



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

**QUIMIOEMBOLIZACIÓN ARTERIAL TRANSCATÉTER EN PACIENTES
CON CARCINOMA HEPATOCELULAR NO RESECABLE EN EL CENTRO
MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE” DEL ISSSTE: TASA DE
SUPERVIVENCIA**

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA:
IMAGENOLÓGÍA DIANÓSTICA Y TERAPÉUTICA**

PRESENTA:

JULIAN CAMILO QUIÑONES FERNANDEZ

TUTOR: DRA. JULITA DEL SOCORRO OROZCO VÁZQUEZ

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

HOJA DE FIRMAS

DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ

**Subdirector de Enseñanza e Investigación
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE**

DRA. JULITA DEL SOCORRO OROZCO VÁZQUEZ

**Profesor Titular del Curso de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica
Jefa del Servicio de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE**

DRA. JULITA DEL SOCORRO OROZCO VÁZQUEZ

**Asesor de Tesis
Jefa del Servicio de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE**

DR. JULIAN CAMILO QUIÑONES FERNANDEZ

**Autor de Tesis
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE**

DEDICATORIA

Le agradezco a Dios por darme las fuerzas, llevarme por su camino y permitirme llegar a este hermoso y gran país México, a la gran Universidad Nacional Autónoma De México y al Centro Médico Nacional 20 de noviembre donde se me otorgo la oportunidad de poder realizar mis estudios de especialización.

Gracias a mis padres Martha Fernandez y Edmundo Quiñones quienes han sido el motor de mi vida, la razón de siempre querer luchar y ser mejor cada día, por mandarme siempre la fuerzas y energías positivas, a mi familia que siempre estuvo apoyándome desde mi amado país Colombia para poder continuar siempre adelante. Gracias a Karen Chávez por compartir y apoyarme en este tiempo, gracias por su cariño y amor, ha sido una bendición.

A mis compañeros, nuevos amigos y todas las personas que el Señor puso en mi camino les deseo siempre lo mejor, pues durante estos años me han apoyado y han aportado muchas cosas en mí, para ser mejor y crecer cada día, en especial a mis amigos Carlos y Stephanie gracias por su apoyo; se convirtieron en parte de mi familia.

Gracias a mi asesora de tesis la Dra. Orozco y a todos mis profesores adscritos porque de ellos recibí muchos conocimientos médicos y también de la vida, gracias por todo el apoyo brindado, por favor sigan con ese animo y voluntad de seguir formando a los que llegamos en busca del sueño de ser un excelente especialista en imagenología diagnostica y terapéutica.

INFORMACIÓN DEL PROYECTO

1. TITULO DEL PROTOCOLO.

Quimioembolización arterial transcatéter en pacientes con carcinoma hepatocelular no resecable en el Centro Médico Nacional “20 Noviembre” del ISSSTE: Tasa de supervivencia.

2. RESUMEN.

El carcinoma hepatocelular (HCC) es el quinto tumor más frecuente y la segunda causa de muerte relacionada a cáncer.¹ En el año 2012, 782,000 nuevos casos fueron detectados, de los cuales aproximadamente el 83% ocurrieron en zonas subdesarrolladas, siendo Norteamérica una región de incidencia intermedia.² Se ha reportado, sin embargo, que la incidencia de HCC se ha incrementado en los últimos 20 años³ en países norteamericanos como los Estados Unidos con una incidencia de 39,230 nuevos casos y 27,170 muertes en el 2016.⁴ De acuerdo al estudio SEER se proyecta que la incidencia tiende a aumentar hasta el año 2030 con un mayor incremento en la población hispana.^{3, 5}

Entre las causantes del incremento de la incidencia de HCC se encuentra la epidemia por hepatitis C, desórdenes metabólicos (esteatosis no alcohólica), síndrome metabólico, esteatosis alcohólica y cirrosis.

Generalmente, el diagnóstico de HCC se realiza en estadios avanzados de la enfermedad, de tal manera, que solo el 25% son elegibles para terapia curativa como resección tumoral y/o trasplante hepático.⁵⁻⁸ El uso de terapias percutáneas como embolización o quimioembolización arterial transcatéter (TACE) ha surgido como una opción para el tratamiento de pacientes en estadios intermedios de la enfermedad y que no son candidatos para tratamiento quirúrgico.^{9, 10}

De acuerdo al Barcelona Clinic Liver Cancer staging system (BCLC), los pacientes en estadio intermedio corresponden al 50% de la población con HCC y se clasifican como estadio B.^{11, 12} En estos pacientes la respuesta terapéutica de TACE es de hasta el 50% con una supervivencia promedio de 20 meses, y un tasa de sobrevivida de 3 años de 40%.¹² Aunque TACE ha demostrado ser una opción que aumentó de supervivencia en pacientes con estadio B, la evaluación de los resultados del procedimiento es confusa por la amplia diversidad del perfil de morbilidad de los pacientes.

La intención del presente estudio es evaluar la supervivencia de los pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular que no son candidatos a tratamiento quirúrgico y fueron tratados con quimioembolización arterial transcatéter (TACE) durante un periodo de tres años en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE.

Materiales y métodos. Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo con seguimiento y reclutamiento prospectivo, unicéntrico con único grupo de estudio, de los pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular (HCC) que no son candidatos para tratamiento quirúrgico determinado por clasificación clínica de Barcelona (estadio B) a quienes se les practicó terapia de quimioembolización arterial transcáteter (TACE). Las variables a recolectar durante el estudio incluyen: datos demográficos (edad, género, raza, procedencia); estadio clínico de Barcelona para HCC (BCLC); Child-Pugh basal, función hepática basal (AST, ALT, bilirrubina total, albumina, pruebas de coagulación); dimensiones tumorales basales y posteriores a TACE (diámetro máximo, volumen basal, número de lesiones, características tumorales), datos de TACE (fecha, medicamento, tiempo operatorio, radiación, dosis de contraste); controles clínicos y por imagen (fecha de control, dimensiones tumorales, estatus del paciente); fecha y estatus de sobrevida.

Los puntos finales del estudio incluyeron disfunción hepática (nuevos eventos de ascitis, encefalopatía y / o muerte) y la tasa de supervivencia general. Se realizó un análisis volumétrico basado en CT de múltiples fases para calcular el volumen hepático total y el volumen tumoral utilizando las fases arterial portal y tardía, respectivamente. El volumen residual se calculó restando el volumen del tumor menos el volumen total del hígado. Child-Pugh, la puntuación MELD y la puntuación MELD-Na se midieron durante la evaluación inicial.

Resultados: En un tiempo medio de seguimiento de 8 meses (IQR, 5-14), 16 pacientes (39%) fueron diagnosticados con disfunción hepática. En pacientes con disfunción hepática, la mediana del volumen hepático residual fue de 1002.1 cc (IQR, 633-1077.1 cc) en comparación con los pacientes con función hepática normal post-TACE con una mediana de volumen residual de 1233 cc (IQR 1018.7-1437.6 cc) ($p = 0,02$). El análisis de supervivencia demostró una tasa de supervivencia global del 95%, 90%, 85% a los 30 días, 12 meses y 24 meses, respectivamente. La tasa de supervivencia global en pacientes con ChildPugh A fue del 100%, 97% y 97% a los 6, 12 y 24 meses, respectivamente; en comparación con pacientes con Child Pugh B con una tasa de supervivencia global de 86%, 78% y 78% a los 6, 12 y 24 meses, respectivamente ($p = 0,07$). La mediana de la puntuación basal MELD-Na fue mayor en los pacientes que murieron durante el período de estudio en comparación con los pacientes que sobrevivieron (6.7 [IQR, 5-14.2] versus 4.1 [IQR, 2.14-6.85]) ($p = 0,09$).

Conclusión: El bajo volumen residual basal basado en CT se asocia con la aparición de disfunción hepática en un tiempo medio de 8 meses. Se encontró que los pacientes basales Child-Pugh A tenían una tasa de supervivencia más alta que Child-Pugh B. Curiosamente, una puntuación MELDNa basal más alta se asoció con la mortalidad.

