos>