



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISION DE
ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
D.F. DELEGACION SUR
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO
XXI



TÍTULO:
“Tasa de Respuesta Objetiva (ORR) por mRECIST posterior a Quimioembolización
transarterial (TACE) en pacientes con hepatocarcinoma estadio intermedio de la
clasificación de Barcelona (BCLC-B) del Hospital de Oncología de CMN Siglo XXI:
2021-2022”.

TESIS QUE PRESENTA:
DR. ADÁN RAMÍREZ GAONA

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN:
CIRUGIA ONCOLOGICA (ADULTOS)

ASESOR:

Dr. Rafael Medrano Guzmán
Director Médico UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI, IMSS

CO-ASESORA:

Dra. Marisol Luna Castillo
Servicio de Sarcomas de tejido blando, Tumores de tubo digestivo alto y primario no conocido:
Hospital de Oncología CMN Siglo XXI, IMSS

CO-ASESOR:

Dr. Juan Carlos Torres Parra
Jefe del Servicio de Radiología: Hospital de Oncología CMN Siglo XXI, IMSS

CDMX, 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Dra. María Teresa Cervantes Díaz
DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI

Dr. Rafael Medrano Guzmán
ASESOR
DIRECTOR MÉDICO
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI

Dra. Marisol Luna Castillo
CO-ASESORA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO SARCOMAS DE TEJIDO BLANDO, TUMORES DE
TUBO DIGESTIVO ALTO Y PRIMARIO NO CONOCIDO
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI

Dr. Juan Carlos Torres Parra
CO-ASESOR
JEFE DEL SERVICIO DE RADIOLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3602.
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 057
Registro CONBIOCÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 022 2017082

FECHA Miércoles, 14 de junio de 2023

Maestro (a) Rafael Medrano Guzman

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Tasa de Respuesta Objetiva (ORR) por mRECIST posterior a Quimioembolización transarterial (TACE) en pacientes con hepatocarcinoma estadio intermedio de la clasificación de Barcelona (BCLC-B) del Hospital de Oncología de CMN Siglo XXI: 2021-2022** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2023-3602-031

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un Informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Maestro (a) Rafael Medrano Guzman
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3602

Impreso

IMSS
SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA

DEDICATORIA

Dedico esta tesis de manera especial a mis padres por siempre buscar mi constante mejoría y superación en todos los aspectos. A ellos que me han mostrado como ser dedicado y perseverante, permitiéndome así desarrollar las virtudes con las que he llegado a cumplir una meta más.

AGRADECIMIENTO

A mi esposa Jeanan Alameddine y a mi hermano Miguel Ramirez quienes a lo largo de este proceso me ayudaron a mantener mi enfoque, permanecer centrado, ser paciente y a confiar en mí mismo.

Igualmente, a mis asesores de tesis quienes siempre me brindaron su ayuda y orientación durante la realización de este trabajo.



ÍNDICE



RESUMEN	6
DATOS DE LA TESIS	7
INTRODUCCIÓN	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	20
JUSTIFICACIÓN.....	21
OBJETIVO	22
GENERAL.....	23
ESPECÍFICOS.....	23
HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	23
TIPO DE ESTUDIO:.....	24
POBLACIÓN Y MUESTRA:	25
CALCULO TAMAÑO DE LA MUESTRA	26
DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES:	27
MATERIAL.....	29
MÉTODOS.....	30
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	31
ASPECTOS ÉTICOS	32
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	34
RESULTADOS.....	35
DISCUSIÓN.....	39
CONCLUSIÓN	41
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	42
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
ANEXO	47
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	47

RESUMEN

Tasa de Respuesta Objetiva (ORR) por mRECIST posterior a Quimioembolización Transarterial (TACE) en pacientes con hepatocarcinoma estadio intermedio de la clasificación de Barcelona (BCLC-B) del Hospital de Oncología de CMN Siglo XXI: 2021-2022

INTRODUCCIÓN: El hepatocarcinoma es un cáncer con alta mortalidad y con incidencia que se va en aumento a nivel mundial. Dentro del manejo se encuentra el quirúrgico de manera inicial. En los casos donde los pacientes no son candidatos a este, se pueden ofrecer alternativas no-quirúrgicas loco-regionales como la quimioembolización transarterial (TACE). Al ser este Hospital un Centro de alta concentración de pacientes con manejo para cáncer hepático, este estudio nos permite conocer la respuesta de esta modalidad terapéutica en pacientes pertenecientes al estadio B de la clasificación de Barcelona (BCLC-B).

JUSTIFICACIÓN: La elegibilidad para resección en pacientes diagnosticados recientemente de tumores hepáticos es baja. El manejo loco-regional con TACE tiene un rol ya establecido como manejo primario. Mundialmente se ha demostrado que en pacientes adecuadamente seleccionados brinda un aumento en su sobrevida. Sin embargo, no se conocen los resultados en nuestro país, los cuales podrían diferir por la variabilidad de nuestro entorno. En México, este tratamiento se encuentra disponible en nuestro hospital, permitiéndonos poder analizar y conocer su impacto la población mexicana.

OBJETIVO: El objetivo del presente estudio fue conocer la tasa de respuesta objetiva (ORR) imagenológica del hepatocarcinoma en pacientes BCLC-B posterior a recibir manejo con TACE. En este caso se utilizó mRECIST, valorando la viabilidad tumoral imagenológica posterior al manejo locoregional 6 meses posterior a haber recibido tratamiento. Se valora en aquellos pacientes quienes recibieron TACE en el periodo abril 2021-2022.

METODOLOGÍA, RESULTADOS Y CONCLUSION: Este es un estudio retrospectivo, de cohorte, observacional y descriptivo de pacientes manejados con TACE en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. La respuesta imagenológica de los pacientes en los que se realizó TACE del 1ro de abril 2021 al 01 de abril 2022, fue valorada por medio del expediente radiológico por experto en radiología intervencionista, tomando en cuenta la tomografía computarizada previo y a los 6 meses de haber recibido manejo con TACE. Se reporto una ORR de 46%, comparable con la de nivel mundial. Hubo variabilidad en cuanto al tamaño de los tumores, siendo aquellos con diámetro de 113mm mas propensos a tener progresión, mientras que los de 57mm presentaban respuesta completa, por lo que debemos ser mas selectivos de los pacientes con BCLC-B sometidos a TACE. Se identificó disparidad en cuanto al tiempo de intervalo de seguimiento en cada paciente, por lo que es necesario y recomendable el estandarizar dicho seguimiento, sobre todo enfocado hacia la parte de la función hepática.



DATOS DE LA TESIS

1. Datos del Alumno/Autor	Datos del alumno
Apellido Paterno	Ramírez
Apellido Materno	Gaona
Nombre (s)	Adán
Teléfono	6642467835
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad	Facultad de Medicina UNAM
Carrera/Especialidad	Cirugía Oncológica (Adultos)
No. de Cuenta	518218047
Correo Electrónico	dr.adan.ramirez@gmail.com
2. Datos del asesor (es)	2. Datos del asesor (es)
Asesor Principal	Dr. Rafael Medrano Guzmán Médico Especialista en Cirugía Oncológica Director Médico. UMAE Hospital de Oncología: CMN Siglo XXI Matricula: 10299688 / Celular: 552 653 60 10 Correo electrónico: rafael.medrano66@prodigy.net.mx
Co-Asesora	Dra. Marisol Luna Castillo Médico Especialista en Cirugía Oncológica Médico adscrito al servicio de Sarcomas de tejido blando, Tumores de tubo digestivo alto y primario no conocido UMAE Hospital de Oncología: CMN Siglo XXI Matricula: 99325220/ Celular: 553 706 60 05 Correo electrónico: marylusol@hotmail.com
Co-Asesor	Dra. Juan Carlos Torres Parra Médico Especialista en Radiología Oncológica Intervencionista Jefe del Servicio de Radiología. UMAE Hospital de Oncología: CMN Siglo XXI Matricula: 99371966/ Celular: 553 705 98 54 Correo electrónico: juancar1000@yahoo.com
3. Datos de la tesis	3. Datos de la tesis
Título	Tasa de Respuesta Objetiva (ORR) por mRECIST posterior a Quimioembolización transarterial (TACE) en pacientes con hepatocarcinoma estadio intermedio de la clasificación de Barcelona (BCLC-B) del Hospital de Oncología de CMN Siglo XXI: 2021-2022
No. de páginas	51 páginas
Año	2023
NÚMERO DE REGISTRO	R-2023-3602-031

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (HCC) es un cáncer altamente letal. Se estima que en el 2030 causara más de 1 millón de muertes, con una supervivencia a 5 años del 18%⁽¹⁾. En su historia natural, la HCC es asintomático inicialmente. Por dicho motivo, es un tumor que usualmente se diagnostica de manera tardía y cuenta con una sobrevida media baja. El HCC es el tumor primario de hígado más común. Actualmente se considera la cuarta causa de muerte relacionado a cáncer mundialmente y su incidencia parece ir al alza ^(2,3).

El desarrollo de este cáncer va relacionado ampliamente a la presencia de enfermedad hepática crónica. Los factores de riesgo asociados varían mundialmente, pero principalmente son el virus de la hepatitis B y C, así como el consumo crónico de alcohol(4–6). Otros factores de riesgo asociados, pero de menor impacto, son el síndrome metabólico, la diabetes, obesidad y el uso de tabaco ^(3,7). La presencia de estos factores de riesgo expone a los hepatocitos a una inflamación sostenida, fibrosis y regeneración aberrante lo cual conlleva a una alteración genética acelerada culminando en la formación de células neoplásicas^(1,8).

DIAGNÓSTICO

Un diagnóstico temprano del HCC nos permite ofrecer una mayor variedad de tratamientos y mejores resultados. Por dicho motivo se ha propuesto el realizar estudios de tamizaje en pacientes de alto riesgo, tales como aquellos con cirrosis hepática o hepatitis C. Los métodos propuestos han sido el ultrasonido hepático en conjunto con medición del marcador tumoral Alfafetoproteína (AFP). Sin embargo, dicho tema es aún controversial ya que no existen estudios aleatorizados de alta calidad que evalúen el beneficio de supervivencia al realizar estos métodos de tamizaje. Igualmente se cree que pueden llevar a un sobretamizaje por resultados falsos positivos^(1,3).

El diagnóstico clínico puede ser complejo cuando el HCC se encuentra localizado, ya que en estas instancias no presenta síntomas. En casos avanzados muestra sintomatología no específica tal como anorexia, pérdida de peso, astenia, dolor abdominal e ictericia. A la exploración física podemos encontrar hepatomegalia y ascitis⁽⁵⁾.

Los estudios de imagen juegan un papel crítico en el diagnóstico del HCC. A diferencia de otros tumores sólidos, en su mayoría, el diagnóstico del HCC puede ser establecido mediante estudios de imagen no invasivos, sin requerir una biopsia. Al transformarse el hepatocito en una célula maligna, su perfusión se origina de la arteria hepática. El resto del parénquima hepático continúa recibiendo la mayoría de su perfusión de la vena porta y en parte de la arteria hepática. Esto le proporciona al HCC un patrón característico de hiperdensidad durante la fase arterial con un patrón de deslavado en la fase venosa o tardía el cual se puede observar en estudios contrastados como la tomografía computarizada o resonancia magnética. Estos métodos de imagen tienen una alta precisión. La tomografía muestra una sensibilidad del 81% y especificidad del 93%, mientras que la resonancia una sensibilidad del 91% y especificidad del 95%. En casos de que haya un resultado imagenológico inconcluso, se debe realizar una discusión multidisciplinaria y considerar la posibilidad de proceder con la toma de una biopsia hepática^(1,4,5,9).

Para poder caracterizar e interpretar las lesiones de manera estandarizada se creó el sistema LI-RADS. Esta clasificación es de suma importancia porque nos puede guiar en el manejo óptimo y vigilancia del HCC. El LI-RADS asigna una categoría diagnóstica a cada lesión hepática, la cual refleja el nivel de sospecha de que se trate de una lesión benigna, hepatocarcinoma u otro tipo de lesión maligna. LIRADS-1 indica una lesión definitivamente benigna, mientras que LIRADS-5 indica hepatocarcinoma^(9,10).

ESTADIFICACIÓN Y TRATAMIENTO

En la actualidad el estándar de etapificación es por medio del sistema Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC). Este nos permite designar un manejo específico de acuerdo al estadio donde fue asignado el paciente ⁽¹¹⁾.

Los tratamientos disponibles se pueden clasificar como curativos o paliativos. En general, aquellos pacientes con estadios tempranos son candidatos a opciones curativas, que incluyen trasplante hepático, resección quirúrgica y ablación percutánea. Estos permiten una sobrevida mayor a 5 años. Aquellos pacientes con estadios intermedio y avanzado son candidatos a manejo paliativos que incluyen quimioembolización y terapia sistémica. Estos permiten una sobrevida mayor a 2.5 y 2 años respectivamente. Los pacientes con estadio terminal son candidatos únicamente a manejo de soporte y su sobrevida usual es de 3 meses ^(11,12).

La BCLC se clasifica en los siguientes estadios: Muy temprano, temprano, intermedio, avanzado y terminal.

El estadio muy temprano (BCLC-0) se define como aquel con un tumor único menor a 2cm, sin invasión vascular o afectación extrahepática en un paciente con función hepática preservada y sin sintomatología asociada al cáncer.

El estadio temprano (BCLC-A) incluye hepatocarcinoma con lesión única independiente del tamaño o un hepatocarcinoma multifocal con hasta 3 nódulos (ninguno mayor a 3cm), sin invasión macrovascular, sin afectación extrahepática o síntomas asociados al cáncer. Igualmente debe mantener una función hepática preservada.

El estadio intermedio (BCLC-B) es definido como aquel hepatocarcinoma multifocal con nódulos mayor a 3cm o presencia de más de 3 nódulos, con función hepática normal, sin invasión macrovascular, sin afectación extrahepática o síntomas asociados al cáncer.

La nueva actualización de la BCLC del 2022 clasifica al BCLC-B en 3 subgrupos de acuerdo a la función hepática y carga tumoral.

1)El primer subgrupo incluye aquellos pacientes con nódulos bien definidos. Estos pacientes pueden ser candidatos para manejo con trasplante hepático.

2)El segundo subgrupo incluye aquellos pacientes no candidatos a trasplante hepático pero que cuentan con un flujo portal preservado y una carga tumoral definida, lo cual sugiere la posibilidad de acceso selectivo a arterias que irrigan al tumor. Estos pacientes son candidatos a TACE.

3)El tercer subgrupo son los pacientes con involucro hepático extenso, infiltrativo o difuso del hepatocarcinoma. Estos pacientes no se benefician de TACE y se recomienda manejo con terapia sistémica.

El estadio avanzado (BCLC-C) incluye pacientes con hepatocarcinoma que tiene invasión vascular o afectación extrahepática que mantienen un buen estado funcional (ECOG 1-2) y que mantienen una función hepática preservada. Estos pacientes son candidatos para manejo sistémico.

El estadio terminal (BCLC-D) incluye a aquellos pacientes con síntomas asociados al tumor, con afectación a la función hepática. Son candidatos únicamente a manejo de soporte ⁽¹¹⁾.

TACE

La quimioembolización transarterial (TACE) es el tratamiento de elección en el HCC con estadio intermedio (Barcelona B). La base de este manejo consiste en inducir necrosis tumoral de manera selectiva. Esto es posible debido a la perfusión arterial predominante del carcinoma hepatocelular en comparación con el parénquima hepático circundante el cual recibe su perfusión predominantemente de la vena porta. Esta característica permite

la infusión de medicamento quimioterapéutico y embolizante dirigido al tumor y la rama arterial que lo perfunde^(3,5,13).

Llovet et al, así como Lo et al, buscaron mediante estudios aleatorizados y controlados evidencia que apoya el uso de TACE en aquellos pacientes con tumores no resecables, grandes o multinodulares confinados en el parénquima hepático pertenecientes al estadio intermedio de la clasificación de Barcelona. Demostraron una mejoría en la supervivencia global a dos años cuando se comparaba TACE vs manejo de soporte (63% vs 27% respectivamente) ^(14,15).

En una revisión sistemática realizada por Lencioni et, al se enfocan en la eficacia y seguridad del TACE, identificando una sobrevida global de 70.3%, 40.4%, 32.4% al año, 3 años y 5 años respectivamente. Igualmente se reporta una sobrevida global media de 19.4 meses ⁽¹⁶⁾. Por lo tanto, esta es una terapia que ha demostrado en distintos estudios aleatorizados que ventaja en comparación con manejo de soporte para hepatocarcinoma no apto a manejo quirúrgico ^(17,18).

Existen dos técnicas principales para realizar dicho procedimiento. El TACE convencional el cual consiste inicialmente en la administración de agentes citotóxicos a través de una arteria hepática subsegmentaria. Estos agentes pueden ser doxorrubicina o cisplatino los cuales se emulsifican en lipiodol el cual confiere radio opacidad. Posteriormente, se continua con la administración de esponjas de gelatina o polivinilo, los cuales actúan como agentes embolizantes. De esta manera el agente quimioterapéutico es administrado directo al tumor y posteriormente la embolización bloquea la perfusión del tumor ^(16,19).

El DEB-TACE (drug eluting beads) es otra técnica donde en lugar de utilizar los agentes citotóxicos de manera directa, se usan microesferas las cuales permiten una liberación sostenida de agentes citotóxicos. Estas microesferas existen en distintos tamaños, siendo 100 a 300um las medidas más estudiadas y utilizadas ⁽¹⁹⁾.

Inicialmente el objetivo del DEB-TACE era disminuir la toxicidad hepática y toxicidad sistémica relacionada a los agentes citotóxicos. Existen múltiples estudios donde muestran dicha ventaja. Sin embargo, actualmente existen otros estudios donde se comparan sobrevida global, respuesta tumoral, tiempo a progresión, efectos adversos y seguridad donde no se ha logrado demostrar superioridad de un método sobre el otro ^(20,21).

Recientemente en Japón se ha desarrollado un nuevo método de TACE el cual utilizan un catéter con balón para realizar la oclusión posterior a la aplicación del quimioterapéutico (B-TACE). Sin embargo, no existen estudios controlados y aleatorizados donde se compare B-TACE con TACE convencional, por lo que aún no es un estándar de tratamiento ⁽²²⁾.

Como ya se comentó, TACE es el estándar en el manejo de aquellos pacientes con un estadio B de la clasificación de Barcelona. Se debe aclarar que es un manejo paliativo, no curativo. Su uso común es en aquellos pacientes con HCC irresecable, función hepática preservada, ECOG 0, unifocal mayor de 3cm o multifocal, sin invasión vascular, sin afectación ganglionar, sin metástasis extrahepática. Las contraindicaciones generales son cirrosis, trombosis de la vena porta, tumores bilobares grandes, tasa de filtración glomerular menor a 30ml/min y diseminación extrahepática ^(4,23).

En la práctica rutinaria, el uso de TACE se ha extendido en cuanto a los grupos que se puede usar, y hoy en día no se limita a pacientes con un estadio intermedio de la clasificación de Barcelona. Recientemente las guías europeas han buscado darle flexibilidad al manejo por estadificación de Barcelona como forma de adaptación a las necesidades en el panorama clínico actual. Esta flexibilidad se ha basado en la aplicación de dos elementos: la migración del tratamiento por estadio y la alternativa del tratamiento por estadio. En el caso de la migración de tratamiento, esta permite seleccionar a un tratamiento usualmente asociado a un estadio más avanzado en ciertos perfiles específicos de pacientes con un estadio más temprano. Cuando hablamos de alternativa al tratamiento

por estadio, se propone dar un manejo combinando de 2 o más opciones terapéuticas en cada estadio de Barcelona^(11,24,25). Existe un tercer concepto a tomar a cuenta y este es la progresión no tratable. Este representa falla al manejo por etapa inicial mientras continúan manteniendo su etapificación inicial, por lo que se puede considerar dar una terapia que usualmente corresponde a un estadio más avanzado ⁽¹¹⁾.

La estrategia de la migración de tratamiento ha permitido que se utilice TACE en pacientes con HCC en estadios tempranos en quienes el tratamiento inicial no es posible por distintos factores^(17,26). Igualmente se ha propuesto en este estadio como un posible manejo neoadyuvante para el trasplante de hígado, ya que se ha visto que mejora el tiempo expectante para recibir un trasplante hepático ^(18,27).

El manejo en estadios avanzados tiene su base en un tratamiento sistémico como primera línea. Se usan inhibidores de la cinasa tales como Sorafenib y levatinib. Llevando a cabo el concepto de alternativa de tratamiento, el TACE se puede adicionar en pacientes con estadios avanzados seleccionados donde exista una trombosis de la vena porta segmentaria o subsegmentaria. Esto debido a que se ha visto que se forman vasos colaterales alrededor de la vena porta que permite la preservación del funcionamiento hepático ⁽²⁸⁾. Recientemente, se publicó el estudio LAUNCH en China, donde se observó una mejoría en la supervivencia global (17.8 vs 11.5 meses) al comparar TACE + Levatinib vs Levatinib solo. La racionalización tras este estudio es que la carga tumoral reduce la eficacia del Levatinib, y al usar TACE se logra una disminución significativa de dicha carga⁽²⁹⁾.

Hay contraindicaciones absolutas ya establecidas para el TACE. Estas están relacionadas a la función hepática (cirrosis descompensada), características del tumor (involucro de ambos lóbulos hepáticos, trombosis portal), fallas técnicas (fístula arteriovenosa no manejable), falla renal (Cr >2). Igualmente existen contraindicaciones relativas, entre ellas

varices esofágicas no tratadas, tumor mayor a 10cm, comorbilidades, dilatación de vía biliar⁽²⁷⁾.

Existen diversas complicaciones posibles con el TACE. Estas incluyen falla hepática aguda (7.5%), falla renal aguda (1.8%), encefalopatía (1.8%), ascitis (8.3%), sangrado del tracto gastrointestinal (3%) y absceso hepático/esplénico (1.3%)⁽³⁰⁾. Otra posible complicación es la reactivación de la infección por el virus de la hepatitis B. Se ha visto que el manejo con TACE se considera un factor de riesgo para esta reactivación, por lo cual se recomienda profilaxis antiviral a aquellos con antígeno de superficie para hepatitis B positivo⁽³¹⁾. Entre las complicaciones la mortalidad asociada directamente al tratamiento se ha visto hasta en un 3.2% de los pacientes. Esta es asociada usualmente a un síndrome de lisis tumoral⁽³²⁾.

La complicación más común es el síndrome postembolización. Este antes nos indicaba una embolización adecuada, ya que se creía era secundario a la necrosis del tumor. El síndrome se presenta con dolor en cuadrante superior derecho del abdomen acompañado de fiebre, fatiga, y elevación transitoria del AST, ALT y niveles de bilirrubina. Usualmente los síntomas se autolimitan y duran de 3 a 4 días. Nuevas teorías nos muestran que más que indicar necrosis del tumor, este síndrome puede ser debido a daño isquémico al parénquima hepático⁽³³⁾. Se ha visto que los pacientes que usualmente son afectados por estas complicaciones usualmente son los que tienen una peor función hepática previa al manejo locorregional⁽³⁴⁾.

RESPUESTA DE TACE

Aquellos pacientes tratados con TACE deben valorarse para determinar si efectivamente hubo una respuesta o no y de acuerdo a esto tomar la decisión terapéutica a seguir. Muchas veces, aun con una respuesta no adecuada a la primera sesión de TACE, los pacientes pueden ser candidatos a una segunda sesión. La decisión de continuar o no con TACE es muchas veces subjetiva, y es recomendado que la decisión se tome tras una evaluación

individualizada de cada paciente. Esta valoración debe incluir datos tales como su BCLC, niveles de AFP, AST, respuesta radiológica, y funcionalidad hepática. Se han tratado de implementar distintos sistemas de puntaje para homogenizar la toma de esta decisión, sin embargo, ninguno ha sido validado. De acuerdo a la sociedad Japonesa de Hepatología, la falla de respuesta al TACE se da cuando existe progresión intrahepática (lesión viable >50% tras 2 o más sesiones de TACE), elevación de los marcadores tumorales, invasión vascular o afectación extrahepática. Teniendo esto en cuenta, se ha determinado que TACE debe suspenderse en aquel paciente con datos de falla hepática, deterioro del ECOG, involucro masivo del hígado, invasión vascular y afectación extrahepática. En caso de continuar con TACE, esto provocara únicamente un deterioro mayor de la función hepática, y por lo tanto se le quita la oportunidad al paciente de recibir tratamiento con terapia sistémica y se afecta su sobrevida global ^(19,35,36).

VALORACIÓN IMAGENOLÓGICA DE TACE

La sobrevida global (SG) sigue siendo el objetivo final y estándar de oro para medir resultados en la oncología y en el tratamiento del hepatocarcinoma. Sin embargo, actualmente también se busca identificar otros puntos como objetivos que permiten identificar eficacia del tratamiento de manera temprana y evaluar el beneficio del manejo dado previo a dar tratamiento adicional, ya que podría enmascarar el beneficio actual del manejo inicial. Entre estos nuevos objetivos. se encuentran la sobrevida libre de progresión (PFS), tiempo a progresión (TTP) y la tasa de respuesta objetiva (ORR) ⁽³⁷⁾. Por lo tanto, se debe tener un método específico para poder realizar una medición objetiva que nos permita capturar los beneficios reales del manejo administrado.

Debemos enfatizar que al realizar TACE existe un cambio morfológico y necrosis del tumor, y al estar embolizado y obstruido la resorción necrótica es lenta. Por dicho motivo, la eficacia del manejo focal no puede ser evaluado simplemente con la medida de

dimensiones del tumor, sino que tenemos que evaluar los datos de necrosis intratumoral. En el año 2000 se tomaron en cuenta dichas consideraciones y se buscó tomar en consideración únicamente los cambios en la porción viable para valorar la eficacia de las terapias locales. La porción viable corresponde específicamente a esa porción que presenta persistencia de la captación de contraste ^(38,39).

Se propusieron distintos métodos entre ellos el mRECIST, EASL y recientemente el LI-RADS TRA. Sin embargo, actualmente el más usado es el mRECIST por su simplicidad y reproducibilidad⁽⁴⁰⁾.

En principio, el mRECIST se aplica para medir justo esta persistencia de captación de contraste. Mide un máximo de 2 lesiones blanco por órgano y 5 lesiones blanco en total. Las lesiones blanco son aquellas que son representativas del órgano involucrado, deben medir más de 1cm en su diámetro mayor y deben poder ser medidas de manera repetitiva. Esta lesión igualmente para ser considerada hepatocarcinoma con imagen “clásica” debe mostrar realce con el medio de contraste de manera intratumoral durante la fase arterial. En esta lesión, como ya se comentó, se debe medir únicamente el diámetro mayor de la porción viable, mas no del tumor.

El mRECIST ha introducido las siguientes definiciones de respuesta tumoral de lesiones intrahepáticas “clásicas”:

Respuesta Completa (CR): ausencia de cualquier realce arterial intratumoral en todas las lesiones blanco.

Respuesta Parcial (PR): al menos una disminución del 30% en la suma de tumor viable de mayor diámetro, tomando como base la suma de los diámetros de este mismo tumor previo al tratamiento.

Enfermedad Progresiva (EP): al menos un incremento del 20% de la suma del tumor viable de mayor diámetro, tomando como base la suma de los diámetros de este mismo tumor previo al tratamiento.