3. INDICE.	
Título del proyecto	4
Resumen	4
Abreviaturas	6
Introducción	7
Antecedentes	8
Planteamiento del problema	10
Justificación	11
Hipótesis (si es el caso)	12
Objetivo General	12
Objetivos particulares	12
Metodología de la Investigación	13
Prueba piloto (si es el caso)	25
Aspectos éticos	25
Consentimiento informado	
Conflicto de intereses	
Condiciones de bioseguridad	26
Recursos	26
Cronograma de actividades programadas	27
Resultados	28
Discusión	33
Conclusiones	35
Aportación o beneficios para el Instituto	35
Perspectivas	36
Difusión	36
Patrocinadores	36
Referencias bibliográficas	37
Autorizaciones	40
Anexos	41

4. ABREVIATURAS.
HCC: Carcinoma hepatocelular.
TACE: Quimioembolización arterial transcatéter.
BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer Staging System.
SEER: Surveillance, Epidemiology, and End results Program.
RFA: Ablación por radio frecuencia.
PAI: Inyección de ácido acético.
PEI: Inyección percutánea de etanol.
RECIST: Criterios de evaluación de respuesta en los tumores solidos.
mRECIST: RECIST modificado.
NCCN: National Comprehensive Cancer Network.
PACS: Picture Archiving and Communication System.

AST: Aspartato amino transferasa.
ALT: Alanino amino transferasa.
MELD, Model for End-Stage Liver Disease score.
MELD-Na, MELD-Sodium.

5. INTRODUCCION.

El carcinoma hepatocelular es el quinto tumor más frecuente y la segunda causa de muerte relacionada a cáncer. Para el año 2012, 782,000 nuevos casos fueron detectados, de los cuales aproximadamente el 83% ocurrieron en zonas menos desarrolladas, siendo Norteamérica una región de incidencia intermedia. Se ha reportado, sin embargo, que la incidencia de HCC ha incrementado en los últimos 20 años en países norteamericanos como los Estados Unidos con una incidencia de 39,230 nuevos casos y 27,170 muertes en el 2016. De acuerdo al estudio SEER se proyecta que la incidencia tiende a aumentar hasta el año 2030 con un mayor incremento en la población hispana.

La única opción potencialmente curativa para el carcinoma hepatocelular es el trasplante hepático o la resección del tumor. Sin embargo, solamente el 25% de los pacientes con cáncer hepático puede ser tratado quirúrgicamente. Para pacientes con carcinoma hepatocelular en estadio intermedio, la embolización arterial es frecuentemente la mejor opción. La embolización dirigida a la arteria hepática es posible porque el tejido hepático normal recibe su aporte sanguíneo desde la vena porta, mientras los tumores hepatocelulares reciben su aporte sanguíneo desde la arteria hepática.

Los estudios de Llovet et al y Lo et al demostraron un incremento en la supervivencia para pacientes tratados con embolización usando quimioembolización dirigida a la circulación arterial. Basado en estos estudios el uso de la quimioembolización se ha planteado como una opción para pacientes con carcinoma hepatocelular en estadio intermedio. Los resultados de estos procedimientos, sin embargo, han sido contradictorios en especial en la supervivencia a 12 meses.

La razón para esta diferencia radica en la diversidad de la población en estadio intermedio. Se hace preciso entonces la estratificación de los pacientes que han recibido quimioembolización arterial transcáteter por estadio de severidad como lo propone Bolondi et al.

La intención del presente estudio es evaluar la supervivencia de los pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular que nos son candidatos a tratamiento quirúrgico y fueron tratados con quimioembolización arterial transcáteter (TACE) durante un periodo de tres años en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre de ISSSTE.

En un análisis complementario se calculará la supervivencia de los pacientes posterior a TACE de manera individual de acuerdo a la clasificación de severidad clínica propuesta por Bolondi et al.

6. ANTECEDENTES.

El manejo del HCC sigue siendo un reto en diferentes aspectos. Primero, muchos pacientes tienen antecedentes de cirrosis, lo cual determina un mayor riesgo a falla hepática post tratamiento. Segundo, la etiología del HCC es diversa, incluyendo principalmente hepatitis viral, consumo de alcohol, esteatosis, etcétera; lo cual puede explicar la variación de los mecanismos biológicos de la enfermedad y su respuesta al tratamiento. Tercero, según el Barcelona Clinic Liver Cancer Staging System (BCLC) existen múltiples opciones de tratamiento que se eligen de acuerdo a su estadio clínico.^{13, 14}

El tratamiento para los estadios tempranos puede ser curativo, a través de una cirugía. El trasplante hepático puede ser una opción curativa en pacientes con HCC temprano debido a que es propenso a expandirse de forma local en vez de hacerlo a sitios distantes. Para lograr mayor éxito con este tratamiento, los criterios del trasplante hepático son muy exigentes en cuanto a su selección. Estos tradicionalmente se basan en los criterios de Milán (lesiones de 5 cm o menos, 3 lesiones cada una de 3 cm o menos). Entre las limitaciones del tratamiento se encuentran la disponibilidad de donantes y la tasa de recurrencia la cual se aproxima al 20%.^{15, 16}

La resección tumoral es otra opción de tratamiento de HCC en estadios tempranos. Sin embargo, en algunos casos la cirugía se ve limitada por las contraindicaciones que presentan los pacientes al procedimiento, las cuales radican en la severidad de la enfermedad hepática de base y el perfil de comorbilidades, siendo necesario realizar una selección exhaustiva de los pacientes para minimizar los riesgos de falla hepática y asegurar una función hepática residual adecuada, sirviéndonos de la clasificación de Child Pugh, el puntaje de enfermedad hepática terminal y la evaluación de hipertensión portal. Basado en la evidencia disponible se ha estimado como consenso que la resección y ablación local de tumores menores a 2 cm es comparable y con resultados satisfactorios. Sin embargo, los resultados de la resección tumoral con mayor tamaño y número aún no han demostrado resultados concluyentes.¹⁴

La ablación local abarca un gran rango de técnicas en las que se incluyen: inyección de ácido acético (PAI), ablación por radio frecuencia (RFA), ablación con microondas, ablación laser, crioablación e inyección percutánea de etanol (PEI), los cuales son usados en tumores pequeños con intención curativa. Al igual que con el tratamiento quirúrgico, los resultados son controvertidos en tumores

de mayor tamaño y número. En consecuencia, la ablación local esta usualmente reservada para pacientes con tumores menores a 2 cm y que no son candidatos para cirugía.

Recientemente se han realizado esfuerzos para ampliar las indicaciones de los procedimientos ablativos locales, en especial con RFA y TACE. ¹⁴ Un reciente meta-análisis incluyó 6 ensayos clínicos aleatorizados entre los años 2005 y 2013 incluyendo hasta 534 sujetos. La combinación de ambas terapias resultó en un aumento en la supervivencia total y la supervivencia libre de enfermedad al compararlo con sólo RFA. Se encontró además que el tamaño tumoral fue un factor pronóstico, incluyendo pacientes con tumores de hasta 7 cm, el cual esta por encima de las indicaciones usuales de RFA.¹⁷ Sin embargo, la utilidad de este tratamiento combinado en pacientes con estados más avanzados de HCC aún no es clara.

En aquellos pacientes con tumores mayores a 2 cm de diámetro, multifocales o bi-lobulares, no elegibles para terapia quirúrgica; la terapia regional dirigida ha sido una opción, incluyendo la administración de agentes embolizantes, quimio terapéuticos o partículas radiactivas administradas a través de ramas de la arteria hepática que nutren al tumor.

En estudios fase III se ha demostrado que la TACE está asociada con un aumento en la supervivencia de pacientes con HCC en estadio intermedio comparado al mejor cuidado de soporte. Entre estos estudios se destacan dos ensayos clínicos que demostraron un incremento en la sobrevida de los pacientes tratados con embolización usando quimioterapia y aceite yodado comparado al tratamiento conservador. Los resultados fueron estadísticamente significativos a favor de la quimioembolización, resultando en uno o dos años de probabilidad de supervivencia de 82% y 63% para TACE versus 63% y 27% para el tratamiento de soporte, respectivamente.⁹ En un estudio en Asia, la supervivencia a uno, dos y tres años fue de 57%, 31% y 26%, respectivamente para pacientes que recibieron TACE comparados a 32%, 11% y 3% para aquellos pacientes con tratamiento de soporte.¹⁰

El régimen óptimo de los materiales embolizantes y de quimioterapia para TACE aún no se ha definido. En un metaanálisis sistemático posterior que involucraba exclusivamente ensayos clínicos, reportó un incremento en la supervivencia a 2 años a favor de TACE¹³ y además identificó a la doxorrubicina y cisplatino como los únicos agentes quimioterapéuticos efectivos en la embolización arterial.

