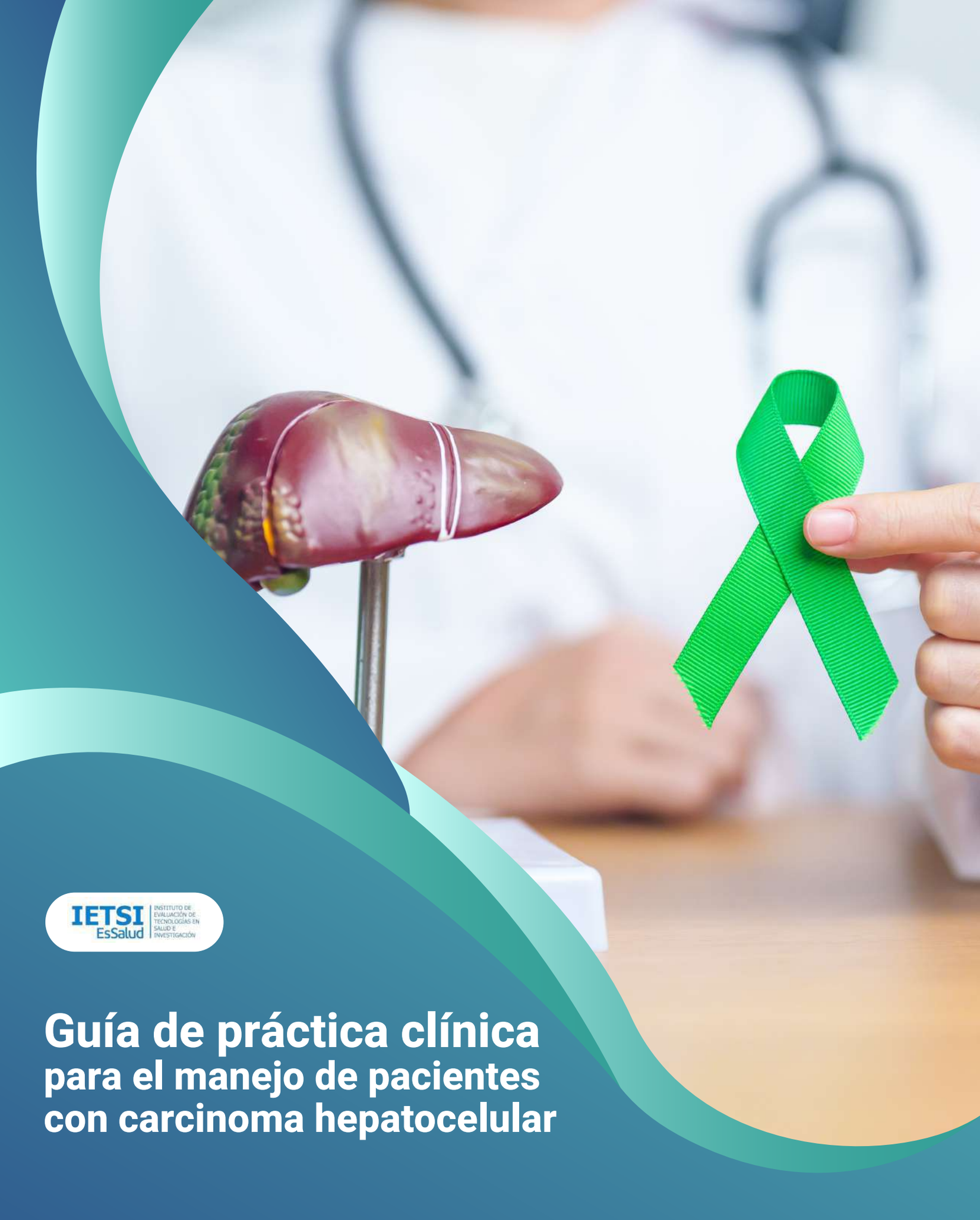


IETSI EsSalud | Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Guía de práctica clínica
para el manejo de pacientes con carcinoma hepatocelular

EsSalud
Más y mejor para ti

Con Punche Perú

BICENTENARIO DEL PERÚ 2021 - 2024

Firmado digitalmente por
ACOSTA BARRIGA Joshi Rosa Magali
FAU 20131257750 soft
Motivo: Soy el autor del documento.
Fecha: 03.12.2024 19:06:29-0500

"Decenio de la Igualdad de oportunidades para mujeres y hombres"
"Año del Bicentenario, de la consolidación de nuestra Independencia, y de la conmemoración de las heroicas batallas de Junín y Ayacucho"

RESOLUCIÓN N° 000053-IETSI-ESSALUD-2024

Lima, 03 de Diciembre del 2024

Lima, 03 de Diciembre de 2024

VISTOS:

El Informe N° 000005-FHR-DGPCFYT-IETSI-ESSALUD-2024, y Nota N° 000085-DGPCFYT-IETSI-ESSALUD-2024 de la Dirección de Guías de Práctica Clínica Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de IETSI del 02 de diciembre del 2024;

CONSIDERANDO:

Que, el numeral 1.2 del artículo 1 de la Ley N° 27056, Ley de Creación del Seguro Social de Salud, establece que EsSalud tiene por finalidad dar cobertura a los asegurados y sus derechohabientes, a través del otorgamiento de prestaciones de prevención, promoción, recuperación, rehabilitación, prestaciones económicas y prestaciones sociales que corresponden al régimen contributivo de la Seguridad Social en Salud, así como otros seguros de riesgos humanos;

Que, el artículo 200 del Reglamento de Organización y Funciones del Seguro Social de Salud (EsSalud), aprobado por Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 656-PE-ESSALUD-2014 y sus modificatorias, señala que el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), es el órgano desconcentrado responsable, entre otras funciones, de la evaluación económica, social y sanitaria de las tecnologías sanitarias para su incorporación, supresión, utilización o cambio en la institución, así como de proponer las normas y estrategias para la innovación científica tecnológica, la promoción y regulación de la investigación científica en el campo de la salud, que contribuya al acceso y uso racional de tecnologías en salud basada en la evidencia, eficacia, seguridad y costo efectividad, a ser utilizadas por la red prestadora de servicios de salud en el ámbito nacional. Asimismo, es el responsable del petitorio de medicamentos y del listado de bienes de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica en la institución;

Firmado digitalmente por
ZUMARAN ALVITEZ Victor Rodolfo
FAU 20131257750 soft
Motivo: Doy visto bueno.
Fecha: 03.12.2024 17:56:23-0500

Que, mediante Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 152-PE-ESSALUD-2015 se aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del IETSI, el cual, en el inciso j) del artículo 5, establece como una de sus funciones la de evaluar y aprobar guías de práctica clínica - GPC, así como elaborar las mismas en casos se traten de temas priorizados en ESSALUD;

Firmado digitalmente por
GARAVITO FARRO Hector Miguel
FAU 20131257750 soft
Motivo: Doy visto bueno.
Fecha: 03.12.2024 17:24:05-0500

Que, el artículo 8 del mismo Reglamento establece que la Dirección del Instituto tiene la función de aprobar, entre otros, la elaboración de guías de práctica clínica, así como el establecimiento o modificación de guías de práctica clínica;

Firmado digitalmente por
HUAROTO RAMIREZ Fabiola
Mercedes FAU 20131257750 soft
Motivo: Doy visto bueno.
Fecha: 03.12.2024 16:16:23-0500

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico archivado en el Seguro Social de Salud, aplicando lo dispuesto por el Art. 25 de D.S. 070-2013-PCM y la Tercera Disposición Complementaria Final del D.S. 026-2016-PCM. Su autenticidad e integridad pueden ser contrastadas a través de la siguiente dirección web: **https://sgdredes.essalud.gob.pe/validadorDocumental** e ingresando la siguiente clave: **AIJ4G8D**.

Que, el artículo 16 del citado Reglamento establece que la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia - DGPCFyT es el órgano de línea encargado de evaluar y proponer la incorporación, uso, salida o cambio de Guías de Práctica Clínica en ESSALUD, basados en evidencia científica, para el máximo beneficio de la población asegurada y la sostenibilidad financiera;

Que, asimismo, el artículo 16 del citado Reglamento, en su literal c), establece que la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia es el órgano de línea encargado de proponer la incorporación, uso, salida o cambio de guías de práctica clínicas en EsSalud, en base a la normatividad y metodologías aprobadas;

Que, mediante Resolución Ministerial N° 414-2015/MINSA del Ministerio de Salud, se aprueba el Documento Técnico *"Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica"*, el cual es de obligatorio cumplimiento para el Ministerio de Salud y los establecimientos de salud públicos, entre los cuales se incluyen los de EsSalud;

Que, mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 12-IETSI-ESSALUD-2016 se aprueba la Directiva N° 02-IETSI-ESSALUD-2016 *"Directiva para el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica en ESSALUD"*, la cual establece las normas, criterios y procedimientos que regulan la priorización, elaboración, evaluación, aprobación y difusión de Guías de Práctica Clínica en EsSalud, acorde con la normativa sectorial;

Que, la citada Directiva en el numeral 7.2.4., refiere que la aprobación de las Guías de Práctica Clínica Institucionales, de Red y de Órganos Prestadores Nacionales será aprobada con acto resolutivo del IETSI;

Que, mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 63-IETSI-ESSALUD-2021 se aprueba el Instructivo N° 001-IETSI-ESSALUD-2021 *"Instrucciones para el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica en la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI"*, el cual tiene por objeto estandarizar la metodología de desarrollo y elaboración de las Guías de Práctica Clínica por IETSI;

Que, mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 124-IETSI-ESSALUD-2023 de fecha 25 de octubre de 2023, se aprueba las "Guías de Práctica Clínica Priorizadas para el año 2023", entre las que se incluye al Hepatocarcinoma como una de las condiciones clínicas priorizadas;

Que, mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 27-IETSI-ESSALUD-2024 de fecha 13 de setiembre de 2024, se conforma el Grupo Elaborador de la "Guía de Práctica Clínica para el tratamiento del Hepatocarcinoma en adultos", el cual está conformado por Médicos especialistas en Cirugía, Oncología, Gastroenterología, Radiología, Metodólogo, y Coordinadores del grupo elaborador;

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico archivado en el Seguro Social de Salud, aplicando lo dispuesto por el Art. 25 de D.S. 070-2013-PCM y la Tercera Disposición Complementaria Final del D.S. 026-2016-PCM. Su autenticidad e integridad pueden ser contrastadas a través de la siguiente dirección web: **https://sgdredes.essalud.gob.pe/validadorDocumental** e ingresando la siguiente clave: **AIJ4G8D**.

Que, mediante el Informe de vistos, se informa que *"Respecto a la normatividad y metodologías aprobadas para la incorporación, uso, salida o cambio de guías de práctica clínicas, el Instructivo N° 001 – IETSI – ESSALUD – 2021 "Instrucciones para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica en la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y tecnovigilancia del IETSI", estandariza la metodología de desarrollo y elaboración de guías de práctica clínica por IETSI-EsSalud. Respecto a las guías de práctica clínica a ser elaboradas por la DGPCFyT, se establece que una de las modalidades para la priorización para desarrollar una GPC es que "La alta Dirección del IETSI, en coordinación con las unidades de organización competentes, aprueba las condiciones clínicas priorizadas para la elaboración de GPC institucionales mediante acto resolutivo". La condición de salud "Hepatocarcinoma" corresponde a una condición clínica priorizada para la elaboración de una GPC, de acuerdo a lo señalado en la Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 124 – IETSI – ESSALUD – 2023."*;

Que, asimismo, en el Informe de vistos se establece que *"La Directiva N° 02-IETSI-ESSALUD-2016 "Directiva para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica en ESSALUD" aprobada con Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 12-IETSI-ESSALUD-2016, establece que la evaluación de las GPC se basará en los siguientes criterios: Pertinencia de la GPC, Estructura de presentación del documento de GPC, Rigurosidad en la Elaboración de GPC, Calidad Metodológica de la GPC, Uso de Tecnologías Sanitarias en la GPC, para lo cual se emplea el Instrumento de Evaluación de GPC (…)."*, por lo que posteriormente señala que *"De acuerdo a la evaluación efectuada mediante el Instrumento de Evaluación de GPC (…), la presente GPC reúne los criterios de Pertinencia de la GPC, Estructura de presentación del documento de GPC, Rigurosidad en la Elaboración de GPC, Calidad Metodológica de la GPC y Uso de Tecnologías Sanitarias en la GPC."*;

Que, finalmente, la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, a través del Informe de vistos y su Nota de vistos, brinda el sustento correspondiente, y solicita la emisión del acto resolutivo respectivo para la aprobación de la Guía de Práctica Clínica para el manejo de pacientes con Carcinoma Hepatocelular;

Con el visado de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia y la Oficina de Asesoría Jurídica del IETSI;

Estando a lo propuesto por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, y en uso de las facultades conferidas en el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, aprobado por Resolución de Presidencia Ejecutiva N°152-PE-ESSALUD-2015;

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico archivado en el Seguro Social de Salud, aplicando lo dispuesto por el Art. 25 de D.S. 070-2013-PCM y la Tercera Disposición Complementaria Final del D.S. 026-2016-PCM. Su autenticidad e integridad pueden ser contrastadas a través de la siguiente dirección web: **https://sgdredes.essalud.gob.pe/validadorDocumental** e ingresando la siguiente clave: **AIJ4G8D**.

SE RESUELVE:

1. APROBAR la **"Guía de Práctica Clínica para el manejo de pacientes con Carcinoma Hepatocelular"**, en sus versiones extensa, corta, y anexos, que forman parte integrante de la presente Resolución.

2. DISPONER que la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia haga de conocimiento la presente Resolución a todos los órganos de EsSalud, incluyendo los órganos desconcentrados, órganos prestadores nacionales, establecimientos de salud y demás órganos que correspondan; así como que realice las acciones pertinentes para la difusión de la presente Guía a nivel nacional.

REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE

JAB/hmgf/fmhr
EXP 0013020240000026

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico archivado en el Seguro Social de Salud, aplicando lo dispuesto por el Art. 25 de D.S. 070-2013-PCM y la Tercera Disposición Complementaria Final del D.S. 026-2016-PCM. Su autenticidad e integridad pueden ser contrastadas a través de la siguiente dirección web: **https://sgdredes.essalud.gob.pe/validadorDocumental** e ingresando la siguiente clave: **AIJ4G8D**.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR

GUÍA EN VERSIÓN EXTENSA

GPC N° 68

Noviembre 2024

IETSI EsSalud | INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN

EsSalud

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

María Elena Aguilar Del Águila

Presidenta Ejecutiva, EsSalud

Jorge Isaac Suárez Rivero

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Joshi Rosa Magali Acosta Barriga

Directora del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Maribel Marilú Castro Reyes

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Lely Del Rosario Solari Zerpa

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Héctor Miguel Garavito Farro

Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Fabiola Mercedes Huaroto Ramírez

Asesor II del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo elaborador

- Díaz Ferrer, Javier Omar.
  - Médico especialista en gastroenterología
  - Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú
- Yan Quiroz, Edgar Fermín.
  - Médico especialista en cirugía oncológica
  - Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta”, EsSalud, La Libertad, Perú
- Gonzales Gonzales, Carol Marianella.
  - Médico especialista en oncología médica
  - Hospital IV Victor Lazarte Echegaray, EsSalud, La Libertad, Perú
- Arroyo Basto, Carlos Alejandro.
  - Médico especialista en cirugía general
  - Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú
- Bedregal Mendoza, Tayana.
  - Médica especialista en cirugía pediátrica
  - Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú
- Yerén Paredes, Cecilia Marina.
  - Médica especialista en cirugía general y en cirugía hepatopancreatobiliar y transplante
  - Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud, Lima, Perú
- Alfaro Ita, Sheyla Carolina.
  - Médica especialista en radiología
  - Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud, Lima, Perú
- Velásquez Barbachán, José Antonio.
  - Médico especialista en radiología intervencionista
  - Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima
- Delgado Flores, Carolina Jaqueline.
  - Metodóloga
  - IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Fernández Guzmán, Daniel Aarón.
  - Metodólogo
  - IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Caballero Luna, Joan.
  - Coordinadora del grupo elaborador
  - IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Huaroto Ramírez, Fabiola Mercedes.
  - Coordinadora del grupo elaborador
  - IETSI, EsSalud, Lima, Perú

Equipo encargado de la selección de recomendaciones trazadoras

- López Mesia, Jhesus Jean Pierre
  - IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Sánchez Villogas, Jelsy
  - IETSI, EsSalud, Lima, Perú

Revisor clínico

Valencia Mariñas, Hugo

- Cirujano oncólogo.
- Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza"- IREN NORTE

Revisor metodológico
Taype Rondán, Álvaro Renzo.

- Médico epidemiólogo.
- Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud e Investigación, Lima, Perú.

Conflicto de intereses
Los responsables de la elaboración del presente documento declaran no tener ningún conflicto de interés financiero y no financiero, con relación a los temas descritos en el presente documento.

Financiamiento
Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Perú.

Citación
Este documento debe ser citado como: "Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el manejo de pacientes con carcinoma hepatocelular: Guía en Versión Extensa. Lima: EsSalud; 2024."

Datos de contacto
Fabiola Mercedes Huaroto Ramírez
Correo electrónico: gpcdireccion.ietsi@essalud.gob.pe
Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

Tabla de contenido

I. Cómo usar esta guía de práctica clínica 7
II. Tabla 2. Lista completa de recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC) 8
III. Flujograma de manejo de pacientes con carcinoma hepatocelular 13
IV. Generalidades 14
Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía 14
Objetivo y población de la GPC 14
Usuarios y ámbito de la GPC 14
V. Métodos 16
a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía 16
b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor 17
c. Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces 17
d. Búsqueda de GPC previas 18
e. Búsqueda y selección de la evidencia para cada pregunta PICO 18
i. Búsqueda de RS realizadas dentro de las GPC: 19
ii. Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos: 19
iii. Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta: 19
f. Evaluación del riesgo de sesgo y de la certeza de la evidencia. 20
i. Evaluación de riesgo de sesgo 20
ii. Evaluación de la certeza de la evidencia 21
g. Formulación de las recomendaciones y buenas prácticas clínicas. 21
h. Validación de la Guía de Práctica Clínica. 22
i. Revisión externa al GEG. 23
VI. Consideraciones generales 24
a. Clasificación de Child-Pugh de la gravedad de la cirrosis (16) 24
b. Estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (17) 24
VII. Desarrollo de las preguntas y recomendaciones 25
Pregunta 1. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC) estadios tempranos (BCLC 0-A), ¿se debería brindar resección quirúrgica o trasplante hepático? 25
Pregunta 2. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A), ¿se debería brindar trasplante hepático o ablación por radiofrecuencia (RFA)? 39
Pregunta 3. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A), ¿se debería brindar RFA o resección quirúrgica? 48
Pregunta 4. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A) no resecables, ¿se debería brindar quimioembolización transarterial (TACE) o RFA? ... 62
Pregunta 5. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A), ¿se debería brindar inyección percutánea con etanol (IPE) o RFA? 80
Pregunta 6. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio temprano o intermedio (BCLC A-B), ¿se debería brindar resección quirúrgica o TACE? 93

Pregunta 7. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio intermedio (BCLC B) no elegible para resección o tratamiento ablativo, ¿se debería brindar TACE más radioterapia (RT) o TACE sola? 109

Pregunta 8. En pacientes de 18 años a más con diagnóstico de CHC inoperable o metastásico, Child-Pugh Clase A, no tributario a tratamientos locoregionales, y sin tratamiento sistémico previo, ¿se debería brindar atezolizumab más bevacizumab o sorafenib? 122

VIII. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica 126

IX. Referencias 127

I. Cómo usar esta guía de práctica clínica

Esta guía de práctica clínica (GPC) basada en evidencias está diseñada para brindar enunciados que faciliten la toma de decisiones en el cuidado de la salud. Ha sido elaborada usando la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). En la tabla 1 se explica cómo interpretar los términos clave utilizados en los enunciados de la GPC.

Tabla 1. Interpretación de la certeza y de la fuerza de la recomendación

Término	Significado
Tipos de enunciados	
Recomendación	Premisa accionable sobre la elección entre dos o más opciones en una población específica y en un entorno específico cuando sea relevante. El curso de acción se acompaña de una fuerza (fuerte o condicional) y de la calificación de la certeza de la evidencia que la respalda. Las recomendaciones surgen de una pregunta, para la cual se realiza la búsqueda, síntesis y contextualización de la evidencia.
Buena práctica clínica (BPC)	Enunciado accionable que brinda orientación acerca de una práctica cuyos beneficios superan ampliamente a los potenciales daños, pero sólo existe evidencia indirecta disponible para respaldarla. Para su formulación no se efectúa una síntesis formal de la evidencia.
Consideración	Es una nota o comentario adicional que complementa una recomendación o una BPC. Su objetivo es aclarar el contexto, resaltar aspectos importantes o proporcionar detalles específicos.
Certeza de la recomendación	
⨁⨁⨁⨁ Alta	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es alta.
⨁⨁⨁◯ Moderada	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es moderada.
⨁⨁◯◯ Baja	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es baja.
⨁◯◯◯ Muy baja	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es muy baja.
Fuerza de la recomendación	
Fuerte (a favor o en contra)	El GEG considera que esta recomendación debe seguirse en todos los casos, salvo excepciones puntuales y bien justificadas. Se usó el término "**Recomendamos**"
Condicional (a favor o en contra)	El GEG considera que esta recomendación se seguirá en la gran mayoría de casos, aunque podría ser oportuno no aplicarlas en algunos casos, siempre que esto sea justificado. Se usó el término "**Sugerimos**"

En la Tabla 2 y la Figura 1 se presentan, respectivamente, los enunciados de esta GPC y su flujograma.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR

VERSIÓN EN EXTENSO

II. Tabla 2. Lista completa de recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)

<table>
<tr><th>N°</th><th>Enunciado</th><th>Tipo</th></tr>
<tr><td colspan="3">Pregunta 1. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC) estadios tempranos (BCLC 0-A), ¿se debería brindar resección quirúrgica o trasplante hepático?</td></tr>
<tr><td>1.1</td><td>Considere en pacientes con CHC el siguiente sistema de clasificación de “Barcelona Clinic Liver Cancer - BCLC”:
<table>
<tr><th>Estadio</th><th>Definición</th></tr>
<tr><td>Estadio muy temprano (0)</td><td>Nódulo único ≤ 2cm
Child-Pugh A
ECOG 0</td></tr>
<tr><td>Estadio temprano (A)</td><td>Nódulo único o ≤ 3 nódulos de ≤ 3cm
Child-Pugh A-B
ECOG 0</td></tr>
<tr><td>Estadio intermedio (B)</td><td>Multinodular
Child-Pugh A-B
ECOG 0</td></tr>
<tr><td>Estadio avanzado (C)</td><td>Invasion portal, N1, M1
Child-Pugh A-B
ECOG 1-2</td></tr>
<tr><td>Estadio terminal (D)</td><td>Child-Pugh C*
ECOG 3-4</td></tr>
</table>
Adaptado y traducido: Llovet JM, Villanueva A, Marrero JA, et al. Trial Design and Endpoints in Hepatocellular Carcinoma: AASLD Consensus Conference. Hepatology 2021; 73 Suppl 1:158-191. https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.31327.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; N1: metástasis en ganglios linfáticos; M1: metástasis a distancia.

Consideraciones:

a. Clasificación de Child-Pugh de la gravedad de la cirrosis (1)
<table>
<tr><th rowspan="2">Parámetros</th><th colspan="3">Puntos asignados</th></tr>
<tr><th>1</th><th>2</th><th>3</th></tr>
<tr><td>Ascitis</td><td>Ausente</td><td>Leve</td><td>Moderada</td></tr>
<tr><td>Bilirrubina (mg/dL)
- Para la cirrosis biliar primaria</td><td><2
<4</td><td>2-3
4 – 10</td><td>>3
>10</td></tr>
<tr><td>Albúmina (g/dL)</td><td>>3.5</td><td>2.8 – 3.5</td><td><2.8</td></tr>
<tr><td>Tiempo de protrombina
- Segundos por encima del control
- INR</td><td><4

<1.7</td><td>4 – 6

1.7 – 2.3</td><td>>6

>2.3</td></tr>
<tr><td>Encefalopatía (grado)</td><td>Ninguno</td><td>1 – 2</td><td>3 – 4</td></tr>
</table>
Adaptado y traducido: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Versión 1.2024 (internet). Hepatocellular Carcinoma [citado 17.04.2024]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hcc.pdf</td><td>BPC</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>N°</th><th>Enunciado</th><th>Tipo</th></tr>
<tr><td></td><td>
Clase A = 5 – 6 puntos, riesgo operativo bueno.
Clase B = 7 – 9 puntos, riesgo operativo moderado.
Clase C = 10 – 15 puntos, riesgo operativo deficiente.

b. Estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (2)
<table>
<tr><th>Estado de rendimiento</th><th>Definición</th></tr>
<tr><td>0</td><td>Completamente activo; sin restricciones de rendimiento.</td></tr>
<tr><td>1</td><td>Actividad física intensa restringida; totalmente ambulatorio y capaz de realizar trabajos livianos.</td></tr>
<tr><td>2</td><td>Capaz de cuidar de sí mismo, pero incapaz de realizar ninguna actividad laboral. Esta despierto más del 50% de las horas de vigilia.</td></tr>
<tr><td>3</td><td>Capaz solo de un autocuidado limitado; confinado a cama o silla >50% de las horas de vigilia.</td></tr>
<tr><td>4</td><td>Completamente discapacitado, no puede realizar ningún cuidado personal, totalmente confinado a cama o silla.</td></tr>
</table>
Adaptado y traducido: Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicidad y criterios de respuesta del Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982; 5:649.
</td><td></td></tr>
<tr><td>1.2</td><td>En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A), sugerimos brindar como primera opción de tratamiento el trasplante hepático. En caso de no ser factible, considere la resección quirúrgica.</td><td>Fuerza de la recomendación:
Condicional a favor de la intervención y del comparador

Certeza de la evidencia:
Muy baja
⊕◯◯◯</td></tr>
<tr><td>1.3</td><td>Los pacientes con CHC que cumplan con alguno de los criterios de la United Network for Organ Sharing (UNOS) serán candidatos a recibir trasplante hepático (donación cadavérica o viva). Estos criterios son:
- Nivel de alfafetoproteína (AFP) ≤ 1000 ng/mL.
- Lesión única ≥ 2cm y ≤ 5cm.
- 2 o 3 lesiones ≥ 1cm y ≤ 3cm.</td><td>BPC</td></tr>
<tr><td>1.4</td><td>Considere como elegibles para trasplante hepático también a los pacientes con CHC en etapa temprana que presenten hipertensión portal clínicamente significativa y/o cirrosis descompensada.</td><td>BPC</td></tr>
<tr><td>1.5</td><td>Los pacientes con CHC considerados para resección quirúrgica deberán cumplir con todos los siguientes criterios:
- Función hepática adecuada (generalmente Child-Pugh Clase A sin hipertensión portal, aunque un estudio observacional reportó la viabilidad de realizar resecciones limitadas en pacientes con hipertensión portal leve),
- Masa solitaria sin invasión vascular importante,
- Remanente hepático futuro adecuado (al menos 20% sin cirrosis y al menos 30%–40% con cirrosis Child-Pugh Clase A, entrada/salida vascular y biliar adecuada).</td><td>BPC</td></tr>
<tr><td colspan="3">Pregunta 2. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A), ¿se debería brindar trasplante hepático o ablación por radiofrecuencia (RFA)?</td></tr>
</table>

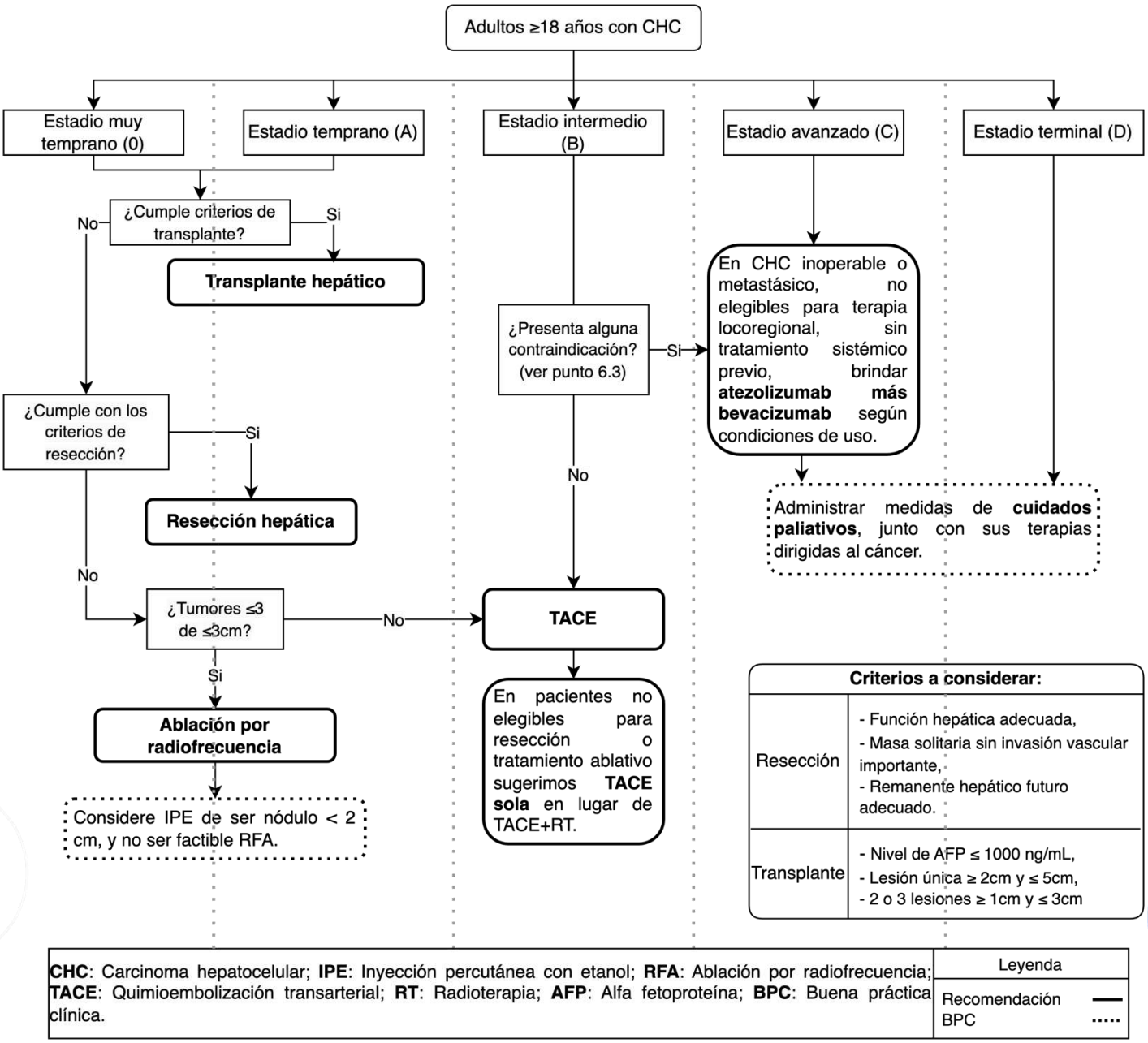
N°	Enunciado	Tipo
2.1	En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BLCL 0-A), sugerimos brindar como primera opción el trasplante hepático. En caso de no ser factible, considere la RFA.	**Fuerza de la recomendación:** Condicional a favor de la intervención y del comparador **Certeza de la evidencia:** Baja ⊕⊕◯◯
2.2	Considere la RFA como un tratamiento eficaz en aquellos pacientes con CHC en estadios tempranos (lesión < 3cm): - Que no cumplen con los criterios para la resección quirúrgica, o - Como tratamiento durante el tiempo de espera del trasplante hepático.	BPC
Pregunta 3. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A), ¿se debería brindar RFA o resección quirúrgica?		
3.1	En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BLCL 0-A), sugerimos brindar la resección quirúrgica, según criterios de elegibilidad, en lugar de RFA.	**Fuerza de la recomendación:** Condicional **Certeza de la evidencia:** Muy baja ⊕◯◯◯
3.2	Considere brindar RFA como tratamiento en aquellos pacientes con CHC en estadios tempranos (lesión < 3cm) que no sean elegibles para resección quirúrgica o que la rechacen.	BPC
Pregunta 4. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A) no resecables, ¿se debería brindar quimioembolización transarterial (TACE) o RFA?		
4.1	En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BLCL 0-A) no resecables, sugerimos realizar RFA en lugar de TACE.	**Fuerza de la recomendación:** Condicional **Certeza de la evidencia:** Muy baja ⊕◯◯◯
4.2	En pacientes adultos con diagnóstico de CHC BCLC 0-A no resecables y que tengan contraindicado RFA debido a la localización de los tumores (región subcapsular, la cúpula o zonas adyacentes a las asas intestinales, o a la vía biliar) o por otras contraindicaciones no relacionadas al tumor, podría brindarse TACE como alternativa.	BPC
Pregunta 5. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A), ¿se debería brindar inyección percutánea con etanol (IPE) o RFA?		
5.1	En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BLCL 0-A), sugerimos brindar RFA en lugar de IPE.	**Fuerza de la recomendación:** Condicional

N°	Enunciado	Tipo
		Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕◯◯◯
5.2	En pacientes con CHC estadio muy temprano podría considerarse como una opción de tratamiento el IPE, cuando: - Se presente un nódulo < 2 cm, y - No sea factible brindar RFA.	BPC
Pregunta 6. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio temprano o intermedio (BCLC A-B), ¿se debería brindar resección quirúrgica o TACE?		
6.1	En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio temprano (BLCL A), sugerimos brindar resección quirúrgica en lugar de TACE.	**Fuerza de la recomendación:** Condicional **Certeza de la evidencia:** Baja ⊕⊕◯◯
6.2	En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio intermedio (BLCL B), sugerimos brindar TACE en lugar de resección quirúrgica.	**Fuerza de la recomendación:** Condicional **Certeza de la evidencia:** Baja ⊕⊕◯◯
6.3	En pacientes con CHC estadio intermedio considere no brindar TACE, en los siguientes casos: - Enfermedad hepática descompensada, - Disfunción renal avanzada, - Tumor multinodular bilobular.	BPC
Pregunta 7. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio intermedio (BCLC B) no elegible para resección o tratamiento ablativo, ¿se debería brindar TACE más radioterapia (RT) o TACE sola?		
7.1	En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio intermedio (BCLC B) no elegible para resección o tratamiento ablativo, sugerimos brindar TACE sola en lugar de TACE más RT.	**Fuerza de la recomendación:** Condicional **Certeza de la evidencia:** Muy baja ⊕◯◯◯
Pregunta 8. En pacientes de 18 años a más con diagnóstico de CHC inoperable o metastásico, Child-Pugh Clase A, no tributario a tratamientos locoregionales, y sin tratamiento sistémico previo, ¿se debería brindar atezolizumab más bevacizumab o sorafenib?		
8.1	En pacientes de 18 años a más con diagnóstico de CHC inoperable o metastásico, Child-Pugh Clase A, no tributario a tratamientos locoregionales, y sin tratamiento sistémico previo; brindar atezolizumab más bevacizumab para el tratamiento de primera línea acorde a sus condiciones de uso.	Recomendación basada en Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología

N°	Enunciado	Tipo
		Sanitaria IETSI - EsSalud
8.2	Con respecto al uso de atezolizumab más bevacizumab, considere lo siguiente: - El tiempo máximo que el comité farmacoterapéutico puede aprobar el uso de los medicamentos en cada paciente es de 6 meses, - Presentar cada 3 meses después de iniciado el tratamiento, un reporte de seguimiento utilizando el anexo N°7 (Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, disponible en: https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2021/12/Directiva_003_2016_Fuera_de_Petitorio_Concordada310717.pdf).	BPC
8.3	Son criterios de suspensión del tratamiento con atezolizumab más bevacizumab, los siguientes: - Progresión de la enfermedad (según criterios iRECIST), - Toxicidad inaceptable, - Otros según información de etiqueta del producto farmacéutico.	BPC
8.4	Administrar medidas de cuidados paliativos a aquellos pacientes con CHC irresecable o metastásica o en estadio terminal (BCLC D), junto con las terapias dirigidas al cáncer. Los cuidados paliativos deben incluir el manejo del dolor, la radioterapia paliativa para la metástasis ósea dolorosa, la optimización de la nutrición y el apoyo psicológico.	BPC

BPC: buena práctica clínica.

III. Flujograma de manejo de pacientes con carcinoma hepatocelular



CHC: Carcinoma hepatocelular; **IPE**: Inyección percutánea con etanol; **RFA**: Ablación por radiofrecuencia; **TACE**: Quimioembolización transarterial; **RT**: Radioterapia; **AFP**: Alfa fetoproteína; **BPC**: Buena práctica clínica.

Leyenda
Recomendación —
BPC .....

IV. Generalidades

Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tipo más frecuente de cáncer primario de hígado, comúnmente, se desarrolla en personas que padecen enfermedades hepáticas crónicas, como cirrosis causada por hepatitis B o C, y la esteatosis hepática no alcohólica (1). Según GLOBOCAN 2022, indica que CHC ocupa el octavo lugar en términos de incidencia y cuarto lugar en términos de mortalidad, a nivel mundial (2). Asimismo en el 2022, el Perú reportó un 4.9% de incidencia y un 4.2% de mortalidad, ambos estandarizados por edad (mundial) por 100,000 respectivamente (2).

La vigilancia es la estrategia clave para la atención oportuna del cáncer, principalmente en los pacientes con factores de riesgo de CHC (3), como la cirrosis hepática que tiene una prevalencia del 85% al 95% en esta población, y recientemente también se consideró a los pacientes con fibrosis hepática avanzada (F3) (4, 5).

En ese sentido, el manejo oportuno de la enfermedad podría mejorar el pronóstico de los pacientes con CHC, lo cual ayudaría a reducir la mortalidad, y mejorar la calidad de vida de las pacientes en mención. Por ello, el Seguro Social de Salud (EsSalud) priorizó la realización de la presente guía de práctica clínica (GPC) para establecer lineamientos basados en evidencia para gestionar de la mejor manera los procesos y procedimientos asistenciales de la presente condición.

Esta GPC fue realizada por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de EsSalud.

Objetivo y población de la GPC

- **Objetivos de la GPC:**
  - Brindar recomendaciones para el manejo de pacientes con CHC y cirrosis hepática, con el fin de contribuir a reducir la mortalidad, mejorar la calidad de vida, y reducir las complicaciones de los pacientes con esta condición.

- **Población a la cual se aplicará la GPC:**
  - Pacientes de 18 años a más con CHC y cirrosis hepática.

Usuarios y ámbito de la GPC

- **Usuarios de la GPC:**
  - Esta GPC está dirigida al personal médico y no médico, que participa en la atención multidisciplinaria del paciente con CHC y cirrosis hepática.
  - Las recomendaciones serán aplicadas por médicos generales, oncólogos médicos, cirujanos generales, cirujanos oncólogos, radiólogos intervencionistas, gastroenterólogos, internistas, médicos residentes de las diversas especialidades, médicos gestores y personal técnico. Asimismo, podrá ser utilizada como referencia por estudiantes de profesiones relacionadas al ámbito de la salud y pacientes.

- **Ámbito asistencial:**
    - El ámbito asistencial incluye los servicios o unidades de atención donde se atiendan pacientes adultos con carcinoma hepatocelular y cirrosis hepática, en lo que corresponda a cada nivel de EsSalud.

V. Métodos

a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía

La Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, EsSalud, conformó el Grupo Elaborador de la GPC (GEG) convocando a metodólogos con experiencia en la metodología de elaboración de GPC y especialistas clínicos con experiencia en carcinoma hepatocelular.

El GEG se conformó con fecha de 13 de setiembre del 2024 y mediante Resolución de IETSI N° 00027–IETSI-ESSALUD-2024.

La lista y el rol de los miembros del GEG se detallan a continuación:

Nombre	Institución	Rol - profesión	Funciones
Díaz Ferrer, Javier Omar	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima	**Lider de la guía** Especialista Clínico – Gastroenterología	Formulación de preguntas clínicas y preguntas PICO de la GPC. Por cada pregunta PICO: revisión de la evidencia, evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las potenciales recomendaciones, formulación de recomendaciones finales, y revisión de los borradores de la GPC.
Yan Quiroz, Edgar Fermín	Hospital de Alta Complejidad "Virgen de la Puerta", EsSalud, La Libertad	Especialista Clínico – Cirugía oncológica	
Gonzales Gonzales, Carol Marianella	Hospital IV Victor Lazarte Echegaray, EsSalud, La Libertad	Especialista Clínico – Oncología médica	
Arroyo Basto, Carlos Alejandro	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima	Especialista Clínico – Cirugía general	
Bedregal Mendoza, Tayana	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima	Especialista Clínico – Cirugía pediátrica	
Yerén Paredes, Cecilia Marina	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud, Lima	Especialista Clínico – Cirugía general y en cirugía hepatopancreato-biliar y transplante	
Alfaro Ita, Sheyla Carolina	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud, Lima	Especialista Clínico – Radiología	
Velásquez Barbachán, José Antonio	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima	Especialista Clínico – Radiología intervencionista	
Delgado Flores, Carolina Jaqueline	IETSI, Lima, EsSalud	Metodóloga	Por cada pregunta PICO: búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza

Nombre	Institución	Rol - profesión	Funciones
Fernández Guzmán, Daniel Aarón	IETSI, Lima, EsSalud	Metodólogo	de la evidencia. Guía durante la realización de los marcos de la evidencia a la decisión. Redacción de las versiones finales de la GPC.
Caballero Luna, Joan	IETSI, Lima, EsSalud	Coordinador del Grupo Elaborador	Planificación del desarrollo de la GPC.
Huaroto Ramírez, Fabiola Mercedes	IETSI, Lima, EsSalud	Coordinador del Grupo Elaborador	

b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor

Todos los integrantes del GEG firmaron una declaración de conflictos de interés antes de iniciar las reuniones en las que se formularon las recomendaciones:

- Todos los integrantes del GEG afirmaron no tener conflictos de interés con respecto a las recomendaciones de la GPC. Asimismo, afirmaron no tener ningún tipo de relación financiera o laboral ni haber recibido financiación alguna por cualquier actividad (en el ámbito profesional, académico o científico) de alguna institución o empresa que pueda tener conflictos de interés con respecto a las recomendaciones de la GPC; en los últimos 48 meses previos a la elaboración de la GPC.

Asimismo, los integrantes del equipo elaborador cedieron los derechos de autor de la presente GPC a EsSalud.

c. Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG realizó discusiones periódicas para formular un listado de preguntas clínicas que aborden las decisiones más importantes que debe tomar el personal de salud con respecto al ámbito de la GPC.

Una vez elaborada la lista definitiva de preguntas clínicas, se formularon las preguntas en formato PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*) para cada pregunta clínica, teniendo en cuenta que cada pregunta clínica puede albergar una o más preguntas PICO, y que cada pregunta PICO tuvo una población e intervención (o exposición) definidas.

Finalmente, el GEG, en base a la revisión de la literatura y su experiencia, elaboró una lista de desenlaces (*outcomes*) por cada pregunta PICO, los cuales fueron calificados por el GEG usando un puntaje de 1 a 9, para poder categorizarlos en: desenlaces poco importantes (con puntaje promedio menor a 4), desenlaces importantes (con puntaje promedio mayor o igual a 4, pero menor a 7), y desenlaces críticos (con puntaje promedio de 7 o más). Los desenlaces para cada pregunta se presentan en la descripción de las preguntas PICO de cada pregunta clínica.

Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta GPC, se seleccionaron los desenlaces importantes y críticos.

d. Búsqueda de GPC previas

Se realizó una búsqueda sistemática de GPC previas que puedan adoptarse. Para ello, durante el 19 de abril del 2024 se revisaron las GPC que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- La GPC emitió recomendaciones,
- La población de la GPC fue pacientes con hepatocarcinoma,
- El ámbito de la GPC incluye tratamiento (quirúrgico y terapia locoregional),
- La GPC fue publicada entre **enero del 2019** y **abril del 2024**,
- La GPC basó sus recomendaciones en revisiones sistemáticas de la literatura,
- Presentó un puntaje mayor de 60% en el dominio 3 (rigor metodológico) del instrumento *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation-II* (AGREE-II) (http://www.agreetrust.org/agree-ii/) (6). El punto de corte fue el propuesto por el Documento Técnico: Metodología para la elaboración de guías de práctica clínica del Misterio de Salud del Perú (7).

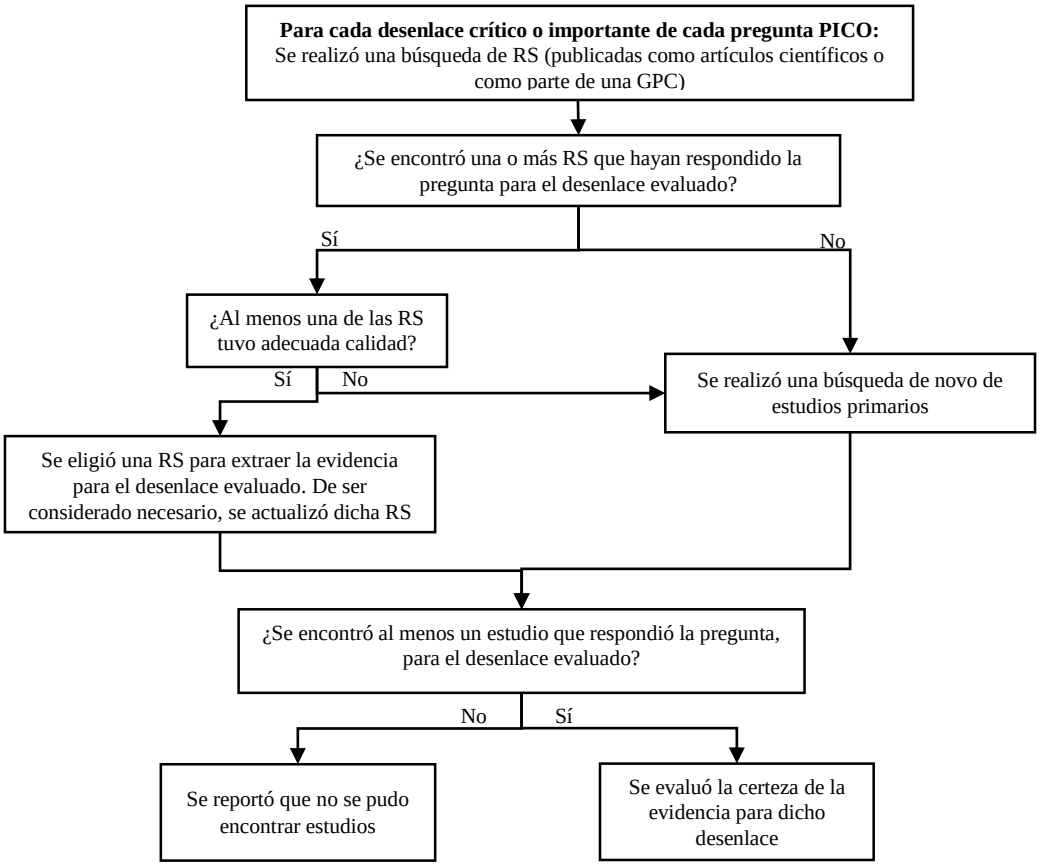
Los detalles de la búsqueda y selección de las GPC se detallan en el **Anexo N° 1**. No obstante, ninguna de las GPC obtuvieron un puntaje mayor a 60% en el dominio 3 del instrumento AGREE-II. Por ello, se decidió elaborar una GPC *de novo*, y tomar en cuenta las revisiones sistemáticas realizadas por las GPC incluidas en esta búsqueda cuando sea necesario.

e. Búsqueda y selección de la evidencia para cada pregunta PICO

Para cada pregunta PICO (en base a sus desenlaces críticos o importantes), se realizó la búsqueda y selección de la evidencia, siguiendo los siguientes pasos (que se detallarán posteriormente):

1. Se buscaron revisiones sistemáticas (RS) realizadas como parte de alguna GPC o publicadas como artículos científicos.
2. Cuando no se encontró ninguna RS de adecuada calidad que responda a nuestra PICO, se realizó una RS de novo.
3. Cuando se encontró RS que respondieron a nuestro PICO y calidad aceptable, se eligió una RS por cada uno de los desenlaces críticos e importantes priorizados.
4. Si la RS elegida realizó su búsqueda sistemática con una antigüedad mayor de 2 años, se evaluó la necesidad de actualizar la RS según el criterio del GEG.

Este proceso de selección de la evidencia se muestra en el siguiente flujograma:



A continuación, se detallan los procesos realizados para la búsqueda y selección de la evidencia:

i. Búsqueda de RS realizadas dentro de las GPC:

Se revisó si alguna de las GPC identificadas realizó una RS para cada una de las preguntas PICO planteadas por el GEG. Para ello, se tomaron en cuenta las RS realizadas por las GPC incluidas en el subtítulo ***II-d (búsqueda de GPC previas)***.

ii. Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos:

Para cada una de las preguntas PICO planteadas por el GEG, se realizó una búsqueda sistemática de RS que respondan la pregunta y que hayan sido publicadas como artículos científicos. Esta búsqueda fue realizada en las bases de datos PubMed. Posteriormente, se escogieron aquellas RS que hayan cumplido con los criterios de inclusión de cada pregunta PICO. Los términos de búsqueda y las listas de RS incluidas y excluidas para cada pregunta PICO se muestran en el **Anexo N° 2**.

iii. Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta:

Para cada pregunta PICO, se listaron las RS encontradas que hayan respondido dicha pregunta (ya sea RS realizadas por alguna GPC, o RS publicadas como artículos científicos).

Para cada desenlace crítico o importante, cuando no se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se realizó una búsqueda sistemática *de novo* de estudios

primarios en Pubmed. Los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados en estas búsquedas *de novo* se detallan en el **Anexo N° 2**.

Cuando para un desenlace se encontró al menos una RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se procedió a seleccionar una RS, que idealmente fue aquella que tuvo: la más alta calidad evaluada con la herramienta *A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews-II* (AMSTAR-II) (8), modificada por IETSI-EsSalud, la más reciente fecha en la que realizó su búsqueda bibliográfica, y el mayor número de estudios encontrados.

Una vez seleccionada una RS, el GEG decidió si era pertinente actualizar dicha RS, considerando para ello:

- El tiempo que ha transcurrido desde la búsqueda realizada por la RS y la velocidad de producción científica de estudios en el tema (2 años en aquellos temas en los que la producción científica es abundante, 5 años en aquellos temas en los que la producción científica es limitada)
- La actualidad de la pregunta (pues para algunas preguntas ya no se realizan estudios)
- La certeza de los resultados de la RS (optando por actualizar aquellas RS cuyos estimados globales tuvieran una baja o muy baja certeza de la evidencia)

Cuando se decidió que era pertinente actualizar alguna RS, se realizó una búsqueda sistemática de estudios primarios en Pubmed, desde la fecha en la que la RS realizó su búsqueda. Los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados de las actualizaciones realizadas para cada pregunta se detallan en el **Anexo N° 2**.

Una vez que se definió la evidencia a usar para el desenlace en cuestión, para la toma de decisiones, se realizó lo siguiente:

- Si la RS seleccionada realizó un MA, que a consideración del GEG haya sido correctamente realizado, se usó dicho MA.
- Si la RS seleccionada no realizó un MA o realizó un MA que a consideración del GEG no haya sido correctamente realizado, o si no se encontró una RS y se realizó una búsqueda de estudios primarios, se realizó un MA siempre que sea considerado útil y siempre que sea posible realizarlo con los datos recolectados. Para ello, se prefirió usar modelos aleatorios, debido a la heterogeneidad de los estudios.
- Si no se encontró ni se pudo realizar un MA, se consideró el o los estudios más representativos para la toma de decisiones. Cuando solo se contó con un estudio, se consideró dicho estudio para la toma de decisiones.

f. Evaluación del riesgo de sesgo y de la certeza de la evidencia.

i. Evaluación de riesgo de sesgo

Para cada uno de los estudios primarios seleccionados, el GEG determinó si era necesario realizar la evaluación de riesgo de sesgo. Esta evaluación fue por lo general realizada cuando la RS seleccionada no realizó la evaluación de los estudios que incluyó, o cuando la RS seleccionada realizó dicha evaluación pero ésta no fue de calidad o fue hecha para varios desenlaces y esperablemente el resultado de la evaluación cambiaría al enfocarnos en el desenlace que se estuviera evaluando (por ejemplo, el riesgo de

sesgo por no realizar el cegamiento de los evaluadores sería diferente para el desenlace "dolor" que para el desenlace "muerte").

Las evaluaciones realizadas para identificar el riesgo de sesgo de los estudios primarios se muestran en el **Anexo N° 3**.

Las herramientas usadas para evaluar el riesgo de sesgo fueron:

- Los ECA fueron evaluados usando la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane (9).
- Los estudios observacionales fueron evaluados usando la herramienta de Newcastle-Ottawa (10).
- Los estudios de diagnóstico fueron evaluados usando la herramienta QUADAS-2 (11).

ii. Evaluación de la certeza de la evidencia

Para evaluar la certeza de la evidencia, se siguió la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). La certeza de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales) (12). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja, y muy baja.

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia, se usaron tablas de *Summary of Findings* para cada pregunta PICO. Para aquellos desenlaces para los cuales no se contó con una tabla de perfil de evidencias GRADE previa (publicada en la RS o GPC seleccionada para dicha pregunta PICO), se elaboraron estas tablas. De lo contrario, se evaluó si se podían usar estas tablas o se debían elaborar nuevas tablas. Se elaboraron nuevas tablas cuando se sospechó que la tabla previa no correspondía a nuestro contexto o presentaba inconsistencias.

En cada pregunta PICO, luego de asignar el nivel de certeza de la evidencia para todos sus desenlaces de interés, se le asignó a la pregunta PICO el nivel de certeza más bajo alcanzado por alguno de estos desenlaces.

g. Formulación de las recomendaciones y buenas prácticas clínicas.

Para la formulación de las recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC), el GEG realizó reuniones periódicas, en las cuales los metodólogos presentaron la evidencia recolectada para cada una de las preguntas clínicas, en base a la cual los especialistas clínicos determinaron las recomendaciones. Cuando no se alcanzó consenso para alguna recomendación, se procedió a realizar una votación y llegar a una decisión por mayoría simple.

Se calcularon los efectos absolutos para cada desenlace (diferencias de riesgos para desenlaces dicotómicos, o diferencias de medias para desenlaces numéricos). Para el cálculo de las diferencias de riesgos, se consideró que la incidencia del desenlace en el grupo control fue la reportada por el cuerpo de la evidencia, salvo se mencione lo contrario para alguna pregunta.

La elaboración de las recomendaciones de la presente GPC estuvo en base a la metodología *Evidence to Decision* (EtD) (13, 14) que valora: beneficios, daños, certeza, valoración de los desenlaces, uso de recursos, equidad, aceptabilidad y factibilidad; para las intervenciones u opciones a ser evaluadas. Para la presente GPC, el GEG consideró que no era imperativo realizar

búsquedas sistemáticas de costos, de valoración de los *outcomes* por los pacientes, ni de factibilidad de implementación.

Teniendo todo esto en cuenta, se estableció la dirección (a favor o en contra) y la fuerza (fuerte o condicional) de cada recomendación (15).

Finalmente, se establecieron puntos de BPC (enunciados que el GEG emite estos puntos en base a su experiencia clínica), notas de implementación (NI) (enunciados que en opinión del GEG deberían ser tomados en cuenta por la institución para ser desarrollados en nuestro contexto) y se diseñaron los flujogramas que resumen las principales recomendaciones de la GPC.

Para las preguntas que, en opinión del GEG, no pudieron ser contestadas con la evidencia actual (debido a que la pregunta no podía responderse en base a evidencias, a que el contexto local para esta pregunta era tan particular que la evidencia disponible no sería útil, o a otros motivos), no se formularon recomendaciones sino puntos de BPC.

h. Validación de la Guía de Práctica Clínica.

Validación con especialistas clínicos

Se realizó una reunión con un grupo de especialistas clínicos en la condición a tratar, con quienes se revisó y discutió las recomendaciones, los puntos de BPC, y los flujogramas de la GPC. Seguidamente, se realizó la técnica Delphi para que los especialistas puedan evaluar qué tan adecuada fue cada una de las recomendaciones y puntos de BPC. Las observaciones y los puntajes obtenidos fueron tomados en cuenta para realizar cambios en la formulación o presentación de las recomendaciones y puntos de BPC. Los asistentes a esta reunión de validación con expertos se exponen a continuación:

Nombre	Especialidad	Institución
Santillán García Blasquez, Jorge Ernesto	Oncología Médica	Hospital EsSalud II Pasco
Escalante Flores, Aldo	Radiólogo Intervencionista	Hospital Daniel Alcides Carrión EsSalud Tacna
Mori Torres, Claudia Cecilia	Gastroenterología	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren
Muñiz Pacheco, Fisher	Radiología	Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco
Venturelli Romero, María Grazia	Gastroenterología	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen

Validación con tomadores de decisiones.

Se realizó una reunión con tomadores de decisiones de EsSalud, con quienes se revisó y discutió las recomendaciones, los puntos de BPC, y los flujogramas de la GPC; con especial énfasis en la su aceptabilidad y aplicabilidad para el contexto de EsSalud. Las observaciones brindadas fueron tomadas en cuenta para realizar cambios en la formulación o presentación de las recomendaciones y puntos de BPC.

Los asistentes a esta reunión de validación con tomadores de decisiones se exponen a continuación:

Nombre	Institución
Cabello Gómez, Jorge Elías	Gerencia Central de Prestaciones de Salud
Soto Barba, Marco Miguel	Gerencia Central de Seguros y Prestaciones Económicas

i. Revisión externa al GEG.

El GEG decidió que la revisión externa se llevaría a cabo convocando a los siguientes expertos:

- **Revisor clínico**
  - Valencia Mariñas, Hugo
    - Cirujano oncólogo.
    - Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza"- IREN NORTE.

- **Revisor metodológico**
  - Taype Rondán, Álvaro Renzo.
    - Médico epidemiólogo.
    - Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud e Investigación, Lima, Perú.

VI. Consideraciones generales

a. Clasificación de Child-Pugh de la gravedad de la cirrosis (16)

Parámetros	Puntos asignados		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina (mg/dL) - Para la cirrosis biliar primaria	<2 <4	2-3 4 – 10	>3 >10
Albúmina (g/dL)	>3.5	2.8 – 3.5	<2.8
Tiempo de protrombina - Segundos por encima del control - INR	<4 <1.7	4 – 6 1.7 – 2.3	>6 >2.3
Encefalopatía (grado)	Ninguno	1 – 2	3 – 4

***Adaptado y traducido**: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Versión 1.2024 (internet). Hepatocellular Carcinoma [citado 17.04.2024]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hcc.pdf*

Clase A = 5 – 6 puntos, riesgo operativo bueno.
Clase B = 7 – 9 puntos, riesgo operativo moderado.
Clase C = 10 – 15 puntos, riesgo operativo deficiente.

b. Estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (17)

Estado de rendimiento	Definición
0	Completamente activo; sin restricciones de rendimiento.
1	Actividad física intensa restringida; totalmente ambulatorio y capaz de realizar trabajos livianos.
2	Capaz de cuidar de sí mismo, pero incapaz de realizar ninguna actividad laboral. Esta despierto más del 50% de las horas de vigilia.
3	Capaz solo de un autocuidado limitado; confinado a cama o silla >50% de las horas de vigilia.
4	Completamente discapacitado, no puede realizar ningún cuidado personal, totalmente confinado a cama o silla.

***Adaptado y traducido**: Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicidad y criterios de respuesta del Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982; 5:649.*

VII. Desarrollo de las preguntas y recomendaciones

Pregunta 1. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC) estadios tempranos (BCLC 0-A), ¿se debería brindar resección quirúrgica o trasplante hepático?

Introducción

Para los estadios tempranos se estima que el trasplante hepático es la primera opción de tratamiento, dado que este ofrece la resección radical del tumor y se podría minimizar el riesgo de recurrencia del tumor (18). No obstante, la resección quirúrgica se presenta como una opción viable, ya que remueve el tejido canceroso manteniendo el volumen hepático funcional preservado (19), puede crear márgenes libres de tumores bajo visión directa, y permite resecar nódulos satélite no identificados en las imágenes preoperatorias (20).

Por ello, la presente pregunta clínica busca valorar los potenciales efectos del trasplante hepático comparado con la resección quirúrgica en pacientes con CHC en estadios tempranos (BCLC 0-A); considerando el uso de recursos limitado, la escasez de donadores, y el riesgo asociado de inmunosupresión del paciente. Así también, se busca uniformizar los criterios de elegibilidad de los pacientes sometidos a resección quirúrgica o trasplante hepático.

Pregunta PICO abordada en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó una pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
1	En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A)	Resección quirúrgica / Trasplante hepático	Críticos: • Sobrevida global • Mortalidad general • Mortalidad intra-hospitalaria • Complicaciones Importantes: • Calidad de vida Subrogados: • Sobrevida libre de enfermedad • Tasa de recurrencia

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), que hayan evaluado alguno de los desenlaces críticos o importantes priorizados por el GEG.

Se encontró ocho RS publicadas como artículo científico: Martinino 2024 (21), Drefs 2024 (22), Schoenberg 2017 (23), Menahem 2017 (24), Zheng 2014 (25), Proneth 2014 (26), Dhir 2012 (27), y Rahman 2012 (28). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
Martinino 2024 (umbrella review)	8/14	Junio 2023	• Sobrevida global – 5 años (3 MA)
Drefs 2024	7/14	Marzo 2023	**Después del 2005** • Sobrevida global – 5 años (8 EO) • Sobrevida libre de enfermedad – 5 años (8 EO) **Todos los estudios incluidos** • Sobrevida global – 5 años (57 EO) • Sobrevida libre de enfermedad – 5 años (42 EO)
Schoenberg 2017	6/14	Diciembre 2016	• Sobrevida global – 5 años (8 EO) • Complicaciones (2 EO) • Mortalidad intra-hospitalaria (5 EO)
Menahem 2017	6/14	Junio 2015	• Sobrevida global – 10 años (4 EO) • Sobrevida libre de enfermedad – 10 años (1 EO) • Tasa de recurrencia (11 EO)
Zheng 2014	4/14	Febrero 2013	**Criterios de Milán + cirrosis child A** • Sobrevida global – 5 años (4 EO) • Sobrevida libre de enfermedad – 5 años (3 EO) • Tasa de recurrencia (4 EO) **Criterios de Milán** • Sobrevida global – 5 años (16 EO) • Sobrevida libre de enfermedad – 5 años (9 EO) • Tasa de recurrencia (10 EO) **Criterios de Milán (LT) + cirrosis compensada o no Child C (LR)** • Sobrevida global – 5 años (7 EO) • Sobrevida libre de enfermedad – 5 años (5 EO) • Tasa de recurrencia (4 EO)
Proneth 2014	7/14	1990 a 2013	• Sobrevida global – 5 años (7 EO)
Dhir 2012	5/14	Marzo 2011	**Criterios de Milán** • Sobrevida global – 5 años (10 EO) **Cirrótico bien compensado** • Sobrevida global – 5 años (6 EO)
Rahman 2012	5/14	Abril 2012	• Sobrevida global – 10 años (3 EO) • Sobrevida libre de enfermedad – 10 años (2 EO)

*El puntaje del AMSTAR-2 se detalla en el **Anexo N° 3**.

Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mortalidad global
  - Para este desenlace se contó con ocho RS: Martinino 2024 (21), Drefs 2024 (22), Schoenberg 2017 (23), Menahem 2017 (24), Zheng 2014 (25), Proneth 2014 (26), Dhir 2012 (27), y Rahman 2012 (28).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de Drefs 2024 (22), debido a que fue la única RS que evaluó este desenlace considerando los cambios en el tiempo de las estrategias quirúrgicas para ambos brazos (antes y después del 2005), tuvo mayor puntuación en la herramienta AMSTAR-2 (7/14), y que realizó su búsqueda hasta marzo 2023.
  - Para este desenlace, la RS de Drefs 2024 (22) describió los resultados de 8 EO (n=1228). Estos tuvieron las siguientes características:
    - **La población** fueron pacientes con hepatocarcinoma con 57 años de edad promedio, procedentes de China (3 EO), Japón, Taiwán, Alemania (2 EO), e Israel. Entre los criterios de inclusión por estudio observacional (EO) se detalla lo siguiente: cumplieron los criterios de Milan al 100% (29-32) o cumplieron >60% (33), incluyeron a pacientes con hipertensión portal y único nódulo <2cm (34), o único nódulo <5cm (35), clasificado como estadio BCLC 0-A >80% de su población (36).
    - **El escenario clínico** fue hospitalario, se internaron a los pacientes para las respectivas intervenciones quirúrgicas.
    - **La intervención** fue la resección quirúrgica, la cual consistió una hepatectomia parcial del hígado.
    - **El comparador** fue el trasplante hepático, mediante donante vivo o fallecido.
    - **El desenlace** del estudio fue sobrevida global, sin embargo, este presenta en su meta-análisis los resultados para los “no eventos”. De modo que, para efectos de interpretación nos referiremos al desenlace como mortalidad global, número de personas que fallece desde la aleatorización hasta la ocurrencia del evento, durante 5 años de tiempo de seguimiento.
  - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Drefs 2024 (22), debido a que, su búsqueda fue reciente (marzo 2023).

- Mortalidad intra-hospitalaria
  - Para este desenlace se contó con una RS: Schoenberg 2017 (23).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de Schoenberg 2017 (23), debido a que fue el único estudio que reportó este desenlace.
  - Para este desenlace, la RS de Schoenberg 2017 (23) realizó un MA de 5 EO (n=756). Estos tuvieron las siguientes características:
    - **La población** fueron pacientes con hepatocarcinoma entre 56 a 57 años de edad promedio, procedentes de los Estados Unidos (2 EO), China, Alemania, y Corea del Sur. Entre los criterios de inclusión de la RS estuvo que los participantes cumplieran con los criterios de Milan, que no presente cirrosis subyacente o con cirrosis subyacente Child-Pugh A-B.
    - **El escenario clínico** fue hospitalario, se internaron a los pacientes para las respectivas intervenciones quirúrgicas.
    - **La intervención** fue la resección quirúrgica, la cual consistió una hepatectomia parcial del hígado.

- **El comparador** fue el trasplante hepático, mediante donante vivo o fallecido.
- **El desenlace** se definió como mortalidad intra-hospitalaria, número de personas que fallece de manera temprana postoperatoria.

- El GEG consideró no necesario actualizar la RS Schoenberg 2017 (23), debido a que, es poco probable que se hayan publicado nuevos EO con resultados relevantes.

- Complicaciones
  - Para este desenlace se contó con una RS: Schoenberg 2017 (23).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de Schoenberg 2017 (23), debido a que fue el único estudio que reportó este desenlace.
  - Para este desenlace, la RS de Schoenberg 2017 (23) realizó un MA de 2 EO (n=184). Estos tuvieron las siguientes características:
    - **La población** fueron pacientes con hepatocarcinoma entre 47 a 53 años de edad promedio, procedentes de China, y Corea del Sur. Entre los criterios de inclusión de la RS estuvo que los participantes cumplieran con los criterios de Milan, que no presente cirrosis subyacente o con cirrosis subyacente Child-Pugh A-B.
    - **El escenario clínico** fue hospitalario, se internaron a los pacientes para las respectivas intervenciones quirúrgicas.
    - **La intervención** fue la resección quirúrgica, la cual consistió una hepatectomia parcial del hígado.
    - **El comparador** fue el trasplante hepático, mediante donante vivo o fallecido.
    - **El desenlace** se definió como complicaciones totales, puesto que los estudios no distinguieron entre complicaciones leves o graves.
  - El GEG consideró no necesario actualizar la RS Schoenberg 2017 (23), debido a que, es poco probable que se hayan publicado nuevos EO con resultados relevantes.

- Calidad de vida
  - No se encontró evidencia para este desenlace.

- Tasa de recurrencia
  - Para este desenlace se contó con cuatro RS: Drefs 2024 (22), Menahem 2017 (24), Zheng 2014 (25), y Rahman 2012 (28).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de Drefs 2024 (22), debido a que fue la única RS que evaluó este desenlace considerando los cambios en el tiempo de las estrategias quirúrgicas para ambos brazos (antes y después del 2005), tuvo mayor puntuación en la herramienta AMSTAR-2 (7/14), y que realizó su búsqueda hasta marzo 2023.
  - Para este desenlace, la RS de Drefs 2024 (22) describió los resultados de 8 EO (n=1228). Estos tuvieron las siguientes características:
    - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en desenlace previo de mortalidad global.
    - **El desenlace** del estudio fue sobrevida libre de enfermedad, sin embargo, este presenta en su meta-análisis los resultados para los "no eventos". De modo que, para efectos de interpretación nos referiremos al desenlace como tasa de recurrencia de la enfermedad, al número de

personas que fueron tratadas por cáncer en los que puede volver después del tratamiento, durante 5 años de tiempo de seguimiento.

- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Drefs 2024 (22), debido a que, su búsqueda fue reciente (marzo 2023).

Tabla de Resumen de la Evidencia (*Summary of Findings*, SoF):

Población: En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A)
Intervención: Resección quirúrgica (RQ)
Comparador: Trasplante hepático (TH)
Autor: Carolina Delgado Flores
Bibliografía por desenlace:

- **Mortalidad global:** RS de Drefs 2024 (22).
- ***Mortalidad intra-hospitalaria:*** RS de Schoenberg 2017 (23).
- **Complicaciones:** RS de Schoenberg 2017 (23).
- **Calidad de vida:** Ningún estudio reportó este desenlace**.**
- **Tasa de recurrencia de enfermedad:** RS de Drefs 2024 (22).

Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)	**Importancia**	**Número y Tipo de estudio**	**Intervención: RQ**	**Comparación: TH**	**Efecto relativo (IC 95%)**	**Diferencia (IC 95%)**	**Certeza**	**Interpretación***
Mortalidad global – después del 2005 (5 años)	CRÍTICO	8 EO (n=1228)	480/742 (84.8%)	358/486 (73.7%)	**OR: 2.00** (1.19 a 3.37)	**112 más por 1000** (de 32 más a 167 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,b]	Por cada 1000 personas a las que brindemos resección quirúrgica en lugar de trasplante hepático, **podríamos aumentar 112 casos de mortalidad global** (+32 a +167), aunque la evidencia es incierta.
Mortalidad intra-hospitalaria	CRÍTICO	5 EO (n=756)	15/483 (3.3%)	9/273 (3.3%)	**OR: 0.99** (0.29 a 3.43)	**0 menos por 1000** (de 23 menos a 72 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,c]	Al brindar resección quirúrgica en lugar de trasplante hepático, podría ser que **no modifiquemos la mortalidad intra-hospitalaria**, aunque la evidencia es incierta.
Complicacio-nes	CRÍTICO	2 EO (n=184)	10/133 (8.9%)	6/51 (11.8%)	**OR: 0.73** (0.07 a 7.18)	**29 menos por 1000** (de 108 menos a 371 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,c]	Al brindar resección quirúrgica en lugar de trasplante hepático, podría ser que **no modifiquemos las complicaciones**, aunque la evidencia es incierta.
Calidad de vida	IMPORTAN-TE	Ningún estudio reportó este desenlace.						
Tasa de recurrencia de enfermedad –	SUBROGADO	8 EO (n=1228)	305/742 (91.8%)	337/486 (69.3%)	**OR: 4.94** (2.82 a 8.64)	**224 más por 1000** (de 171 más a 258 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,b]	Por cada 1000 personas a las que brindemos resección

Población: En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A)
Intervención: Resección quirúrgica (RQ)
Comparador: Trasplante hepático (TH)
Autor: Carolina Delgado Flores
Bibliografía por desenlace:

- **Mortalidad global:** RS de Drefs 2024 (22).
- ***Mortalidad intra-hospitalaria:*** RS de Schoenberg 2017 (23).
- **Complicaciones:** RS de Schoenberg 2017 (23).
- **Calidad de vida:** Ningún estudio reportó este desenlace**.**
- **Tasa de recurrencia de enfermedad:** RS de Drefs 2024 (22).

Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)	**Importancia**	**Número y Tipo de estudio**	**Intervención: RQ**	**Comparación: TH**	**Efecto relativo (IC 95%)**	**Diferencia (IC 95%)**	**Certeza**	**Interpretación***
después del 2005 (5 años)								quirúrgica en lugar de trasplante hepático, **podríamos aumentar 224 casos de recurrencia de enfermedad** (+171 a +258), aunque la evidencia es incierta.

IC: Intervalo de confianza; **RS**: Revisión sistemática; **EO**: Estudios observacionales; **NR**: No reporta; **OR**: Razón de odds.
*Se usan términos estandarizados de acuerdo a la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser aunque la evidencia es incierta.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

a. Se disminuyó un nivel por riesgo de sesgo: no se especificaronn si los efectos relativos fueron ajustados por potenciales confusores.
b. Se disminuyó un nivel por inconsistencia: I^2 entre 40 y 80%.
c. Se disminuyó dos niveles por imprecisión: debido a que el número de eventos fue < 50.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision*, EtD):

Presentación:

Pregunta 1. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A), ¿se debería brindar resección quirúrgica o trasplante hepático?	
Población:	Adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A)
Intervención:	Resección quirúrgica
Comparador:	Trasplante hepático
Desenlaces:	• Mortalidad global • Mortalidad intra-hospitalaria • Complicaciones • Calidad de vida • Tasa de recurrencia
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
● **Trivial** ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	**Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)** / **Número y Tipo de estudios** / **Efecto relativo / Diferencia (IC 95%)** / **Certeza** Mortalidad intra-hospitalaria / 5 EO (n=756) / **0 menos por 1000** (de 23 menos a 72 más) / ⊕◯◯◯ MUY BAJA [b] Complicaciones / 2 EO (n=184) / **29 menos por 1000** (de 108 menos a 371 más) / ⊕◯◯◯ MUY BAJA [b] Calidad de vida / Ningún estudio reportó este desenlace. En resumen, en *pacientes adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A),* por cada **1000** personas a las que se le brinde resección quirúrgica en lugar de trasplante hepático: • Podría ser que, no modifiquemos la mortalidad intra-hospitalaria y complicaciones, aunque la evidencia es incierta. • Ningún estudio reportó el desenlace de calidad de vida.	El GEG consideró que el beneficio fue trivial (puesto que, aunque el efecto puntual sobre las complicaciones tuvieron una pequeña tendencia hacia el beneficio, su intervalo de confianza indicó la no modificación del efecto).

Daños:
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Trivial ○ Pequeño ● **Moderado** ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	**Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)** / **Número y Tipo de estudios** / **Efecto relativo / Diferencia (IC 95%)** / **Certeza** Mortalidad global / 8 EO (n=1228) / **112 más por 1000** (de 32 más a 167 más) / ⊕◯◯◯ MUY BAJA[a] Tasa de recurrencia de enfermedad / 8 EO (n=1228) / **224 más por 1000** (de 171 más a 258 más) / ⊕◯◯◯ MUY BAJA [a]	El GEG consideró que los daños fueron moderados (puesto que los efectos sobre la mortalidad global y tasa de recurrencia de enfermedad, fueron importantes para los pacientes).

	En resumen, en *pacientes adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A),* por cada **1000** personas a las que se le brinde resección quirúrgica en lugar de trasplante hepático: • Podría ser que, aumentemos 112 casos de mortalidad global (+32 a +167), y aumentemos 224 casos de recurrencia de enfermedad (+171 a +258), aunque la evidencia es incierta.	

Certeza de la evidencia:
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
● **Muy baja** ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios	**Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)** / **Importancia** / **Certeza** Mortalidad global — CRÍTICO — ⊕◯◯◯ MUY BAJA Mortalidad intra-hospitalaria — CRÍTICO — ⊕◯◯◯ MUY BAJA Complicaciones — IMPORTANTE — ⊕◯◯◯ MUY BAJA Tasa de recurrencia de enfermedad — SUBROGADO — ⊕◯◯◯ MUY BAJA Entre los desenlaces críticos (mortalidad global, mortalidad intra-intrahospitalaria), se consideró la menor certeza de evidencia (muy baja).	

Desenlaces importantes para los pacientes:
¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí**	A pesar de que, no se contó con la evidencia para calidad de vida, el GEG consideró que los desenlaces más importantes para la población de interés fueron evaluados.	

Balance de los efectos:
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador?
(Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Favorece al comparador ● **Probablemente favorece al comparador** ○ No favorece a la intervención ni al comparador ○ Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce		Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance probablemente favorece al comparador.

Uso de recursos:
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Costos elevados ○ Costos moderados ○ Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños ○ Ahorros moderados ● **Ahorros extensos** ○ Varía	**Intervención: Resección quirúrgica** / **Comparador: Transplante hepático** **Costo unitario por procedimiento** (Los costos totales de los servicios de atención médica incluyeron visitas ambulatorias, visitas al — USD 119,032 S/ 440,418.4 — USD 211,286 S/ 781,758.2	

○ Se desconoce	departamento de emergencias, hospitalizaciones agudas de pacientes hospitalizados, cirugía el mismo día, medicamentos recetados, visitas de atención domiciliaria, atención continua y atención a largo plazo.)			
	Diferencia	• Por persona tratada, resección quirúrgica cuesta **S/341,339.8** menos que el transplante hepático. • Por ello el GEG consideró que la intervención incurriría en **ahorros extensos** frente al comparador.		
	Fuente: Thein HH, Isaranuwatchai W, Qiao Y, Wong K, Sapisochin G, Chan KKW, Yoshida EM, Earle CC. Cost-effectiveness analysis of potentially curative and combination treatments for hepatocellular carcinoma with person-level data in a Canadian setting. Cancer Med. 2017 Sep;6(9):2017-2033. doi: 10.1002/cam4.1119. Epub 2017 Aug 8. PMID: 28791798; PMCID: PMC5603843. **Tipo de cambio**: 1 USD es igual a S/ 3.70			

Equidad:

Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?

Definiciones

- *Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc).*
- *Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc).*

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Reducido ○ Probablemente reducido ○ Probablemente no tenga impacto ● **Probablemente incremente la equidad** ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce		El GEG consideró que siendo la resección quirúrgica más factible a comparación del trasplante hepático, dada la escasez de donadores; probablemente se incremente la equidad favoreciendo a las poblaciones vulnerables.

Aceptabilidad:

¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ Se desconoce		***Personal de salud:*** El GEG consideró que los profesionales de la salud aceptarían brindar la intervención en los pacientes adultos con hepatocarcinoma, después de la explicación al paciente de los efectos las dos opciones de tratamiento quirúrgico. ***Pacientes:*** El GEG consideró que los pacientes aceptarían la intervención, dependiendo del tiempo de espera para el trasplante hepático, entre otras preferencias de los mismos.

Factibilidad:

¿La intervención es factible de implementar?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no		El GEG consideró que el realizar la resección quirúrgica es factible,

○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ Se desconoce		dado que, los establecimientos de salud de tercer nivel de EsSalud en su mayoría cuentan con los equipos necesarios, así como; con los productos farmacéuticos, dispositivos médicos, y personal capacitado necesario.

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIO	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑO	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIO / DAÑO	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Incrementa la inequidad	Probablemente incrementa la inequidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación **fuerte a favor** del control	Recomendación **condicional a favor** del control	Recomendación **condicional a favor** de la intervención o del control	Recomendación **condicional a favor** de la intervención	Recomendación **fuerte a favor** de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
Dirección: Los beneficios del realizar resección quirúrgica en lugar de trasplante hepático se consideraron triviales (puesto que, aunque el efecto puntual sobre las complicaciones tuvieron una pequeña tendencia hacia el beneficio, su intervalo de confianza indicó la no modificación del efecto) y los daños se consideraron moderados (puesto que, los efectos sobre la mortalidad global, y tasa de recurrencia de enfermedad, fueron importantes para los pacientes). El balance de los efectos favoreció al transplante hepático, no obstante, el panel reconoce la escasez de donantes de hígado en el Perú, con lo cual se reduce su factibilidad y equidad. En ese sentido, el panel consideró importante ampliar las opciones de tratamiento en estos pacientes, y siendo la resección quirúrgica una opción de tratamiento que ha mostrado beneficios, que es bastante aceptada por los especialistas y pacientes, y que además representa ahorros extensos en el uso de los recursos (37), se decidió emitir una recomendación ***a favor de la intervención y del comparador***. **Fuerza:** La certeza de la evidencia fue muy baja. Por ello, esta recomendación fue ***condicional***.	En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A), sugerimos brindar como primera opción de tratamiento el trasplante hepático. En caso de no ser factible, considere la resección quirúrgica. **Recomendación condicional a favor de la intervención y del comparador** **Certeza de la evidencia: muy baja** ⊕◯◯◯

Puntos de BPC:

<table>
<tr><th>Justificación</th><th>BPC</th></tr>
<tr><td>El GEG consideró importante plantear el sistema de clasificación o de estadiaje para los pacientes diagnósticados con CHC, según “Barcelona Clinic Liver Cancer – BCLC” (38). Sistema de estadiaje utilizado por diversas instituciones y asociaciones en la actualidad como: AASLD 2023 (39), KLCA 2018 (40), BSG 2023 (41), Arabia Saudi 2020 (42), Brasil 2019 (43), China 2019 (44), México (45).</td><td>Considere en pacientes con CHC el siguiente sistema de clasificación de “Barcelona Clinic Liver Cancer - BCLC”:
<table>
<tr><th>Estadio</th><th>Definición</th></tr>
<tr><td>Estadio muy temprano (0)</td><td>Nódulo único ≤ 2cm
Child-Pugh A
ECOG 0</td></tr>
<tr><td>Estadio temprano (A)</td><td>Nódulo único o ≤ 3 nódulos de ≤ 3cm
Child-Pugh A-B
ECOG 0</td></tr>
<tr><td>Estadio intermedio (B)</td><td>Multinodular
Child-Pugh A-B
ECOG 0</td></tr>
<tr><td>Estadio avanzado (C)</td><td>Invasion portal, N1, M1
Child-Pugh A-B
ECOG 1-2</td></tr>
<tr><td>Estadio terminal (D)</td><td>Child-Pugh C*
ECOG 3-4</td></tr>
</table>
***Adaptado y traducido**: Llovet JM, Villanueva A, Marrero JA, et al. Trial Design and Endpoints in Hepatocellular Carcinoma: AASLD Consensus Conference. Hepatology 2021; 73 Suppl 1:158-191. https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.31327.*

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; **N1**: metástasis en ganglios linfáticos; **M1**: metástasis a distancia.</td></tr>
<tr><td>El GEG consideró importante precisar los criterios clínicos que los pacientes sometidos a trasplante hepático deberían de cumplir; con el fin de optimizar los recursos, y brindar la mejor opción terapéutica a los pacientes con CHC, esto siguiendo lo descrito en las GPC de NCCN 2024 (16), y AASLD 2023 (39).</td><td>Los pacientes con CHC que cumplan con alguno de los criterios de la United Network for Organ Sharing (UNOS) serán candidatos a recibir trasplante hepático (donación cadavérica o viva). Estos criterios son:
- Nivel de alfafetoproteína (AFP) ≤ 1000 ng/mL.
- Lesión única ≥ 2cm y ≤ 5cm.
- 2 o 3 lesiones ≥ 1cm y ≤ 3cm.</td></tr>
<tr><td>Adicionalmente, el GEG consideró necesario precisar para los pacientes con CHC en etapa temprana que no son elegibles para la resección quirúrgica; debido a que presentan hipertensión portal clínicamente significativa y/o cirrosis descompensada; que el trasplante hepático es una estrategia de tratamiento óptima, ya que proporciona una cura tanto para el CHC como para la enfermedad</td><td>Considere como elegibles para trasplante hepático también a los pacientes con CHC en etapa temprana que presenten hipertensión portal clínicamente significativa y/o cirrosis descompensada.</td></tr>
</table>

Justificación	BPC
hepática subyacente. Por ello, el GEG decide agregar esta BPC de acuerdo a lo descrito en la GPC de AASLD 2023 (39).	
El GEG consideró importante precisar los criterios clínicos que los pacientes sometidos a resección quirúrgica (hepatectomía parcial) deberían de cumplir; con el fin de optimizar los recursos, y brindar la mejor opción terapéutica a los pacientes con CHC, esto siguiendo lo descrito en las GPC de NCCN 2024 (16), y AASLD 2023 (39).	Los pacientes con CHC considerados para resección quirúrgica deberán cumplir con los siguientes criterios: - Función hepática adecuada (generalmente Child-Pugh Clase A sin hipertensión portal, aunque un estudio observacional reportó la viabilidad de resecciones limitadas en pacientes con hipertensión portal leve), - Masa solitaria sin invasión vascular importante, - Remanente hepático futuro adecuado (al menos 20% sin cirrosis y al menos 30%–40% con cirrosis Child-Pugh Clase A, entrada/salida vascular y biliar adecuada).

Pregunta 2. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A), ¿se debería brindar trasplante hepático o ablación por radiofrecuencia (RFA)?

Introducción

Para los estadios tempranos se estima que el trasplante hepático es la primera opción de tratamiento, dado que este ofrece la resección radical del tumor y se podría minimizar el riesgo de recurrencia del tumor (18). Por otro lado, la RFA es un procedimiento ablativo que mediante el uso de ondas de radio calienta y destruye células cancerígenas (18); y generalmente se brinda a pacientes con enfermedad hepática sola, que a su vez no cumplen con los criterios para resección quirúrgica en pacientes con CHC (46).

Por ello, la presente pregunta clínica busca valorar los potenciales efectos del trasplante hepático comparado con RFA en pacientes con CHC en estadios tempranos (BCLC 0-A), teniendo en cuenta que esta última intervención presentaría claras ventajas tales como: menor riesgo de problemas, menor costo, mayor preservación del tejido normal y una estadía hospitalaria más corta comparado con el trasplante hepático (47). Así también, se pretende esclarecer el contexto en el cual se podría brindar la RFA en esta población.

Pregunta PICO abordada en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó una pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
2	En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A)	RFA / Trasplante hepático	Críticos: • Sobrevida global • Sobrevida específica de enfermedad • Complicaciones Importantes: • Calidad de vida Subrogados: • Sobrevida libre de enfermedad

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), que hayan evaluado alguno de los desenlaces críticos o importantes priorizados por el GEG.

Sin embargo, no se encontraron RS publicadas como artículo científico que cumplan con los criterios de la pregunta clínica. Por lo que, se decidió realizar una búsqueda de ECA o EO. Se encontraron tres estudios observacionales: Ivanics 2022 (48), Zhuang 2021 (49), y Kutlu 2017 (50). A continuación, se detallan las características de los estudios incluidos:

EO	Desenlaces críticos o importantes evaluados por el EO
Ivanics (2022)	• Sobrevida global (intención a tratar) • Sobrevida libre de enfermedad

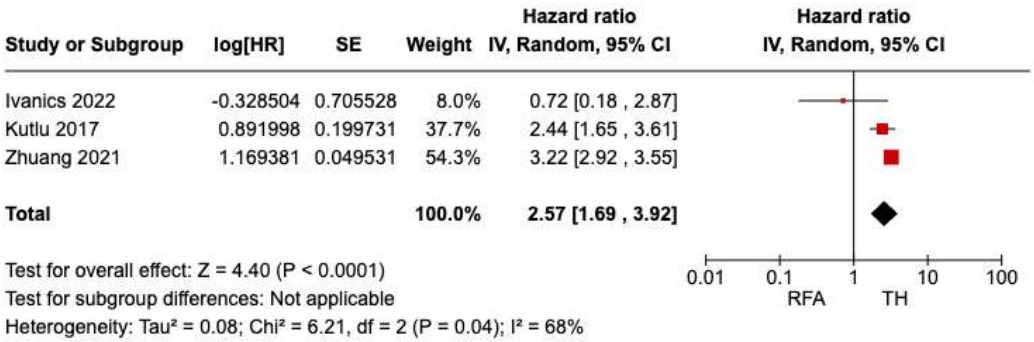
EO	Desenlaces críticos o importantes evaluados por el EO
Zhuang (2021)	• Sobrevida global
Kutlu (2017)	• Sobrevida global • Sobrevida específica de enfermedad

*El riesgo de sesgo de cada estudio se detalla en el **Anexo N° 3**.

Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Sobrevida global
  - Para este desenlace se contó con tres EO: Ivanics 2022 (48), Zhuang 2021 (49), y Kutlu 2017 (50).
  - Se decidió realizar un MA utilizando los tres EO encontrados, no obstante, esto no fue posible debido a que, entre los estudios las referencias fueron diferentes. Por ese motivo se presentan los resultados de manera narrativa.
  - Para este desenlace se describen los resultados de 3 EO (n=6144). Estos tuvieron las siguientes características:
    - **La población** fueron pacientes con CHC con un rango promedio de edad de 59 a 64 años. Entre los criterios de inclusión por estudio observacional (EO) se detalla lo siguiente: tamaño del tumor <2cm con Child-Pugh A (>95%) y B (48), ≤3 nódulos de tamaño <2.5cm (49), y tamaño del tumor de 2.1 a 3cm (50).
    - **El escenario clínico** fue hospitalario, se internaron a los pacientes para ambas intervenciones.
    - **La intervención** fue la ablación por radiofrecuencia, la cual consiste en un procedimiento ablativo que mediante el uso de ondas de radio calienta y destruye células cancerígenas.
    - **El comparador** fue el trasplante hepático, mediante donante vivo o fallecido.
    - **El desenlace** se definió como sobrevida global, la cual es el tiempo desde el diagnóstico inicial hasta la fecha de la muerte o de censura en el último seguimiento, durante un rango de seguimiento de 4.9 a 8.4 años.
  - El GEG consideró adecuados los estudios observacionales incluidos, debido a que su búsqueda fue reciente (junio 2024).
  - Se realizó un nuevo MA utilizando la data de los EO de Ivanics 2022 (48), Zhuang 2021 (49), y Kutlu 2017 (50); cuyos resultados presentamos a continuación:



- Sobrevida específica de enfermedad
  - Para este desenlace se contó con un EO: Kutlu 2017 (50).
  - Para este desenlace se describen los resultados de 1 EO (n=435). Estos tuvieron las siguientes características:
    - **La población** fueron pacientes con CHC con un rango de mediana de edad de 61.9 años, reportando un tamaño del tumor de 2.1 a 3cm (50).
    - **El escenario clínico** fue hospitalario, se internaron a los pacientes para ambas intervenciones.
    - **La intervención** fue la ablación por radiofrecuencia, la cual consiste en un procedimiento ablativo que mediante el uso de ondas de radio calienta y destruye células cancerígenas.
    - **El comparador** fue el trasplante hepático, mediante donante vivo o fallecido.
    - **El desenlace** se definió como sobrevida específica de enfermedad, al tiempo hasta la muerte atribuida a la CHC, durante un rango de seguimiento de 5 a 6.75 años.
  - El GEG consideró adecuados los estudios observacionales incluidos, debido a que su búsqueda fue reciente (junio 2024).

- Complicaciones
  - No se encontró evidencia para este desenlace.

- Calidad de vida
  - No se encontró evidencia para este desenlace.

- Sobrevida libre de enfermedad
  - Para este desenlace se contó con un EO: Ivanics 2022 (48).
  - Para este desenlace se describen los resultados de 1 EO (n=94). Estos tuvieron las siguientes características:
    - **La población** fueron pacientes con CHC con una mediana de 60 años, los participantes tuvieron un tamaño del tumor <2cm con Child-Pugh A (>95%) y B (48).
    - **El escenario clínico** fue hospitalario, se internaron a los pacientes para ambas intervenciones.
    - **La intervención** fue el trasplante hepático, mediante donante vivo o fallecido.
    - **El comparador** fue la ablación por radiofrecuencia, la cual consiste en un procedimiento ablativo que mediante el uso de ondas de radio calienta y destruye células cancerígenas.
    - **El desenlace** se definió como sobrevida libre de enfermedad, al tiempo que pasa después de terminar un tratamiento primario para un cáncer, durante el cual el paciente sobrevive sin signos ni síntomas del cáncer, durante un rango de seguimiento de 6.8 a 8.4 años.
  - El GEG consideró adecuados los estudios observacionales incluidos, debido a que su búsqueda fue reciente (junio 2024).

Tabla de Resumen de la Evidencia (*Summary of Findings*, SoF):

Población: En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A)
Intervención: Ablación por radiofrecuencia (RFA)
Comparador: Trasplante hepático (TH)
Autor: Carolina Delgado Flores
Bibliografía por desenlace:

- **Sobrevida global:** EO de Ivanics 2022 (48), Zhuang 2021 (49), y Kutlu 2017 (50).
- **Sobrevida específica de enfermedad:** EO de Kutlu 2017 (50).
- **Complicaciones:** Ningún estudio reportó este desenlace
- **Calidad de vida:** Ningún estudio reportó este desenlace**.**
- **Sobrevida libre de enfermedad:** EO de Ivanics 2022 (48).

Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)	**Importancia**	**Número y Tipo de estudio**	**Intervención: RFA**	**Comparación: TH**	**Efecto relativo (IC 95%)**	**Diferencia (IC 95%)**	**Certeza**	**Interpretación***
Sobrevida global (rango de seguimiento: 4.9 a 8.4 años)	CRÍTICO	3 EO (n=6144)	NR	NR	**aHR: 2.57** (1.69 a 3.92)	-	⊕⊕◯◯ BAJA	Por cada 1000 personas a las que brindemos ablación por radiofrecuencia en lugar de trasplante hepático, **podríamos empeorar la sobrevida global**.
Sobrevida específica de enfermedad (rango de seguimiento: 5.0 a 6.75 años)	CRÍTICO	1 EO (n=435)	NR	NR	**aHR: 3.55** (2.12 a 5.93)	-	⊕⊕◯◯ BAJA	Por cada 1000 personas a las que brindemos ablación por radiofrecuencia en lugar de trasplante hepático, **podríamos empeorar la sobrevida específica de enfermedad**.
Complicaciones	CRÍTICO	Ningún estudio reportó este desenlace.						
Calidad de vida	IMPORTANTE	Ningún estudio reportó este desenlace.						
Sobrevida libre de enfermedad (rango de seguimiento: 6.8 a 8.4 años)	SUBROGADO	1 EO (n=94)	NR	NR	**aHR: 6.67** (1.41 a 31.55)	-	⊕⊕◯◯ BAJA	Por cada 1000 personas a las que brindemos ablación por radiofrecuencia en lugar de trasplante hepático, **podríamos empeorar la sobrevida libre de enfermedad**.

EO: Estudios observacionales; **NR**: No reporta; **aHR**: Hazard ratio ajustado; **IC95%**: Intervalo de confianza al 95%.
*Se usan términos estandarizados de acuerdo a la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser aunque la evidencia es incierta.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision*, EtD):

Presentación:

Pregunta 2. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A), ¿se debería brindar trasplante hepático o RFA?	
Población:	Adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A)
Intervención:	RFA
Comparador:	Trasplante hepático
Desenlaces:	• Sobrevida global • Sobrevida específica de enfermedad • Complicaciones • Calidad de vida • Sobrevida libre de enfermedad
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
● **Trivial** ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	**Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)** / **Número y Tipo de estudios** / **Efecto relativo / Diferencia (IC 95%)** / **Certeza** Complicaciones — Ningún estudio reportó este desenlace. Calidad de vida — Ningún estudio reportó este desenlace. En resumen, en *pacientes adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A),* por cada **1000** personas a las que se le brinde ablación por radiofrecuencia en lugar de trasplante hepático: • Ningún estudio reportó el desenlace de complicaciones y calidad de vida.	El GEG consideró que el beneficio fue trivial (puesto que, a pesar de que los estudios incluidos no evaluaron los desenlaces de complicaciones y calidad de vida, el GEG manifiesta que, las complicaciones serían menores al brindar RFA en lugar del trasplante hepático, no obstante, al no contar con resultados para gradar el efecto, consideran valorar el beneficio como un efecto trivial).

Daños:
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ● **Grande** ○ Varía ○ Se desconoce	**Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)** / **Número y Tipo de estudios** / **Efecto relativo / Diferencia (IC 95%)** / **Certeza** Sobrevida global (rango de seguimiento: 4.9 a 8.4 años) — 3 EO (n=6144) — **aHR: 2.57** (1.69 a 3.92) — ⊕⊕◯◯ BAJA Sobrevida específica de enfermedad (rango de seguimiento: 5.0 a 6.75 años) — 1 EO (n=435) — **aHR: 3.55** (2.12 a 5.93) — ⊕⊕◯◯ BAJA	El GEG consideró que los daños fueron grandes (puesto que, los efectos sobre la sobrevida global, sobrevida específica de enfermedad, y sobrevida libre de enfermedad, fueron muy importantes para los pacientes).

	Sobrevida libre de enfermedad (rango de seguimiento: 6.8 a 8.4 años)	1 EO (n=94)	**aHR: 6.67** (1.41 a 31.55)	⊕⊕◯◯ BAJA	

En resumen, en *pacientes adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A),* por cada **1000** personas a las que se le brinde ablación por radiofrecuencia en lugar de trasplante hepático:

- Podría ser que, empeoremos la sobrevida global, sobrevida específica de enfermedad, y sobrevida libre de enfermedad.

Certeza de la evidencia:
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Muy baja ● **Baja** ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios		

Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)	**Importancia**	**Certeza**
Sobrevida global	CRÍTICO	⊕⊕◯◯ BAJA
Sobrevida específica de enfermedad	CRÍTICO	⊕⊕◯◯ BAJA
Sobrevida libre de enfermedad	SUBROGADO	⊕⊕◯◯ BAJA

Entre los desenlaces críticos (sobrevida global, sobrevida específica de enfermedad, y sobrevida libre de enfermedad), se consideró la menor certeza de evidencia (baja).

Desenlaces importantes para los pacientes:
¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ● **Probablemente sí** ○ Sí	El GEG consideró que probablemente si se evaluaron los desenlaces más importantes para la población de interés (sobrevida global, sobrevida específica de enfermedad, y sobrevida libre de enfermedad). Aunque, faltaron los desenlaces de complicaciones y calidad de vida.	

Balance de los efectos:
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador?
(Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Favorece al comparador ● **Probablemente favorece al comparador** ○ No favorece a la intervención ni al comparador ○ Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce		Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance probablemente favorece al comparador.

Uso de recursos:
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Costos elevados ○ Costos moderados ○ Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños ○ Ahorros moderados ● **Ahorros extensos**		

	Intervención: RFA	**Comparador: Trasplante hepático**
Costo unitario por procedimiento (Los costos totales de los servicios de atención médica incluyeron visitas ambulatorias, visitas al	USD 55,925 S/ 206,922.5	USD 211,286 S/ 781,758.2

○ Varía ○ Se desconoce	departamento de emergencias, hospitalizaciones agudas de pacientes hospitalizados, cirugía el mismo día, medicamentos recetados, visitas de atención domiciliaria, atención continua y atención a largo plazo.)			
	Diferencia	• Por persona tratada, RFA cuesta **S/574,835.7** menos que el transplante hepático. • Por ello el GEG consideró que la intervención incurriría en **ahorros extensos** frente al comparador.		
	Fuente: Thein HH, Isaranuwatchai W, Qiao Y, Wong K, Sapisochin G, Chan KKW, Yoshida EM, Earle CC. Cost-effectiveness analysis of potentially curative and combination treatments for hepatocellular carcinoma with person-level data in a Canadian setting. Cancer Med. 2017 Sep;6(9):2017-2033. doi: 10.1002/cam4.1119. Epub 2017 Aug 8. PMID: 28791798; PMCID: PMC5603843. **Tipo de cambio:** 1 USD es igual a S/ 3.70			

Equidad:

Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?

Definiciones

- *Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc).*
- *Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc).*

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Reducido ○ Probablemente reducido ○ Probablemente no tenga impacto ○ Probablemente incremente la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ● **Se desconoce**	**Fuente**: Rajbhandari R, Simon RE, Chung RT, Ananthakrishnan AN. Racial Disparities in Inhospital Outcomes for Hepatocellular Carcinoma in the United States. Mayo Clin Proc. 2016 Sep;91(9):1173-82. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.06.009. - **Población**: Pacientes hospitalizados entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2011. Entre estos, se identificó a aquellos que estaban relacionados con el procedimiento (asociados con trasplante de hígado, resección hepática, ablación por radiofrecuencia o quimioembolización transarterial). Se realizó una regresión multivariada para identificar la contribución de la raza a las intervenciones y resultados terapéuticos. - **Resultados**: Entre los pacientes admitidos por hospitalizaciones relacionadas con CHC, los negros tenían menos probabilidades de recibir trasplante de hígado, resección hepática y ablación que los blancos y tenían una mayor mortalidad hospitalaria.	El GEG consideró que la evidencia encontrada (51), no fue concluyente, dado que exploró las disparidades según la raza y no sobre las poblaciones vulnerables de nuestro contexto. Asimismo, reconocen que ambas intervenciones no se encuentran equipadas en todos los establecimientos de salud, puesto que para ello es necesario la inclusión de personal de salud debidamente capacitado, equipo médico especializado, entre otros. Por lo que, después de un amplio debate entre probablemente no tenga impacto o se desconoce, el GEG consideró pertinente emitir un juicio sobre la equidad de desconocida en nuestra realidad.

Aceptabilidad:

¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ● **Probablemente sí** ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce		***Personal de salud:*** El GEG consideró que los profesionales de la salud probablemente aceptarían brindar la intervención en los pacientes adultos con hepatocarcinoma, después de la explicación al paciente de los efectos las dos opciones de tratamiento. ***Pacientes:*** El GEG consideró que los pacientes probablemente

		aceptarían la intervención, dependiendo del tiempo de espera para el trasplante hepático, entre otras preferencias de los mismos.
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ● **Probablemente sí** ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce		El GEG consideró que el realizar la RFA probablemente si sea factible, aunque, para ello es necesario la inclusión de personal de salud debidamente capacitado (radiólogos intervencionistas), equipo médico especializado, entre otros; dentro de los establecimientos de salud de EsSalud.

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIO	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑO	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIO / DAÑO	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Incrementa la inequidad	Probablemente incrementa la inequidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación **fuerte a favor** del control	Recomendación **condicional a favor** del control	Recomendación **condicional a favor** de la intervención o del control	Recomendación **condicional a favor** de la intervención	Recomendación **fuerte a favor** de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
Dirección: Los beneficios del realizar RFA en lugar de transplante hepático se consideraron triviales (puesto que, a pesar de que los estudios incluidos no evaluaron los desenlaces de complicaciones y calidad de vida, el GEG manifiesta que, las complicaciones serían menores al brindar RFA en lugar del trasplante hepático, no obstante, al no contar con resultados para gradar el efecto, consideran valorar el beneficio como un efecto trivial) y los daños se consideraron grandes (puesto que, los efectos sobre la sobrevida global, sobrevida específica de enfermedad, y sobrevida libre de enfermedad, fueron muy importantes para los pacientes). El balance de los efectos favoreció al transplante hepático, no obstante, el panel reconoce la escasez de donantes de hígado en el Perú, con lo cual se reduce su factibilidad. En ese sentido, el panel consideró importante ampliar las opciones de tratamiento en estos pacientes, y siendo la RFA una opción de tratamiento que ha mostrado beneficios, según las características clínicas del paciente; que además es una opción de tratamiento probablemente aceptable por los especialistas y pacientes, y que además representa ahorros extensos (37); se emitió una recomendación ***a favor de la intervención y del comparador***. **Fuerza:** La certeza de la evidencia fue baja. Por ello, esta recomendación fue ***condicional***.	En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BLCL 0-A), sugerimos brindar como primera opción el trasplante hepático. En caso de no ser factible, considere la RFA. **Recomendación condicional a favor de la intervención y del comparador** **Certeza de la evidencia: baja** ⊕⊕◯◯

Puntos de BPC:

Justificación	BPC
El GEG consideró necesario precisar en que contexto también los pacientes con CHC en estadios tempranos podrían recibir la RFA en lugar del trasplante hepático; en concordancia a lo descrito en las GPC de NCCN 2024 (16), y AASLD 2023 (39).	Considere la RFA como un tratamiento eficaz en aquellos pacientes con CHC en estadios tempranos (lesión < 3cm): - Que no cumplen con los criterios para la resección quirúrgica, o - Como tratamiento durante el tiempo de espera del trasplante hepático.

Pregunta 3. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A), ¿se debería brindar RFA o resección quirúrgica?

Introducción

Para los estadios tempranos la resección quirúrgica se presenta como una opción viable, ya que remueve le tejido canceroso manteniendo a su vez el volumen hepático funcional preservado (19), puede crear márgenes libres de tumores bajo visión directa, y resectar nódulos satélite no identificados en las imágenes preoperatorias (20). Por otra parte, la RFA generalmente se brinda a pacientes con enfermedad hepática sola, que a su vez no cumplen con los criterios para resección quirúrgica en pacientes con CHC (46).

Por ello, la presente pregunta clínica busca valorar los potenciales efectos de la RFA comparado con la resección quirúrgica en pacientes con CHC en estadios tempranos (BCLC 0-A); teniendo en cuenta que la RFA podría disminuir el riesgo de complicaciones quirúrgicas (47). Así también, se pretende esclarecer el contexto en el cual se podría brindar la RFA en esta población.

Pregunta PICO abordada en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó una pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
3	En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A)	RFA / Resección quirúrgica	<u>Críticos:</u> • Sobrevida global • Complicaciones mayores <u>Importantes:</u> • Eventos adversos serios <u>Subrogados:</u> • Sobrevida libre de enfermedad • Tasa de recurrencia • Tasa de recurrencia intrahepática • Tasa de recurrencia extrahepática

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), que hayan evaluado alguno de los desenlaces críticos o importantes priorizados por el GEG.

Se encontraron cuatro RS publicadas como artículo científico: Hu 2024 (52), Jia 2021 (53), Wang 2021 (54), y Yu 2020 (55). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
Hu 2024	9/14	Diciembre 2022	• Sobrevida global (3 ECA**) • Sobrevida libre de enfermedad (4 ECA**)

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
			• Complicación mayor (2 ECA**) • Estancia hospitalaria (5 ECA)
Jia 2021	9/14	Enero 1996 a Diciembre 2019	**Todos los estudios incluidos** • Sobrevida global – 1 año (8 ECA), 3 años (7 ECA), 5 años (2 ECA) • Sobrevida libre de enfermedad – 1 año (7 ECA), 3 años (7 ECA) • Complicaciones postoperatorias (No reporta) **Subgrupo ≤ 4cm tamaño del tumor** • Sobrevida global – 5 años (1 ECA) **Subgrupo > 4cm tamaño del tumor** • Sobrevida global – 5 años (2 ECA)
Wang 2021	7/14	Julio 2020	• Sobrevida global – 1 año (8 ECA), 3 años (7 ECA), 5 años (2 ECA) • Sobrevida libre de enfermedad – 1 año (7 ECA), 3 años (7 ECA) • Complicaciones postoperatorias (No reporta)
Yu 2020	9/14	Junio 2019	• Sobrevida global – 1 año (5 ECA), 3 años (5 ECA), 5 años (2 ECA) • Sobrevida libre de enfermedad – 4 años (2 ECA) • Sobrevida libre de recurrencia – 3 años (2 ECA) • Tasa de recurrencia – 5 años (1 ECA**) • Tasa de recurrencia intrahepática (2 ECA**) • Tasa de recurrencia extrahepática (2 ECA**) • Complicaciones relacionadas al tratamiento (5 ECA) • Eventos adversos serios (2 ECA**) • Mortalidad intrahospitalaria (5 ECA) • Analgésicos después del tratamiento (3 ECA) • Estancia hospitalaria (4 ECA)

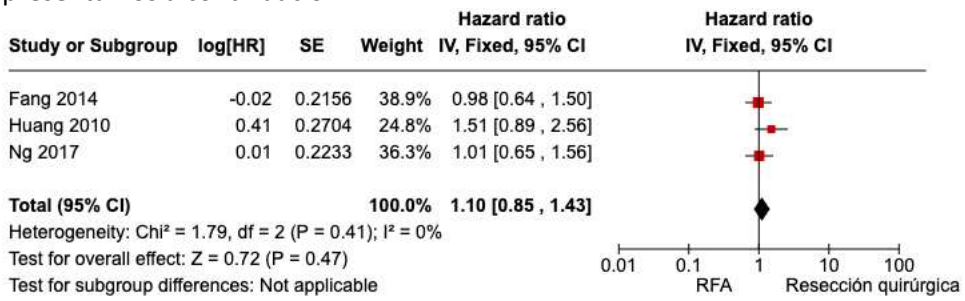
*El puntaje del AMSTAR-2 se detalla en el **Anexo N° 3**.
** Incluyendo solo ECA que cumplieron con los criterios para los estadios BCLC 0-A.

Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Sobrevida global
    - Para este desenlace se contó con cuatro RS: Hu 2024 (52), Jia 2021 (53), Wang 2021 (54), y Yu 2020 (55).

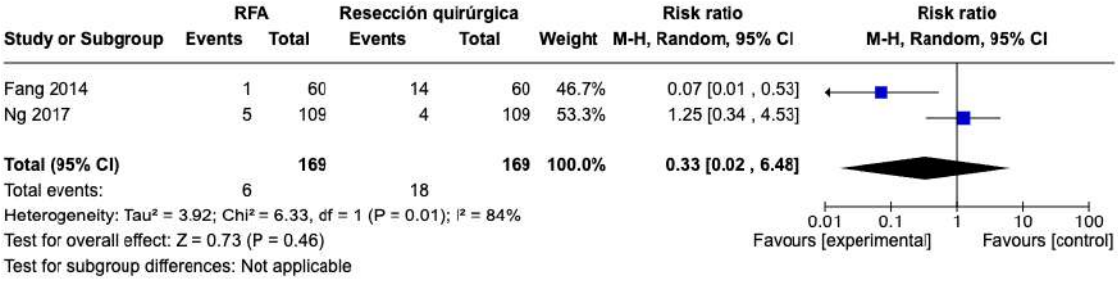
- Se decidió tomar como referencia la RS de Hu 2024 (52), debido a que tuvo mayor puntuación en la herramienta AMSTAR-2 (9/14), y que realizó su búsqueda hasta diciembre 2022. No obstante, el GEG consideró necesario el ajuste de los análisis presentados considerando los ECA que cumplieran con los criterios para los estadios BCLC 0-A. Por lo que, se realizó un nuevo meta-análisis.
- Para este desenlace, se realizó un nuevo MA y se describió los resultados de 3 ECA (n=568). Estos tuvieron las siguientes características:
  - **La población** fueron pacientes con CHC con un rango promedio de edad de 51 a 55 años, procedentes de China (3 ECA); el estadio clínico declarado en los ECA fue BCLC 0-A, con un tamaño promedio del tumor <3cm, con Child-Pugh A-B.
  - **El escenario clínico** fue hospitalario, se internaron a los pacientes para los respectivos procedimientos intervencionistas.
  - **La intervención** fue la ablación por radiofrecuencia, la cual fue guiado por ultrasonido.
  - **El comparador** fue la resección quirúrgica, la cual consistió una hepatectomia parcial del hígado.
  - **El desenlace** del estudio fue sobrevida global, la cual es el tiempo desde el diagnóstico inicial hasta la fecha de la muerte o de censura en el último seguimiento, durante un rango de seguimiento de 3.87 a 7.75 años.
- Se realizó un nuevo MA utilizando la data de la RS de Hu 2024 (52), incluyendo los ECA de Fang 2014 (56), Huang 2010 (57), y Ng 2017 (58); cuyos resultados presentamos a continuación:



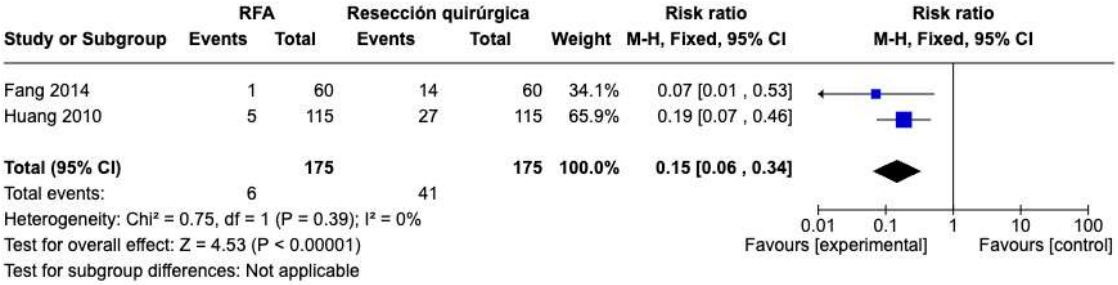
- Complicaciones mayores
  - Para este desenlace se contó con cuatro RS: Hu 2024 (52), Jia 2021 (53), Wang 2021 (54), y Yu 2020 (55).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de Hu 2024 (52), debido a que tuvo mayor puntuación en la herramienta AMSTAR-2 (9/14), y que realizó su búsqueda hasta diciembre 2022. No obstante, el GEG consideró necesario el ajuste de los análisis presentados considerando los ECA que cumplieran con los criterios para los estadios BCLC 0-A. Por lo que, se realizó un nuevo meta-análisis.
  - Para este desenlace, se realizó un nuevo MA y se describió los resultados de 2 ECA (n=338). Estos tuvieron las siguientes características:
    - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en desenlace previo de sobrevida global.
    - **El desenlace** del estudio fue complicaciones mayores, la cual se describe como grado III de Clavien-Dindo o superior (en la cual se requiere re-intervención, complicaciones que amenazan la vida y

requieren tratamiento en cuidados intermedios o intensivos, muerte del paciente).

- Se realizó un nuevo MA utilizando la data de la RS de Hu 2024 (52), incluyendo los ECA de Fang 2014 (56), y Ng 2017 (58); cuyos resultados presentamos a continuación:

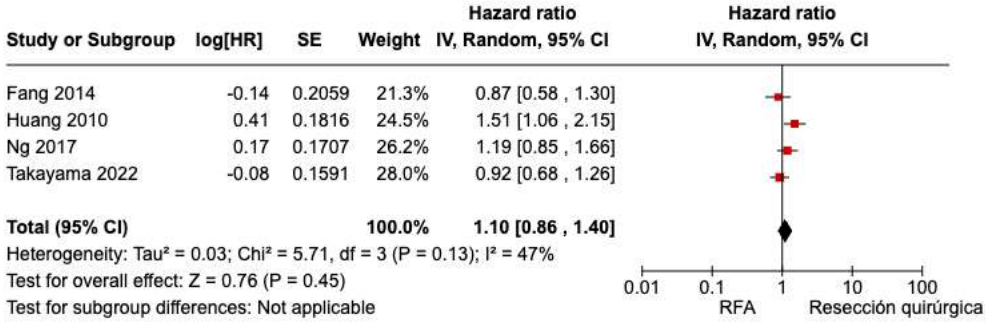


- Eventos adversos serios
  - Para este desenlace se contó con una RS: Yu 2020 (55).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de Yu 2020 (55), debido a que tuvo mayor puntuación en la herramienta AMSTAR-2 (9/14), y que realizó su búsqueda hasta junio 2019. No obstante, el GEG consideró necesario el ajuste de los análisis presentados considerando los ECA que cumplieran con los criterios para los estadios BCLC 0-A. Por lo que, se realizó un nuevo meta-análisis.
  - Para este desenlace, se realizó un nuevo MA y se describió los resultados de 2 ECA (n=350). Estos tuvieron las siguientes características:
    - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en desenlace previo de sobrevida global.
    - **El desenlace** del estudio fue eventos adversos serios, los cuales incluye absceso hepático, sangrado abdominal, infección, e insuficiencia hepática.
  - Se realizó un nuevo MA utilizando la data de la RS de Yu 2020 (55), incluyendo los ECA de Fang 2014 (56), y Huang 2010 (57); cuyos resultados presentamos a continuación:



- Sobrevida libre de enfermedad
  - Para este desenlace se contó con cuatro RS: Hu 2024 (52), Jia 2021 (53), Wang 2021 (54), y Yu 2020 (55).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de Hu 2024 (52), debido a que tuvo mayor puntuación en la herramienta AMSTAR-2 (9/14), y que realizó su búsqueda hasta diciembre 2022. No obstante, el GEG consideró necesario el ajuste de los análisis presentados considerando los ECA que cumplieran con los criterios para los estadios BCLC 0-A. Por lo que, se realizó un nuevo meta-análisis.

- Para este desenlace, se realizó un nuevo MA y se describió los resultados de 4 ECA (n=869). Estos tuvieron las siguientes características:
  - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en desenlace previo de sobrevida global.
  - **El desenlace** del estudio fue sobrevida libre de enfermedad, al tiempo que pasa después de terminar un tratamiento primario para un cáncer, durante el cual el paciente sobrevive sin signos ni síntomas del cáncer, durante un rango de seguimiento de 5 a 93 meses.
- Se realizó un nuevo MA utilizando la data de la RS de Hu 2024 (52), incluyendo los ECA de Fang 2014 (56), Huang 2010 (57), Ng 2017 (58), y Takayama 2022 (59); cuyos resultados presentamos a continuación:



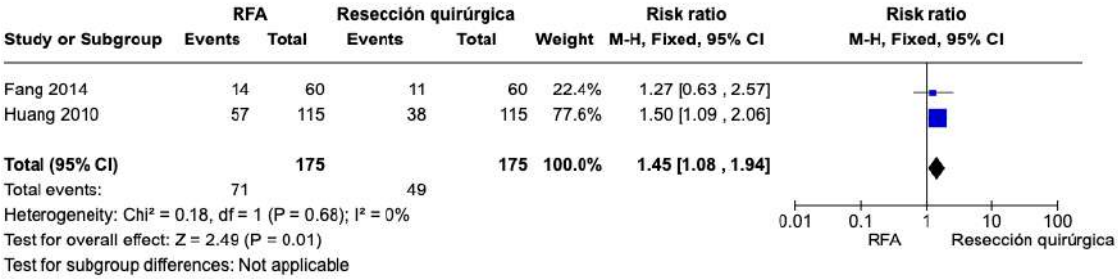
- Tasa de recurrencia
  - Para este desenlace se contó con una RS: Yu 2020 (55).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de Yu 2020 (55), debido a que tuvo mayor puntuación en la herramienta AMSTAR-2 (9/14), y que realizó su búsqueda hasta junio 2019. No obstante, el GEG consideró necesario el ajuste de los análisis presentados considerando los ECA que cumplieran con los criterios para los estadios BCLC 0-A. Por lo que, se realizó un nuevo meta-análisis.
  - Para este desenlace, se realizó un nuevo MA y se describió los resultados de 1 ECA (n=230). Estos tuvieron las siguientes características:
    - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en desenlace previo de sobrevida global.
    - **El desenlace** del estudio fue tasa de recurrencia, el cual es el número de casos en los que las lesiones de cáncer regresaron después del tratamiento brindado, durante un rango de seguimiento de 5 años.
  - Se realizó un nuevo MA utilizando la data de la RS de Yu 2020 (55), incluyendo el ECA de Huang 2010 (57); cuyos resultados presentamos a continuación:



- Tasa de recurrencia intrahepática
  - Para este desenlace se contó con una RS: Yu 2020 (55).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de Yu 2020 (55), debido a que tuvo mayor puntuación en la herramienta AMSTAR-2 (9/14), y que realizó su

búsqueda hasta junio 2019. No obstante, el GEG consideró necesario el ajuste de los análisis presentados considerando los ECA que cumplieran con los criterios para los estadios BCLC 0-A. Por lo que, se realizó un nuevo meta-análisis.

- Para este desenlace, se realizó un nuevo MA y se describió los resultados de 2 ECA (n=350). Estos tuvieron las siguientes características:
  - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en desenlace previo de sobrevida global.
  - **El desenlace** del estudio fue tasa de recurrencia intrahepática, el cual es el número de casos en los que las lesiones de cáncer regresaron después del tratamiento brindado.
- Se realizó un nuevo MA utilizando la data de la RS de Yu 2020 (55), incluyendo los ECA de Fang 2014 (56), y Huang 2010 (57); cuyos resultados presentamos a continuación:



- Tasa de recurrencia extrahepática
  - Para este desenlace se contó con una RS: Yu 2020 (55).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de Yu 2020 (55), debido a que tuvo mayor puntuación en la herramienta AMSTAR-2 (9/14), y que realizó su búsqueda hasta junio 2019. No obstante, el GEG consideró necesario el ajuste de los análisis presentados considerando los ECA que cumplieran con los criterios para los estadios BCLC 0-A. Por lo que, se realizó un nuevo meta-análisis.
  - Para este desenlace, se realizó un nuevo MA y se describió los resultados de 2 ECA (n=350). Estos tuvieron las siguientes características:
    - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en desenlace previo de sobrevida global.
    - **El desenlace** del estudio fue tasa de recurrencia extrahepática, el cual es el número de casos en los que las lesiones de cáncer regresaron después del tratamiento brindado.
  - Se realizó un nuevo MA utilizando la data de la RS de Yu 2020 (55), incluyendo los ECA de Fang 2014 (56), y Huang 2010 (57); cuyos resultados presentamos a continuación:

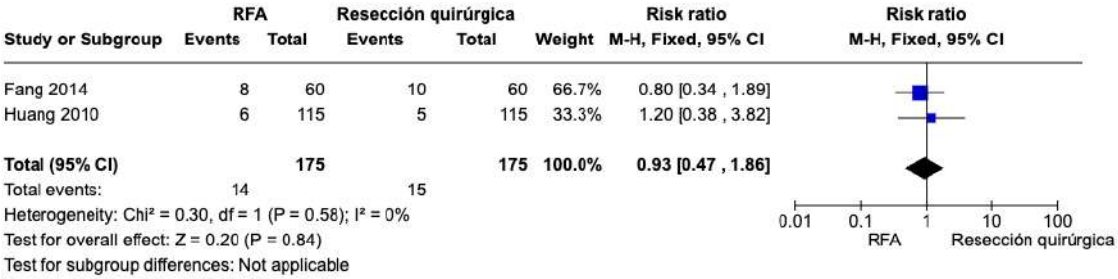


Tabla de Resumen de la Evidencia (*Summary of Findings*, SoF):

Población: En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A)
Intervención: Ablación por radiofrecuencia (RFA)
Comparador: Resección quirúrgica (RQ)
Autor: Carolina Delgado Flores
Bibliografía por desenlace:

- **Sobrevida global:** RS de Hu 2024 (52).
- **Complicaciones mayores:** RS de Hu 2024 (52).
- **Eventos adversos serios:** RS de Yu 2020 (55).
- **Sobrevida libre de enfermedad:** RS de Hu 2024 (52).
- ***Tasa de recurrencia:*** RS de Yu 2020 (55).
- ***Tasa de recurrencia intrahepática:*** RS de Yu 2020 (55).
- ***Tasa de recurrencia extrahepática:*** RS de Yu 2020 (55).

Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)	**Importancia**	**Número y Tipo de estudio**	**Intervención: RFA**	**Comparación: RQ**	**Efecto relativo (IC 95%)**	**Diferencia (IC 95%)**	**Certeza**	**Interpretación***
Sobrevida global (rango de seguimiento: 3.87 a 7.75 años)	CRÍTICO	3 ECA (n=568)	-/284	-/284	**HR: 1.10** (0.85 a 1.43)	-	⊕⊕⊕◯ MODERADA [a]	Al brindar RFA en lugar de resección quirúrgica, **probablemente no modifiquemos la sobrevida global**.
Complicacio-nes mayores	CRÍTICO	2 ECA (n=338)	6/169 (3.5%)	18/169 (10.7%)	**RR: 0.33** (0.02 a 6.48)	**71 menos por 1000** (de 104 menos a 584 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [b,c,d]	Al brindar RFA en lugar de resección quirúrgica, podría ser que **no modifiquemos las complicaciones mayores**, aunque la evidencia es incierta.
Eventos adversos serios	IMPORTAN-TE	2 ECA (n=350)	6/175 (3.5%)	41/175 (23.4%)	**RR: 0.15** (0.06 a 0.34)	**199 menos por 1000** (de 220 menos a 155 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [b c]	Por cada 1000 personas a las que brindemos RFA en lugar de resección quirúrgica, **podría ser que disminuyamos 199 casos de eventos adversos serios** (-220 a -155), aunque la evidencia es incierta.
Sobrevida libre de enfermedad (rango de seguimiento: 5 a 93 meses)	SUBROGADO	4 ECA (n=869)	-/434	-/435	**HR: 1.10** (0.86 a 1.40)	NE	⊕⊕⊕◯ MODERADA [e]	Al brindar RFA en lugar de resección quirúrgica, probablemente **no modifiquemos la sobrevida libre de enfermedad**.

Tasa de recurrencia (5 años)	SUBROGADO	1 ECA (n=230)	73/115 (63.4%)	48/115 (41.7%)	**RR: 1.52** (1.18 a 1.97)	**217 más por 1000** (de 75 más a 405 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADA [f]	Por cada 1000 personas a las que brindemos RFA en lugar de resección quirúrgica, **probablemente incrementemos 217 casos de recurrencia** (+75 a +405).
Tasa de recurrencia intrahepática	SUBROGADO	2 ECA (n=350)	71/175 (40.6%)	49/175 (28.0%)	**RR: 1.45** (1.08 a 1.94)	**126 más por 1000** (de 22 más a 263 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [b,f]	Por cada 1000 personas a las que brindemos RFA en lugar de resección quirúrgica, **podría ser que incrementemos 126 casos de recurrencia intrahepática** (+22 a +263), aunque la evidencia es incierta.
Tasa de recurrencia extrahepática	SUBROGADO	2 ECA (n=350)	14/175 (8.0%)	15/175 (8.6%)	**RR: 0.93** (0.47 a 1.86)	**6 menos por 1000** (de 45 menos a 74 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [b,c]	Al brindar RFA en lugar de resección quirúrgica, podría ser que **no modifiquemos la tasa de recurrencia extrahepática**, aunque la evidencia es incierta.

IC: Intervalo de confianza; **RS**: Revisión sistemática; **ECA**: Ensayo clínico aleatorizado; **HR**: Hazard ratio; **RR**: Riesgo relativo; **NE**: No estimable.
*Se usan términos estandarizados de acuerdo a la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser aunque la evidencia es incierta.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

a. Se disminuyó un nivel por riesgo de sesgo: 50 a 70% del peso del MA está compuesto por estudios de bajo riesgo de sesgo.
b. Se disminuyó dos niveles por riesgo de sesgo: < 50% del peso del MA está compuesto por estudios de bajo riesgo de sesgo.
c. Se disminuyó dos niveles por imprecisión: debido a que el número de eventos total fue <50.
d. Se disminuyó dos niveles por inconsistencia: $I^2 > 80\%$.
e. Se disminuyó un nivel por inconsistencia: I^2 de 40 a 80%.
f. Se disminuyó un nivel por imprecisión: debido a que el número de eventos total oscila entre 50 a <300.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision*, EtD):

Presentación:

Pregunta 3. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A), ¿se debería brindar RFA o resección quirúrgica?	
Población:	Adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC (BCLC 0-A)
Intervención:	RFA
Comparador:	Resección quirúrgica
Desenlaces:	• Sobrevida global • Complicaciones mayores • Eventos adversos serios • Sobrevida libre de enfermedad • Tasa de recurrencia • Tasa de recurrencia intrahepática • Tasa de recurrencia extrahepática
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Trivial ○ Pequeño ● **Moderado** ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	**Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)** / **Número y Tipo de estudios** / **Efecto relativo / Diferencia (IC 95%)** / **Certeza** Complicaciones mayores — 2 ECA (n=338) — **RR: 0.33** (0.02 a 6.48) — ⊕◯◯◯ MUY BAJA [b,c,d] Eventos adversos serios — 2 ECA (n=350) — **RR: 0.15** (0.06 a 0.34) — ⊕◯◯◯ MUY BAJA [b c] Tasa de recurrencia extrahepática — 2 ECA (n=350) — **RR: 0.93** (0.47 a 1.86) — ⊕◯◯◯ MUY BAJA [b,c] En resumen, en *pacientes adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A),* por cada **1000** personas a las que se le brinde RFA en lugar de resección quirúrgica: • Podría ser que disminuyamos 199 casos de eventos adversos serios (-220 a -155), aunque la evidencia es incierta. • Podría ser que no modifiquemos las complicaciones mayores y la tasa de recurrencia extrahepática, aunque la evidencia es incierta.	El GEG consideró que el beneficio fue moderado (puesto que, los efectos sobre los eventos adversos serios fueron importantes para los pacientes con CHC, a pesar de que, no se observó efecto sobre las complicaciones mayores y tasa de recurrencia extrahepática).

Daños:
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Trivial ○ Pequeño ● **Moderado** ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	**Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)** / **Número y Tipo de estudios** / **Efecto relativo / Diferencia (IC 95%)** / **Certeza** Sobrevida global (rango de seguimiento: 3.87 a 7.75 años) — 3 ECA (n=568) — **HR: 1.10** (0.85 a 1.43) — ⊕⊕⊕◯ MODERADA [a]	El GEG consideró que los daños fueron moderados (puesto que, los efectos sobre la tasa de recurrencia y tasa de recurrencia intrahepática, fueron importantes para los pacientes a pesar de ser desenlaces subrogados, ya que, estos reportan el regreso del hepatocarcinoma).

Sobrevida libre de enfermedad (rango de seguimiento: 5 a 93 meses)	4 ECA (n=869)	**HR: 1.10** (0.86 a 1.40)	⊕⊕⊕◯ MODERADA [e]
Tasa de recurrencia (rango de seguimiento: 5 años)	1 ECA (n=230)	**RR: 1.52** (1.18 a 1.97)	⊕⊕⊕◯ MODERADA [f]
Tasa de recurrencia intrahepática	2 ECA (n=350)	**RR: 1.45** (1.08 a 1.94)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [b,f]

En resumen, en *pacientes adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A),* por cada **1000** personas a las que se le brinde RFA en lugar de resección quirúrgica:

- Probablemente aumentemos 217 los casos de recurrencia (+75 a +405).
- Probablemente no modifiquemos la sobrevida global, y sobrevida libre de enfermedad.
- Podría ser que aumentemos 126 los casos de recurrencia intrahepática (+22 a +263), aunque la evidencia es incierta.

Certeza de la evidencia:
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
● **Muy baja** ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios		

Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)	**Importancia**	**Certeza**
Sobrevida global (rango de seguimiento: 3.87 a 7.75 años)	CRÍTICO	⊕⊕⊕◯ MODERADA [a]
Complicaciones mayores	CRÍTICO	⊕◯◯◯ MUY BAJA [b,c,d]
Eventos adversos serios	IMPORTANTE	⊕◯◯◯ MUY BAJA [b c]
Sobrevida libre de enfermedad (rango de seguimiento: 5 a 93 meses)	SUBROGADO	⊕⊕⊕◯ MODERADA [e]
Tasa de recurrencia (5 años)	SUBROGADO	⊕⊕⊕◯ MODERADA [f]
Tasa de recurrencia intrahepática	SUBROGADO	⊕◯◯◯ MUY BAJA [b,f]
Tasa de recurrencia extrahepática	SUBROGADO	⊕◯◯◯ MUY BAJA [b,c]

Entre los desenlaces considerados para la toma de decisiones (eventos adversos serios, tasa de recurrencia, y tasa de recurrencia intrahepática), se consideró la menor certeza de evidencia (muy baja).