Enfermedad estable (SD): cuando no se cumple suficiente disminución (30%) o aumento (20%) para ser categorizado como PR o EP.

En el HCC se ha observado que el ORR puede ir del 40-80% dependiendo del estadio del paciente al ser sometido a TACE. En estadio intermedio el ORR por medio de mRECIST se correlaciona con la SG. Esto se demostró por Vincenzi et al, con resultado del Cociente de Riesgo (HR) para la SG (pacientes que presentaron respuesta vs no respuesta a TACE) de 0.39 (95%, IC 0.26-0.61, $p < 0.0001$). Por lo tanto, actualmente las guías clínicas recomiendan el ORR como un objetivo final en cualquier estudio que investigue TACE)^(37,40,41).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer hepático es una patología que cuenta con una mortalidad elevada y que usualmente se detecta en estadios donde los pacientes ya no son candidatos a un manejo quirúrgico.

Los pacientes con BCLC-B estadio intermedio representan hasta el 30% al momento del diagnóstico del hepatocarcinoma. En estos pacientes actualmente la primera opción de tratamiento es a través de TACE. Se ha visto que esto aumenta su sobrevida global más de 2.5 años^(11,42).

Recientemente en nuestro país se ha tenido mayor acceso a este procedimiento. Sin embargo, debido a que son pocos los centros donde se pueda realizar un tratamiento de este tipo, no se cuenta con un estudio descriptivo o donde se reporte la tasa de respuesta al manejo con TACE. Actualmente en nuestro hospital se lleva haciendo dicho procedimiento desde abril 2021 y se buscará poder valorar la ORR a los 6 meses.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la Tasa de Respuesta Objetiva (ORR) por medio de mRECIST tras el manejo con TACE en pacientes con hepatocarcinoma BCLC-B en el Hospital de Oncología de CMN Siglo XXI en el periodo de abril 2021-2022?

JUSTIFICACIÓN

Los tumores hepáticos comprenden una patología que como manejo principal siempre se busca la resección. La elegibilidad para resección en pacientes diagnosticados recientemente de tumores hepáticos es baja. La segunda opción de manejo sería el trasplante hepático, pero actualmente cuenta con baja disponibilidad en nuestro país. El manejo loco-regional con TACE tienen un rol ya establecido como manejo primario en estadio Barcelona B o como terapia puente en preparación para un manejo curativo ⁽²⁶⁾. Sin embargo, no se conocen los resultados en nuestro país, los cuales podrían diferir por la variabilidad de nuestro entorno.

Se requiere de un equipo multidisciplinario para la selección óptima de los pacientes candidatos a terapia con TACE. En nuestro país esto es posible en un centro hospitalario de tercer nivel. La presente tesis se encaminó a identificar la respuesta radiológica de los pacientes sometidos a TACE con la meta de poder contar con un estudio que mida la tasa de respuesta objetiva del TACE en la población de México.

Igualmente se comparó con la respuesta radiológica de estudios en otros países para así buscar si se requieren cambios o ajustes en los criterios de selección de los pacientes actualmente tratado con TACE en nuestra unidad.

OBJETIVOS

PRIMARIO

Determinar la tasa de respuesta objetiva (ORR) por mRECIST posterior a Quimioembolización transarterial (TACE) en pacientes con hepatocarcinoma estadio intermedio de la clasificación de Barcelona (BCLC-B) del Hospital de Oncología de CMN Siglo XXI: 2021-2022)

- La respuesta radiológica se determinará utilizando los criterios de mRECIST a los 6 meses posterior a recibir tratamiento con TACE.

SECUNDARIOS

Determinar morbilidad/mortalidad asociada a TACE

- Enfoque principal en la determinación de falla hepática a los 6 meses de haber sido tratado con TACE

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Dado que se trata de un estudio donde se busca determinar la ORR de la población tratada entre abril 2021-abril2022, se planteó describir dichos datos, por lo que no hay una hipótesis que plantear.

TIPO DE ESTUDIO

Estudio retrospectivo, de cohorte, observacional y descriptivo

POBLACIÓN Y MUESTRA

Incluyó a todos aquellos pacientes con hepatocarcinoma BCLC-B tratados con TACE por el servicio de Radiología Intervencionista del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el periodo del 1ro de abril 2021 al 1ro de abril del 2022.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Inclusión

Todos los pacientes con hepatocarcinoma estado BCLC-B sometidos a TACE en el periodo de abril 2021-2022

Exclusión

Se incluyó toda la muestra de pacientes con hepatocarcinoma estadio BCLC-B tratados con TACE, por lo cual no existen criterios de exclusión.

CÁLCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA

No fue necesario calcular muestra, ya que se trata de una muestra fija constituida por todos los pacientes con hepatocarcinoma estadio BCLC-B tratados con TACE en el periodo de abril 2021-2022

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Descripción conceptual	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medición
Sexo	Condición orgánica de las personas.	Cualitativa	Dicotómica	Masculino o femenino
Edad	Tiempo que ha vivido una persona.	Cuantitativa	Discreta	Años
BCLC	Clasificación pronóstica y terapéutica del Hepatocarcinoma	Cualitativa	Ordinal	0, A-D
Clasificación Child Pugh	Escala utilizada para determinar la mortalidad en pacientes con falla hepática sometidos a cirugía	Cualitativa	Ordinal	A-C
AFP	Proteína producida por el hígado durante la regeneración, por lo cual se eleva al existir daño hepático	Cuantitativa	Razón	ng/ml
MELD-3	Escala indicadora de supervivencia a corto plazo en aquellos pacientes con afectación hepática	Cualitativa	Ordinal	6 - >40
TACE	Método terapéutico loco-regional para hepatocarcinoma	Cualitativa	dicotómica	Si-No
Tamaño tumoral	Medición basada en el diámetro de la lesión blanco	Cuantitativa	Razón	milímetros
Tumor viable	Medición basada en el diámetro del área que presenta captación del contraste de la lesión blanco	Cuantitativa	Razón	milímetros
mRECIST	Método de evaluación de la respuesta a TACE a través de la medición del tumor viable	Cualitativa	Ordinal	1.Respuesta completa, 2.Respuesta parcial, 3.Enfermedad estable, 4.Progresión de la enfermedad
Respuesta completa	Desaparición total captación arterial intratumoral en la lesión blanco	Cualitativa	dicotómica	Si-No
Respuesta parcial	Desaparición >30% de la suma de los diámetros de las	Cualitativa	dicotómica	Si-No

	porciones viables (captación arterial intratumoral) de la lesión blanco, en comparación con medidas previas a TACE			
<i>Enfermedad estable</i>	Cuando no existe respuesta o progresión posterior al manejo con TACE	Cualitativa	dicotómica	Si-No
<i>Progresión de la enfermedad</i>	Incremento >20% de la suma de los diámetros de las porciones viables (captación arterial intratumoral) de la lesión blanco, en comparación con medidas previas a TACE	Cualitativa	dicotómica	Si-No
<i>Tasa de respuesta objetiva</i>	Proporción de pacientes con respuesta completa o parcial al tratamiento valorados por mRECIST	Cualitativa	Nominal	Porcentaje

MATERIAL

- Computadora Asus con sistema operativo Windows 10
- Sistema de laboratorios disponible en el Hospital de Oncología del HO CMN SXXI
- Sistema de imagen disponible en el Hospital de Oncología del HO CMN SXXI
- Sistema de expedientes disponible en el Hospital de Oncología del HO CMN SXXI

Hojas de registro de datos

- Paquete de Microsoft (Word y Excel) 2017

MÉTODOS

Se realizará este estudio en pacientes con hepatocarcinoma con estadio BCLC-B sometidos a TACE entre 1ro de abril 2021 al 1ro de abril 2022. Se realizará una revisión individual del expediente electrónico, así como del sistema de laboratorios e imagen en todos los pacientes identificados. En esta revisión se identificarán los datos pertinentes que nos permitan valorar respuesta terapéutica. De aquí se recolectaron de manera retrospectiva los siguientes datos:

- Demográficos (Edad, Sexo)
- Fecha de TACE
- Fecha de seguimiento y supervivencia
- Complicaciones posteriores al procedimiento
- Pruebas de función hepática dentro de los primeros 30 días de haber sido sometidos a TACE y a los 6 meses.
- Respuesta Imagenológica al tratamiento por medio de mRECIST a los 6 meses de recibir TACE

Con estos datos obtenidos se producirá una base de datos para su descripción.

Control de calidad

La información obtenida y el análisis de resultados será revisado por cada uno de los investigadores y discutido de manera conjunta. Además, el avance de resultados se presentará en el comité de Hígado.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE VARIABLES

Al ser un estudio descriptivo, no se requirió de análisis estadístico de variables

ASPECTOS ÉTICOS

El siguiente protocolo de estudio se realizó bajo las normas y estatutos indicados en los artículos 17 y 23 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, a la Declaración de Helsinki - AMM de 1964, enmendada en el 2000 en la 52ª Asamblea General en Escocia, 59ª Asamblea General en Seúl, Corea, Octubre 2008; 64ª Asamblea General en Fortaleza, Brasil, octubre 2013 sobre el respeto de la integridad física y el anonimato del paciente y en el apartado B en el desarrollo de estudios de investigación acerca del derecho de la información y el respeto a la libre decisión, sin coerción, para incorporarse o retirarse del mismo sin detrimento de la calidad de la atención médica necesaria para su atención. No implicó experimentos en personas humanas ni modelos experimentales de tipo animal. No conllevó conflictos éticos. No involucró riesgos ni mayores costos económicos para los sujetos de estudio o el instituto, debido a que se llevaron a cabo medidas de confidencialidad. El riesgo es bajo, con respecto al beneficio que se obtendrá de su realización y reporte de resultados. La información que se produjo es útil y se podrá maximizar con la información futura que se obtenga con la publicación de dicho estudio, permitiendo así un beneficio al desarrollo de la investigación.