Acerca de la comparación entre quimioembolización versus embolización sola, dos ensayos clínicos recientes encontraron resultados similares entre estas dos opciones de tratamiento. Meyer et al¹⁸ y Brown et al ¹⁹ no encontraron diferencias significativas en la supervivencia de pacientes a los 2 y 3 años, respectivamente. Sin embargo, debido a que ambos estudios carecieron de análisis de poder, las diferencias en la eficacia de tratamientos con quimioembolización pudieron ser

sub estimadas, por lo que la quimioembolización se mantiene como una práctica usual.¹⁴

Basado en estas investigaciones, la quimioembolización fue aceptada como una opción para pacientes con HCC en estadio intermedio, aceptado por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2016), the American Association for the Study of Liver Disease,²⁰ the Society of Interventional Radiology and the American Cancer Association.²¹

Actualmente las investigaciones se enfocan en estrategias que mejoren los resultados de TACE. Entre ellos se destacan la evaluación de diferentes estrategias, los sistemas de despliegue de los agentes embolizantes y quimioterapéuticos, al mismo tiempo que disminuyan su absorción sistémica y toxicidad.

Sin embargo, no se han encontrado diferencias significativas de TACE convencional comparado con otros tratamientos. Lammer et al. incluyó 212 sujetos aleatorizados tratados con partículas cargadas con doxorubicina versus TACE convencional utilizando doxorubicina. Ninguno de los tratamientos demostró diferencias significativas en la respuesta tumoral. Sin embargo, las complicaciones de toxicidad hepática fueron menores en pacientes tratados con partículas cargadas de doxorubicina. En ambos grupos la supervivencia fue mayor a lo reportado previamente con tratamiento conservador.

Aunque los resultados son prometedores, se busca encontrar medidas que mejoren los resultados de TACE. Entre aquellas estrategias se encuentra la selección efectiva de pacientes en estadio intermedio y el desarrollo y evaluación de diferentes métodos de transporte y liberación de los agentes quimioterapéuticos usados en TACE. Es necesaria mayor evidencia que demuestre las estrategias más efectivas para mejorar los resultados de TACE.

7. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

De acuerdo al Barcelona Clinic Liver Cancer Staging System (BCLC), el 50% de los pacientes con diagnóstico de HCC se encuentran en estadio B o intermedio. La supervivencia de estos pacientes sin tratamiento es del 50% a un año y en estadios avanzados del 25%. En los casos más avanzados y que no se haya instaurado ningún tratamiento, la supervivencia puede ser de tan solo 17.5% a un año y de 7.3% a 2 años.¹²

De acuerdo a los ensayos clínicos de Lo et al¹⁰ y Llovet et al⁹, cuando a los pacientes con HCC que no eran candidatos para terapia de resección se les practicó TACE, la tasa de supervivencia fue de 57%, 31% y 26% y 80%, 60% y 20% a 12, 24 y 36 meses, respectivamente. Ambos estudios demostraron que la

supervivencia de estos pacientes fue superior al grupo control $p < .01$, sin embargo, la tasa de supervivencia entre los dos estudios en los periodos de seguimiento es diferente, especialmente entre los 12 y 24 meses. Entre las razones para estas diferencias es los criterios de selección para la realización de TACE, siendo el estudio publicado por Llovet más estricto en su selección.⁹

Una de las limitaciones de los estudios que incluyen pacientes en estadio intermedio es la heterogeneidad de la población, en la cual los pacientes pueden variar de acuerdo a las características tumorales, edad, función hepática y posibles comorbilidades. Bolondi et al¹² propuso una sub clasificación de pacientes en estadio intermedio en la cual se toma en cuenta la función hepática, la presencia de síntomas relacionados a disfunción hepática, clasificación de Child-Pugh y diámetro tumoral relacionándolo con posibles alternativas terapéuticas, incluyendo TACE.

La evaluación de la eficacia de TACE de acuerdo a una estratificación de los pacientes con HCC en estadio intermedio todavía requiere mayor estudio, incluyendo análisis estratificado por severidad de la supervivencia posterior al inicio de la quimioembolización.

8. JUSTIFICACIÓN.

Generalmente, el diagnóstico de HCC se realiza en estadios avanzados de la enfermedad, de tal manera, que solo el 25% son elegibles para terapia curativa como resección tumoral y/o trasplante hepático. El uso de terapias percutáneas como embolización o quimioembolización tumoral (TACE) ha surgido como una opción para el tratamiento de pacientes en estadios intermedios de la enfermedad y/o que no son candidatos para tratamiento quirúrgico.

De acuerdo al Barcelona Clinic Liver Cancer Staging System (BCLC), los pacientes en estadio intermedio corresponden al 50% de la población con HCC y se clasifican como estadio B. En estos pacientes la respuesta terapéutica de TACE es de hasta el 50 % con una supervivencia promedio de 20 meses, y una tasa de supervivencia de 3 años en el 40% de los casos.¹² Aunque TACE ha demostrado ser una opción de aumento de supervivencia en pacientes con estadio B, la evaluación de los resultados del procedimiento son confusos por la amplia diversidad del perfil de morbilidad de los pacientes.

En el servicio de Radiología e Imagen del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, se realizan procedimientos de quimioembolización arterial transcatéter a pacientes con carcinoma hepatocelular desde hace más de 10 años. Con mayor frecuencia, el motivo del procedimiento es que los pacientes no son candidatos a tratamiento quirúrgico. Prueba de esto es que tan solo en los últimos 40 meses, se realizaron alrededor de 60 procedimientos. Sin embargo,

los resultados de estos procedimientos, aún no han sido evaluados metodológicamente utilizando parámetros estandarizados en publicaciones internacionales, tales como los criterios mRECIST, usados para analizar la eficacia de estos procedimientos. De tal manera que en el presente proyecto se identifica la necesidad de realizar una evaluación sistemática de los resultados de los TACE realizados en nuestra institución en términos de supervivencia usando criterios estandarizados de respuesta tumoral usando la clasificación mRECIST.

El objetivo del presente estudio es además evaluar la supervivencia de los pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular que nos son candidatos a tratamiento quirúrgico y fueron tratados con quimioembolización arterial transcatéter (TACE) en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE. De igual manera se realizarán análisis de resultados de TACE utilizando como referencia los criterios mRECIST.

9. HIPÓTESIS.

HIPOTESIS DE TRABAJO.

Hipótesis 1: La tasa de supervivencia a 24 meses de los pacientes derecho habientes del ISSSTE con diagnóstico de carcinoma hepatocelular no resecable, en estadio intermedio BCLC B, tratados en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre con quimioembolización arterial transcatéter (TACE) es similar a lo publicado internacionalmente, 65%.

Hipótesis 2: La tasa de supervivencia a 24 meses en pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular estadio intermedio es diferente de acuerdo a la estratificación realizada siguiendo la sub clasificación del estadio intermedio propuesta por Bolondi et al.

Hipótesis 3: El volumen tumoral basal, determinado por tomografía computada dinámica de hígado pre-intervención, es un factor predictor de la supervivencia de pacientes posterior a la realización de TACE.

10. OBJETIVO GENERAL.

- Evaluar la tasa de supervivencia de pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular (HCC) en estadio intermedio, de acuerdo al sistema de clasificación de Barcelona (BCLC), tratados con quimioembolización arterial transcatéter (TACE) en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE.

11. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Objetivo específico 1: Evaluar la tasa de supervivencia de pacientes con diagnóstico de HCC estadio intermedio de acuerdo con BCLC estadio B tratados con TACE de acuerdo a una sub estratificación clínica utilizando la clasificación de Bolondi et al. para HCC intermedio.
- Objetivo específico 2: Evaluar los resultados de TACE en pacientes con HCC intermedio, BCLC B, determinados por los criterios mRECIST de respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable y progresión de la enfermedad;^{22, 23} de acuerdo a la sub-estratificación clínica del estadio B según la clasificación Bolondi et al.
- Objetivo específico 3: Evaluar el efecto de la volumetría tumoral basal,²⁴⁻²⁶ determinada por tomografía computada dinámica de hígado pre-intervención, en la evolución de pacientes con HCC BCLC intermedio, estadio B, posterior a la realización de TACE.

12. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

12.1 Diseño y tipo de estudio.

Observacional, longitudinal, retrospectivo, analítico con seguimiento y reclutamiento prospectivo, unicéntrico con brazo de estudio único.

12.2 Población de estudio.

Pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular (HCC) estadio de BCLC intermedio, y/o no candidatos a tratamiento quirúrgico y que requieren el uso de quimioembolización arterial transcatóter en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE.