Desenlaces importantes para los pacientes:
¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí**	El GEG consideró que si se evaluaron los desenlaces más importantes para la población de interés (sobrevida global, complicaciones mayores, eventos adversos serios, sobrevida libre de enfermedad, tasa de recurrencia, tasa de recurrencia intrahepática y extrahepática).	

Balance de los efectos:
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador?
(Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales

○ Favorece al comparador ● **Probablemente favorece al comparador** ○ No favorece a la intervención ni al comparador ○ Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce		Considerando los juicios emitidos para los beneficios y daños, el GEG precisó que los resultados para los daños fueron probablemnte más importantes para los pacientes con CHC; esto sumado a la certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance probablemente favorece al comparador.

Uso de recursos:

¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Costos elevados ○ Costos moderados ○ Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños ● **Ahorros moderados** ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce	<table><tr><th></th><th>**Intervención: RFA**</th><th>**Comparador: Resección quirúrgica**</th></tr><tr><td>**Costo unitario por procedimiento** (Los costos totales de los servicios de atención médica incluyeron visitas ambulatorias, visitas al departamento de emergencias, hospitalizaciones agudas de pacientes hospitalizados, cirugía el mismo día, medicamentos recetados, visitas de atención domiciliaria, atención continua y atención a largo plazo.)</td><td>USD 55,925 S/ 206,922.5</td><td>USD 119,032 S/ 440,418.4</td></tr><tr><td>**Diferencia**</td><td colspan="2">• Por persona tratada, RFA cuesta **S/233,495.9** menos que la resección quirúrgica. • Por ello el GEG consideró que la intervención incurriría en **ahorros moderados** frente al comparador.</td></tr></table>**Fuente**: Thein HH, Isaranuwatchai W, Qiao Y, Wong K, Sapisochin G, Chan KKW, Yoshida EM, Earle CC. Cost-effectiveness analysis of potentially curative and combination treatments for hepatocellular carcinoma with person-level data in a Canadian setting. Cancer Med. 2017 Sep;6(9):2017-2033. doi: 10.1002/cam4.1119. Epub 2017 Aug 8. PMID: 28791798; PMCID: PMC5603843. **Tipo de cambio**: 1 USD es igual a S/ 3.70	

Equidad:

Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?

Definiciones

- *Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc).*
- *Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc).*

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
● **Reducido** ○ Probablemente reducido ○ Probablemente no tenga impacto ○ Probablemente incremente la equidad ○ Incrementa la equidad		El GEG consideró que, el brindar RFA en lugar de la resección quirúrgica reduciría la equidad en la población en general, puesto que, para ello es necesario la inclusión de personal de salud debidamente capacitado (radiólogos intervencionistas), equipo médico especializado, entre otros.

○ Varía ○ Se desconoce		
Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ Se desconoce		***Personal de salud:*** El GEG consideró que los profesionales de la salud si aceptarían brindar la intervención en los pacientes adultos con hepatocarcinoma, después de la explicación al paciente de los efectos las dos opciones de tratamiento. ***Pacientes:*** El GEG consideró que los pacientes si aceptarían la intervención, dependiendo de las preferencias de los mismos.
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ● **Probablemente sí** ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce		El GEG consideró que el realizar la RFA probablemente si sea factible, aunque, para ello es necesario la inclusión de personal de salud debidamente capacitado (radiólogos intervencionistas), equipo médico especializado, entre otros; dentro de los establecimientos de salud de EsSalud.

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIO	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑO	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIO / DAÑO	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Incrementa la inequidad	Probablemente incrementa la inequidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación **fuerte a favor** del control	Recomendación **condicional a favor** del control	Recomendación **condicional a favor** de la intervención o del control	Recomendación **condicional a favor** de la intervención	Recomendación **fuerte a favor** de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
Dirección: Los beneficios del realizar RFA en lugar de resección quirúrgica se consideraron moderados (puesto que, los efectos sobre los eventos adversos serios fueron importantes para los pacientes con CHC, a pesar de que, no se observó efecto sobre las complicaciones mayores y tasa de recurrencia extrahepática) y los daños se consideraron moderados (puesto que, los efectos sobre la tasa de recurrencia y tasa de recurrencia intrahepática, fueron importantes para los pacientes a pesar de ser desenlaces subrogados, ya que, estos reportan el regreso del hepatocarcinoma). Considerando los juicios emitidos para los beneficios y daños, el GEG precisó que los resultados para los daños fueron probablemnte más importantes para los pacientes con CHC; esto sumado a que brindar la intervención implica la reducción de la equidad, y su probable factibilidad de implementación; por ello, se emitió una recomendación ***a favor del comparador***. **Fuerza:** La certeza de la evidencia fue muy baja. Por ello, esta recomendación fue ***condicional***.	En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BLCL 0-A), sugerimos brindar la resección quirúrgica, según criterios de elegibilidad, en lugar de RFA. **Recomendación condicional a favor del comparador** **Certeza de la evidencia: muy baja** ⊕◯◯◯

Puntos de BPC:

Justificación	BPC
El GEG consideró necesario precisar en que contexto los pacientes con CHC en estadios tempranos podrían recibir la RFA en lugar de la resección quirúrgica; en concordancia a lo descrito en las GPC de NCCN 2024 (16), y AASLD 2023 (39).	Considere brindar RFA como tratamiento en aquellos pacientes con CHC en estadios tempranos (lesión < 3cm) que no sean elegibles para resección quirúrgica o que la rechacen.

Pregunta 4. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A) no resecables, ¿se debería brindar quimioembolización transarterial (TACE) o RFA?

Introducción

La clasificación del carcinoma hepatocelular (CHC) según el sistema Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) establece un enfoque específico de tratamiento basado en la extensión del tumor, el puntaje Child-Pugh y el estado de funcionamiento según la clasificación del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (60, 61). Este sistema de clasificación define estrictamente las modalidades de tratamiento para cada etapa. En los pacientes con CHC en las etapas 0/A del BCLC, se recomiendan técnicas de tratamiento local como la resección hepática o la ablación, mientras que la quimioembolización transarterial (TACE) es el tratamiento estándar para los tumores en la etapa B (62, 63).

En la práctica clínica real, muchos pacientes con CHC en estadios tempranos son tratados con opciones no quirúrgicas debido a la carga tumoral, la limitada reserva funcional hepática, la escasez de donantes de órganos, las altas morbilidades y mortalidades asociadas con la cirugía, y la negativa de los pacientes a someterse a procedimientos quirúrgicos (64). Entre las opciones no quirúrgicas, la ablación por radiofrecuencia (RFA) se recomienda en estadios tempranos, debido a su naturaleza menos invasiva, sin embargo, la recurrencia post-procedimiento es alta, especialmente en casos donde la RFA no es factible como en tumores que se encuentran en la región subcapsular, la cúpula o zonas adyacentes a las asas intestinales o el conducto biliar. En estas situaciones, la RFA no es técnicamente factible debido a los mayores riesgos de sangrado, perforación o fuga de bilis (65). Ante ello, la realización de TACE en estos pacientes con CHC en las etapas 0/A aparecería ocasionalmente en la práctica clínica, aunque sus beneficios y daños siguen siendo inciertos (64).

Pregunta PICO abordada en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó una pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
4	En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BLCL 0-A) no resecables	TACE / RFA	<u>Críticos:</u> • Sobrevida global / Mortalidad por todas las causas • Complicaciones mayores <u>Importantes:</u> • Calidad de vida <u>Subrogados:</u> • Tasa de recurrencia • Sobrevida libre de recurrencia

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), que hayan evaluado alguno de los desenlaces críticos o importantes priorizados por el GEG.

Se encontró seis RS publicadas como artículo científico: Kim 2023 (66), Zhao 2017 (67), Chow 2022 (68), Lan 2016 (69), Yang 2021 (70), y Wang 2016 (71). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Tipo de estudios incluidos que responde pregunta	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
Kim 2023 Network meta-análisis	9/14	Febrero 2023	ECA (no incluye evidencia directa)	**CHC ≤5 cm sin diseminación extrahepática ni invasión portal.** • Sobrevida global > 1 año (0 ECA, se presenta evidencia indirecta de NMA)
Zhao 2017 Network meta-análisis	8/14	Abril 2016	2 ECA (incluye evidencia directa de Yang 2009, Cheng 2008)	**CHC irresecable** • Sobrevida global – 1 año (2 ECA) • Sobrevida global – 2 año (2 ECA) • Sobrevida global – 3 año (2 ECA)
Chow 2022 Network meta-análisis	8/14	Abril 2021	1 ECA (Cheng 2008) and 5 EO tipo cohortes con PSM (Chu 2019, Hsu 2011, Ishikawa 2018, Liu 2014, Yun 2020)	**CHC** • Sobrevida global – 1 año (1 ECA and 5 EO) • Sobrevida global – 2 año (1 ECA and 5 EO) • Sobrevida global – 3 año (1 ECA and 5 EO)
Lan 2016 Network meta-análisis	9/14	Febrero 2015	ECA (incluye evidencia directa de Cheng 2008)	**CHC precoz** • Sobrevida global – 1 año (se presenta evidencia indirecta de NMA) • Sobrevida global – 3 año (se presenta evidencia indirecta de NMA) • Sobrevida global – 5 año (se presenta evidencia indirecta de NMA)
Yang 2021 Network meta-análisis	11/14	Febrero 2021	ECA y EO (incluye evidencia directa de Yang HJ 2014, Oh JH 2020, Martin AN 2019)	**CHC muy precoz y precoz** • Sobrevida global > 1 años (se presenta evidencia indirecta de NMA) • Supervivencia libre de recidiva (progression/recurrence/ relapse/disease/tumor-free survival) (se presenta evidencia indirecta de NMA) • Complicaciones graves (se presenta evidencia indirecta de NMA)
Wang 2016	10/14	No reporta	ECA (incluye Yang 2008) y EO (incluye Hsieh 2004, Chok 2006, Murakami 2007, Yang 2009. Yang 2009. Hsu	**CHC** • Sobrevida global – 1 año (8 estudios) • Sobrevida global – 3 año (6 estudios)

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Tipo de estudios incluidos que responde pregunta	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
			2011, Kim 2014, Liu 2014)	• Sobrevida global – 5 año (4 estudios) • Supervivencia libre de recidiva (3 estudios) • Complicaciones graves (6 estudios)

*El puntaje del AMSTAR-2 se detalla en el **Anexo N° 3**.

Debido a que las RS de Chow 2022 (68), y Yang 2021 (70) fueron recientes se consideraron para tomar en consideración sus meta-análisis y network meta-análisis. La decisión de no optar por meta-análisis de ECA fue que no se encontró más que dos ECA. Además, uno de los ECA (Cheng 2008 (72)) fue retractado por problemas en la confianza de los datos y la confirmación de que no fue realmente un estudio aleatorizado y adecuadamente controlado. Asimismo, el ECA de Yang 2008 (73) incluyó población que no cumplía los criterios de BCLC 0-A y presentó varias preocupaciones en la evaluación del riesgo de sesgo, por lo que el GEG considera que la evidencia de estudios observacionales de buena calidad podría ayudarnos a responder esta pregunta.

Ante la decisión de incluir las RS de estudios observacionales de tipo cohorte, el GEG también optó por actualizar los meta-análisis excluyendo los resultados de Cheng 2008 (72) y de los estudios que no cumplirían estrictamente el criterio de BCLC 0 o A. De esta forma, consideramos 12 estudios primarios (0 ECA y 12 observacionales de tipo cohorte): Murakami 2007 (74), Chok 2006 (75), Yang MJ 2009 (76), Hsu 2011 (77), Liu 2014 (78), Kim 2014 (79), Yang 2014 (80), Ishikawa 2018 (64), Chu 2019 (81), Martin AN 2019 (82), Oh JH 2020 (83), Yun 2020 (84).

A continuación, se detallan las características de los estudios incluidos en las RS seleccionadas y se señala con un asterisco (*) aquellos estudios que finalmente fueron incluidos para los meta-análisis:

Estudios incluidos en las RS seleccionadas y que cumplen los criterios de la pregunta

Estudio	País	Diseño	Brazo	N°	Edad	Sexo (M/F)	Tamaño del tumor (cm)	Child–Pugh (A/B/C)	N°. de tumores (1/2-3/>3)	Seguimiento (meses)
Chok 2006*	China	No-ECA	RFA TACE	51 40	62 (42–77) 66 (47–85)	38/13 28/12	3,0 3.3	39/11/1 31/8/1	NR/NR/0 NR/NR/0	19 23
Chu 2019*	Korea	No-ECA (IPW)	RFA TACE	115 314	61.1 ± 10.9 60.5 ± 10.6	90/25 244/70	3.5 ± 0.4 3.8 ± 0.5	83/32/0 254/60/0	115/0/0 314/0/0	46.2 (24–81.7) 46.2 (24–81.7)
Hsieh 2004	China	No-ECA	RFA TACE	40 20	66.5 ± 9.5 65.0 ± 7.9	35/5 17/3	3.2 ± 1.0 6.8 ± 3.7	0/28/12 0/17/3	NR NR	12.5 (3–30) 11.3 (2.5–29)
Hsu 2011*	China	No-ECA (PSM)	RFA TACE	101 101	66 ± 11 68 ± 11	59/42 67/34	NR NR	74/27/0 73/28/0	63/37/0 73/27/0	24 ± 17 24 ± 17

Estudio	País	Diseño	Brazo	N°	Edad	Sexo (M/F)	Tamaño del tumor (cm)	Child–Pugh (A/B/C)	N°. de tumores (1/2-3/>3)	Seguimiento (meses)
Ishikawa 2018*	Japan	No-ECA (PSM)	RFA TACE	96 32	69 (37-83) 71 (48-88)	62/34 19/13	2.2 (1.3-3.8) 2.6 (0.8-4.5)	65/31/0 22/10/0	72/24/0 24/8/0	40.0 40.0
Kim 2014*	Korea	No-ECA	RFA TACE	165 122	57.7 ± 8.9 56.3 ± 9.4	123/42 98/24	1.6 ± 0.3 1.6 ± 0.4	131/34/0 89/33/0	165/0/0 122/0/0	68.6 ± 22.9 62.8 ± 28.8
Liu 2014*	China	No-ECA (PSM)	RFA TACE	167 167	68 ± 11 67 ± 11	119/48 115/52	NA NA	87/13/0 86/14/0	74/26/0 71/29/0	NR NR
Martin AN 2019*	USA	No-ECA	RFA TACE	27 27	67.1 ± 11 66.6 ± 8.7	15/12 19/8	2.0 (1.4–2.3) 1.8 (1.3–2.7)	NR NR	NR/NR/0 NR/NR/0	62.4 62.4
Murakami 2007*	Japan	No-ECA	RFA TACE	105 133	69 ± 7 68 ± 8	54/51 82/51	1.6 ± 0.7 1.7 ± 0.8	95/6/4 111/19/3	105/0/0 133/0/0	22.4 (3.2–57.7) 22.4 (3.2–57.7)
Oh JH 2020*	Korea	No-ECA (PSM)	RFA TACE	31 31	57.0 (50.0–66.0) 57.0 (51.0–66.0)	26/5 29/2	≤ 3 ≤ 3	31/0/0 31/0/0	0/31/0 0/31/0	69.6 69.6
Yang 2014*	Korea	No-ECA (IPW)	RFA TACE	79 66	57.2 ± 9.2 59.0 ± 9.5	59/20 49/17	2.1 ± 0.6 2.1 ± 0.6	68/11/0 55/11/0	79/0/0 66/0/0	NR NR
Yang W 2009	China	No-ECA	RFA TACE	37 35	58.3 (38–80) 51.2 (30–74)	27/10 30/5	3.8(2–6.4) 3.6(1.2–8.0)	23/13/1 21/13/1	17/NR/NR 14/NR/NR	NR NR
Yang MJ 2009*	Korea	No-ECA	RFA TACE	43 50	59.5 ± 8.9 59.9 ± 10.9	33/10 32/18	2.20 ± 0.73 2.48 ± 0.83	37/6/0 36/10/4	43/0/0 50/0/0	23.7 31.7
Yun 2020*	Korea	No-ECA (PSM)	RFA TACE	122 122	69.0 ± 9.8 68.8 ± 9.1	90/32 85/37	2.03 ± 0.70 2.03 ± 0.75	107/15/0 109/13/0	115/7/0 117/5/0	NR NR

RFA: Ablación por radiofrecuencia; **TACE**: quimioembolización transarterial; **NR**: No reportado; **M**: Masculino; **F**: Femenino; **ECA**: Ensayo clínico controlado; **PSM**: propensity score matching; **IPW**: Inverse probability weight
* Estudios incluidos que cumplían con criterios de Milán y que se clasificaban como BCLC 0 o A.

El estudio de Hsieh 2004 fue excluido de los meta-análisis debido a que no cumplía los criterios de BCLC 0-A; y el estudio de Yang W 2009 fue excluido debido a que incluía población con CHC recurrente tras hepatectomía.

Evidencia por cada desenlace:

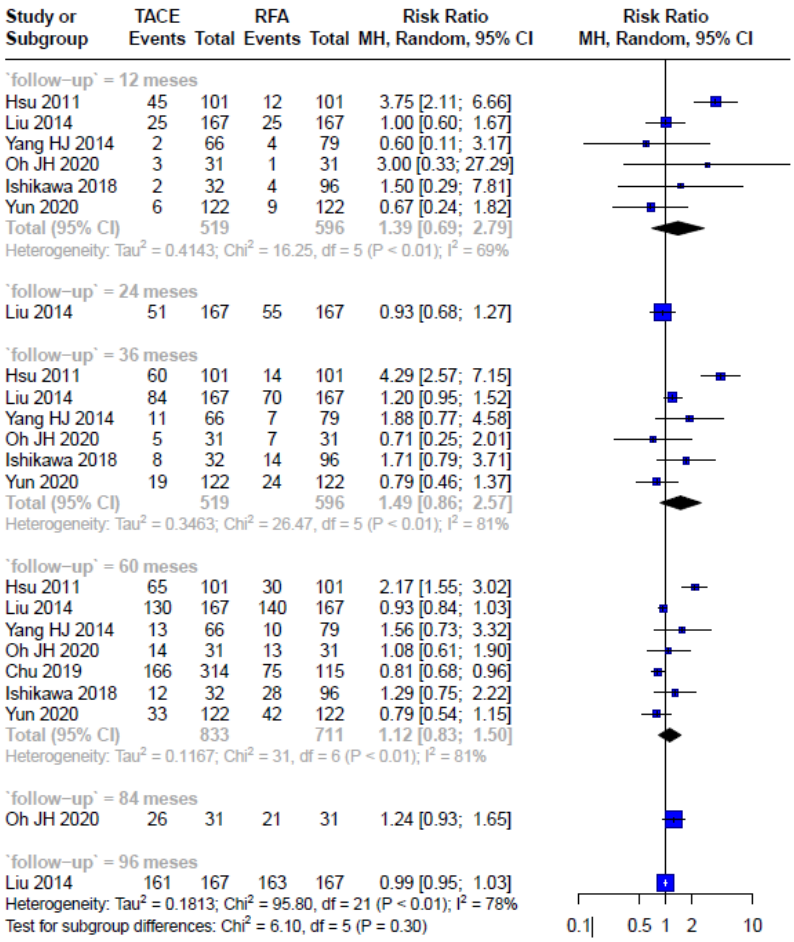
Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Supervivencia global
  - Para este desenlace se contó con 6 RS: Kim 2023 (66), Zhao 2017 (67), Chow 2022 (68), Lan 2016 (69), Yang 2021 (70), Wang 2016 (71).
  - Al evaluar las RS con mayor calidad metodológica, observamos que Chow 2022 (68) presentó RR cuando sobrevida se debería evaluar con HR. Del mismo modo,

el estudio de Wang 2016 (71) presentó OR. Por otro lado, el estudio de Yang 2021 (70) presentó un NMA que incluyó 3 EO que evaluaron de forma directa a nuestra pregunta, y no se presentó la evaluación del riesgo de sesgo.

- El GEG decidió evaluar los estudios primarios incluidos en las RS de Chow 2022 (68) (5 EO), Yang 2021 (70) (3 EO), y Wang 2016 (71) (8 EO). En 3 de los estudios primarios se presentaba HR que comparaba como intervención RFA y TACE como comparador, por lo que no fue viable reproducir un HR pooleado que responda a nuestra pregunta de interés.

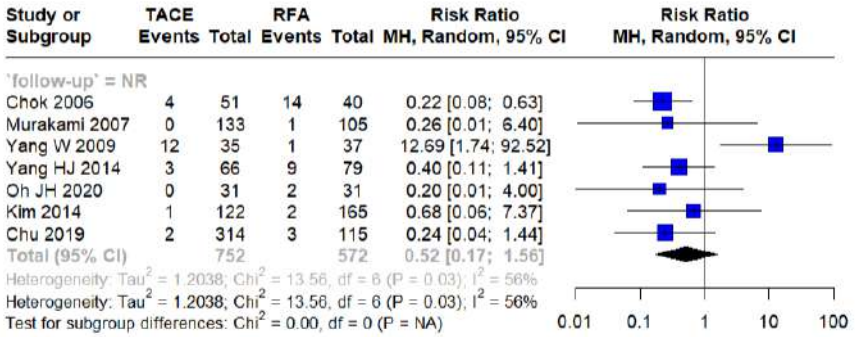
- Mortalidad
  - Para este desenlace no se contó con RS.
  - Se decidió evaluar los estudios primarios incluidos en las RS de Chow 2022 (68) y de Yang 2014 (80) que utilizaron propensity score (5 y 2 EO, respectivamente). El GEG consideró no necesario actualizar la búsqueda debido a que, es poco probable que se hayan publicado nuevos estudios con resultados relevantes.
  - De este modo, para este desenlace se meta-analizaron 7 EO (Chu 2019 (81), Hsu 2011 (77), Ishikawa 2018 (64), Liu 2014 (78), Yun 2020 (84), Yang HJ 2014 (80), Oh JH 2020 (83)). Estos tuvieron las siguientes características:
    - **La población** fueron pacientes con CHC estadios tempranos (no se presentó escala BCLC en la mayoría de estudios) con rango promedio de edad de 57 a 68 años, provenientes de China, Korea, y Japón.
    - **El escenario clínico** fue hospitalario, se internaron a los pacientes para la intervención quirúrgica.
    - **La intervención** fue quimioembolización transarterial (TACE).
    - **El comparador** fue ablación por radiofrecuencia (RFA).
    - **El desenlace** se definió como mortalidad general, a causa de cualquier motivo, durante diferentes periodos de seguimiento (12, 24, 36, 60, 84 y 96 meses).
  - Cabe resaltar que los resultados fueron similares al incluir estudios primarios que no utilizaron propensity score. Los resultados finales son presentamos a continuación:



- Complicaciones mayores
  - Para este desenlace se contó con 1 RS: Yang 2021 (70).
  - Se decidió evaluar los estudios primarios incluidos en las RS Yang 2021 (70) (que incluyó 3 EO). El GEG consideró no necesario actualizar la búsqueda debido a que, es poco probable que se hayan publicado nuevos estudios con resultados relevantes.
  - Se decidió por complementar con los hallazgos de los estudios incluidos en Chow 2022 (68) y en Wang 2016 (71).
  - Además, se decidió por excluir el ECA (Cheng 2008 (72)) incluido por Chow 2022 (68) por estar retractado debido a que no fue un ensayo clínico controlado, aleatorizado y bien diseñado, siendo las conclusiones extraídas de este estudio no válidas.
  - De este modo, para este desenlace se meta-analizaron 7 estudios observacionales (Chok 2006 (75), Chu 2019 (81), Kim 2014 (79), Murakami 2007 (74), Oh JH 2020 (83), Yang HJ 2014 (80), Yang W 2009 (85).
  - Estos tuvieron las siguientes características:
    - **La población** fueron pacientes con CHC estadios tempranos (no se presentó escala BCLC en la mayoría de estudios) con rango promedio de edad de 57 a 68 años, provenientes de China, Korea, Estados Unidos, y Japón.
    - **El escenario clínico** fue hospitalario, se internaron a los pacientes para la intervención quirúrgica.
    - **La intervención** fue quimioembolización transarterial (TACE).
    - **El comparador** fue ablación por radiofrecuencia (RFA).

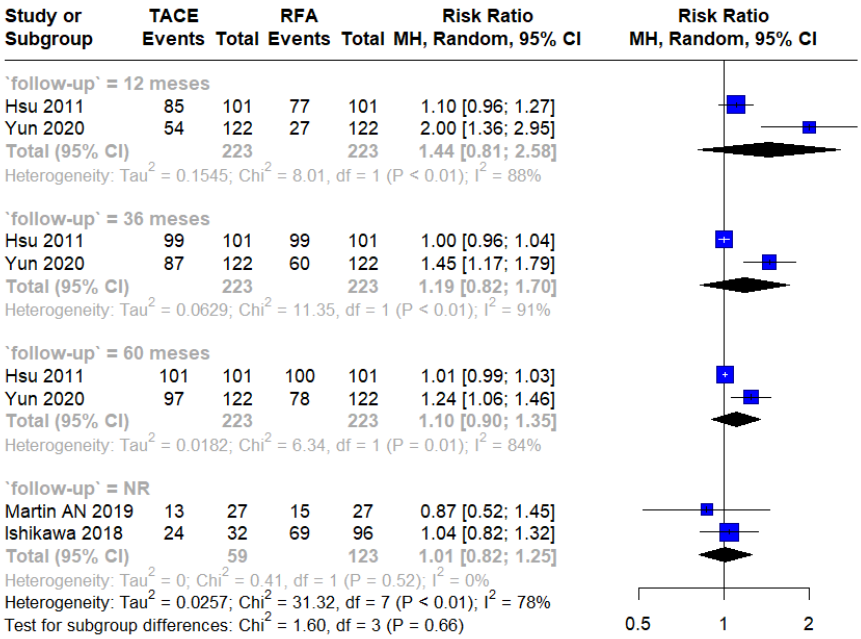
- **El desenlace** se definió como presencia de complicaciones mayores como sepsis, trombosis, hipertensión portal clínicamente significativa, durante el seguimiento.

- Los resultados finales son presentamos a continuación:

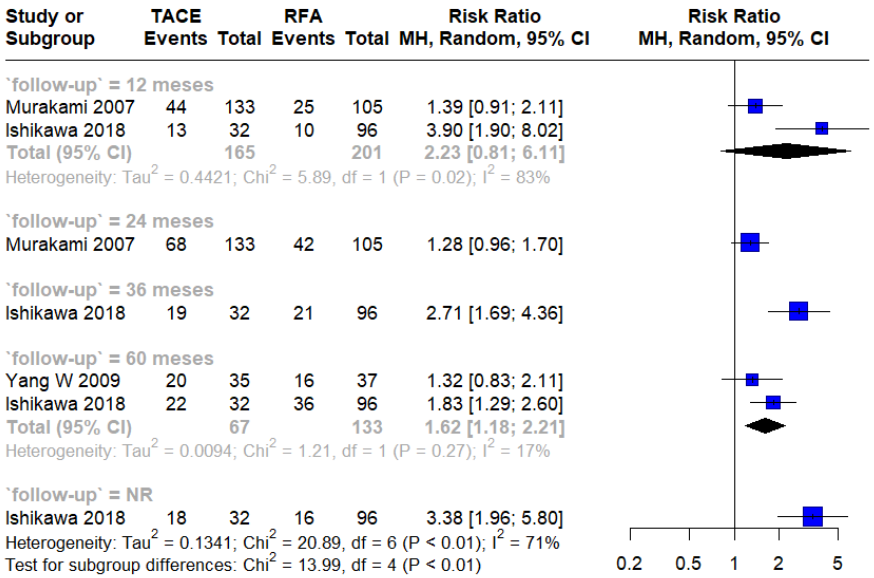


- Calidad de vida
  - No se encontró evidencia para este desenlace.

- Recurrencia general
  - Para este desenlace se contó con 1 RS: Yang 2021 (70).
  - Se decidió evaluar los estudios primarios incluidos en las RS Yang 2021 (70) (que incluyó 3 EO). El GEG consideró no necesario actualizar la búsqueda debido a que, es poco probable que se hayan publicado nuevos estudios con resultados relevantes.
  - Se decidió por complementar con los hallazgos de los estudios incluidos en Chow 2022 (68) y en Wang 2016 (71).
  - De este modo, para este desenlace se meta-analizaron 4 estudios observacionales (Hsu 2011 (77), Yun 2020 (84), Ishikawa 2018 (64), Martin AN 2019 (82)). Estos tuvieron las siguientes características:
    - **La población** fueron pacientes con CHC estadios tempranos (no se presentó escala BCLC en la mayoría de estudios) con rango promedio de edad de 57 a 68 años, provenientes de China, Korea, y Japón.
    - **El escenario clínico** fue hospitalario, se internaron a los pacientes para la intervención quirúrgica.
    - **La intervención** fue quimioembolización transarterial (TACE).
    - **El comparador** fue ablación por radiofrecuencia (RFA).
    - **El desenlace** se definió como recurrencia local o intrahepática ubicada en un lugar diferente a las lesiones identificadas. El desenlace fue evaluado durante diferentes periodos de seguimiento (12, 36, y 60 meses).
  - Los resultados finales son presentamos a continuación:



- Recurrencia local
  - Para este desenlace se contó con 1 RS: Yang 2021 (70).
  - Se decidió evaluar los estudios primarios incluidos en las RS Yang 2021 (70) (que incluyó 3 EO). El GEG consideró no necesario actualizar la búsqueda debido a que, es poco probable que se hayan publicado nuevos ECA con resultados relevantes.
  - Se decidió por complementar con los hallazgos de los estudios incluidos en Chow 2022 (68) y en Wang 2016 (71).
  - De este modo, para este desenlace se meta-analizaron 3 estudios observacionales (Ishikawa 2018 (64), Murakami 2007 (74), Yang W 2009 (85)). Estos tuvieron las siguientes características:
    - **La población** fueron pacientes con CHC estadios tempranos (no se presentó escala BCLC en la mayoría de estudios) con rango promedio de edad de 57 a 68 años, provenientes de China, Korea, y Japón.
    - **El escenario clínico** fue hospitalario, se internaron a los pacientes para la intervención quirúrgica.
    - **La intervención** fue quimioembolización transarterial (TACE).
    - **El comparador** fue ablación por radiofrecuencia (RFA).
    - **El desenlace** se definió como recurrencia intrahepática, durante diferentes periodos de seguimiento (12, 24, 36, y 60 meses).
  - Los resultados finales son presentamos a continuación:



- Supervivencia libre de recurrencia
  - Para este desenlace se contó con 1 RS: Yang 2021 (70).
  - Se decidió evaluar los estudios primarios incluidos en las RS Yang 2021 (70) (que incluyó 3 EO). El GEG consideró no necesario actualizar la búsqueda debido a que, es poco probable que se hayan publicado nuevos ECA con resultados relevantes.
  - Se decidió por complementar con los hallazgos de los estudios incluidos en Chow 2022 (68) y en Wang 2016 (71).
  - De este modo, para este desenlace se meta-analizaron 5 estudios observacionales (Chu 2019 (81), Ishikawa 2018 (64), Martin AN 2019 (82), Oh JH 2020 (83), Yun 2020 (84)). Estos tuvieron las siguientes características:
    - **La población** fueron pacientes con CHC estadios tempranos (no se presentó escala BCLC en la mayoría de estudios) con rango promedio de edad de 57 a 68 años, provenientes de China, Korea, Estados Unidos, y Japón.
    - **El escenario clínico** fue hospitalario, se internaron a los pacientes para la intervención quirúrgica.
    - **La intervención** fue quimioembolización transarterial (TACE).
    - **El comparador** fue ablación por radiofrecuencia (RFA).
    - **El desenlace** se definió como supervivencia libre de recurrencia, durante diferentes periodos de seguimiento (12, 36, y 60, 84, 120, 180 meses).
  - Los resultados finales son presentamos a continuación:

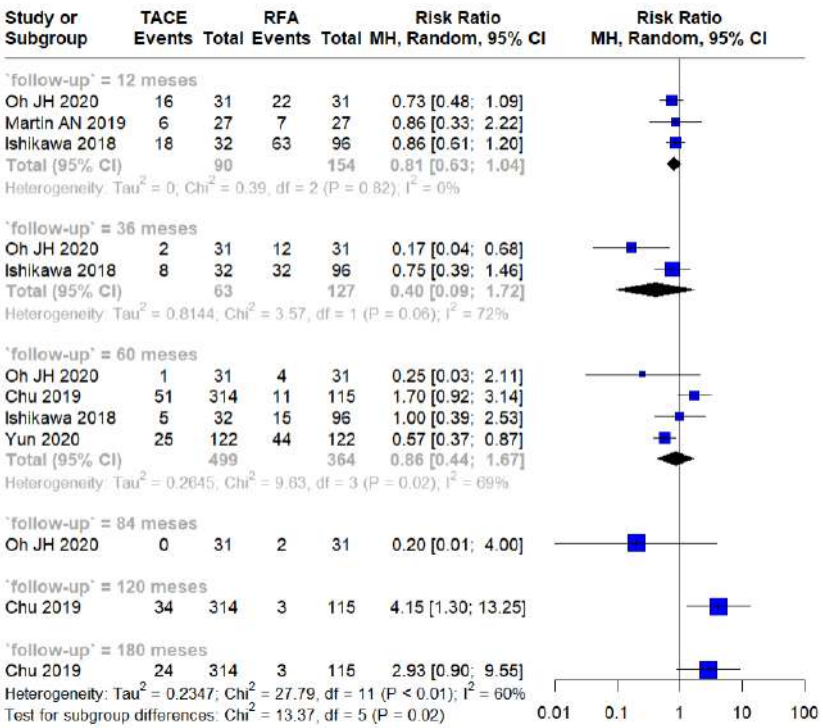

Study or Subgroup
TACE Events Total
RFA Events Total
Risk Ratio MH, Random, 95% CI
Risk Ratio MH, Random, 95% CI
`follow-up` = 12 meses
Oh JH 2020 16 31 22 31 0.73 [0.48; 1.09]
Martin AN 2019 6 27 7 27 0.86 [0.33; 2.22]
Ishikawa 2018 18 32 63 96 0.86 [0.61; 1.20]
Total (95% CI) 90 154 0.81 [0.63; 1.04]
Heterogeneity: Tau² = 0; Chi² = 0.39, df = 2 (P = 0.82); I² = 0%
`follow-up` = 36 meses
Oh JH 2020 2 31 12 31 0.17 [0.04; 0.68]
Ishikawa 2018 8 32 32 96 0.75 [0.39; 1.46]
Total (95% CI) 63 127 0.40 [0.09; 1.72]
Heterogeneity: Tau² = 0.8144; Chi² = 3.57, df = 1 (P = 0.06); I² = 72%
`follow-up` = 60 meses
Oh JH 2020 1 31 4 31 0.25 [0.03; 2.11]
Chu 2019 51 314 11 115 1.70 [0.92; 3.14]
Ishikawa 2018 5 32 15 96 1.00 [0.39; 2.53]
Yun 2020 25 122 44 122 0.57 [0.37; 0.87]
Total (95% CI) 499 364 0.86 [0.44; 1.67]
Heterogeneity: Tau² = 0.2645; Chi² = 9.63, df = 3 (P = 0.02); I² = 69%
`follow-up` = 84 meses
Oh JH 2020 0 31 2 31 0.20 [0.01; 4.00]
`follow-up` = 120 meses
Chu 2019 34 314 3 115 4.15 [1.30; 13.25]
`follow-up` = 180 meses
Chu 2019 24 314 3 115 2.93 [0.90; 9.55]
Heterogeneity: Tau² = 0.2347; Chi² = 27.79, df = 11 (P < 0.01); I² = 60%
Test for subgroup differences: Chi² = 13.37, df = 5 (P = 0.02)
0.01 0.1 1 10 100

Tabla de Resumen de la Evidencia (*Summary of Findings*, SoF):

Población: En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A)
Intervención: quimioembolización transarterial (TACE)
Comparador: Ablación por radiofrecuencia (RFA)
Autor: Daniel Fernández Guzmán
Bibliografía por desenlace:

- **Mortalidad:** EO de Chu 2019 (81), Hsu 2011 (77), Ishikawa 2018 (64), Liu 2014 (78), Yun 2020 (84), Yang HJ 2014 (80), Oh JH 2020 (83).
- **Recurrencia global:** EO de Hsu 2011 (77), Yun 2020 (84), Ishikawa 2018 (64), Martin AN 2019 (82).
- **Recurrence local:** EO de Ishikawa 2018 (64), Murakami 2007 (74), Yang W 2009.
- **Sobrevida libre de recurrencia:** EO de Chu 2019 (81), Ishikawa 2018 (64), Martin AN 2019 (82), Oh JH 2020 (83), Yun 2020 (84).
- **Complicaciones mayores:** EO de Chok 2006 (75), Chu 2019 (81), Kim 2014 (79), Murakami 2007 (74), Oh JH 2020 (83), Yang HJ 2014 (80), Yang W 2009 (85).
- **Calidad de vida:** Ningún estudio reportó este desenlace.

Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)		**Importancia**	**Número y Tipo de estudio**	**Intervención: TACE**	**Comparació: RFA**	**Efecto relativo (IC 95%)**	**Diferencia (IC 95%)**	**Certeza**	**Interpretación***
Mortalidad	1 año	CRÍTICO	6 EO	83/519 (16.0)	55/596 (9.2%)	**RR: 1.39** (0.69 a 2.79)	**36 más por 1000** (de 29 menos a 165 más)	⊕◯◯◯ Muy baja[a, b]	Al brindar TACE en lugar de RFA, podría ser que **no modifiquemos la mortalidad** al año de seguimiento, aunque la evidencia es incierta.
	3 años		6 EO	187/519 (36.0%)	136/596 (22.8%)	**RR: 1.49** (0.86 a 2.57)	**112 más por 1000** (de 32 menos a 358 más)	⊕◯◯◯ Muy baja[b, c]	Al brindar TACE en lugar de RFA, podría ser que **no modifiquemos la mortalidad** a los 3 años, aunque la evidencia es incierta.
	5 años		7 EO	433/833 (52.0%)	338/711 (47.5%)	**RR: 1.12** (0.86 a 2.57)	**57 más por 1000** (de 67 menos a 746 más)	⊕◯◯◯ Muy baja[b, c]	Al brindar TACE en lugar de RFA, podría ser que **no modifiquemos** la mortalidad a los 5 años, aunque la evidencia es incierta.
Complicaciones mayores		CRÍTICO	7 EO	22/752 (2.9%)	32/572 (5.6%)	**RR: 0.52** (0.17 a 1.56)	**27 menos por 1000** (de 46 menos a 31 más)	⊕◯◯◯ Muy baja[a, b]	Al brindar TACE en lugar de RFA, podría ser que **no modifiquemos el número de personas con complicaciones**, aunque la evidencia es incierta.
Calidad de vida		IMPORTANTE	Ningún estudio reportó este desenlace.						
Recurrencia global	1 año	SUBROGADO	2 EO	139/223 (62.3%)	104/223 (46.6%)	**RR: 1.44** (0.81 a 2.58)	**205 más por 1000** (de 89 menos a 737 más)	⊕◯◯◯ Muy baja[c]	Al brindar TACE en lugar de RFA, podría ser que **no modifiquemos la recurrencia general** al año de seguimiento, aunque la evidencia es incierta.
	3 años		2 EO	186/223 (83.4%)	159/223 (71.3%)	**RR: 1.19** (0.82 a 1.70)	**135 más por 1000** (de 128 menos a 499 más)	⊕◯◯◯ Muy baja[c]	Al brindar TACE en lugar de RFA, podría ser que **no modifiquemos la recurrencia general** a

									los 3 años, aunque la evidencia es incierta.
	5 años		2 EO	198/223 (88.8%)	178/223 (79.8%)	**RR: 1.10** (0.90 a 1.35)	**80 más por 1000** (de 80 menos a 279 más)	⊕◯◯◯ Muy baja[b, c]	Al brindar TACE en lugar de RFA, podría ser que **no modifiquemos la recurrencia general** a los 5 años, aunque la evidencia es incierta.
Recurrencia local	1 año	SUBROGADO	2 EO	57/165 (34.5%)	35/201 (17.4%)	**RR: 1.23** (0.81 a 6.11)	**40 más por 1000** (de 33 menos a 890 más)	⊕◯◯◯ Muy baja[b, c]	Al brindar TACE en lugar de RFA, podría ser que **no modifiquemos la recurrencia local** al año de seguimiento, aunque la evidencia es incierta.
	5 años	SUBROGADO	2 EO	42/67 (62.7%)	52/133 (39.1%)	**RR: 1.62** (1.18 a 2.21)	**242 más por 1000** (de 70 más a 473 más)	⊕⊕◯◯ Baja	Por cada 1000 personas a las que brindemos TACE en lugar de RFA, **podría incrementar la recurrencia local a 242 personas** (+70 a +473), a 5 años de seguimiento
Supervivencia libre de recurrencia a 5 años		SUBROGADO	4 EO	82/499 (16.4%)	74/364 (20.3%)	**RR: 0.86** (0.44 a 1.67)	**28 menos por 1000** (de 114 menos a 136 más)	⊕◯◯◯ Muy baja[a, b]	Al brindar TACE en lugar de RFA, podría ser que **no modifiquemos la supervivencia libre de recurrencia** a los 5 años, aunque la evidencia es incierta.

IC95%: Intervalo de confianza al 95%; **RR:** Razón de riesgo.

*Se usan términos estandarizados de acuerdo a la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

a. Se disminuyó un nivel de certeza debido a que existe evidencia estadística de inconsistencia (I2 entre 40% a 80%).
b. Se disminuyó un nivel de certeza debido a imprecisión (IC 95% incluye el valor de no efecto o el número de eventos fue menor de 300).
c. Se disminuyó dos niveles de certeza debido a que existe evidencia estadística de gran inconsistencia (I2 > 80%).

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision*, EtD):

Presentación:

Pregunta 4. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A) no resecables, ¿se debería brindar TACE o RFA?	
Población:	Adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BLCL 0-A)
Intervención:	TACE
Comparador:	RFA
Desenlaces:	• Mortalidad • Complicaciones • Calidad de vida • Tasa de recurrencia
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
● **Trivial** ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	**Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)** / **Número y Tipo de estudios** / **Efecto relativo (IC 95%)** / **Diferencia (IC 95%)** / **Certeza** Complicaciones mayores / 7 ECA / **RR: 0.52** (0.17 a 1.56) / **27 menos por 1000** (de 46 menos a 31 más) / MUY BAJA ⊕○○○ Calidad de vida / Ningún estudio reportó este desenlace. En resumen, en *pacientes con CHC BCLC 0 - A:* • Brindar TACE en lugar RFA podría no modificar el número de complicaciones mayores, aunque la evidencia es incierta. • En los estudios evaluados, no se encontró evidencia para calidad de vida.	En pacientes con CHC BCLC 0 - A, los **beneficios** de brindar TACE en lugar de la RFA se consideraron triviales (puesto que no hubo evidencia para **calidad de vida**) y el efecto para complicaciones mayores fue no significativo

Daños:
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Grande ○ Moderado ● **Pequeño** ○ Trivial ○ Varía ○ Se desconoce	**Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)** / **Número y Tipo de estudios** / **Efecto relativo (IC 95%)** / **Diferencia (IC 95%)** / **Certeza** Mortalidad a 1 año / 6 EO / **RR: 1.39** (0.69 a 2.79) / **36 más por 1000** (de 29 menos a 165 más) / MUY BAJA ⊕○○○ Mortalidad a 3 años / 6 EO / **RR: 1.49** (0.86 a 2.57) / **112 más por 1000** (de 32 menos a 358 más) / MUY BAJA ⊕○○○	En pacientes con CHC BCLC 0 - A, los **beneficios** de brindar **TACE** en lugar de la **RFA** se consideraron **pequeños** (puesto que podría ser que no modifiquemos la mortalidad a 1, 3, y 5 años de seguimiento, la recurrencia global a 1, y 3 y 5 años de seguimiento, y la recurrencia local a 1 años de seguimiento, aunque la evidencia es incierta). Sin embargo, brindar **TACE** en lugar de la **RFA,** podría incrementar la recurrencia local a los 5 años.

Mortalidad a 5 años	7 EO	**RR: 1.12** (0.86 a 2.57)	**57 más por 1000** (de 67 menos a 746 más)	MUY BAJA ⊕◯◯◯
Recurrencia global a 1 año	2 EO	**RR: 1.44** (0.81 a 2.58)	**205 más por 1000** (de 89 menos a 737 más)	MUY BAJA ⊕◯◯◯
Recurrencia global a 3 años	2 EO	**RR: 1.19** (0.82 a 1.70)	**135 más por 1000** (de 128 menos a 499 más)	MUY BAJA ⊕◯◯◯
Recurrencia global a 5 años	2 EO	**RR: 1.10** (0.90 a 1.35)	**80 más por 1000** (de 80 menos a 279 más)	MUY BAJA ⊕◯◯◯
Recurrencia local a 1 año	2 EO	**RR: 1.23** (0.81 a 6.11)	**40 más por 1000** (de 33 menos a 890 más)	MUY BAJA ⊕◯◯◯
Recurrencia local a 5 año	2 EO	**RR: 1.62** (1.18 a 2.21)	**242 más por 1000** (de 70 más a 473 más)	BAJA ⊕⊕◯◯
Supervivencia libre de recurrencia a 5 años	4 EO	**RR: 0.86** (0.44 a 1.67)	**28 menos por 1000** (de 114 menos a 136 más)	MUY BAJA ⊕◯◯◯

En resumen, en *pacientes con CHC BCLC 0 - A,* por cada ***1000*** personas a las que brindemos TACE en lugar de brindar RFA:

- Podría ser que incrementemos la recurrencia local a 242 personas (+70 a +473), a 5 años de seguimiento.
- Con respecto a otros desenlaces, podríamos no tener ningún efecto, aunque la evidencia es incierta.

Certeza de la evidencia:
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales

● **Muy baja**
○ Baja
○ Moderada
○ Alta

○ Ningún estudio incluido

Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)		**Importancia**	**Certeza**
Mortalidad	1 año	CRÍTICO	⊕◯◯◯ Muy baja[a,b]
	3 años		⊕◯◯◯ Muy baja[b,c]
	5 años		⊕◯◯◯ Muy baja[b,c]
Complicaciones mayores		CRÍTICO	⊕◯◯◯ Muy baja[a,b]
Calidad de vida		IMPORTANTE	No evaluado

Recurrencia general	1 año	SUBROGADO	⊕◯◯◯ Muy baja[c]	
	3 años		⊕◯◯◯ Muy baja[c]	
	5 años		⊕◯◯◯ Muy baja[b,c]	
Recurrencia local	1 año	SUBROGADO	⊕◯◯◯ Muy baja[b,c]	
	5 años	SUBROGADO	⊕⊕◯◯ Baja	
Supervivencia libre de recurrencia a 5 años		SUBROGADO	⊕◯◯◯ Muy baja[a,b]	

Entre los desenlaces críticos (mortalidad, sobrevida global y efectos adversos), se consideró la menor certeza de evidencia (muy baja).

Desenlaces importantes para los pacientes:
¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ● **Probablemente sí** ○ Sí	No se contó con evidencia para los desenlaces críticos: calidad de vida	

Balance de los efectos:
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador?
(Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Favorece al comparador ● **Probablemente favorece al comparador** ○ No favorece a la intervención ni al comparador ○ Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce		Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance probablemente favorece al comparador.

Uso de recursos:
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Costos extensos ● **Costos moderados** ○ Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce		

	Intervención: TACE	**Comparador: RFA**
Costo unitario de procedimiento (incluidos los honorarios profesionales y técnicos cuando corresponda)	USD 12,721.51 S/. 48,316.29	USD 5,497.15 S/. 20,878.18
Diferencia	• Por persona tratada, TACE cuesta **S/ 27 438.11 más** que el comparador. • Por ello, se consideró que la intervención incurriría en **costos moderados** frente al comparador.	

En el estudio de costo efectividad de Wu et al. 2023 (86) que evaluar los costos de TACE y RFA describe que la ablación con RF fue la estrategia dominante, con el menor costo esperado ($153,664) y la mayor efectividad (3.71 AVAC), mientras que TACE tuvo la menor efectividad (3.64 AVAC), con un costo de $178,631 considerando gastos por complicaciones (los costos son costos medios unitarios).
Tipo de cambio: 1 USD es igual a S/ 3.70

Equidad: Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad? *Definiciones* • *Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)* • *Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)*		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Reduce la equidad ● **Probablemente reduce la equidad** ○ Probablemente no tenga impacto en la equidad ○ Probablemente incrementa la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce		El GEG consideró que brindar TACE en lugar de RFA probablemente reduce la equidad debido a que TACE requiere de personal entrenado, equipos, instrumental, y dispositivos médicos que se encuentran únicamente disponibles en centros de alto nivel de complejidad.
Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ● **Probablemente no** ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce		***Personal de salud:*** El GEG consideró que los profesionales de la salud probablemente no aceptarían brindar la intervención en los pacientes con **CHC BCLC 0-A**, en vez de RFA, por no contar con beneficios y la incertidumbre de que existan daños. ***Pacientes:*** El GEG consideró que los pacientes probablemente no aceptarían la intervención tras explicarle el balance de los efectos..
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ● **Probablemente no** ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce		**Disponibilidad real:** El GEG consideró que la intervención (TACE) muchas veces no está disponible en los establecimientos de salud donde se atienden pacientes con CHC. **Personal e infraestructura:** El GEG consideró que la intervención requiere que los especialistas estén capacitados en este tipo de procedimiento. Además, requiere establecimientos equipados. Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la intervención **probablemente sí** sea factible.

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación **fuerte a favor** del control	Recomendación **condicional a favor** del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación **condicional a favor** de la intervención	Recomendación **fuerte a favor** de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
Dirección: En adultos con CHC BCLC 0 - A irresecable, los beneficios de brindar TACE en lugar de la RFA se consideraron triviales (puesto que no hubo evidencia para calidad de vida y el efecto para complicaciones mayores fue no significativo) y los daños se consideraron pequeños (puesto que podría no modificar la mortalidad, recurrencia general, pero sí la recurrencia local a 5 años). Por ello, se emitió una recomendación ***a favor*** del uso de RFA. **Fuerza:** Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue ***condicional***.	En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BLCL 0-A) no resecables, sugerimos realizar RFA en lugar de TACE. **Recomendación condicional a favor del comparador** **Certeza de la evidencia: muy baja** ⊕◯◯◯

Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

El GEG consideró relevante emitir las siguientes BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	BPC
El GEG consideró importante precisar aquellos criterios o características que conllevan a que TACE podría ser una opción recomendable en pacientes con CHC BCLC 0 - A, según la GPC de KLCA 2018 (40).	En pacientes adultos con diagnóstico de CHC BCLC 0-A no resecables y que tengan contraindicado RFA debido a la localización de los tumores (región subcapsular, la cúpula o zonas adyacentes a las asas intestinales, o a la vía biliar) o por otras contraindicaciones no relacionadas al tumor, podría brindarse TACE como alternativa.

Pregunta 5. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A), ¿se debería brindar inyección percutánea con etanol (IPE) o RFA?

Introducción

La terapia ablativa es la opción de tratamiento no quirúrgica para los pacientes con hepatocarcinoma en estadios tempranos (87). Entre las modalidades ablativas más utilizada está la ablación por radiofrecuencia (RFA), la ablación química, o la inyección percutánea con etanol (PEI) (88).

Ambas técnicas ablativas causan la necrotización del tejido tumoral a través de sus mecanismos, por congelación rápida y deshidratación de células químicas; además, podrían causar otros diferentes efectos post-ablativos (89). Por ello, la presente pregunta clínica busca valorar los efectos potenciales de ambas modalidades de ablación.

Pregunta PICO abordada en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó una pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
5	En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A)	IPE / RFA	Críticos: • Sobrevida global • Mortalidad por cáncer Importantes: • Eventos adversos serios • Estancia hospitalaria Subrogados: • Recurrencia – local o distal • Recurrencia en hígado

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), que hayan evaluado alguno de los desenlaces críticos o importantes priorizados por el GEG.

Se encontraron cinco RS publicadas como artículo científico: South 2023 (87), Zhu 2018 (90), Majumdar 2017 (88), Luo 2017 (89), Li 2017 (91). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
South 2023 (NMA)	10/14	Marzo 2021	• Sobrevida global (7 ECA) • Sobrevida libre de progresión (6 ECA) • Recurrencia general (5 ECA) • Recurrencia local (5 ECA)
Zhu 2018	9/14	Abril 2017	• Mortalidad (7 ECA) • Recurrencia local (5 ECA)

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
(NMA)			• Eventos adversos (6 ECA)
Majumdar 2017	13/14	Setiembre 2016	• Sobrevida global (5 ECA) • Mortalidad por cáncer (3 ECA) • Eventos adversos serios (3 ECA) • Estancia hospitalaria (1 ECA) • Recurrencia - local o distal (2 ECA) • Recurrencia en hígado (1 ECA)
Luo 2017	9/14	Enero 1995 a Setiembre 2016	• Sobrevida global (5 ECA)
Li 2017	8/14	Setiembre 2015	• Sobrevida global (3 ECA) • Sobrevida libre de cáncer (3 ECA) • Recurrencia general (5 ECA)

*El puntaje del AMSTAR-2 se detalla en el **Anexo N° 3**.

Se observó de las RS encontradas incluyeron ECA que fueron publicados entre 1999 hasta el 2008. Asimismo, se evaluó la pertinencia de los ECA incluidos para los fines de la pregunta clínica, quedando excluidas las RS que consideraron estudios primarios que no cumplieron los criterios de Milan o no correspondian al diseño de estudio ECA.

ECA / RS	Brunello 2008	Giorgio 2011	Lin 2005	Shiina 2005	Lin 2004*	Azab 2011*	Lencioni 2003	Livraghi 1999 **
South 2023 (NMA)	x	x	x	x	x	x	x	
Zhu 2018 (NMA)	x	x	x	x	x		x	x
Majumdar 2017	x	x	x	x			x	
Luo 2017	x	x		x	x	x	x	
Li 2017	x	x	x	x	x	x	x	x

*Estudio incluyó población que no cumplía con los criterios de Milan.
**Estudio no-ECA.

Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Sobrevida global
  - Para este desenlace se contó con cuatro RS: South 2023 (87), Majumdar 2017 (88), Luo 2017 (89), y Li 2017 (91).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de Majumdar 2017 (88), debido a que tuvo mayor puntuación en la herramienta AMSTAR-2 (13/14), y que a pesar de que su estrategia de búsqueda fue en setiembre 2016, logró incluir los ECA que cumplieron con los criterios de elegibilidad de la población.

- Para este desenlace, se realizó un MA y se describió los resultados de 5 ECA (n=882). Estos tuvieron las siguientes características:
  - **La población** fueron pacientes con CHC con un rango promedio de edad de 61 a 70 años, procedentes de Italia (3 ECA), China y Japón; el estadio clínico declarado en los ECA fue BCLC 0-A, con un tamaño promedio del tumor <3cm, con Child-Pugh A-B.
  - **El escenario clínico** se deduce que en la mayoría de los ECA fue ambulatorio, solo un ECA mencionó que se realizó la hospitalización del paciente.
  - **La intervención** fue la IPE, la cual consistió en inyectar etanol (95% o 99.5 %) a una dosis entre 2 a 10 ml por sesión.
  - **El comparador** fue la RFA, la cual consistió en un sistema de ablación por radiofrecuencia con cool-tip, o starburst, o 500L RITA Medical Systems, o RF 2000 (RadioTherapeutics), o Coagulador CC-1 Cosman (Radionics).
  - **El desenlace** del estudio fue sobrevida global, la cual es el tiempo desde el diagnóstico inicial hasta la fecha de la muerte o de censura en el último seguimiento, durante un rango de seguimiento de 22 a 37 meses.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Majumdar 2017 (88), debido a que, incluyó a los estudios primarios realizados sobre el tema.

- Mortalidad por cáncer
  - Para este desenlace se contó con una RS: Majumdar 2017 (88).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de Majumdar 2017 (88), debido a que tuvo mayor puntuación en la herramienta AMSTAR-2 (13/14), y que a pesar de que su estrategia de búsqueda fue en setiembre 2016, logró incluir los ECA que cumplieron con los criterios de elegibilidad de la población.
  - Para este desenlace, se realizó un MA y se describió los resultados de 3 ECA (n=458). Estos tuvieron las siguientes características:
    - **La población**, **el escenario clínico**, **la intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace previo de sobrevida global.
    - **El desenlace** del estudio fue mortalidad por cáncer, la cual es el tiempo desde el diagnóstico inicial hasta la fecha de la muerte relacionada al cáncer, durante un rango de seguimiento de 22 a 37 meses.
  - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Majumdar 2017 (88), debido a que, incluyó a los estudios primarios realizados sobre el tema.

- Eventos adversos serios
  - Para este desenlace se contó con dos RS: Zhu 2018 (90), y Majumdar 2017 (88).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de Majumdar 2017 (88), debido a que tuvo mayor puntuación en la herramienta AMSTAR-2 (13/14), y que a pesar de que su estrategia de búsqueda fue en setiembre 2016, logró incluir los ECA que cumplieron con los criterios de elegibilidad de la población.
  - Para este desenlace, se realizó un MA y se describió los resultados de 3 ECA (n=365). Estos tuvieron las siguientes características:
    - **La población**, **el escenario clínico**, **la intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace previo de sobrevida global.
    - **El desenlace** del estudio fue eventos adversos serios, definido como cualquier evento que aumentaría la mortalidad; pondría en peligro la vida; requeriría hospitalización; resultaría en una discapacidad persistente o significativa; sería una anomalía congénita/defecto de

nacimiento; o cualquier evento médico importante que podría poner en peligro a la persona o requerir una intervención para prevenirlo, durante, tiempo de seguimiento no reportado.

- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Majumdar 2017 (88), debido a que, incluyó a los estudios primarios realizados sobre el tema.

- Estancia hospitalaria
  - Para este desenlace se contó con una RS: Majumdar 2017 (88).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de Majumdar 2017 (88), debido a que tuvo mayor puntuación en la herramienta AMSTAR-2 (13/14), y que a pesar de que su estrategia de búsqueda fue en setiembre 2016, logró incluir los ECA que cumplieron con los criterios de elegibilidad de la población.
  - Para este desenlace, se realizó un MA y se describió los resultados de 1 ECA (n=232). Estos tuvieron las siguientes características:
    - **La población**, **el escenario clínico**, **la intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace previo de sobrevida global.
    - **El desenlace** del estudio fue estancia hospitalaria, la cual se define como la duración de la estancia hospitalaria por el tratamiento y complicaciones relacionadas con el tratamiento.
  - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Majumdar 2017 (88), debido a que, incluyó a los estudios primarios realizados sobre el tema.

- Recurrencia – local o distal
  - Para este desenlace se contó con tres RS: South 2023 (87), Majumdar 2017 (88), y Li 2017 (91).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de Majumdar 2017 (88), debido a que tuvo mayor puntuación en la herramienta AMSTAR-2 (13/14), y que a pesar de que su estrategia de búsqueda fue en setiembre 2016, logró incluir los ECA que cumplieron con los criterios de elegibilidad de la población.
  - Para este desenlace, se realizó un MA y se describió los resultados de 2 ECA (n=371). Estos tuvieron las siguientes características:
    - **La población**, **el escenario clínico**, **la intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace previo de sobrevida global.
    - **El desenlace** del estudio fue recurrencia (local o distal), definida como la proporción de participantes con recurrencia de carcinoma hepatocelular (incluye recurrencia en el hígado, o recurrencia del cáncer en otra parte del cuerpo), durante un tiempo de seguimiento promedio de 25 a 37 meses.
  - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Majumdar 2017 (88), debido a que, incluyó a los estudios primarios realizados sobre el tema.

- Recurrencia en hígado
  - Para este desenlace se contó con una RS: Majumdar 2017 (88).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de Majumdar 2017 (88), debido a que tuvo mayor puntuación en la herramienta AMSTAR-2 (13/14), y que a pesar de que su estrategia de búsqueda fue en setiembre 2016, logró incluir los ECA que cumplieron con los criterios de elegibilidad de la población.
  - Para este desenlace, se realizó un MA y se describió los resultados de 1 ECA (n=232). Estos tuvieron las siguientes características:

- **La población**, **el escenario clínico**, **la intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace previo de sobrevida global.
- **El desenlace** del estudio fue recurrencia en hígado, definida como la proporción de participantes con recurrencia de carcinoma en hígado, durante un tiempo de seguimiento promedio de 35 a 37 meses.

- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Majumdar 2017 (88), debido a que, incluyó a los estudios primarios realizados sobre el tema.

Tabla de Resumen de la Evidencia (*Summary of Findings*, SoF):

Población: En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A)
Intervención: Inyección percutánea con etanol (IPE)
Comparador: Ablación por radiofrecuencia (RFA)
Autor: Carolina Delgado Flores
Bibliografía por desenlace:

- **Sobrevida global:** RS de Majumdar 2017 (88).
- **Mortalidad por cáncer:** RS de Majumdar 2017 (88).
- **Eventos adversos serios:** RS de Majumdar 2017 (88).
- **Estancia hospitalaria:** RS de Majumdar 2017 (88).
- **Recurrencia – local o distal:** RS de Majumdar 2017 (88).
- **Recurrencia en hígado:** RS de Majumdar 2017 (88).

Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)	**Importancia**	**Número y Tipo de estudio**	**Intervención: IPE**	**Comparación: RFA**	**Efecto relativo (IC 95%)**	**Diferencia (IC 95%)**	**Certeza**	**Interpretación***
Sobrevida global (rango medio de seguimiento: 22 a 37 meses)	CRÍTICO	5 ECA (n=882)	NR/438	NR/444	**HR: 1.49** (1.18 a 1.88)	-	⨁◯◯◯ MUY BAJA [a,b]	Por cada 1000 personas a las que brindemos PEI en lugar de RFA, podría ser que **empeoremos la sobrevida global**, aunque la evidencia es incierta.
Mortalidad por cáncer (rango medio de seguimiento: 22 a 37 meses)	CRÍTICO	3 ECA (n=458)	38/226 (17.1%)	20/232 (8.6%)	**OR: 2.18** (1.22 a 3.89)	**8 más por 100** (de +2 a +18)	⨁◯◯◯ MUY BAJA [a,c]	Por cada 100 personas a las que brindemos PEI en lugar de RFA, podría ser que **aumentemos 8 casos de muerte por cáncer** (+2 a +18), aunque la evidencia es incierta.
Eventos adversos serios (tiempo de seguimiento: NR)	IMPORTAN-TE	3 ECA (n=365)	3/181 (1.8%)	5/184 (2.7%)	**OR: 0.67** (0.19 a 2.40)	**1 menos por 100** (- 2 a +4)	⨁◯◯◯ MUY BAJA [a,d]	Al brindar PEI en lugar de RFA, podría ser que **no modifiquemos los eventos adversos serios**, aunque la evidencia es incierta.
Estancia hospitalaria	IMPORTAN-TE	1 ECA (n=232)	26.1 (9.9)~	10.8 (5.5)~	**DM: +15 dias** (+13 a +17)	-	⨁◯◯◯ MUY BAJA [a,c]	Por cada 1000 personas a las que brindemos PEI en lugar de RFA, podría ser que **aumentemos 15 dias la estancia hospitalaria** (+13 a +17), aunque la evidencia es incierta.
Recurrencia - local o distal (rango medio de seguimiento: 25 a 37 meses)	SUBROGADO	2 ECA (n=371)	125/183 (69.0%)	110/188 (58.5%)	**OR: 1.58** (1.02 a 2.45)	**10 más por 100** (+0.5 a +19)	⨁◯◯◯ MUY BAJA [a,c]	Por cada 1000 personas a las que brindemos PEI en lugar de RFA, podría ser que **aumentemos 10 casos de recurrencia local o distal** (+0.5 a +19), aunque la evidencia es incierta.
Recurrencia en hígado (rango medio de seguimiento: 35 a 37 meses)	SUBROGADO	1 ECA (n=232)	86/114 (75.5%)	76/118 (64.4%)	**OR: 1.70** (0.96 a 3.00)	**11 más por 1000** (-1 a +20)	⨁◯◯◯ MUY BAJA [a,c]	Al brindar PEI en lugar de RFA, podría ser que no modifiquemos la recurrencia en hígado, aunque la evidencia es incierta.

IC: Intervalo de confianza; **RS**: Revisión sistemática; **ECA**: Ensayo clínico aleatorizado; **HR**: Hazard ratio; **OR**: Odds ratio; **DM**: Diferencia de medias, **NR**: No reporta.
*Se usan términos estandarizados de acuerdo a la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser aunque la evidencia es incierta.
~Media (desviación estándar).