Confidencialidad: En cuanto al paciente, se mantuvo la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud) mediante el cumplimiento del Art. 14 1 de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares al que todo investigador está comprometido a no comentar ni compartir información obtenida a través del estudio mencionado, con personas ajenas a la investigación, ya sea dentro o fuera del sitio de trabajo.

Debido a que el presente estudio implica la concentración de información sensible de cada sujeto, se minimizó cualquier riesgo mediante la anonimización, confidencialidad y privacidad de los registros incluidos en la hoja de captura. Esta hoja no contendrá nombre, número de seguridad social, ni iniciales. En cambio, se asignó un código que se tendrá únicamente por el investigador. Los formatos de privacidad y confidencialidad nunca saldrán del círculo del estudio.

En caso de publicación de los resultados, no se mostrará información que permita la identificación de los participantes.

No aplica firma del sujeto del estudio en el aviso de privacidad o consentimiento ya que se trata de un estudio retrospectivo, donde se tendrá acceso únicamente al expediente electrónico, así como del sistema de laboratorios e imagen. No se tuvo contacto con el paciente.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Para el estudio se utilizó una computadora de escritorio, donde se ingresaron los datos obtenidos durante la revisión de expedientes, sistema radiológico y laboratorios.

No fue necesario realizar más gastos por parte del instituto o los sujetos estudio durante el protocolo ya que el material de papelería, instalación y de análisis serán proporcionados por los servicios involucrados en el Comité de Hígado.

RESULTADOS:

De acuerdo a los datos disponible en los expedientes electrónicos, expedientes en físico, plataforma de laboratorios y plataforma de estudios imagenológicos, se identificaron 30 pacientes con hepatocarcinoma los cuales fueron sometidos TACE en nuestra unidad.

De estos, 4 fueron BCLC-A y 2 BCLC-C por lo que se excluyen del estudio.

De los 24 pacientes, 2 pacientes tuvieron TACE fallida, y 2 pacientes no tuvieron una TC de control debido a que fallecieron por COVID.

Por lo tanto, se analizaron únicamente 20 pacientes que cumplían con todos los criterios de inclusión requeridos para este estudio (**imagen 1**).

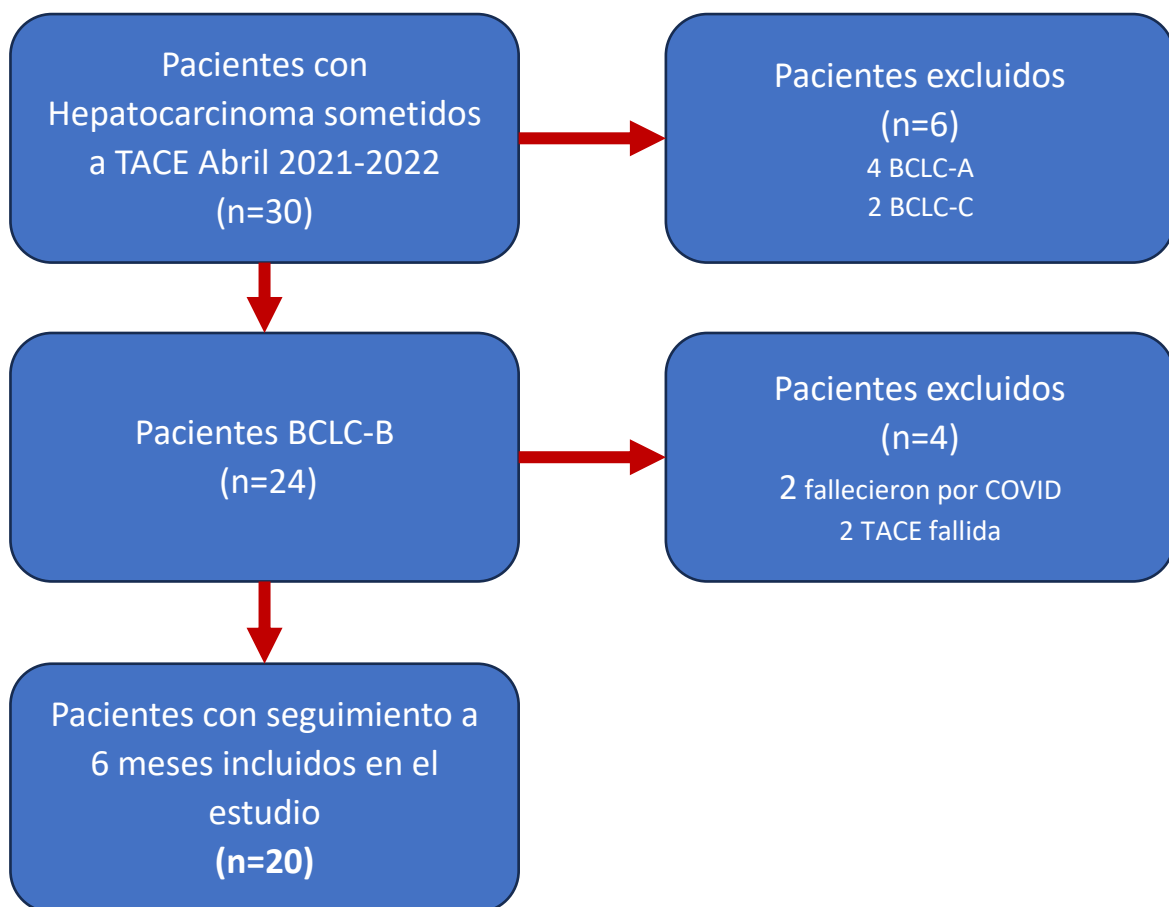


Imagen 1

De los 20 pacientes la clasificación por MRECIST de acuerdo a su tasa de respuesta fue la siguiente: Progresión de la enfermedad- 3 (15%) pacientes, Enfermedad estable- 4 (20%) pacientes, Respuesta parcial- 4 (20%) pacientes, Respuesta completa- 9 (45%) pacientes (**Gráfico 1 y 2**)