12.3 Universo de trabajo

- Pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular estadio intermedio y/o no candidatos a tratamiento quirúrgico.
- Derechohabientes del Centro Médico Nacional 20 Noviembre del ISSSTE.
- Pacientes que cuenten con expediente clínico en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE.
- Pacientes que cuenten con estudio de tomografía computada dinámica de hígado previo a la realización de TACE.

12.4 Tiempo de ejecución.

24 meses.

12.5 Esquema de selección.

12.5.1 Definición del grupo control.

No existirá grupo control, por el tipo de estudio a realizar.

12.5.2 Definición del grupo a intervenir.

No se realizará intervención alguna de tipo investigacional. El presente estudio es estrictamente observacional.

Aquellos sujetos enrolados de forma prospectiva o en quienes se consulten datos para evaluar supervivencia y respuesta tumoral, será de forma estrictamente observacional mediante la consulta a expedientes clínicos e imágenes almacenadas en el sistema PACS.

En el presente estudio no existirá contacto directo con los sujetos enrolados por motivos investigacionales.

12.5.3 Criterios de inclusión.

- Pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular estadio intermedio y/o no candidatos a tratamiento quirúrgico en quienes se les haya realizado el uso de TACE.
- Pacientes que cuenten con expediente clínico en el Centro Médico Nacional 20 Noviembre del ISSSTE.
- Derechohabiente del Centro Médico Nacional 20 Noviembre del ISSSTE.
- Pacientes que cuenten con estudio de tomografía computada dinámica de hígado previo a la realización de TACE.

12.5.4 Criterios de exclusión.

- Pacientes no derechohabientes a esta institución (Centro Médico Nacional 20 Noviembre del ISSSTE).
- Pacientes con HCC en estadio de Barcelona diferente a estadio intermedio y/o candidatos a terapia quirúrgica curativa.
- Pacientes no candidatos a la realización de TACE.
- Pacientes que no cuenten con los métodos de imagen e información clínica necesaria para el análisis del presente estudio.
- Pacientes con procedimientos de TACE realizados en otro hospital.

12.5.5 Criterios de eliminación.

- Pacientes que no cuenten con estudio de tomografía computada dinámico de hígado previo a la realización de TACE.
- Pacientes en quienes la TACE no está indicada o no se pudo realizar.

12.6 Tipo de muestreo.

12.6.1 Muestreo probabilístico.

Muestreo por conveniencia de acuerdo al diagnóstico de HCC BCLC intermedio no candidatos a tratamiento quirúrgico, que recibieron tratamiento con TACE.

12.6.2 Muestreo no probabilístico.

No procede.

12.7 Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.

Se estima como muestra óptima para el presente estudio 50 pacientes enrolados en un tiempo de 24 meses a partir de la aprobación del presente protocolo. El cálculo de la muestra se realizó utilizando el siguiente método:

De acuerdo a lo reportado por Llovet et al, se asumió una supervivencia a 24 meses de 65% en pacientes tratados con quimioembolización con una probabilidad de error tipo I bilateral (two-sided) de 5%, un poder de 80% para detectar supervivencia y desviación estándar de 1.5. Un total de 42 pacientes fue el resultado del presente cálculo.

Estimando una tasa de 20% para pacientes que resulten como fallas de screening o resulten eliminados del estudio, se considera una muestra suficiente de 50 paciente para la realización del presente estudio.

12.8 Descripción operacional de las variables.

Variables	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento de medición	Unidades	Fines descriptivos / analíticos
Sexo	Condición biológica o genética que diferencia a un hombre de una	Cualitativa nominal	Visual	1= Sexo masculino 2= Sexo femenino	Descriptivo Independiente

	mujer.				
Edad	Cantidad de años con los que cuenta una persona.	Cuantitativa discreta	Años	Años	Descriptivo Independiente
Causa de Cirrosis	Diagnóstico clínico asociado a la ocurrencia de carcinoma hepatocelular.	Cualitativa Nominal	Visual	Hepatitis B: 1 Hepatitis C : 2 Alcohol: 3 Otra: 4 Si otra, descripción	Descriptivo Independiente
Encefalopatía hepática	Trastorno neurológico secundario a disfunción hepática.	Cualitativa Nominal	Visual	0: Sin diagnóstico de encefalopatía 1: Diagnóstico de encefalopatía presente	Descriptivo Independiente
Ascitis	Presencia de líquido libre en cavidad peritoneal determinado por estudio de imagen, tomografía o ultrasonido, o signos clínicos tal como	Cualitativa Nominal	Visual	0: Sin signos por imagen o clínicos de ascitis 1: Presencia de signos de ascitis por imagen o clínica	Descriptivo Independiente

	distensión abdominal o signo de onda ascítica.					
Trombosis de vena porta	Trastorno hemodinámico que compromete el flujo sanguíneo portal extra o intra hepático, determinado por tomografía contrastada de abdomen/ dinámico de hígado en fase portal.	Cualitativa Nominal	Visual	0: Sin evidencia de trombosis portal 1: Evidencia de trombosis portal	Descriptivo Independiente	
Volumen tumoral hepático basal	Volumen de lesión tumoral según tomografía dinámica hepática basal, fase portal, determinada por medición radiológica en software de imagen PACS	Cuantitativo continuo	Centímetro cúbico	Centímetro cúbico	Descriptivo Independiente	
Diámetro tumoral hepático	Diámetro de lesión tumoral, en eje mayor,	Cuantitativo continuo	Milímetro	Milímetro	Descriptivo Independiente	

basal	según tomografía dinámica hepática basal, fase portal, determinada por medición radiológica en software de imagen PACS				
Clasificación Child Pugh	Clasificación pronóstica de hepatopatía que toma en cuenta la función hepática y signos clínicos de enfermedad hepática	Cualitativo o ordinal	Visual	1: Estadio A 2: Estadio B 3: Estadio C 4: Estadio D	Descriptivo Independiente
MELD, Model for End-Stage Liver Disease score./ MELD-Na	sistema de puntuación para medir la severidad de la enfermedad hepática crónica y predicción de supervivencia.	Cuantitativa Continua	MELD formula: 0.957.log (creatinina) + 0.378.log (bilirrubina total) +1.120 log (INR) +0.6431. MELD-Na formula: MELD-Na-[0.025 MELD (140-Na)] +	Cantidad numérica.	Dependiente

			140		
Estadio de Barcelona BCLC	Estratificación de pacientes con carcinoma hepatocelular de acuerdo al momento clínico en el diagnóstico relacionado con el posible resultado del tratamiento. Se toman en cuenta variables relacionadas a características tumorales, función hepática, estadio físico, síntomas relacionados a cáncer.	Cualitativo ordinal	Visual	0: Estadio 0 1: Estadio A 2: Estadio B 3: Estadio C 4: Estadio D	Descriptivo Independiente
Fecha de TACE	Momento en el tiempo definido por día, mes y año en que se realizó el primer tratamiento de quimiemboli	Cualitativa	Visual	DD/MM/AA AA	Descriptivo Independiente

	za-ción hepática				
TACE diferida	Realización de quimioembolización hepática posterior a la inicial dentro de los primeros 6 meses para tratamiento de la misma lesión tumoral intervenida previamente	Cualitativa nominal	Visual	0: No 1: Si	
Re-intervención	Realización de procedimiento de embolización tumoral hepático después de 6 meses de realizada la quimioembolización inicial	Cualitativa Nominal	Visual	0: No 1: Si	Descriptivo Independiente
Fecha de último seguimiento clínico	Momento en el tiempo definido por día, mes y año, en que se dio seguimiento al paciente registrado en su expediente	Cualitativa	Visual	DD/MM/AA AA	Descriptivo Dependiente

	clínico				
Sobrevivencia	Estado de paciente en último seguimiento clínico registrado en expediente clínico.	Cualitativa Nominal	Visual	0: Muerto 1: Vivo	Descriptivo Dependiente
Tiempo de supervivencia	Tiempo de vida medido en meses desde la fecha de la realización de la quimioembolización inicial hasta la fecha de último seguimiento clínico	Cuantitativa discreta	Meses	Meses	Descriptivo Dependiente
Causa de Muerte	Motivo relacionado a la muerte del paciente posterior a la realización de quimioembolización.	Cualitativa Nominal	Visual	0: No relacionada a hepatocarcinoma 1: Relacionada a hepatocarcinoma	Descriptivo Dependiente
Volumen tumoral hepático posterior a TACE	Volumen de lesión tumoral según última tomografía dinámica	Cuantitativo continuo	Centímetro cúbico	Centímetro cúbico	Descriptivo Dependiente

	hepática realizada posterior a quimioembolización inicial, fase portal, determinada por medición radiológica en software de imagen PACS					
Diámetro tumoral hepático posterior a TACE	Diámetro de lesión tumoral, en eje mayor, según última tomografía dinámica hepática posterior a quimioembolización inicial, fase portal, determinada por medición radiológica en software de imagen PACS	Cuantitativo continuo	Milímetro	Milímetro	Descriptivo Dependiente	
Resultado de tratamiento con TACE	Respuesta a tratamiento de embolización definida según la guía de	Cualitativo Ordinal	Visual	1: Respuesta Completa 2: Respuesta Parcial 3:	Descriptivo Dependiente	