Explicaciones de la certeza de evidencia:

a. Se disminuyó dos niveles por riesgo de sesgo: < 50% del peso del MA está compuesto por estudios de bajo riesgo de sesgo.
b. Se disminuyó un nivel por inconsistencia: I^2 de 40 a 80%.
c. Se disminuyó un nivel por imprecisión: debido a que el número de eventos total oscila entre 50 a <300.
d. Se disminuyó dos niveles por imprecisión: debido a que el número de eventos total es <50.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision*, EtD):

Presentación:

Pregunta 5. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A) ¿se debería brindar RFA o IPE?	
Población:	Adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A)
Intervención:	IPE
Comparador:	RFA
Desenlaces:	• Sobrevida global • Mortalidad por cáncer • Eventos adversos serios • Estancia hospitalaria • Recurrencia – local o distal • Recurrencia en hígado
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
● **Trivial** ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	**Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)** / **Número y Tipo de estudios** / **Efecto relativo / Diferencia (IC 95%)** / **Certeza** Eventos adversos serios / 3 ECA (n=365) / **OR: 0.67** (0.19 a 2.40) / ⊕◯◯◯ MUY BAJA En resumen, en *pacientes adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A),* por cada **1000** personas a las que se le brinde IPE en lugar de RFA: • Podría ser que no modifiquemos los eventos adversos serios, aunque la evidencia es incierta.	El GEG consideró que el beneficio fue trivial (puesto que, los efectos observados son inciertos sobre los eventos adversos serios).

Daños:
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Trivial ○ Pequeño ● **Moderado** ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	**Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)** / **Número y Tipo de estudios** / **Efecto relativo / Diferencia (IC 95%)** / **Certeza** Sobrevida global (rango medio de seguimiento: 22 a 37 meses) / 5 ECA (n=882) / **HR: 1.49** (1.18 a 1.88) / ⊕◯◯◯ MUY BAJA Mortalidad por cáncer (rango medio de seguimiento: 22 a 37 meses) / 3 ECA (n=458) / **84 más por 1000** (de 17 más a 182 más) / ⊕◯◯◯ MUY BAJA Estancia hospitalaria / 1 ECA (n=232) / **DM: +15.30 dias** (+13.23 a +17.37) / ⊕◯◯◯ MUY BAJA	El GEG consideró que los daños fueron moderados (puesto que, se observó un efecto importante sobre los desenlaces críticos de sobrevida global y mortalidad por cáncer).

	Recurrencia -local o distal (rango medio de seguimiento: 25 a 37 meses)	2 ECA (n=371)	**105 más por 1000** (de 5 más a 190 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA
	Recurrencia en hígado (rango medio de seguimiento: 35 a 37 meses)	1 ECA (n=232)	**111 más por 1000** (de 9 menos a 200 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA

En resumen, en *pacientes adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A),* por cada **1000** personas a las que se le brinde IPE en lugar de RFA:

- Podría ser que empeoremos la sobrevida global, aumentemos 84 casos de muerte por cáncer (+17 a +182), aumentemos 15.3 días la estancia hospitalaria (+13.23 a +17.37), y aumentemos 105 casos de recurrencia local o distal (+5 a + 190), aunque la evidencia es incierta.
- Podría ser que no modifiquemos la recurrencia en hígado, aunque la evidencia es incierta.

Certeza de la evidencia:
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
● **Muy baja** ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios		

Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)	**Importancia**	**Certeza**
Sobrevida global (rango medio de seguimiento: 22 a 37 meses)	CRÍTICO	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,b]
Mortalidad por cáncer (rango medio de seguimiento: 22 a 37 meses)	CRÍTICO	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,c]
Eventos adversos serios (tiempo de seguimiento: NR)	IMPORTANTE	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,d]
Estancia hospitalaria	IMPORTANTE	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,c]
Recurrencia -local o distal (rango medio de seguimiento: 25 a 37 meses)	SUBROGADO	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,c]
Recurrencia en hígado (rango medio de seguimiento: 35 a 37 meses)	SUBROGADO	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,c]

Entre los desenlaces considerados para la toma de decisiones (sobrevida global, mortalidad por cáncer, eventos adversos serios, estancia hospitalaria, recurrencia local o distal, y recurrencia en hígado), se consideró la menor certeza de evidencia (muy baja).

Desenlaces importantes para los pacientes:
¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ● **Probablemente sí** ○ Sí	El GEG consideró que probablemente si se evaluaron los desenlaces importantes para la población de interés, aunque hubiera sido importante contar con desenlaces como número de sesiones.	

Balance de los efectos:
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador?
(Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales

○ Favorece al comparador ● **Probablemente favorece al comparador** ○ No favorece a la intervención ni al comparador ○ Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce		Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance probablemente favorece al comparador.

Uso de recursos:
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Costos elevados ○ Costos moderados ○ Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños ● **Ahorros moderados** ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce	<table><tr><th></th><th>**Intervención: IPE**</th><th>**Comparador: RFA**</th></tr><tr><td>**Costo unitario por procedimiento** (Los costos totales de los servicios de atención médica incluyeron visitas ambulatorias, visitas al departamento de emergencias, hospitalizaciones agudas de pacientes hospitalizados, cirugía el mismo día, medicamentos recetados, visitas de atención domiciliaria, atención continua y atención a largo plazo.)</td><td>€ 4,097 S/ 16,592.85</td><td>€ 6,540 S/ 26,487.00</td></tr><tr><td>**Diferencia**</td><td colspan="2">• Por persona tratada, IPE cuesta **S/ 9,894.15** menos que la RAF. • Por ello el GEG consideró que la intervención incurriría en **ahorros moderados** frente al comparador.</td></tr></table>**Fuente**: Brunello F, Veltri A, Carucci P, Pagano E, Ciccone G, Moretto P, Sacchetto P, Gandini G, Rizzetto M. Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. Scand J Gastroenterol. 2008;43(6):727-35. doi: 10.1080/00365520701885481. PMID: 18569991. **Tipo de cambio**: €1 es igual a S/4.05	

Equidad:
Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?

Definiciones

- *Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc).*
- *Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc).*

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Reducido ○ Probablemente reducido ● **Probablemente no tenga impacto** ○ Probablemente incremente la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce		El GEG consideró que, el brindar IPE en lugar de RFA probablemente no tenga impacto sobre la equidad en la población en general, puesto que, para brindar ambas intervenciones es necesario la inclusión de personal de salud debidamente capacitado (radiólogos intervencionistas), equipo médico especializado, entre otros; presentando las

		mismas limitaciones cualquiera sea el caso.
Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ● **Probablemente no** ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce		***Personal de salud:*** El GEG consideró que los profesionales de la salud probablemente no aceptarían brindar la IPE en lugar de RFA en los pacientes adultos con hepatocarcinoma, después de la valoración de los efectos de beneficios y daños observados. ***Pacientes:*** El GEG consideró que los pacientes a su vez, probablemente no aceptarían la IPE de acuerdo al balance realizado y explicado por el médico tratante, no obstante, esto puede variar según las preferencias de los mismos.
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ● **Probablemente sí** ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce		El GEG consideró que el realizar la IPE probablemente si sea factible, aunque, para ello es necesario la inclusión de personal de salud debidamente capacitado (radiólogos intervencionistas), equipo médico especializado, entre otros; dentro de los establecimientos de salud de EsSalud.

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIO	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑO	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIO / DAÑO	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Incrementa la inequidad	Probablemente incrementa la inequidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación **fuerte a favor** del control	Recomendación **condicional a favor** del control	Recomendación **condicional a favor** de la intervención o del control	Recomendación **condicional a favor** de la intervención	Recomendación **fuerte a favor** de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
Dirección: Los beneficios del realizar IPE en lugar de RFA se consideraron triviales (puesto que los efectos observados son inciertos sobre los eventos adversos serios) y los daños se consideraron moderados (puesto que se observó un efecto importante sobre los desenlaces críticos de sobrevida global y mortalidad por cáncer). Esto sumado al hecho de que brindar la intervención implicaría la probable no aceptación del tratamiento por parte del personal de salud y pacientes; por ello, se emitió una recomendación ***a favor del comparador***. **Fuerza:** La certeza de la evidencia fue muy baja. Por ello, esta recomendación fue ***condicional***.	En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BLCL 0-A), sugerimos brindar RFA en lugar de IPE. **Recomendación condicional a favor del comparador** **Certeza de la evidencia: muy baja** ⊕◯◯◯

Puntos de BPC:

Justificación	BPC
El GEG consideró necesario precisar en que situación los pacientes con CHC en estadios tempranos podrían recibir la IPE, debido a que, no todas las instituciones tienen la misma factibilidad de brindar RFA, y las características clínicas del paciente favorecen los potenciales efectos beneficiosos. Esto coincide con lo mencionado en las guías de BSG 2023 (41), Arabia Saudi 2020 (42), Brasil 2019 (43), China 2019 (44), y México (45).	En pacientes con CHC estadio muy temprano podría considerarse como una opción de tratamiento el IPE, cuando: - Se presente un nódulo < 2 cm, y - No sea factible brindar RFA.

Pregunta 6. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio temprano o intermedio (BCLC A-B), ¿se debería brindar resección quirúrgica o TACE?

Introducción

La resección quirúrgica y la TACE son intervenciones que han mostrado utilidad en pacientes con CHC en estadios temprano o intermedio.

En el caso de los pacientes en estadio temprano, se plantea evaluar el balance beneficio-daño de ambas intervenciones, puesto que, el algoritmo actualizado de la BCLC 2022 realiza una diferenciación de brindar los tratamientos en cuestión según los nódulos, siendo en los nódulos solitarios recomendado la resección quirúrgica, más no, en los pacientes con oligonódulos (BCLC A), quedando la incertidumbre el potencial beneficio en este grupo de pacientes (92).

Respecto a los pacientes en estadio intermedio, existe variabilidad en la estrategia a brindar en los pacientes de este estadio. Mientras el algoritmo actualizado de la BCLC 2022 recomienda TACE, guías como la ESMO 2021 (93) y asiáticas del 2014 (94, 95) recomiendan la resección quirúrgica. Por ello, se plantea evaluar la siguiente pregunta clínica considerando la sub-población por estadio clínico.

Pregunta PICO abordada en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó una pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
6.1	En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio temprano (BCLC A)	Resección quirúrgica / TACE	Críticos: • Sobrevida global • Mortalidad • Supervivencia Importantes: • Complicaciones postoperatorias Subrogados: • Sobrevida libre de enfermedad
6.2	En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio intermedio (BCLC B)		

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), que hayan evaluado alguno de los desenlaces críticos o importantes priorizados por el GEG.

Sub-población 6.1: Pacientes con CHC estadio temprano (BCLC A)

Se encontró una RS publicadas como artículo científico: Romano 2024 (96). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
Romano 2024 (BCLC A)	9/14	Enero 2000 a Octubre 2023	• Sobrevida global (4 EO) • Sobrevida libre de enfermedad (1 EO)

Sub-población 6.2: Pacientes con CHC estadio intermedio (BCLC B)

Se encontraron tres RS publicadas como artículo científico: Bogdanovic 2023 (97), Wang 2022 (98), y Labgaa 2020 (99). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
Bogdanovic 2023 (BCLC B)	9/14	Diciembre 2021	• Sobrevida global (5 EO)
Wang 2022 (BCLC B)	8/14	Enero 2000 a Diciembre 2021	• Sobrevida global (7 EO) • Tasa de supervivencia (7 EO) • Mortalidad a los 30 días (2 EO) • Complicaciones postoperatorias (1 EO)
Labgaa 2020 (BCLC B)	7/14	Marzo 2018	• Sobrevida global (7 EO) • Mortalidad postprocedimental (7 EO)

Evidencia por cada desenlace:

Sub-población 6.1: Pacientes con CHC estadio temprano (BCLC A)

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Sobrevida global
  - Para este desenlace se contó con una RS: Romano 2024 (96).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de Romano 2024 (96), debido a que fue la única RS que evaluó este desenlace, tuvo mayor puntuación en la herramienta AMSTAR-2 (9/14), y que realizó su búsqueda hasta octubre 2023.
  - Para este desenlace, la RS de Romano 2024 (96) describió los resultados de 4 EO (n=1256). Estos tuvieron las siguientes características:
    - **La población** fueron pacientes con hepatocarcinoma en estadio temprano entre 48.6 a 60 años de edad promedio, procedentes de Corea, Japón, China, y Taiwán. Entre las principales características de la población esta que tuvieran tumor resecable oligonodular con un tamaño ≥ 3cm.
    - **El escenario clínico** fue hospitalario.
    - **La intervención** fue la resección quirúrgica, la cual consistió una hepatectomia parcial del hígado.
    - **El comparador** fue la quimioembolización transarterial (TACE).
    - **El desenlace** del estudio fue sobrevida global, la cual es el tiempo desde el diagnóstico inicial hasta la fecha de la muerte o de censura en el último seguimiento, durante un rango de seguimiento de 5 años.
  - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Romano 2024 (96), debido a que, su búsqueda fue reciente (octubre 2023).

- Complicaciones postoperatorias
    - Para este desenlace no se contó con una RS.
    - Se decidió revisar los estudios incluidos en la RS de Romano 2024 (96). Se encontró al EO de Oh et al. 2020 (100).
    - Para este desenlace, el EO de Oh et al. 2020 (100) (n=189) tuvo las siguientes características:
        - **La población** fueron pacientes con hepatocarcinoma en estadio temprano de 59 años de edad promedio, procedente de Corea. Entre las principales características de la población esta que tuvieran tumor resecable oligonodular con un tamaño ≥ 3cm.
        - **El escenario clínico**, **la intervención**, y **el comparador** fueron descritos en el desenlace previo de sobrevida global.
        - **El desenlace** fue complicaciones postoperatorias, definido como una complicación de grado III de Clavien-Dindo (encefalopatía hepática, fallas hepáticas, anafilaxia por contraste, colecistitis aguda y colitis isquémica).
    - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Romano 2024 (96), debido a que, su búsqueda fue reciente (octubre 2023).

- Sobrevida libre de enfermedad
    - Para este desenlace se contó con una RS: Romano 2024 (96).
    - Se decidió tomar como referencia la RS de Romano 2024 (96), debido a que fue la única RS que evaluó este desenlace, tuvo mayor puntuación en la herramienta AMSTAR-2 (9/14), y que realizó su búsqueda hasta octubre 2023.
    - Para este desenlace, la RS de Romano 2024 (96) describió los resultados de 1 EO (n=189). Estos tuvieron las siguientes características:
        - **La población**, **el escenario clínico**, **la intervención**, y **el comparador** fueron descritos en el desenlace previo de sobrevida global.
        - **El desenlace** se definió como sobrevida libre de enfermedad, al tiempo que pasa después de terminar un tratamiento primario para un cáncer, durante el cual el paciente sobrevive sin signos ni síntomas del cáncer, durante un rango de seguimiento de 5 años.
    - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Romano 2024 (96), debido a que, su búsqueda fue reciente (octubre 2023).

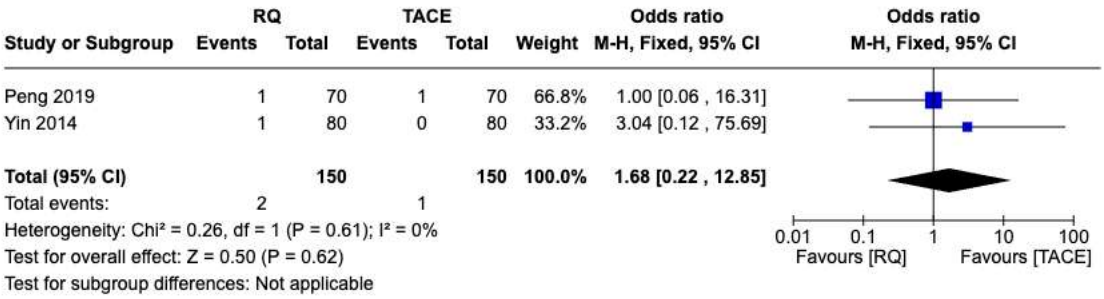
Sub-población 6.2: Pacientes con CHC estadio intermedio (BCLC B)

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Sobrevida global
    - Para este desenlace se contó con tres RS: Bogdanovic 2023 (97), Wang 2022 (98), y Labgaa 2020 (99).
    - Se decidió tomar como referencia la RS de Bogdanovic 2023 (97), debido a que fue la única RS que evaluó este desenlace, tuvo mayor puntuación en la herramienta AMSTAR-2 (9/14), y que realizó su búsqueda hasta diciembre 2021.
    - Para este desenlace, la RS de Bogdanovic 2023 (97) describió los resultados de 5 EO después de la comparación de propensión (n=2105). Estos tuvieron las siguientes características:
        - **La población** fueron pacientes con hepatocarcinoma en estadio intermedio entre 50.9 a 64 años de edad promedio, procedentes de Corea del sur, China, Japón y Taiwán. Entre las principales características de la población esta que tuvieran dos o tres nódulos,

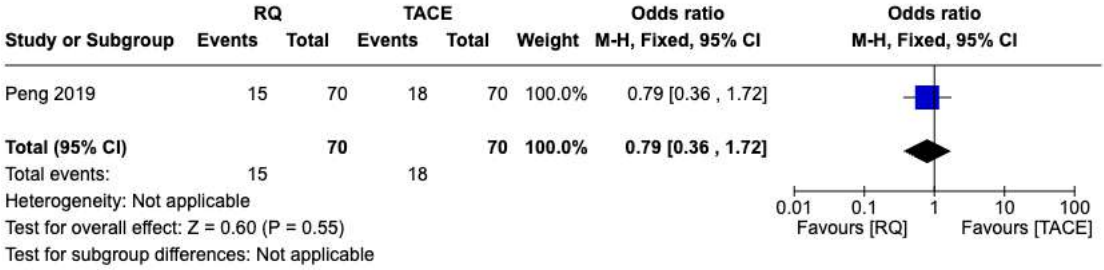
pero si al menos un tumor mide más de 3 cm, o que tuviera de cuatro o más nódulos de CHC de cualquier tamaño.
        - **El escenario clínico** fue hospitalario.
        - **La intervención** fue la resección quirúrgica, la cual consistió una hepatectomia parcial del hígado.
        - **El comparador** fue la quimioembolización transarterial (TACE).
        - **El desenlace** del estudio fue sobrevida global, la cual es el tiempo desde el diagnóstico inicial hasta la fecha de la muerte o de censura en el último seguimiento, durante un rango de seguimiento no especificado.
    - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Bogdanovic 2023 (97), debido a que, su búsqueda fue reciente (diciembre 2021).

- Mortalidad a los 30 días
    - Para este desenlace se contó con una RS: Wang 2022 (98).
    - Se decidió tomar como referencia la RS de Wang 2022 (98), debido a que, tuvo una puntuación aceptable en la herramienta AMSTAR-2 (8/14), y que realizó su búsqueda hasta diciembre 2021.
    - La RS de Wang 2022 (98) consideró en su MA a 3 EO. Se decidió excluir a un estudio, puesto que, incluía a población con CHC estadio BCLC B-C.
    - Para este desenlace, la RS de Wang 2022 (98) describió los resultados de 2 EO (n=300). Estos tuvieron las siguientes características:
        - **La población** fueron pacientes con hepatocarcinoma estadio intermedio, procedentes de China. Entre las principales características fue: Child-Pugh A-B, tamaño promedio del tumor de 5 a 7.4 cm, y un número ≥2 nódulos.
        - **El escenario clínico** fue hospitalario.
        - **La intervención** fue la resección quirúrgica, la cual consistió una hepatectomia parcial del hígado.
        - **El comparador** fue la quimioembolización transarterial (TACE).
        - **El desenlace** fue mortalidad, definida como el número de personas que fallece desde la aleatorización hasta la ocurrencia del evento, durante un tiempo de seguimiento de 30 días.
    - Se realizó un nuevo MA utilizando la data de la Wang 2022 (98), incluyendo los datos de los EO de Peng 2019 (101) y Yin 2014 (102); cuyos resultados presentamos a continuación:



- Complicaciones postoperatorias
    - Para este desenlace se contó con una RS: Wang 2022 (98).
    - Se decidió tomar como referencia la RS de Wang 2022 (98), debido a que, tuvo una puntuación aceptable en la herramienta AMSTAR-2 (8/14), y que realizó su búsqueda hasta diciembre 2021.
    - La RS de Wang 2022 (98) consideró en su MA a 2 EO. Se decidió excluir a un estudio, puesto que, incluía a población con CHC estadio BCLC B-C.

- Para este desenlace, la RS de Wang 2022 (98) describió los resultados de 1 EO (n=189). Estos tuvieron las siguientes características:
  - **La población**, **el escenario clínico**, **la intervención**, y **el comparador** fueron descritos en el desenlace previo de mortalidad a los 30 días.
  - **El desenlace** fue complicaciones postoperatorias, definida como el número de personas que presenta alguna complicación postoperatoria, durante un tiempo de seguimiento no especificado.
- Se realizó un nuevo MA utilizando la data de la Wang 2022 (98), incluyendo solo los datos del EO de Peng 2019 (101); cuyos resultados presentamos a continuación:



- Tasa de supervivencia
  - Para este desenlace se contó con una RS: Wang 2022 (98).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de Wang 2022 (98), debido a que, tuvo una puntuación aceptable en la herramienta AMSTAR-2 (8/14), y que realizó su búsqueda hasta diciembre 2021.
  - La RS de Wang 2022 (98) consideró en su MA a 5 EO. Se decidió excluir a dos estudios, puesto que, incluía a población con CHC estadio BCLC B-C.
  - Para este desenlace, la RS de Wang 2022 (98) describió los resultados de 3 EO (n=744). Estos tuvieron las siguientes características:
    - **La población**, **el escenario clínico**, **la intervención**, y **el comparador** fueron descritos en el desenlace previo de mortalidad a los 30 días.
    - **El desenlace** fue tasa de supervivencia, definida como el porcentaje de personas que siguen vivas después del tratamiento para CHC, durante un tiempo de seguimiento de 5 años.
  - Se realizó un nuevo MA utilizando la data de la Wang 2022 (98), incluyendo los datos del EO de Kim 2017 (103), Lu 2021 (104), y Tada 2017 (105); cuyos resultados presentamos a continuación:

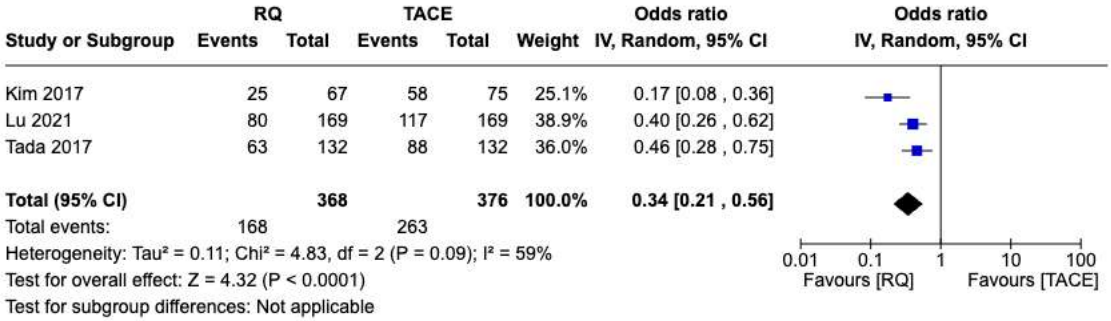


Tabla de Resumen de la Evidencia (*Summary of Findings*, SoF):

Sub-población 6.1: Pacientes con CHC estadio temprano (BCLC A)

Población: En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio temprano (BCLC A)
Intervención: Resección quirúrgica (RQ)
Comparador: Quimioembolización transarterial (TACE)
Autor: Carolina Delgado Flores
Bibliografía por desenlace:

- **Sobrevida global:** RS de Romano 2024 (96).
- **Complicaciones postoperatorias:** ECA de Oh et al. (100).
- **Sobrevida libre de enfermedad:** RS de Romano 2024 (96).

Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)	Importancia	Número y Tipo de estudio	Intervención: RQ	Comparación: TACE	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Sobrevida global (rango medio de seguimiento: 5 años)	CRÍTICO	4 EO (n=1256)	160/599 (26.7%)	284/657 (43.2%)	**cRR: 0.57** (0.36 a 0.90)	**19 menos por 100** (de -28 a -43)	⊕⊕◯◯ BAJA [a,b]	Por cada 100 personas a las que brindemos RQ en lugar de TACE, podría ser que **disminuyan 19 casos de mortalidad global** (-277 a -43).
Complicaciones postoperatorias	IMPORTANTE	1 EO (n=189)	El estudio describió complicaciones mayores de; 3 (6.3%) en el grupo de **resección**, 2 (2.3%) en el grupo de ablación por radiofrecuencia y 2 (1.4%) en el grupo de **TACE** (P = 0.170).				⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,c]	Al brindar RQ en lugar de TACE, podría ser que **no modifiquemos las complicaciones postoperatorias**, aunque la evidencia es incierta.
Sobrevida libre de enfermedad (rango de seguimiento: 5 años)	SUBROGADO	1 EO (n=189)	15.5%	3.4%	**aHR: 4.86** (2.42 a 9.76)	**12 más por 100** (de +46 a +25)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,c]	Por cada 100 personas a las que brindemos RQ en lugar de TACE, podría ser que **empeoremos la sobrevida libre de enfermedad**, aunque la evidencia es incierta.

IC: Intervalo de confianza; **RS**: Revisión sistemática; **ECA**: Ensayo clínico aleatorizado; **aHR**: Hazard ratio ajustado; **cRR**: Riesgo relativo crudo.
*Se usan términos estandarizados de acuerdo a la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser aunque la evidencia es incierta.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

a. Se disminuyó un nivel por riesgo de sesgo: limitaciones en los estudios.
b. Se disminuyó un nivel por inconsistencia: I^2 de 40 a 80%.
c. Se disminuyó dos niveles por imprecisión: debido a que el número de eventos total es <50.

Sub-población 6.2: Pacientes con CHC estadio intermedio (BCLC B)

Población: En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio intermedio (BCLC B)
Intervención: Resección quirúrgica (RQ)
Comparador: Quimioembolización transarterial (TACE)
Autor: Carolina Delgado Flores
Bibliografía por desenlace:

- **Sobrevida global:** RS de Bogdanovic 2023 (97).
- **Mortalidad a los 30 días:** RS de Wang 2022 (98).
- **Complicaciones postoperatorias:** RS de Wang 2022 (98).
- **Tasa de supervivencia:** RS de Wang 2022 (98).

Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)	Importancia	Número y Tipo de estudio	Intervención: RQ	Comparación: TACE	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Sobrevida global (rango medio de seguimiento: NE)	CRÍTICO	5 EO** (n=2105)	13.7%	27.9%[1]	**aHR: 0.45** (0.34 a 0.59)	**14 menos por 100** (-17 a -10)	⨁⨁◯◯ BAJA [a,b]	Por cada 100 personas a las que brindemos RQ en lugar de TACE, podría ser que **mejoremos la sobrevida global**.
Mortalidad (rango medio de seguimiento: 30 días)	CRÍTICO	2 EO** (n=300)	2/150 (1.3%)	1/150 (0.7%)	**aOR: 1.68** (0.22 a 12.85)	**0.4 más por 100** (-0.5 a +7)	⨁◯◯◯ MUY BAJA [a,c]	Al brindar RQ en lugar de TACE, podría ser **no modifiquemos la mortalidad**, aunque la evidencia es incierta.
Complicaciones postoperatorias	IMPORTANTE	1 EO** (n=140)	15/70 (21.4%)	18/70 (25.7%)	**aOR: 0.79** (0.36 a 1.72)	**4 menos por 100** (-15 a +12)	⨁◯◯◯ MUY BAJA [a,c]	Al brindar RQ en lugar de TACE, podría ser **no modifiquemos las complicaciones postoperatorias**, aunque la evidencia es incierta.
Tasa de supervivencia (rango de seguimiento: 5 años)	CRÍTICO	3 EO** (n=744)	168/368 (45.7%)	263/376 (69.9%)	**aOR: 0.34** (0.21 a 0.56)	**26 menos por 100** (-37 a -13)	⨁⨁◯◯ BAJA [a,b]	Por cada 100 personas a las que brindemos RQ en lugar de TACE, podría ser que **disminuyamos 26 casos de supervivencia** (-37 a -13).

IC: Intervalo de confianza; **RS**: Revisión sistemática; **ECA**: Ensayo clínico aleatorizado; **aHR**: Hazard ratio ajustado; **aOR**: Odds ratio ajustado.
*Se usan términos estandarizados de acuerdo a la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser aunque la evidencia es incierta.
**Análisis después de la comparación de propensión.
[1] Mediana de sobrevida global a los 5 años.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

a. Se disminuyó un nivel por riesgo de sesgo: limitaciones en los estudios.
b. Se disminuyó un nivel por inconsistencia: I^2 de 40 a 80%.
c. Se disminuyó dos niveles por imprecisión: debido a que el número de eventos total es <50.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision*, EtD):

Sub-población 6.1: Pacientes con CHC estadio temprano (BCLC A)

Presentación:

Pregunta 6. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio temprano o intermedio (BCLC A-B), ¿se debería brindar resección quirúrgica o TACE?	
Población:	Adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio temprano (BCLC A)
Intervención:	Resección quirúrgica
Comparador:	TACE
Desenlaces:	• Sobrevida global • Complicaciones postoperatorias • Sobrevida libre de enfermedad
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Trivial ○ Pequeño ● **Moderado** ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	**Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)** / **Número y Tipo de estudios** / **Efecto relativo / Diferencia (IC 95%)** / **Certeza** Sobrevida global / 4 EO (n=1256) / **19 menos por 100** (de -28 a -43) / ⊕⊕◯◯ BAJA En resumen, en *pacientes adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio temprano (BCLC A),* por cada **100** personas a las que se le brinde resección quirúrgica en lugar de TACE: • Podría ser que disminuyan 19 casos de mortalidad global (-28 a -43).	El GEG consideró que el beneficio fue moderado (puesto que, los efectos sobre la sobrevida global fueron importantes para los pacientes en este estadio).

Daños:
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
● **Trivial** ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	**Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)** / **Número y Tipo de estudios** / **Efecto relativo / Diferencia (IC 95%)** / **Certeza** Complicaciones postoperatorias / 1 EO (n=189) / El estudio describió complicaciones mayores de 3 (6.3%) en el grupo de **resección**, y 2 (1.4%) en el grupo de **TACE**. / ⊕◯◯◯ MUY BAJA Sobrevida libre de enfermedad (rango de seguimiento: 5 años) / 1 EO (n=189) / **aHR: 4.86** (2.42 a 9.76) / ⊕◯◯◯ MUY BAJA En resumen, en *pacientes adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio temprano (BCLC A),* por cada **100** personas a las que se le brinde resección quirúrgica en lugar de TACE: • Podría ser que empeoremos la sobrevida libre de enfermedad, aunque la evidencia es incierta.	El GEG consideró que los daños fueron triviales (puesto que, los efectos sobre la sobrevida libre de enfermedad provienen de un solo estudio, y la certeza de la evidencia fue incierta).

<table>
<tr><td></td><td>• Podría ser que no modifiquemos las complicaciones postoperatorias, aunque la evidencia es incierta.</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">Certeza de la evidencia:
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?</td></tr>
<tr><td>Juicio</td><td>Evidencia</td><td>Consideraciones adicionales</td></tr>
<tr><td>○ Muy baja
● Baja
○ Moderada
○ Alta

○ No se evaluaron estudios</td><td>
<table>
<tr><th>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</th><th>Importancia</th><th>Certeza</th></tr>
<tr><td>Sobrevida global (rango medio de seguimiento: 5 años)</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕◯◯
BAJA</td></tr>
<tr><td>Complicaciones postoperatorias</td><td>IMPORTANTE</td><td>⊕◯◯◯
MUY BAJA</td></tr>
<tr><td>Sobrevida libre de enfermedad (rango de seguimiento: 5 años)</td><td>SUBROGADO</td><td>⊕◯◯◯
MUY BAJA</td></tr>
</table>
Entre los desenlaces considerados para la toma de decisiones (sobrevida global), se consideró la menor certeza de evidencia (baja).
</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">Desenlaces importantes para los pacientes:
¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?</td></tr>
<tr><td>Juicio</td><td>Evidencia</td><td>Consideraciones adicionales</td></tr>
<tr><td>○ No
○ Probablemente no
● Probablemente sí
○ Sí</td><td>El GEG consideró que probablemente si se evaluaron los desenlaces importantes para la población de interés (sobrevida global), aunque hubiera sido de utilidad contar con los resultados para tasa de recurrencia.</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">Balance de los efectos:
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador?
(Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)</td></tr>
<tr><td>Juicio</td><td>Evidencia</td><td>Consideraciones adicionales</td></tr>
<tr><td>○ Favorece al comparador
○ Probablemente favorece al comparador
○ No favorece a la intervención ni al comparador
● Probablemente favorece a la intervención
○ Favorece a la intervención

○ Varía
○ Se desconoce</td><td></td><td>Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance probablemente favorece a la intervención.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Uso de recursos:
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?</td></tr>
<tr><td>Juicio</td><td>Evidencia</td><td>Consideraciones adicionales</td></tr>
<tr><td>○ Costos elevados
● Costos moderados
○ Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños
○ Ahorros moderados
○ Ahorros extensos

○ Varía
○ Se desconoce</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>Intervención: RQ*</th><th>Comparador: TACE**</th></tr>
<tr><td>Costo unitario de procedimiento

(incluidos los honorarios profesionales y técnicos cuando corresponda)</td><td>USD 119,032
S/ 440,418.4</td><td>USD 12,721.51
S/ 48,316.29</td></tr>
<tr><td>Diferencia</td><td colspan="2">Por persona tratada, RQ cuesta S/ 392,102.11 más que el comparador.</td></tr>
</table>
* Thein HH, Isaranuwatchai W, Qiao Y, Wong K, Sapisochin G, Chan KKW, Yoshida EM, Earle CC. Cost-effectiveness analysis of potentially curative and combination treatments for hepatocellular carcinoma with person-level data in a Canadian setting. Cancer Med. 2017 Sep;6(9):2017-2033. doi: 10.1002/cam4.1119. Epub 2017 Aug 8. PMID: 28791798; PMCID: PMC5603843.
</td><td>Se consideró que la intervención incurriría en costos moderados frente al comparador.</td></tr>
</table>

	** Wu X, Heller M, Kwong A, Fidelman N, Mehta N. Cost-Effectiveness Analysis of Interventional Liver-Directed Therapies for a Single, Small Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Candidates. J Vasc Interv Radiol. 2023 Jul;34(7):1237-1246.e3. doi: 10.1016/j.jvir.2023.02.016. **Tipo de cambio:** 1 USD es igual a S/ 3.70	

Equidad:

Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?