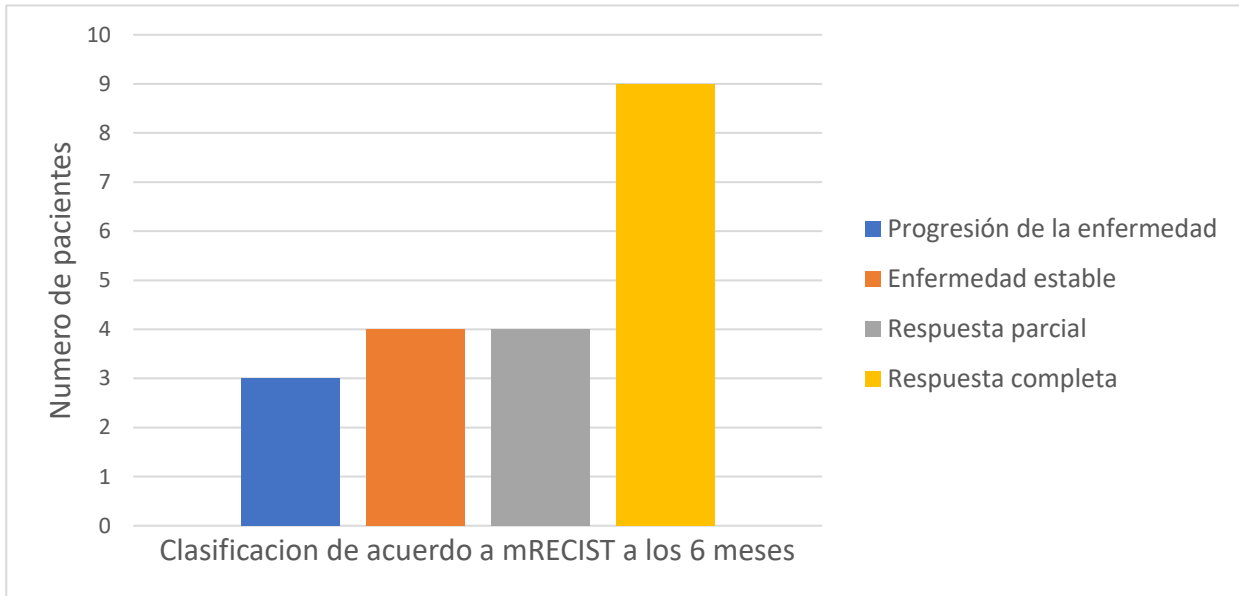


Gráfico 1

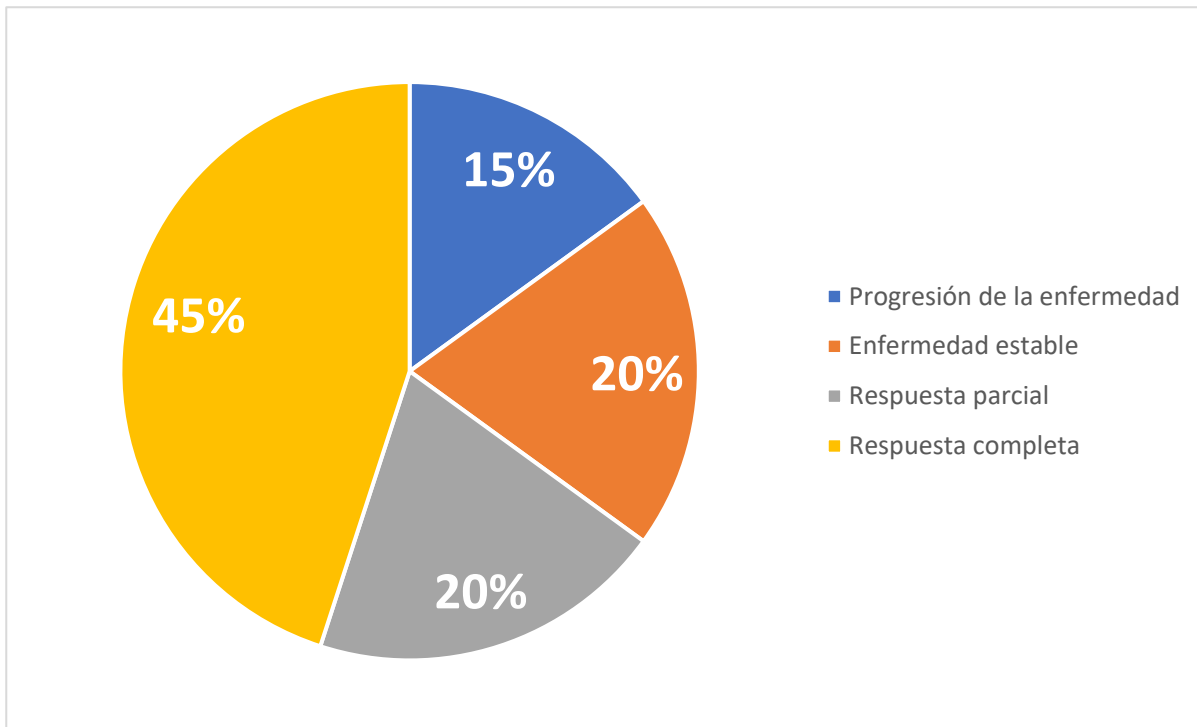


Gráfico 2

En cuanto a las complicaciones presentadas, 1 de los pacientes con enfermedad estable tuvo como complicación ruptura del tumor durante el procedimiento de TACE. No se presentó síndrome post tace en los pacientes descritos. Ninguno de los pacientes falleció secundario a complicación por TACE durante el seguimiento. La sobrevida a los 6 meses de los pacientes descritos fue del 100%.

La media de tamaño de tumor de los pacientes previo a recibir TACE, clasificado de acuerdo a su tasa de respuesta fue: Progresión de la enfermedad- 113mm, Enfermedad estable- 73mm, Respuesta parcial- 73mm, Respuesta completa- 57mm (**Gráfico 3**).

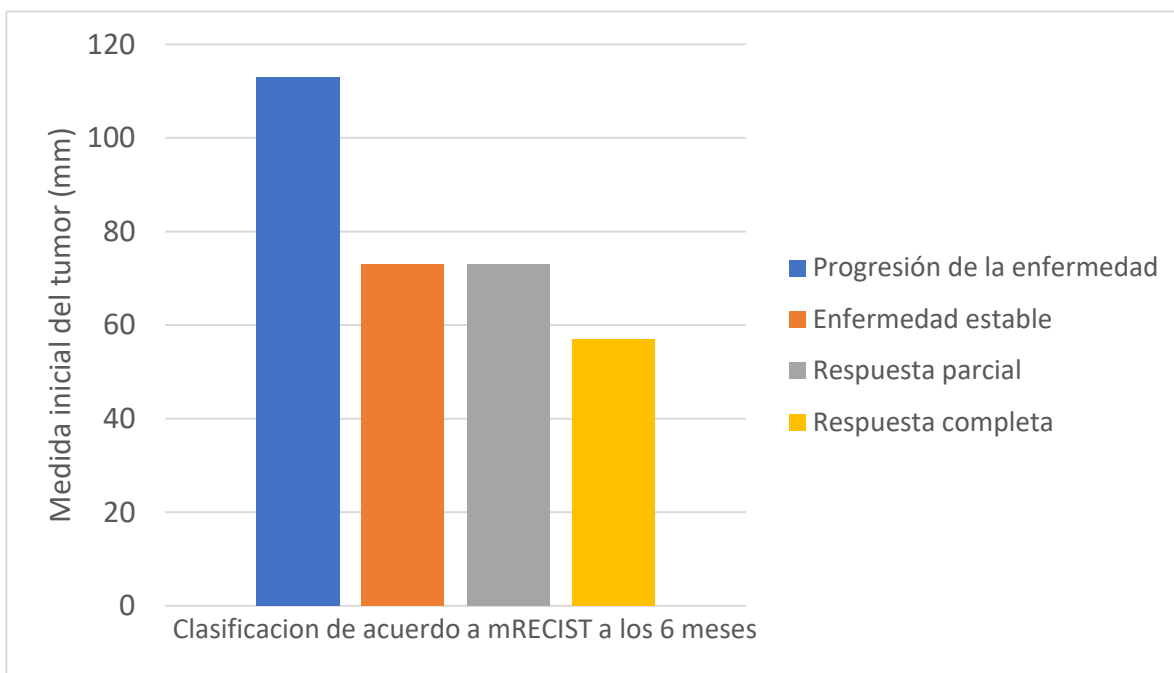


Gráfico 3

En cuanto a la edad de los pacientes analizados, 13 eran mayores a 60 años y 7 menores a 60 años. En lo que respecta al sexo de los pacientes, 7 fueron mujeres y 13 fueron hombres (**Tabla 1**).

		PACIENTES SOMETIDOS A TACE (20)
EDAD	> 60 AÑOS	13
	< 60 AÑOS	7
SEXO	MASCULINO	13
	FEMENINO	7
CLASIFICACION (mRECIST)		
	PROGRESION	3
	ENF. ESTABLE	4
	RESPUESTA PARCIAL	4
	RESPUESTA COMPLETA	9

Tabla 1

Respecto a la tasa de respuesta objetiva (ORR), esta fue del 65% de acuerdo a la definición establecida de: Proporción de pacientes con respuesta completa o parcial al tratamiento valorados por mRECIST.

DISCUSIÓN:

Tasa de respuesta objetiva y sobrevida global

Reportamos una tasa en nuestra unidad del 65%, siendo esta comparable con la reportada a nivel mundial que va del 40-80%. Esto nos permite justificar que la quimioembolización transarterial está justificada en una población como la nuestra. Esta reportado que la tasa de respuesta objetiva es uno de los parámetros relativamente nuevos que nos permite tener información predictiva de la sobrevida global. Existen estudios donde el Hazard ratio para la sobrevida global es del 0.39, con un 95% de intervalo de confianza que va entre 0.26 y 0.61, con P significativa menor a 0.0001. En nuestro estudio el ORR reportado nos podría predecir una sobrevida global adecuada a los 2.5 años.

Diámetro inicial

A nivel mundial, actualmente la medida inicial del hepatocarcinoma para ser sometido a TACE es de 5cm. En ciertas ocasiones se puede aceptar hasta 7cm, tomando en cuenta el número total de lesiones, el tamaño de cada una, su grado de vascularidad, así como su anatomía arterial, ya que de esto depende que se pueda realizar una embolización supraselectiva. Sin embargo, debemos tomar en cuenta que en las guías actuales de Barcelona para hepatocarcinoma, los pacientes que se categorizan en BCLC-B no cuentan con un límite de dimensión para ser considerados en dicho grupo. En nuestro estudio, los pacientes con progresión de la enfermedad contaron con un diámetro de 113mm previo a TACE, aquellos con respuesta completa con un diámetro de 57mm, mientras que los pacientes que presentaron enfermedad estable o respuesta parcial contaron con diámetro de 73mm. Esto nos puede dirigir hacia tener una selección mas restrictiva de acuerdo al tamaño tumoral, ya que aquellos con diámetros mayor a 113mm no se benefician, aunque sigan siendo categorizados como BCLC-B.

Pruebas de función hepática

En los distintos estudios publicados, no existe una guía como tal de a qué tiempos es conveniente tomar estrictamente las pruebas de función hepática. En nuestra unidad se realizaron en el 100% de los pacientes a las 24hrs como protocolo para identificar si existía o no datos de falla hepática posterior al procedimiento con TACE. Sin embargo, en fechas posteriores, no se mantuvo un control o estandarización de las fechas a las cuales vigilar su función hepática. Los resultados fueron variados, teniendo de 1-3 mediciones, entre el mes 1 y 6 posterior a TACE, siendo esto un punto a considerar en el seguimiento adecuado de los pacientes tratados. La vigilancia clínica es algo que igualmente cobra importancia durante el seguimiento del paciente. Algo que también se debe implementar en el interrogatorio de las citas de control son los siguientes criterios: encefalopatía hepática, ascitis no controlada, sangrado variceal, bilirrubina sérica mayor a 3mg/dl, albumina sérica menor a 2.8g/dl, tiempos de protrombina prolongados. Igual no se cuenta con un interrogatorio estructurado que reporte todos estos datos en las citas de seguimiento de nuestros pacientes.