	<p> criterios modificados de la evaluación de respuesta de tumores sólidos (mRECIST), determinada en tomografía computada dinámico de hígado, en fase portal. </p> <p> Determinación de criterios de respuesta así: </p> <p> Respuesta Completa: Desaparición de reforzamiento arterial intratumoral </p> <p> Respuesta Parcial: Disminución de al menos 30% del diámetro mayor de la lesión tumoral. </p> <p> Enfermedad Estable: Diferente a respuesta parcial y </p>			<p> Enfermedad Estable </p> <p> 4: Enfermedad Progresiva </p>		
--	---	--	--	---	--	--

	enfermedad progresiva					
	Enfermedad Progresiva: Aumento en $\geq 20\%$ del diámetro mayor de la lesión tumoral.					

12.9 Técnicas y procedimientos a emplear.

Revisión de expediente clínico.
Revisión de sistema PACS de estudios de tomografía computada dinámica de hígado.

12.10 Procesamiento y análisis estadístico.

El procesamiento y análisis de los datos obtenidos se realizará por objetivos:

Objetivo General: Tasa de supervivencia es el objetivo general de este estudio. El cálculo de la supervivencia se realizará utilizando el método de Kaplan-Meier.

Se realizará un análisis univariado independiente para identificar factores que afecten la tasa de supervivencia. Aquellas variables con significancia estadística en el análisis univariado se compararán en el análisis de supervivencia utilizando la prueba de long-rank test.

Objetivos Específicos:

Objetivo Específico 1: La muestra será estratificada utilizando la clasificación de Bollondi et al para determinar el estadio clínico de los pacientes con HCC estadio intermedio según el sistema BCLC. A cada sub-población en la clasificación de severidad de Bolondi se le aplicará la prueba de Kaplan-Meier para conocer la tasa de supervivencia. Long-rank test se realizará para estimar los factores que afecten la supervivencia previa al análisis univariado.

Objetivo Específico 2: Se determinarán las secuencias de la respuesta al tratamiento según la definición de la clasificación mRECIST: respuesta completa al tratamiento, respuesta parcial, enfermedad estable y progresión de la enfermedad.

Objetivo Específico 3: Utilizando la tomografía computada basal dinámica de hígado, se realizará medición de volumetría tumoral de acuerdo a método estandarizado y descrito por Ciestak et al utilizando el sistema PACS.

En la tomografía computada dinámica de hígado de control, se realizará medición de volumen tumoral utilizando el método descrito previamente.

Los datos de volumetría tumoral se someterán a las pruebas de Shapiro-Wilk test y Kolmogorov-Siminov test.

Análisis univariado paramétrico o no paramétrico apareado, paired t-teste o Wilcoxon signed-rank test, se realizará dependiendo de los resultados de pruebas de normalidad, para analizar los cambios en el volumen tumoral antes y después de la realización de TACE.

De igual manera la volumetría basal con un valor de $P < 0.05$ se considerará como de valor estadísticamente significativo. Todos los análisis estadísticos se realizarán utilizando SAS 9.4 software (SAS Institute, Cary, NC).

13. PRUEBA PILOTO (SI ES EL CASO).

No es el caso.

14. ASPECTOS ÉTICOS.

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es retrospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

14.1 Consentimiento informado.

El estudio propuesto es de tipo estrictamente observacional con reclutamiento de sujetos retrospectivo y por lo tanto no se contará con acceso a los pacientes por lo que no es factible la firma de consentimiento informado.

14.2 Conflicto de intereses.

Los investigadores declaran que no existe conflicto de intereses.

15. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.

No se utiliza material biológico.

16. RECURSOS.

Sistema PACS.
Sistema SIAH.
Expediente clínico electrónico y físico.

16.1 RECURSOS HUMANOS.

Dra. Julita del Socorro Orozco Vázquez
Asesoría de tesis y análisis de información.

Dr. Julián Camilo Quiñones Fernández
Involucrado en todos los procesos del estudio

Dr. Jovani Govea Palma
Involucrado en todos los procesos del estudio

Dr. David Ernesto Timaran Montenegro
Involucrado en todos los procesos del estudio

16.2 RECURSOS MATERIALES.

Expedientes clínicos, computadora personal y material de oficina.

El estudio no representa el consumo de recursos financieros para la institución.

17. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

	Julio 2017	Agosto 2017	Septiembre 2017	Mayo 2018	Junio 2019	Julio 2019	Agosto 2019
Revisión de la Literatura							
Presentación del protocolo de investigación							
Realización de protocolo							
Análisis de datos							
Desarrollo de discusión y conclusión							
Terminación del protocolo							

18. RESULTADOS.

De la base de datos un total de 41 pacientes, 21 hombres (51%) y 20 mujeres (49%), con una edad media de 65 años (interquartile range [IQR], 58-71 años) fueron incluidos en el estudio. La hepatitis y la cirrosis hepática se diagnosticaron en 39 pacientes (95%). Los antecedentes de infección por hepatitis C estaban presentes en 17 pacientes (43%), 3 pacientes (8%) tenían antecedentes de hepatitis B. Durante la evaluación inicial, 26 pacientes (64%) fueron clasificados como Child-Pugh A y 15 pacientes (36%) se clasificaron como Child-Pugh B. Según la clasificación de BCLC, 33 (80%) se clasificaron como B, 2 (5%) como C y 6 (15%) se clasificaron como A. Entre los pacientes en estadio A de BCLC, las cardíacas y comorbilidades pulmonares fueron las principales contraindicaciones para la terapia quirúrgica. La puntuación media de MELD basal fue de 3.84 (IQR, 1.5-7.3) con una mediana de MELD-Na modificado de 5 (IQR, 2.58-7.3). Se observaron tumores HCC multifocales en 8 pacientes (19%). Todos estos pacientes fueron tratados con sesiones TACE por etapas en un tiempo medio de 3 meses.

Anatómicamente, el análisis volumétrico basal basado en CT demostró un volumen tumoral medio de 92 cc (IQR, 51.85-635.11 cc), con un volumen hepático total medio de 1373.78 cc (IQR, 1105.65-1767.49 cc), un volumen residual medio de 1143.9 cc (IQR, 940.77-1412 cc) y mediana del porcentaje residual del 92% (IQR, 65.34-95.71%) (Tabla 1).

En un tiempo de seguimiento medio de 8 meses (IQR 5-14), 16 pacientes (39%) fueron diagnosticados con disfunción hepática, de la siguiente manera: 10 pacientes (24%) presentaron nuevos eventos de encefalopatía, 11 ascitis (27%) y 5 fallecieron (12%). El análisis de supervivencia demostró una tasa de supervivencia global del 95%, 90%, 85% a los 30 días, 12 meses y 24 meses, respectivamente (Figura 1).

En pacientes con disfunción hepática, la mediana del volumen hepático residual fue de 1002.1cc (IQR, 633-1077.1cc) en comparación con pacientes sin disfunción hepática con una mediana de volumen residual de 1233 cc (IQR, 1018.7-1437.6 cc) ($p = 0.02$) (Figura 2). El análisis de regresión reveló que por cada disminución de 1 cc en el volumen hepático residual había un aumento del 10% en el riesgo de disfunción hepática post-TACE (odds ratio, 1.003, IC 95%, 1.00-1.005) (Tabla 2). Cuando se incluyeron otras evaluaciones basales de la función hepática en el análisis, la clasificación de Child-Pugh, MELD-Na y la puntuación MELD no demostraron significado estadístico con la aparición de disfunción hepática ($p = 0.6, 0.3, 0.5$, respectivamente).

La tasa de supervivencia global en pacientes con Child-Pugh A fue del 100%, 97% y 97% a los 6, 12 y 24 meses, respectivamente; en comparación con los pacientes con Child Pugh B que demostraron una supervivencia general de 86%, 78% y 78% a los 6, 12 y 24 meses, respectivamente ($p = 0.07$) (Figura 3) (Tabla 3). Del mismo modo, la mediana de la puntuación basal MELD-Na fue mayor en

pacientes que fallecieron durante el período de estudio en comparación con los pacientes que sobrevivieron (6,7 [IQR, 5-14,2] versus 4,1 [IQR, 2,14-6,85]) ($p = 0,09$). Sin embargo, cuando se analizó la puntuación basal MELD en la asociación con la muerte, no se encontró significado estadístico ($p = 0.1$).

TABLE 1. Características basales por grupos de estudio.

Variables	HCC pacientes con disfunción hepática n=16(39%)	HCC pacientes sin disfunción hepática N=25(61%)	p-value
Genero			
Masculino	7 (44)	14 (56)	0.5
Femenino	9(56)	11(44)	
Edad	63 IQR, 57.5-71	66 IQR, 60-72	0.4
*BCLC			
A	1(6)	5(20)	0.3
B	15(94)	18(72)	
C	0(0)	2(8)	
Child-Pugh			
A	9(56)	17(68)	0.6
B	7(44)	8(32)	
Hepatitis C	7(44)	10(43)	0.8
**MELD	3.87 IQR,2.15-8.16	3.6 IQR, 1.46-6.6	0.5
***MELD-Na	5.44 IQR, 3.48-6.85	3.89 2.12-7.37	0.3
Tamaño tumoral (cm)	7 IQR, 3.3-9.4	7 IQR, 4.55- 11.55	0.8
Lesiones multifocales de HCC	2 (12.5)	6 (24)	0.4
Volumen tumoral (cc)	86 IQR, 56.1- 623.5	97.3 IQR, 47.6-813	0.8
Volumen residual hepático (cc)	1002.1 IQR, 633- 1077.1	1233 IQR, 1018.7- 1437.6	0.02
Volumen total hepático(cc)	1145.54 IQR, 976.2- 1461.2	1463.1 IQR, 1234- 2034.15	0.03
Porcentaje residual hepático (%)	91.96 IQR, 39.1- 95.69	92.35 65.86-96	0.5

Material Embolización Doxorubicin+Lipiodol	6(37)	11(44)	0.7
Doxorubicin+ PVA micro-particulas	10(63)	14(56)	

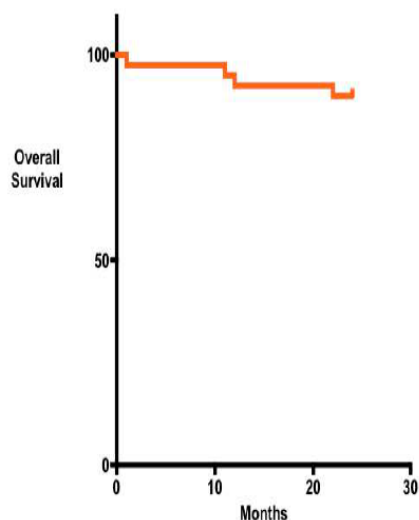
*BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; **MELD, Model for End-Stage Liver Disease score; ***MELD-Na, MELD-Sodium.

TABLA 2. Modelo de resultado: análisis de regresión logística

Variable	Odds ratio de regresión logística pacientes con HCC con vs sin insuficiencia hepática (Intervalo de confianza del 95%)	p-value
Volumen hepático residual	1.003 (1.00-1.005)	0.02

TABLA 3. Modelo de resultados-Log ranks test (Mantel Cox)

Análisis de supervivencia	Log-rank test (Mantel-Cox) para pacientes con HCC con puntaje Child-Pugh A vs B	p-value
Tasa global de supervivencia a los 24 meses.	3.176	0.07



(Figura 1). Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de la cohorte total después de TACE. Abreviaciones: TACE, transarterial chemoembolization.

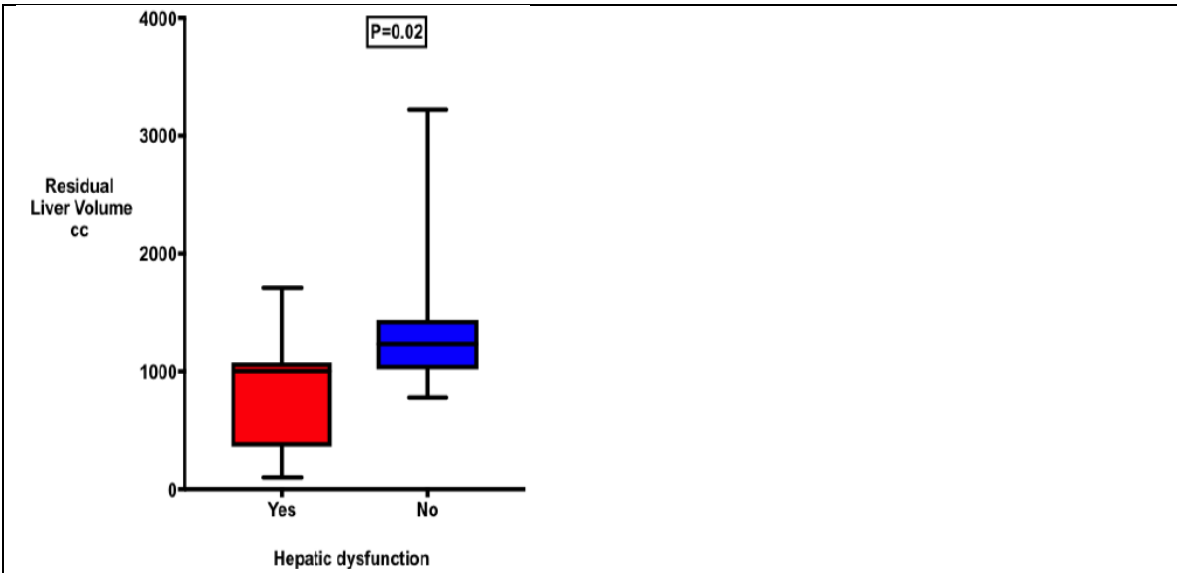


Figura 2. El gráfico ilustra las diferencias en los volúmenes residuales entre pacientes con y sin disfunción hepática post-TACE. Los pacientes con disfunción hepática demostraron un volumen residual más bajo. Abreviaciones: TACE, transarterial chemoembolization.

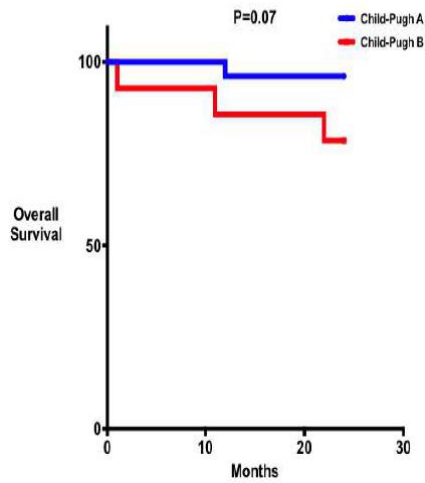


Figura 3. Kaplan-Meier curva de supervivencia de pacientes con valor basal Clasificación Child-Pugh A y B después de TACE. Abreviaciones: TACE, transarterial chemoembolization.

19. DISCUSIÓN:

TACE es un método efectivo para tratar pacientes con HCC no elegibles para terapia quirúrgica. La disfunción hepática es, sin embargo, una complicación común después de TACE que alcanza una frecuencia del 39%. Según nuestros resultados, la reducción del volumen hepático residual fue el principal predictor de disfunción hepática con un aumento del 10% en el riesgo de disfunción hepática después de TACE. Del mismo modo, la clasificación basal de Child-Pugh y la puntuación basal MELD-Na demostraron asociación con la supervivencia.