Edad y sexo

En cuanto a edad y sexo, aparentemente hubo diferencias para la respuesta del tumor al tratamiento ofrecido. Sería conveniente, realizar un estudio multivariado con variables adicionales para poder confirmar o descartar si existe asociación alguna.

CONCLUSIÓN

En nuestros resultados, existió una variación en cuanto al tamaño inicial del tumor. De acuerdo a dichas medidas fue la tasa de respuesta objetiva obtenida. Concordamos con lo previamente mencionado, donde aquellos con un tumor mayor de 73mm no debería considerarse para someterse a TACE, debido a la tasa de falla que presentan. Sería provechoso en un futuro un estudio analítico tomando en cuenta estos datos. Sin embargo, si es requerido tener una muestra de mayor tamaño para que los datos tengan un mayor peso estadístico. Igualmente sería conveniente, dar un seguimiento a los pacientes ya reportados a 2.5 años, para poder realizar tanto un reporte de la sobrevida global, así como un análisis de relación entre ORR y la sobrevida global para determinar si efectivamente el ORR puede ser considerado como un factor predictivo en nuestra población.

Es importante que aparte de lo ya comentado, se lleve a cabo una estandarización en nuestra unidad sobre el seguimiento en general de los pacientes sometidos a TACE. Esto con el objetivo de tener un registro y manejo adecuado en caso de ser necesario, de aquellos pacientes que presenten datos tempranos de falla hepática, tanto laboratoriales como clínicos.

Por lo tanto, se planteará este tema con el servicio de sarcomas, para proponer realizar una base de datos con mayor número de pacientes, con un seguimiento a 2.5 años, y con una estandarización de seguimiento determinada en el comité de tumores hepáticos.

	OCTUBRE 2022	NOVIEMBRE 2022	DICIEMBRE 2022	ENERO 2023	FEBRERO 2023	MARZO 2023	ABRIL 2023	MAYO 2023	JUNIO-AGOSTO 2023
Marco teórico	X	X	X						
Protocolo Investigación		X	X	X	X	X	X		
Envío de protocolo								X	
Recolectar información								X	X
Analizar información								X	X
Redactar discusión y conclusión								X	X
Redactar tesis								X	X

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. Longo DL, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Apr 11;380(15):1450–62. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1713263>
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424.
3. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018;391(10127):1301–14.
4. Couri T, Pillai A. Goals and targets for personalized therapy for HCC. *Hepatol Int* [Internet]. 2019;13(2):125–37. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12072-018-9919-1>
5. Benson III AB. National Comprehensive Cancer Network. Hepatobiliary Cancers (Version 5.2021). *Natl Compr Cancer Netw Guidel* [Internet]. 2021; Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf
6. 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 J Surg Oncol*. 2021;19(1):1–13.
7. Li W, Park Y, McGlynn KA, Hollenbeck AR, Taylor PR, Goldstein AM, et al. Index-based dietary patterns and risk of incident hepatocellular carcinoma and mortality from chronic liver disease in a prospective study. *Hepatology* [Internet]. 2014 Aug;60(2):588–97. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.27160>
8. Schulze K, Nault JC, Villanueva A. Genetic profiling of hepatocellular carcinoma using next-generation sequencing. *J Hepatol* [Internet]. 2016;65(5):1031–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.035>
9. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* [Internet]. 2018 Aug;68(2):723–50. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.29913>
10. van der Pol CB, Lim CS, Sirlin CB, McGrath TA, Salameh JP, Bashir MR, et al. Accuracy of the Liver Imaging Reporting and Data System in Computed Tomography and Magnetic Resonance Image Analysis of Hepatocellular Carcinoma or Overall Malignancy—A Systematic Review. *Gastroenterology* [Internet]. 2019;156(4):976–86. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.020>
11. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-fàbrega J, Burrel M, Garcia-criado Á, et al. Review BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation : The 2022 update q. *J Hepatol* [Internet]. 2022;76(3):681–93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018>
12. Dufour JF, Greten TF, Raymond E, Roskams T, De T, Ducreux M, et al. Clinical Practice Guidelines EASL – EORTC Clinical Practice Guidelines : Management of hepatocellular carcinoma European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Hepatol* [Internet]. 2012;56(4):908–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.001>

13. Guan MC, Wang M Da, Liu SY, Ouyang W, Liang L, Pawlik TM, et al. Early diagnosis and therapeutic strategies for hepatocellular carcinoma: From bench to bedside. *World J Gastrointest Oncol*. 2021;13(4):197–215.
14. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RTP, et al. Randomized controlled trial of transarterial Lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002;35(5):1164–71.
15. J.M. L, M.I. R, X. M, R. P, S. C, J. A, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised controlled trial. *Lancet [Internet]*. 2002;359(9319):1734–9. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed8&NEWS=N&AN=34607087>
16. Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, Rilling WS, Geschwind JFH. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology*. 2016;64(1):106–16.
17. Lencioni R. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol [Internet]*. 2012;39(4):503–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2012.05.004>
18. Katsanos K, Kitrou P, Spiliopoulos S, Maroulis I, Petsas T, Karnabatidis D. Comparative effectiveness of different transarterial embolization therapies alone or in combination with local ablative or adjuvant systemic treatments for unresectable hepatocellular carcinoma: A network meta-analysis of randomized controlled trials. Vol. 12, *PLoS ONE*. 2017.
19. Chang Y, Jeong SW, Jang JY, Kim YJ. Recent updates of transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):1–20.
20. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: Results of the PRECISION v study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33(1):41–52.
21. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 2014;111(2):255–64.
22. Hatanaka T, Arai H, Kakizaki S. Balloon-occluded transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol [Internet]*. 2018 Jul 27;10(7):485–95. Available from: <http://www.wjgnet.com/1948-5182/full/v10/i7/485.htm>
23. White JA, Gray SH, Li P, Simpson HN, McGuire BM, Eckhoff DE, et al. Current guidelines for chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Room for improvement? *Hepatol Commun*. 2017;1(4):338–46.
24. Vitale A, Trevisani F, Farinati F, Cillo U. Treatment of Hepatocellular Carcinoma in the Precision Medicine Era: From Treatment Stage Migration to Therapeutic Hierarchy. *Hepatology*. 2020;72(6):2206–18.
25. Vitale A, Finotti M, Trevisani F, Farinati F, Giannini EG. Treatment allocation in patients with hepatocellular carcinoma: Need for a paradigm shift? *Liver Cancer Int*. 2022;3(1):34–6.

26. O'Leary C, Mahler M, Soulen MC. Liver-directed therapy for hepatocellular carcinoma. *Chinese Clin Oncol*. 2020;9(3):1–14.
27. Sieghart W, Hucke F, Peck-Radosavljevic M. Transarterial chemoembolization: Modalities, indication, and patient selection. *J Hepatol [Internet]*. 2015;62(5):1187–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.02.010>
28. Zou X, Fan W, Xue M, Li J. Evaluation of the benefits of tace combined with sorafenib for hepatocellular carcinoma based on untreatable tace (Untaceable) progression. *Cancer Manag Res*. 2021;13:4013–29.
29. Peng Z, Fan W, Zhu B, Wang G, Sun J, Xiao C, et al. Lenvatinib Combined With Transarterial Chemoembolization as First-Line Treatment for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Phase III, Randomized Clinical Trial (LAUNCH). *J Clin Oncol [Internet]*. 2022 Aug 3; Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.00392>
30. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: Which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007;30(1):6–25.
31. Perrillo RP. Reactivated hepatitis B due to medical interventions: The clinical spectrum expands. *Antivir Ther*. 2011;16(7):947–9.
32. Brown DB, Chapman WC, Cook RD, Kerr JR, Gould JE, Pilgram TK, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma: Patient status at presentation and outcome over 15 years at a single center. *Am J Roentgenol*. 2008;190(3):608–15.
33. Wigmore SJ, Redhead DN, Thomson BNJ, Currie EJ, Parks RW, Madhavan KK, et al. Postchemoembolisation syndrome - Tumour necrosis or hepatocyte injury? *Br J Cancer*. 2003;89(8):1423–7.
34. Zhang Y, Zhang M, Chen M, Mei J, Xu L, Guo R, et al. Association of Sustained Response Duration with Survival after Conventional Transarterial Chemoembolization in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Netw Open*. 2018;1(6):1–13.
35. Kudo M, Izumi N, Kokudo N, Matsui O, Sakamoto M, Nakashima O, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-based clinical practice guidelines proposed by the Japan society of hepatology (JSH) 2010 updated version. *Dig Dis*. 2011;29(3):339–64.
36. Piscaglia F, Ogasawara S. Patient Selection for Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma: Importance of Benefit/Risk Assessment. *Liver Cancer*. 2018;7(1):104–19.
37. Llovet JM, Lencioni R. mRECIST for HCC: Performance and novel refinements. *J Hepatol [Internet]*. 2020;72(2):288–306. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.09.026>
38. Takayasu K, Arii S, Matsuo N, Yoshikawa M, Ryu M, Takasaki K, et al. Comparison of CT findings with resected specimens after chemoembolization with iodized oil for hepatocellular carcinoma. *Am J Roentgenol*. 2000;175(3):699–704.
39. Fournier L, Ammari S, Thiam R, Cuénod CA. Imaging criteria for assessing tumour response: RECIST, mRECIST, Cheson. *Diagn Interv Imaging [Internet]*. 2014;95(7–8):689–703. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2014.05.002>