Las pautas actuales de la Asociación Americana para el Estudio de la Enfermedad del Hígado (AASLD) y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) recomiendan el uso de TACE como la única opción de terapia para pacientes con HCC en etapa intermedia, con función hepática bien conservada y estado funcional.²⁷

Para determinar la función hepática adecuada, el sistema de estadificación BCLC incorpora la puntuación de rendimiento y la clasificación de Child-Pugh, como los principales parámetros de la funcionalidad basal^{5,28-31}. Además, estudios anteriores han demostrado la utilidad de Child-Pugh clasificación para evaluar la supervivencia después de TACE, JH Kim y col. informó una tasa de supervivencia global del 90% a los 20 meses en pacientes con Child-Pugh A, en comparación con el 55% en pacientes con Child-Pugh B. En nuestro estudio se observaron resultados similares, las tasas de supervivencia a los 24 meses fueron del 97% para pacientes Child-Pugh A versus 78% para pacientes con Child-Pugh B. ³²

Del mismo modo, J.H. Kim y col. demostró que la puntuación MELD-Na era un importante predictor de supervivencia. Los pacientes con una puntuación MELD-Na superior a 10 demostraron una tasa de supervivencia global del 20% menos que los pacientes con una puntuación MELD-Na inferior a 10. En nuestro estudio, los pacientes que murieron durante el período de estudio demostraron puntuaciones MELD-Na iniciales más altas que los pacientes que sobrevivieron (6.7 versus 4.1, respectivamente).³²

Otros estudios han intentado incorporar otros predictores de resultados después de TACE, como parámetros anatómicos y clínicos, para construir modelos

predictores de resultados. Recientemente, Wang et al³³ demostraron que un modelo de puntaje de 6 y 12 era un predictor preciso de los resultados después de TACE. En este modelo, la carga tumoral fue un factor fundamental de supervivencia. El modelo de predicción final fue un predictor lineal que incluyó el mayor diámetro y número de tumor. Según sus resultados, un estrato 3 con la suma del tamaño del diámetro y el número demostró tasas de supervivencia global significativamente diferentes, de la siguiente manera: el modelo de puntuación <6,> 6 pero <12, y> 12 representaron tasas de supervivencia promedio de 49 meses, 32 y 15 meses, respectivamente. En este estudio, sin embargo, no se analizó la carga tumoral y el deterioro de la función hepática después de TACE. Además, los parámetros basales de la función hepática no se identificaron como predictores significativos de resultados³³.

En nuestro estudio, se observaron diferentes resultados. Los parámetros anatómicos y de la función hepática demostraron tener un impacto en los resultados después de TACE. Como se describió anteriormente, se descubrió que MELD-NA y Child-Pugh tienen un impacto en la supervivencia general. Del mismo modo, se encontró que los parámetros anatómicos del hígado afectan los resultados, específicamente la disfunción hepática.

Al evaluar el deterioro de la función hepática, nuestros resultados informaron que el volumen residual basal basado en CT se asoció con la aparición de disfunción hepática, incluidos nuevos eventos de ascitis, encefalopatía y muerte. Además, la reducción del volumen hepático residual aumentó el riesgo de disfunción hepática.

La tomografía computarizada se ha utilizado ampliamente en estudios previos para la evaluación preoperatoria de pacientes sometidos a resección o trasplante de hígado.^{25,34,35} La estimación de un volumen hepático residual se ha utilizado como un indicador de insuficiencia hepática postoperatoria después de una resección hepática importante, particularmente entre pacientes con comorbilidades hepáticas.²⁴ En un estudio previo se encontró una correlación inversa entre el volumen residual hepático y el riesgo de complicaciones, incluida la muerte. Se estimó que se necesitaba un volumen hepático residual de al menos 50% en pacientes con cirrosis sometidos a resección hepática y al menos 40% en pacientes con esteatosis de alto grado.^{36,37} Sin embargo, el uso de análisis volumétrico basado en CT que evalúa los resultados de procedimientos invasivos mínimos, como TACE, ha sido limitado. Dos estudios han evaluado el impacto del aumento del volumen residual después de la embolización portal como terapia puente para la resección hepática.^{38,39} Estos resultados demostraron que los pacientes con al menos un 5% de aumento del volumen hepático residual funcional después de la embolización portal fueron efectivos reduciendo el riesgo de insuficiencia hepática después de una resección hepática mayor³⁸⁻⁴⁰.

En nuestro estudio, la mediana del volumen hepático residual en pacientes con disfunción hepática fue 200 cc menor que en pacientes con función hepática

preservada después de TACE. Además, se descubrió que el volumen residual hepático tiene un impacto más significativo en la disfunción hepática post-TACE que otros parámetros clínicos y químicos, como el puntaje de Child-Pugh y MELD.

El análisis de volumen basado en CT podría usarse como un parámetro complementario para las pruebas de función hepática y los modelos de puntuación que evalúan a pacientes con HCC sometidos a TACE. En nuestra práctica, se calcula la volumetría hepática y los pacientes con bajos volúmenes residuales se programan para sesiones TACE por etapas con el objetivo de prevenir la disfunción hepática perioperatoria. Se requiere evidencia adicional para respaldar el impacto de los parámetros de volumetría que previenen la disfunción hepática perioperatoria. Esperamos evaluar estos resultados en otra publicación.

Las limitaciones del estudio incluyen el diseño observacional y la ausencia de evaluación de la progresión de la enfermedad en el análisis. Para evitar sesgos, la recopilación de datos se mantiene prospectivamente evaluando los resultados utilizando un protocolo estandarizado de evaluaciones de seguimiento. Todos los pacientes son evaluados utilizando los mismos métodos de imagen, clínicos y de laboratorio. Acerca de nuestra segunda limitación, hemos decidido analizar la progresión de la enfermedad con variables volumétricas basadas en CT en otra publicación.

20.CONCLUSIONES:

En conclusión, el volumen residual basal bajo basado en TC se asocia con la aparición de disfunción hepática en un tiempo medio de 8 meses, incluidos nuevos eventos de ascitis, encefalopatía y muerte; con un aumento del 10% en el riesgo de disfunción hepática por cada reducción de 1 cc del volumen residual. Del mismo modo, se encontró que los pacientes basales de Child-Pugh A tenían tasas de supervivencia más altas que Child-Pugh B. Curiosamente, la puntuación más alta de MELD-Na basal se asoció con la mortalidad.

21. APORTACIONES O BENEFICIOS GENERADOS PARA EL INSTITUTO.

El HCC es una enfermedad con una alta mortalidad con mayor impacto en el grupo en estadio intermedio. A pesar de que las terapias mínimamente invasivas están disponibles para este grupo de pacientes, los resultados de supervivencia a mediano y largo plazo no se han modificado. El estudio de supervivencia y éxito de tratamiento en estos pacientes requiere mayor estudio, en especial con la caracterización precisa de la población tratada con TACE para determinar los factores que afecten los resultados del procedimiento.

El presente estudio pretende representar la supervivencia de la población con HCC, estadio intermedio tratada con TACE y determinar los factores que afectan tal supervivencia con una estratificación de severidad clínica de tales pacientes con el fin de encontrar parámetros que permitan seleccionar a los pacientes que mejor se benefician de TACE.

21. PERSPECTIVAS.

El HCC es una enfermedad con una alta mortalidad con mayor impacto en el grupo en estadio intermedio. A pesar de que las terapias mínimamente invasivas están disponibles para este grupo de pacientes, los resultados de supervivencia a mediano y largo plazo no se han modificado. El estudio de supervivencia y éxito de tratamiento en estos pacientes requiere mayor estudio, en especial con la caracterización precisa de la población tratada con TACE para determinar los factores que afecten los resultados del procedimiento.

El presente estudio pretende representar la supervivencia de la población con HCC, estadio intermedio tratada con TACE y determinar los factores que afectan tal supervivencia con una estratificación de severidad clínica de tales pacientes con el fin de encontrar parámetros que permitan seleccionar a los pacientes que mejor se benefician de TACE y así aportar en la sobrevida, lo que generaría un impacto institucional y nacional.

22. DIFUSIÓN.

Publicación de artículo científico:

Timaran D, Orozco-Vázquez J, Quiñones J, Govea Palma J, Torres Ramirez CA, Mateo C YS. **CT-Based Hepatic Residual Volume and Predictors of Outcomes of Patients with Hepatocellular Carcinoma Unsuitable for Surgical Therapy Undergoing Transarterial Chemoembolization. Acad Radiology; 2019; 1-8**

Presentación de resultados en reuniones científicas.

23. PATROCINADORES.

Nombre del Fondo	No se cuenta.
Nombre del Laboratorio	No se cuenta.
Nombre de la Institución u Organismo	No se cuenta.

24. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-86.
2. Choo SP, Tan WL, Goh BK, Tai WM, Zhu AX. Comparison of hepatocellular carcinoma in Eastern versus Western populations. *Cancer* 2016.
3. Petrick JL, Kelly SP, Altekruse SF, McGlynn KA, Rosenberg PS. Future of Hepatocellular Carcinoma Incidence in the United States Forecast Through 2030. *J Clin Oncol* 2016;34:1787-94.
4. Noone AM, Cronin KA, Altekruse SF, Howlander N, Lewis DR, Petkov VI, et al. Cancer Incidence and Survival Trends by Subtype Using Data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992-2013. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26:632-41.
5. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329-38.
6. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:519-24.
7. Trinchet JC, Beaugrand M. Treatment of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1997;27:756-65.
8. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421-30.
9. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-9.
10. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164-71.
11. Sherman M. Modern approach to hepatocellular carcinoma. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13:49-55.
12. Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, Galle PR, Mazzaferro V, Piscaglia F, et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis* 2012;32:348-59.
13. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429-42.
14. Sim HW, Knox J, Dawson LA. An Update on Randomized Clinical Trials in Hepatocellular Carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2017;26:647-66.
15. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.

16. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zulke C, Lamby PE, Proneth A, Duvoux C, et al. Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial. *Transplantation* 2016;100:116-25.
17. Wang X, Hu Y, Ren M, Lu X, Lu G, He S. Efficacy and Safety of Radiofrequency Ablation Combined with Transcatheter Arterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinomas Compared with Radiofrequency Ablation Alone: A Time-to-Event Meta-Analysis. *Korean J Radiol* 2016;17:93-102.
18. Meyer T, Kirkwood A, Roughton M, Beare S, Tsochatzis E, Yu D, et al. A randomised phase II/III trial of 3-weekly cisplatin-based sequential transarterial chemoembolisation vs embolisation alone for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2013;108:1252-9.
19. Brown KT, Do RK, Gonen M, Covey AM, Getrajdman GI, Sofocleous CT, et al. Randomized Trial of Hepatic Artery Embolization for Hepatocellular Carcinoma Using Doxorubicin-Eluting Microspheres Compared With Embolization With Microspheres Alone. *J Clin Oncol* 2016;34:2046-53.
20. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver D. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020-2.
21. Brown DB, Geschwind JF, Soulen MC, Millward SF, Sacks D. Society of Interventional Radiology position statement on chemoembolization of hepatic malignancies. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:217-23.
22. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30:52-60.
23. Bogaerts J, Ford R, Sargent D, Schwartz LH, Rubinstein L, Lacombe D, et al. Individual patient data analysis to assess modifications to the RECIST criteria. *Eur J Cancer* 2009;45:248-60.
24. Lim MC, Tan CH, Cai J, Zheng J, Kow AW. CT volumetry of the liver: where does it stand in clinical practice? *Clin Radiol* 2014;69:887-95.
25. Lodewick TM, Arnoldussen CW, Lahaye MJ, van Mierlo KM, Neumann UP, Beets-Tan RG, et al. Fast and accurate liver volumetry prior to hepatectomy. *HPB (Oxford)* 2016;18:764-72.
26. van der Vorst JR, van Dam RM, van Stiphout RS, van den Broek MA, Hollander IH, Kessels AG, et al. Virtual liver resection and volumetric analysis of the future liver remnant using open source image processing software. *World J Surg* 2010;34:2426-33.
27. European Association for Study of L, European Organisation for R, Treatment of C. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2012;48:599-641.
28. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018;67:358-80.
29. Leoni S, Piscaglia F, Serio I, Terzi E, Pettinari I, Croci L, et al. Adherence to AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma in clinical

practice: experience of the Bologna Liver Oncology Group. *Dig Liver Dis* 2014;46:549-55.

30. Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis* 2010;30:61-74.

31. Sherman M, Bruix J, Porayko M, Tran T, Committee APG. Screening for hepatocellular carcinoma: the rationale for the American Association for the Study of Liver Diseases recommendations. *Hepatology* 2012;56:793-6.

32. Kim JH, Kim JH, Choi JH, Kim CH, Jung YK, Yim HJ, et al. Value of the model for end-stage liver disease for predicting survival in hepatocellular carcinoma patients treated with transarterial chemoembolization. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:346-57.

33. Wang Q, Xia D, Bai W, Wang E, Sun J, Huang M, et al. Development of a prognostic score for recommended TACE candidates with hepatocellular carcinoma: A multicentre observational study. *J Hepatol* 2019;70:893-903.

34. Karlo C, Reiner CS, Stolzmann P, Breitenstein S, Marincek B, Weishaupt D, et al. CT- and MRI-based volumetry of resected liver specimen: comparison to intraoperative volume and weight measurements and calculation of conversion factors. *Eur J Radiol* 2010;75:e107-11.

35. Pupulim LF, Ronot M, Paradis V, Chemouny S, Vilgrain V. Volumetric measurement of hepatic tumors: Accuracy of manual contouring using CT with volumetric pathology as the reference method. *Diagn Interv Imaging* 2018;99:83-9.

36. Ferrero A, Viganò L, Polastri R, Muratore A, Eminefendic H, Regge D, et al. Postoperative liver dysfunction and future remnant liver: where is the limit? Results of a prospective study. *World J Surg* 2007;31:1643-51.

37. van den Esschert JW, de Graaf W, van Lienden KP, Busch OR, Heger M, van Delden OM, et al. Volumetric and functional recovery of the remnant liver after major liver resection with prior portal vein embolization : recovery after PVE and liver resection. *J Gastrointest Surg* 2009;13:1464-9.

38. Poon RT, Fan ST. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: how I do it. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005;12:31-7.

39. Tanaka H, Hirohashi K, Kubo S, Shuto T, Higaki I, Kinoshita H. Preoperative portal vein embolization improves prognosis after right hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with impaired hepatic function. *Br J Surg* 2000;87:879-82.

40. Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC, Donadon M, Loyer EM, Vauthey JN. Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome. *Br J Surg* 2007;94:1386-94.

25. AUTORIZACIONES**Del Jefe de Enseñanza e Investigación**

NOMBRE	FIRMA
Dr. Felix Octavio Martinez Alcalá	

Del Jefe de Servicio

NOMBRE	FIRMA
Dra. Julita del Socorro Orozco Vázquez	

Del Asesor del Protocolo (tesis)

NOMBRE	FIRMA
Dra. Julita del Socorro Orozco Vázquez	

Del Director de la Unidad

NOMBRE	FIRMA
Dr. José Alfredo Merino Rajme	

26. ANEXOS.

Anexo 1. Base de datos en formato excel.

The screenshot displays the Microsoft Excel interface with a spreadsheet titled "BASE DE DATOS HCC 8 21 17.xlsx". The spreadsheet is currently blank, with the following header row (row 1) defining the database structure:

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	
1	ID	REGISTRO	FECHA TACE	SERVICIO	MÉDICO	DISCO	SALA	EDAD	SEXO	MEDICAMENTO	EMBOIZANTE	CAUSA	FETO PROTEIN	FECHA AFP	HA LABORATOIR	RUBINA TOT	ALBÚMINA	O DE PROTROI	ALT
2																			
3																			
4																			
5																			
6																			
7																			
8																			
9																			
10																			
11																			
12																			
13																			
14																			
15																			
16																			
17																			
18																			
19																			
20																			
21																			
22																			
23																			
24																			
25																			
26																			
27																			
28																			
29																			
30																			
31																			
32																			
33																			
34																			
35																			
36																			
37																			

Anexo 2. Diccionario base de datos.

BASE DE DATOS

90%

Home Layout Tables Charts SmartArt Formulas Data Review

Edit Font Alignment

Fill Calibri (Body) 11 A A abc Wrap Text

Paste Clear B I U A Merge

B39

	A	B	C	D	E	F
1	VARIABLE		COFICACIÓN			
2	SEXO	HOMBRE: 1	MUJER: 2			
3	CAUSA	HEPATITIS B: 1	HEPATITIS C: 2	ALCOHOL: 3	OTROS: 4	
4	ECOG					
5	ASCITIS	SI: 1	NO: 0			
6	ENCEFALOPATÍA	SI: 1	NO: 0			
7	SÍNTOMAS	SI: 1	NO: 0			
8	TROMBOSIS VENA PORTA	SI: 1	NO: 0			
9	TC PREVIO	SI: 1	NO: 0			
10	CHILD PUGH	A: 1	B: 2	C: 3	D: 4	
11	BCLC		0:00 A: 1	B: 2	C: 3	D: 4
12	TACE DIFERIDA	NO: 0	0-2 MESES: 1	2-6 MESES: 2		
13	REINTERVENCIÓN	SI: 1	NO: 0			
14	SOBREVIDA	SI: 1	NO: 0			
15	CAUSA MUERTE	RELACIONADO AL TUMOR: 1	NO RELACIONADO AL TUMOR: 0			
16						
17						
18						