40. Gregory J, Dioguardi Burgio M, Corrias G, Vilgrain V, Ronot M. Evaluation of liver tumour response by imaging. *JHEP Reports* [Internet]. 2020;2(3):100100. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100100>
41. Vincenzi B, Di Maio M, Silletta M, D'Onofrio L, Spoto C, Piccirillo MC, et al. Prognostic relevance of objective response according to EASL criteria and mRECIST criteria in hepatocellular carcinoma patients treated with loco-regional therapies: A literature-based meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(7):1–12.
42. Prince D, Liu K, Xu W, Chen M, Sun J-Y, Lu X-J, et al. Management of patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma. *Ther Adv Med Oncol* [Internet]. 2020 Jan 5;12(6):175883592097084. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1758835920970840>

AVISO DE PRIVACIDAD, CARTA COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD, CARTA DE CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**

CARTA CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES/AS, y/o CO-INVESTIGADORES/AS

Ciudad de México, a 07 de marzo 2023

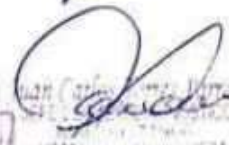
Yo Dr. Adán Ramírez Gaona investigador/a del HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, hago constar, en relación al protocolo No. _____ titulado: "TASA DE RESPUESTA OBJETIVA (ORR) POR MRECIST POSTERIOR A QUIMIOEMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL (TACE) EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA ESTADIO INTERMEDIO DE LA CLASIFICACIÓN DE BARCELONA (BCLC-B) DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DE CMN SIGLO XXI: 2021-2022", que me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, contratos, convenios, archivos físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a mi cargo, o en el cual participo como co-investigador/a, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en la ejecución del mismo.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Distrito Federal, y sus correlativas en las entidades federativas, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Atentamente


Investigador Principal: Dr. Rafael Medrano Guzmán


Co-Investigador: Dra. Marisol Luna Castillo


Co-Investigador: Dr. Juan Carlos Torres Parra


Alumno: Dr. Adán Ramírez Gaona

**CARTA COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD DESEMPEÑANDO FUNCIONES COMO:
Revisor(a) De Expedientes Clínicos/Otros)**

Yo, Dr. Adán Ramírez Gaona, en mi carácter de REVISOR(A) DE EXPEDIENTES CLÍNICOS, entiendo y asumo que, de acuerdo al Art.16, del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, es mi obligación respetar la privacidad del individuo y mantener la confidencialidad de la información que se derive de mi participación en el estudio: "TASA DE RESPUESTA OBJETIVA (ORR) POR MRECIST POSTERIOR A QUIMIOEMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL (TACE) EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA ESTADIO INTERMEDIO DE LA CLASIFICACIÓN DE BARCELONA (BCLC-B) DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DE CMN SIGLO XXI: 2021-2022" y cuyo(a) investigador(a) responsable es el Dr. Rafael Medrano Guzmán.

Asimismo, entiendo que este documento se deriva del cumplimiento del Art. 14 1 de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares a la que está obligado todo(a) investigador(a).

Por lo anterior, me comprometo a no comentar ni compartir información obtenida a través del estudio mencionado, con personas ajenas a la investigación, ya sea dentro o fuera del sitio de trabajo, con pleno conocimiento de que la violación a los artículos antes mencionados es una causal de despido de mis funciones.


Investigador Principal: Dr. Rafael Medrano Guzmán
Marzo 07, 2023


Co-Investigador: Dra. Marisol Luna Castillo
Marzo 07, 2023


Co-Investigador: Dr. Juan Carlos Torres Parra
Marzo 07, 2023


Alumno: Dr. Adán Ramírez Gaona
Marzo 07, 2023

1 "El responsable velará por el cumplimiento de los principios de protección de datos personales establecidos por esta Ley, debiendo adoptar las medidas necesarias para su aplicación. Lo anterior aplicará aún y cuando estos datos fueren tratados por un tercero a solicitud del responsable. El responsable deberá tomar las medidas necesarias y suficientes para garantizar que el aviso de privacidad dado a conocer al titular, sea respetado en todo momento por él o por terceros con los que guarde alguna relación jurídica"

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN
AVISO DE PRIVACIDAD**

Aviso de Privacidad: Documento físico, electrónico o en cualquier otro formato generado por el responsable que es puesto a disposición del titular, previo al tratamiento de sus datos personales, de conformidad con el artículo 15 de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares. "El responsable en este caso es el investigador (a) responsable y el Titular el (la) participante".

Título del Proyecto: "TASA DE RESPUESTA OBJETIVA (ORR) POR MRECIST POSTERIOR A QUIMIOEMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL (TACE) EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA ESTADIO INTERMEDIO DE LA CLASIFICACIÓN DE BARCELONA (BCLC-B) DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DE CMN SIGLO XXI: 2021-2022"

Registro: _____

Investigadores Responsable de recabar sus datos personales, del uso que se le dé a los mismos y de su protección:

Nombre: Dr. Rafael Medrano Guzmán

Domicilio: Avenida Cuauhtémoc 330 Col Doctores C.P. 06725

Teléfono: (0155) 57618075 Ext. 22669 o 5532117186

Correo electrónico: rafael.medrano66@prodigy.net.mx

Nombre: Dra. Marisol Luna Castillo

Domicilio: Avenida Cuauhtémoc 330 Col Doctores C.P. 06725

Teléfono: (0155) 57618075 Ext. 22669 o 5532117186

Correo electrónico: marylusol@hotmail.com

Nombre: Dr. Juan Carlos Torres Parra

Domicilio: Avenida Cuauhtémoc 330 Col Doctores C.P. 06725

Teléfono: (0155) 57618075 Ext. 22669 o 5532117186

Correo electrónico: juancar1000@yahoo.com

Tipo de información que se solicitará:

Su información personal será utilizada con la finalidad de conocer la tasa de respuesta objetiva imagenológica de los pacientes clasificados como BCLC-B que fueron tratados con TACE en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo de abril 2021-2022, para lo cual requerimos obtener los siguientes datos personales: sexo, edad, ECOG, resultados de laboratorio, resultados imagenológicos, así como otros datos considerado como sensibles de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

Es importante que usted sepa que todo el equipo de investigación que colabora en este estudio se compromete a que todos los datos proporcionados por usted sean tratados bajo medidas de seguridad y garantizando siempre su confidencialidad. En el caso de este proyecto las medidas que se tomarán para ello serán: Los datos serán confidenciales y se manejarán con una clave alfanumérica que solo será del conocimiento de los investigadores para proteger la identidad de los participantes.

Usted tiene derecho de acceder, rectificar y cancelar sus datos personales, así como de oponerse al manejo de los mismos o anular el consentimiento que nos haya otorgado para tal fin, presentando una carta escrita dirigida a los investigadores responsables Dr. Rafael Medrano Guzmán, Dra. Marisol Luna Castillo, Dr. Juan Carlos Torres Parra, ubicados en dirección Avenida Cuauhtémoc 330 Col Doctores C.P. 06725, teléfono (0155) 57618075 Ext. 22669 o 5532117186, correos electrónicos rafael.medrano66@prodigy.net.mx, marylusol@hotmail.com, juancar1000@yahoo.com, o a la oficina del Presidente del Comité de Ética en Investigación del Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI, Dra. Itze Paloma Álvarez Mora, ubicado en Avenida Cuauhtémoc Núm. 330, Col. Doctores, CP 06720, Correo electrónico: comite.eticaonco@gmail.com

Asimismo, le aclaramos que la información de sus datos personales puede ser compartida y manejada por personas distintas a esta institución. En este caso se compartiría con instituciones y/o centros oncológicos, dentro del país o fuera del país, con la finalidad de dar a conocer nuestros resultados en la tasa de respuesta objetiva imagenológica del hepatocarcinoma en pacientes tratados con TACE.

Declaración de conformidad

Si usted no manifiesta oposición para que sus datos personales se compartan con las instancias mencionadas, se entenderá que ha otorgado su consentimiento para ello.

En caso de no estar de acuerdo favor de marcar el siguiente cuadro.

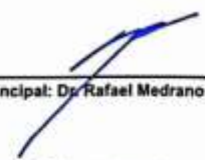
No consiento que mis datos personales sean transferidos en los términos que señala el presente aviso de privacidad.

Nombre y firma autógrafa del (la) titular (sujeto que participará en el estudio):


FECHA: [07/marzo/2023]


Sí aplica firma del sujeto de estudio en el aviso de privacidad ya que es un estudio prospectivo.

No aplica firma del sujeto del estudio en el aviso de privacidad ya que es un estudio retrospectivo y no se tendrá contacto con él.


Investigador Principal: Dr. Rafael Medrano Guzmán


Co-Investigador: Dra. Merisol Luna Castillo


Co-Investigador: Dr. Juan Carlos Torres Parra


Alumno: Dr. Adán Ramírez Gaona