Definiciones

- *Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc).*
- *Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc).*

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Reducido ○ Probablemente reducido ○ Probablemente no tenga impacto ● **Probablemente incremente la equidad** ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce		El GEG consideró que, el brindar resección quirúrgica en lugar de la TACE probablemente incremente la equidad en la población, puesto que, dicha intervención se puede realizar en la mayoría de las instituciones a diferencia de la TACE, para la cual, es necesario la inclusión de personal de salud (radiólogos intervencionistas) que se encuentran centralizado en Lima Metropolitana.

Aceptabilidad:

¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ Se desconoce		***Personal de salud:*** El GEG consideró que los profesionales de la salud si aceptarían brindar la intervención en los pacientes adultos con hepatocarcinoma, después de la explicación al paciente de los efectos las dos opciones de tratamiento. ***Pacientes:*** El GEG consideró que los pacientes si aceptarían la intervención, teniendo en cuenta las preferencias de los mismos.

Factibilidad:

¿La intervención es factible de implementar?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ Se desconoce		El GEG consideró que el realizar la resección quirúrgica si es factible de implementar en nuestra institución, tomando en cuenta que dicha actividad se viene realizando con regularidad en los establecimientos de salud de EsSalud.

Sub-población 6.2: Pacientes con CHC estadio intermedio (BCLC B)

Presentación:

Pregunta 6. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio temprano o intermedio (BCLC A-B), ¿se debería brindar resección quirúrgica o TACE?	
Población:	Adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio intermedio (BCLC B)
Intervención:	Resección quirúrgica
Comparador:	TACE
Desenlaces:	• Sobrevida global • Mortalidad a los 30 días • Complicaciones postoperatorias • Tasa de supervivencia
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Trivial ● **Pequeño** ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	**Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)** / **Número y Tipo de estudios** / **Efecto relativo / Diferencia (IC 95%)** / **Certeza** Sobrevida global (rango medio de seguimiento: NE) / 5 EO** (n=2105) / **aHR: 0.45** (0.34 a 0.59) / ⊕⊕◯◯ BAJA En resumen, en *pacientes adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio intermedio (BCLC B),* por cada **1000** personas a las que se le brinde resección quirúrgica en lugar de TACE: • Podría ser que mejoremos la sobrevida global.	El GEG consideró que el beneficio fue pequeño (puesto que, los efectos sobre la sobrevida global fueron importantes, más no se pudo establecer el número de pacientes que podrían sobrevivir de utilizar la intervención).

Daños:
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Trivial ○ Pequeño ● **Moderado** ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	**Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)** / **Número y Tipo de estudios** / **Efecto relativo / Diferencia (IC 95%)** / **Certeza** Mortalidad (rango medio de seguimiento: 30 días) / 2 EO (n=300) / **0.4 más por 100** (de -5 a +73) / ⊕◯◯◯ MUY BAJA Complicaciones postoperato-rias / 1 EO (n=140) / **4 menos por 100** (de -15 a +12) / ⊕◯◯◯ MUY BAJA Tasa de supervivencia (rango de seguimiento: 5 años) / 3 EO (n=744) / **26 menos por 100** (de -37 a -13) / ⊕⊕◯◯ BAJA En resumen, en *pacientes adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio intermedio (BCLC B),* por cada **100** personas a las que se le brinde resección quirúrgica en lugar de TACE: • Podría ser que disminuyamos 26 casos la tasa de supervivencia (-37 a -13).	El GEG consideró que los daños fueron moderado (puesto que, el efecto sobre la tasa de supervivencia fue relevante, a pesar de que este desenlace se categorizó como subrogado).

<table>
<tr><td></td><td>• Podría ser que no modifiquemos la mortalidad a los 30 días, complicaciones postoperatorias, aunque la evidencia es incierta.</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">Certeza de la evidencia:
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?</td></tr>
<tr><td>Juicio</td><td>Evidencia</td><td>Consideraciones adicionales</td></tr>
<tr><td>○ Muy baja
● Baja
○ Moderada
○ Alta

○ No se evaluaron estudios</td><td>
<table>
<tr><th>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</th><th>Importancia</th><th>Certeza</th></tr>
<tr><td>Sobrevida global (rango medio de seguimiento: NE)</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕◯◯
BAJA</td></tr>
<tr><td>Mortalidad (rango medio de seguimiento: 30 días)</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕◯◯◯
MUY BAJA</td></tr>
<tr><td>Complicaciones postoperato-rias</td><td>IMPORTANTE</td><td>⊕◯◯◯
MUY BAJA</td></tr>
<tr><td>Tasa de supervivencia (rango de seguimiento: 5 años)</td><td>SUBROGADO</td><td>⊕⊕◯◯
BAJA</td></tr>
</table>
Entre los desenlaces considerados para la toma de decisiones (sobrevida global y tasa de supervivencia), se consideró la menor certeza de evidencia (baja).
</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">Desenlaces importantes para los pacientes:
¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?</td></tr>
<tr><td>Juicio</td><td>Evidencia</td><td>Consideraciones adicionales</td></tr>
<tr><td>○ No
○ Probablemente no
● Probablemente sí
○ Sí</td><td>El GEG consideró que probablemente si se evaluaron los desenlaces importantes para la población de interés (sobrevida global), aunque hubiera sido de utilidad contar con los resultados para descompensación de la enfermedad.</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">Balance de los efectos:
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador?
(Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)</td></tr>
<tr><td>Juicio</td><td>Evidencia</td><td>Consideraciones adicionales</td></tr>
<tr><td>○ Favorece al comparador
● Probablemente favorece al comparador
○ No favorece a la intervención ni al comparador
○ Probablemente favorece a la intervención
○ Favorece a la intervención

○ Varía
○ Se desconoce</td><td></td><td>Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia, y la evaluación de desenlaces importantes, el GEG consensuó que el balance probablemente favorece al comparador.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Uso de recursos:
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?</td></tr>
<tr><td>Juicio</td><td>Evidencia</td><td>Consideraciones adicionales</td></tr>
<tr><td>○ Costos elevados
● Costos moderados
○ Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños
○ Ahorros moderados
○ Ahorros extensos

○ Varía
○ Se desconoce</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>Intervención: RQ*</th><th>Comparador: TACE**</th></tr>
<tr><td>Costo unitario de procedimiento

(incluidos los honorarios profesionales y técnicos cuando corresponda)</td><td>USD 119,032
S/ 440,418.4</td><td>USD 12,721.51
S/ 48,316.29</td></tr>
<tr><td>Diferencia</td><td colspan="2">• Por persona tratada, RQ cuesta S/ 392,102.11 más que el comparador.
• Por ello, se consideró que la intervención incurriría en costos</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

	moderados frente al comparador.	

* Thein HH, Isaranuwatchai W, Qiao Y, Wong K, Sapisochin G, Chan KKW, Yoshida EM, Earle CC. Cost-effectiveness analysis of potentially curative and combination treatments for hepatocellular carcinoma with person-level data in a Canadian setting. Cancer Med. 2017 Sep;6(9):2017-2033. doi: 10.1002/cam4.1119. Epub 2017 Aug 8. PMID: 28791798; PMCID: PMC5603843.
** Wu X, Heller M, Kwong A, Fidelman N, Mehta N. Cost-Effectiveness Analysis of Interventional Liver-Directed Therapies for a Single, Small Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Candidates. J Vasc Interv Radiol. 2023 Jul;34(7):1237-1246.e3. doi: 10.1016/j.jvir.2023.02.016.

Tipo de cambio: 1 USD es igual a S/ 3.70

Equidad:

Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?

Definiciones

- *Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc).*
- *Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc).*

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Reducido ○ Probablemente reducido ○ Probablemente no tenga impacto ● **Probablemente incremente la equidad** ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce		El GEG consideró que, el brindar resección quirúrgica en lugar de la TACE probablemente incremente la equidad en la población, puesto que, dicha intervención se puede realizar en la mayoría de las instituciones a diferencia de la TACE, para la cual, es necesario la inclusión de personal de salud (radiólogos intervencionistas) que se encuentran centralizado en Lima Metropolitana.

Aceptabilidad:

¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ● **Probablemente no** ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce		***Personal de salud:*** El GEG consideró que los profesionales de la salud probablemente no brindar la intervención en los pacientes adultos con hepatocarcinoma BCLC B, después de la explicación al paciente de los efectos las dos opciones de tratamiento. ***Pacientes:*** El GEG consideró que los pacientes probablemente no aceptarían la intervención, teniendo en cuenta los potenciales efectos de la intervención.

Factibilidad:

¿La intervención es factible de implementar?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ Se desconoce		El GEG consideró que el realizar la resección quirúrgica si es factible de implementar en nuestra institución, tomando en cuenta que dicha actividad se viene realizando con regularidad en los establecimientos de salud de EsSalud.

Resumen de los juicios:

Sub-población 6.1: Pacientes con CHC estadio temprano (BCLC A)

	JUICIOS						
BENEFICIO	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑO	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIO / DAÑO	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Incrementa la inequidad	Probablemente incrementa la inequidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación **fuerte a favor** del control	Recomendación **condicional a favor** del control	Recomendación **condicional a favor** de la intervención o del control	Recomendación **condicional a favor** de la intervención	Recomendación **fuerte a favor** de la intervención	No emitir recomendación	

Sub-población 6.2: Pacientes con CHC estadio intermedio (BCLC B)

	JUICIOS						
BENEFICIO	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑO	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIO / DAÑO	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Incrementa la inequidad	Probablemente incrementa la inequidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación **fuerte a favor** del control	Recomendación **condicional a favor** del control	Recomendación **condicional a favor** de la intervención o del control	Recomendación **condicional a favor** de la intervención	Recomendación **fuerte a favor** de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
Dirección: El beneficio del realizar resección quirúrgica en lugar de TACE se consideró moderado (puesto que, los efectos sobre la sobrevida global fueron importantes para los pacientes en este estadio) y los daños se consideraron triviales (puesto que, los efectos sobre la sobrevida libre de enfermedad provienen de un solo estudio, y la certeza de la evidencia fue incierta). Considerando los juicios emitidos para los beneficios y daños, además del probable incremento de la equidad de brindar la intervención, su aceptabilidad y factibilidad de implementación; por ello, se emitió una recomendación ***a favor de la intervención***. **Fuerza:** La certeza de la evidencia fue baja. Por ello, esta recomendación fue ***condicional***.	En adultos de 18 años a más con diagnóstico de HCC estadio temprano (BLCL A), sugerimos brindar resección quirúrgica en lugar de TACE. **Recomendación condicional a favor de la intervención** **Certeza de la evidencia: baja** ⊕⊕◯◯
Dirección: El beneficio del realizar resección quirúrgica en lugar de TACE se consideró pequeño (puesto que, los efectos sobre la sobrevida global fueron importantes, más no se pudo establecer el número de pacientes que podrían sobrevivir de utilizar la intervención) y los daños se consideraron moderados (puesto que, el efecto sobre la tasa de supervivencia fue relevante, a pesar de que este desenlace se categorizó como subrogado). Considerando los juicios emitidos para los beneficios y daños, además del incremento moderado del uso de recursos, y su probable no aceptabilidad después del balance de los efectos; por ello, se emitió una recomendación ***a favor del comparador***. **Fuerza:** La certeza de la evidencia fue baja. Por ello, esta recomendación fue ***condicional***.	En adultos de 18 años a más con diagnóstico de HCC estadio intermedio (BLCL B), sugerimos brindar TACE en lugar de resección quirúrgica. **Recomendación condicional a favor del comparador** **Certeza de la evidencia: baja** ⊕⊕◯◯

Puntos de BPC:

Justificación	BPC
El GEG consideró necesario precisar en que casos los pacientes con CHC estadios intermedio podrían estar extentos de recibir TACE. Esto también sugerido por la guía de la AASLD 2023 (39).	En pacientes con CHC estadio intermedio considere no brindar TACE, en los siguientes casos: - Enfermedad hepática descompuesta, - Disfunción renal avanzada, - Tumor multinodular bilobular.

Pregunta 7. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio intermedio (BCLC B) no elegible para resección o tratamiento ablativo, ¿se debería brindar TACE más radioterapia (RT) o TACE sola?

Introducción

Actualmente, con el avance de la tecnología médica se ha venido estudiando los potenciales efectos de incluir la radioterapia en el tratamiento de pacientes con CHC en estadio intermedio (106). Existen diversas técnicas para brindar radioterapia, sin embargo, para efectos del desarrollo de esta pregunta clínica nos centraremos en la radioterapia conformal tridimensional (3-DCRT), puesto que, esta técnica es la utilizada dentro de la institución.

La 3-DCRT permite la conformación ajustada de un volumen de dosis alta a las lesiones de carcinoma hepatocelular en tres dimensiones, lo que hace posible aumentar la dosis de irradiación al carcinoma hepatocelular focal sin causar toxicidad indebida en los tejidos hepáticos no cancerosos vecinos (106). En ese sentido, se busca evaluar con esta pregunta clínica los beneficios y los riesgos de brindar 3-DCRT después del tratamiento con TACE.

Pregunta PICO abordada en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó una pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
7	En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio intermedio (BCLC B) no elegible para resección o tratamiento ablativo	TACE más RT / TACE	Críticos: • Mortalidad por todas las causas • Calidad de vida Importantes: • Leucopenia • Elevación de bilirrubina total • AFP sérica sin disminución o normalización Subrogado: • Respuesta tumoral (CR+PR) • Elevación de transaminasas séricas

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), que hayan evaluado alguno de los desenlaces críticos o importantes priorizados por el GEG.

Se encontraron seis RS publicadas como artículo científico: Lu 2019 (106), Xie 2017 (107), Katsanos 2017 (108), Huo 2015 (109), y Meng 2009 (110). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
Lu 2019	13/14	Mayo 2018	• Mortalidad por todas las causas (7 ECA) • Respuesta tumoral (CR+PR) (8 ECA) • Calidad de vida (1 ECA) • Leucopenia (5 ECA) • Elevación de transaminasas séricas (4 ECA) • Elevación de bilirrubina total (2 ECA) • AFP sérica sin disminución o normalización (1 ECA)
Xie 2017*	10/14	Junio 2017	• Respuesta al tratamiento (NR) • Tasa de sobrevida global (NR) • Tasa de sobrevida libre de enfermedad (NR) • Leucopenia (3 ECA) • Bilirrubina total (1 ECA)
Katsanos 2017*	9/14	Junio 2017	• Sobrevida global (11 ECA) • Tasa de respuesta objetiva (9 ECA) • Eventos adversos serios (1 ECA)
Huo 2015	7/14	Enero 2015	• Sobrevida global (2 ECA) • Tasa de respuesta (CR+PR) (8 ECA) • Tasa de progresión de la enfermedad (7 ECA) • Bilirrubina total (3 ECA) • Trombocitopenia (2 ECA) • Leucopenia (9 ECA)
Meng 2009	7/14	Mayo 2008	• Sobrevida global (1 ECA) • Respuesta tumoral (CR+PR) (3 ECA) • Leucopenia (1 ECA) • Bilirrubina total (1 ECA)

* Network Meta-análisis.

A continuación, se resumen las características de los ECA incluidos en la RS de Lu 2019 (106):

Estudio, año de publicación / país	Brazo	N° de pacientes	Edad (años)	Tamaño del tumor (cm)	Child-Pugh (A/B/C)	Capacidad funcional (PS)	Estadiaje*
Chen 2014, China	TACE + 3-DCRT TACE	80 78	54 (22-72) 55 (18-76)	<10 - 36, ≥10 - 42 / <10 - 35, ≥10 - 45	A	0-1	III/IV
Gong 2011, China	TACE + 3-DCRT TACE	24 24	44 (31-60)	7.3 (3-16)	NR/NR/NR	NR	NR
Liao 2010, China	TACE + 3-DCRT TACE	24 24	62 63	3.5 – 11 3.8 – 11.5	A o B	0-2	III/IV
Ning 2009, China	TACE + 3-DCRT TACE	34 32	56.5 (37-72)	NR	NR	Karnofsky score ≥ 70	NR
Shang 2007, China	TACE + 3-DCRT TACE	40 36	52 (36-68) 54 (38-70)	<3-26, 3 a 6-14 /<3-20, 3 a 6-16	A o B	NR	I/II
Xiao 2008, China	TACE + 3-DCRT TACE	30 30	16-75 17-78	2.8-14.5 2.5-16	A o B	Karnofsky score ≥ 70	I/II/III
Xiao 2011, China	TACE + 3-DCRT TACE	40 40	40 (20-72) 39 (25-63)	≤5-25, >5-15 / ≤5-23, >5-17	NR	NR	III/IV
Zhao 2006, China	TACE + 3-DCRT TACE	49 47	53 (32-70) 52 (36-69)	<3-28, 3 a 6-21/ <3-25, 3 a 6-22	NR	NR	I/II

* Estadiaje AJCC (Comité Conjunto Estadounidense sobre Cáncer).

Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mortalidad por todas las causas
  - Para este desenlace se contó con una RS: Lu 2019 (106).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de Lu 2019 (106), debido a que tuvo mayor puntuación en la herramienta AMSTAR-2 (13/14), y que a pesar de que su estrategia de búsqueda fue en mayo 2018, logró incluir todos los ECA relacionados con los criterios de elegibilidad de la población.
  - Para este desenlace, se realizó un MA y se describió los resultados de 7 ECA (n=552). Estos tuvieron las siguientes características:
    - **La población** fueron pacientes con CHC con un rango de mediana de edad de 39 a 78 años, procedentes de China. El estadio clínico declarado en los ECA estuvo entre I a IV (según el sistema de clasificación AJCC), con un tamaño del tumor <3cm a ≥10cm, con Child-Pugh A-B.
    - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
    - **La intervención** fue la TACE+3-DCRT, la cual consistió en recibir dos ciclos, o de tres a cinco ciclos de TACE con un intervalo de un mes. La 3-DCRT se administró de una a cuatro semanas después del último ciclo de TACE, si las pruebas de función hepática eran normales. La suma de las dosis de radiación en 3-DCRT recibidas por cada individuo varió de 30 Gray (Gy) a 66 Gy con 2 Gy/día a 5 Gy/día y 3 días/semana a 5 días/semana.
    - **El comparador** fue la TACE sola, la cual incluyó quimioterapia con 5-fluorouracilo (750 mg a 1250 mg), cisplatino (40 mg a 120 mg), adriamicina (30 mg a 100 mg), radical hidroxilo (15 mg a 20 mg) y mitomicina C (6 mg a 14 mg). Para la terapia de embolización periférica se realizó con emulsión de aceite de yodo y la embolización central se realizó con gelfoam.
    - **El desenlace** se definió como mortalidad por todas las causas, al número de pacientes que fallecieron a causa de cualquier motivo, durante un tiempo de seguimiento de 3 años.
  - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Lu 2019 (106), debido a que, incluyó a los estudios primarios realizados sobre el tema.

- Proporción sin respuesta tumoral (CR+PR)
  - Para este desenlace se contó con tres RS: Lu 2019 (106), Huo 2015 (109), y Meng 2009 (110).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de Lu 2019 (106), debido a que tuvo mayor puntuación en la herramienta AMSTAR-2 (13/14), y que a pesar de que su estrategia de búsqueda fue en mayo 2018, logró incluir todos los ECA relacionados con los criterios de elegibilidad de la población.
  - Para este desenlace, se realizó un MA y se describió los resultados de 8 ECA (n=632). Estos tuvieron las siguientes características:
    - **La población**, **el escenario clínico**, **la intervención**, y **el comparador** fueron descritos en el desenlace previo de mortalidad por todas las causas.
    - **El desenlace** se definió como la proporción de participantes sin respuesta tumoral, según el Manual para informar los resultados del tratamiento del cáncer de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (111), y las respuestas se evaluaron de la siguiente manera: i. Respuesta

completa (RC), desaparición completa o necrosis del 100% de todos los tumores sin evidencia de nuevas lesiones; ii. Respuesta parcial (RP), reducción de más del 50% o necrosis de más del 50% (o ambas) de todas las lesiones medibles sin evidencia de nuevas lesiones; durante un tiempo de seguimiento de 18 meses.

- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Lu 2019 (106), debido a que, incluyó a los estudios primarios realizados sobre el tema.

- Calidad de vida
  - Para este desenlace se contó con una RS: Lu 2019 (106).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de Lu 2019 (106), debido a que tuvo mayor puntuación en la herramienta AMSTAR-2 (13/14), y que a pesar de que su estrategia de búsqueda fue en mayo 2018, logró incluir todos los ECA relacionados con los criterios de elegibilidad de la población.
  - Para este desenlace, se realizó un MA y se describió los resultados de 1 ECA (n=66). Estos tuvieron las siguientes características:
    - **La población**, **el escenario clínico**, **la intervención**, y **el comparador** fueron descritos en el desenlace previo de mortalidad por todas las causas.
    - **El desenlace** fue calidad de vida relacionada con la salud, no se especificó que cuestionario se utilizó ni la escala empleada.
  - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Lu 2019 (106), debido a que, incluyó a los estudios primarios realizados sobre el tema.

- Leucopenia
  - Para este desenlace se contó con cuatro RS: Lu 2019 (106), Xie 2017 (107), Huo 2015 (109), y Meng 2009 (110).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de Lu 2019 (106), debido a que tuvo mayor puntuación en la herramienta AMSTAR-2 (13/14), y que a pesar de que su estrategia de búsqueda fue en mayo 2018, logró incluir todos los ECA relacionados con los criterios de elegibilidad de la población.
  - Para este desenlace, se realizó un MA y se describió los resultados de 5 ECA (n=438). Estos tuvieron las siguientes características:
    - **La población**, **el escenario clínico**, **la intervención**, y **el comparador** fueron descritos en el desenlace previo de mortalidad por todas las causas.
    - **El desenlace** fue leucopenia, definida como el nivel bajo de glóbulos blancos en la sangre; durante un tiempo de seguimiento de 13.2 meses.
  - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Lu 2019 (106), debido a que, incluyó a los estudios primarios realizados sobre el tema.

- Elevación de transaminasas séricas
  - Para este desenlace se contó con una RS: Lu 2019 (106).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de Lu 2019 (106), debido a que tuvo mayor puntuación en la herramienta AMSTAR-2 (13/14), y que a pesar de que su estrategia de búsqueda fue en mayo 2018, logró incluir todos los ECA relacionados con los criterios de elegibilidad de la población.
  - Para este desenlace, se realizó un MA y se describió los resultados de 4 ECA (n=280). Estos tuvieron las siguientes características:
    - **La población**, **el escenario clínico**, **la intervención**, y **el comparador** fueron descritos en el desenlace previo de mortalidad por todas las causas.

        - **El desenlace** fue elevación de transaminasas séricas, durante un tiempo de seguimiento de 7.5 meses.
    - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Lu 2019 (106), debido a que, incluyó a los estudios primarios realizados sobre el tema.

- Elevación de bilirrubina total
    - Para este desenlace se contó con cuatro RS: Lu 2019 (106), Xie 2017 (107), Huo 2015 (109), y Meng 2009 (110).
    - Se decidió tomar como referencia la RS de Lu 2019 (106), debido a que tuvo mayor puntuación en la herramienta AMSTAR-2 (13/14), y que a pesar de que su estrategia de búsqueda fue en mayo 2018, logró incluir todos los ECA relacionados con los criterios de elegibilidad de la población.
    - Para este desenlace, se realizó un MA y se describió los resultados de 2 ECA (n=172). Estos tuvieron las siguientes características:
        - **La población**, **el escenario clínico**, **la intervención**, y **el comparador** fueron descritos en el desenlace previo de mortalidad por todas las causas.
        - **El desenlace** fue elevación de bilirrubina total, durante un tiempo de seguimiento de 6 meses.
    - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Lu 2019 (106), debido a que, incluyó a los estudios primarios realizados sobre el tema.

- AFP (alfa fetoproteína) sérica sin disminución o normalización
    - Para este desenlace se contó con una RS: Lu 2019 (106).
    - Se decidió tomar como referencia la RS de Lu 2019 (106), debido a que tuvo mayor puntuación en la herramienta AMSTAR-2 (13/14), y que a pesar de que su estrategia de búsqueda fue en mayo 2018, logró incluir todos los ECA relacionados con los criterios de elegibilidad de la población.
    - Para este desenlace, se realizó un MA y se describió los resultados de 1 ECA (n=96). Estos tuvieron las siguientes características:
        - **La población**, **el escenario clínico**, **la intervención**, y **el comparador** fueron descritos en el desenlace previo de mortalidad por todas las causas.
        - **El desenlace** fue la valoración de la AFP (alfa fetoproteína) sérica sin disminución o normalización, durante un tiempo de seguimiento no especificado.

    - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Lu 2019 (106), debido a que, incluyó a los estudios primarios realizados sobre el tema.

Tabla de Resumen de la Evidencia (*Summary of Findings*, SoF):

Población: En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio intermedio (BCLC B) no elegible para resección o tratamiento ablativo
Intervención: Quimioembolización transarterial (TACE) + radioterapia (3-DCRT)
Comparador: Quimioembolización transarterial (TACE) sola
Autor: Carolina Delgado Flores
Bibliografía por desenlace:

- **Mortalidad por todas las causas:** RS de Lu 2019 (106).
- **Calidad de vida:** RS de Lu 2019 (106).
- **Leucopenia:** RS de Lu 2019 (106).
- **Elevación de bilirrubina total:** RS de Lu 2019 (106).
- **AFP sérica sin disminución o normalización:** RS de Lu 2019 (106).
- **Respuesta tumoral (CR+PR):** RS de Lu 2019 (106).
- **Elevación de transaminasas séricas:** RS de Lu 2019 (106).

Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)	**Importancia**	**Número y Tipo de estudio**	**Intervención: TACE + 3-DCRT**	**Comparación: TACE**	**Efecto relativo (IC 95%)**	**Diferencia (IC 95%)**	**Certeza**	**Interpretación***
Mortalidad por todas las causas (rango de seguimiento: 3 años)	CRÍTICO	7 ECA (n=552)	191/279 (68.3%)	233/273 (85.3%)	**RR: 0.80** (0.73 a 0.88)	**17 menos por 100** (-23 a -10)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,b]	Por cada 100 personas a las que brindemos TACE + 3-DCRT en lugar de TACE, podría ser que **disminuyamos 17 casos de mortalidad por todas las causas** (-23 a -10), aunque la evidencia es incierta.
Calidad de vida	CRÍTICO	1 ECA (n=66)	La calidad de vida relacionada con la salud fue significativamente mejor en el TACE + 3-DCRT que en el grupo TACE solo (**p = 0.034**).				⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,b,c]	Al brindar TACE + 3-DCRT en lugar de TACE, podría ser que **mejoremos la calidad de vida**, aunque la evidencia es incierta.
Leucopenia (rango de seguimiento: 13.2 meses)	IMPORTAN-TE	5 ECA (n=438)	126/221 (53.2%)	103/217 (47.5%)	**RR: 1.12** (0.92 a 1.34)	**6 más por 100** (-4 menos a +16)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,b,c]	Al brindar TACE + 3-DCRT en lugar de TACE, podría ser **no modifiquemos la leucopenia**, aunque la evidencia es incierta.
Elevación de bilirrubina total (rango de seguimiento: 6 meses)	IMPORTAN-TE	2 ECA (n=172)	26/89 (29.2%)	9/83 (10.8%)	**RR: 2.69** (1.34 a 5.40)	**18 más por 100** (+4 a +48)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,b,c]	Por cada 100 personas a las que brindemos TACE + 3-DCRT en lugar de TACE, podría ser que **aumentemos 18 casos de elevación de bilirrubina total** (+4 a +48), aunque la evidencia es incierta.
AFP sérica sin disminución o normalización	IMPORTAN-TE	1 ECA (n=96)	La tasa de participantes con AFP sérica sin disminución o normalización fue significativamente menor en el TACE + 3-DCRT que en el grupo TACE solo (**p = 0.007**).				⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,b,c]	Al brindar TACE + 3-DCRT en lugar de TACE, podría ser **menor la tasa de AFP sérica sin disminución o normalización**, aunque la evidencia es incierta.
Proporción sin respuesta tumoral (CR+PR) (rango de seguimiento: 18 meses)	SUBROGA-DO	8 ECA (n=632)	77/319 (24.3%)	155/313 (49.5%)	**RR: 0.49** (0.39 a 0.61)	**25 menos por 100** (-30 a -19)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,b,c]	Por cada 100 personas a las que brindemos TACE + 3-DCRT en lugar de TACE, podría ser que **disminuyamos 25 casos sin respuesta tumoral** (-30 a -19), aunque la evidencia es incierta.

Elevación de transaminasas séricas (rango de seguimiento: 7.5 meses)	SUBROGA-DO	4 ECA (n=280)	63/143 (54.9%)	45/137 (32.8%)	**RR: 1.67** (0.66 a 4.27)	**22 más por 100** (-11 a +100)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,b,c]	Al brindar TACE + 3-DCRT en lugar de TACE, podría ser que **no modifiquemos la elevación de transaminasas séricas**, aunque la evidencia es incierta.

IC: Intervalo de confianza; **RS**: Revisión sistemática; **ECA**: Ensayo clínico aleatorizado; **HR**: Hazard ratio; **OR**: Odds ratio; **RR**: Riesgo relativo, **NE**: No especifica, **AFP**: alfa fetoproteína.
*Se usan términos estandarizados de acuerdo a la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser aunque la evidencia es incierta.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

a. Se disminuyó dos niveles por riesgo de sesgo: riesgo de sesgo poco claro en la generación de la secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de los participantes y personal, cegamiento de la evaluación del desenlace; y riesgo de sesgo alto en el reporte selectivo.
b. Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta: la población corresponde a pacientes con CHC en estadio intermedio y avanzado.
c. Se disminuyó un nivel por imprecisión: debido a que el número de eventos/pacientes total es <300.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision*, EtD):

Presentación:

Pregunta 7. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio intermedio (BCLC B) no elegible para resección o tratamiento ablativo, ¿se debería brindar TACE más RT o TACE sola?	
Población:	En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio intermedio (BCLC B) no elegible para resección o tratamiento ablativo
Intervención:	TACE más RT
Comparador:	TACE sola
Desenlaces:	• Mortalidad por todas las causas • Respuesta tumoral (CR+PR) • Calidad de vida • Leucopenia • Elevación de transaminasas séricas • Elevación de bilirrubina total • AFP sérica sin disminución o normalización
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
○ Trivial ● **Pequeño** ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	**Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)**	**Número y Tipo de estudios**	**Efecto relativo / Diferencia (IC 95%)**	**Certeza**	El GEG consideró que el beneficio fue pequeño (puesto que, los efectos observados sobre la mortalidad por toddas las causas, proporción sin respuesta tumoral mostraron cierta ventaja, más no fueron tan importantes; sobre la calidad de vida solo se obtuvo un estudio que reportó resultados, manteniéndose la incertidumbre de su conclusión).
	Mortalidad por todas las causas (rango de seguimiento: 3 años)	7 ECA (n=552)	**17 menos por 100** (de -23 menos a -10)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
	Proporción sin respuesta tumoral (CR+PR) (rango de seguimiento: 18 meses)	8 ECA (n=632)	**25 menos por 100** (de -30 a -19 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
	Calidad de vida	1 ECA (n=66)	La calidad de vida relacionada con la salud fue significativamente mejor en el TACE + 3-DCRT que en el grupo TACE solo (**p = 0.034**).	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
	En resumen, en *pacientes adultos de 18 años a con diagnóstico de CHC estadio intermedio (BCLC B) no elegible para resección o tratamiento ablativo,* por cada **100** personas a las que se le brinde TACE más 3-DCRT en lugar de TACE sola: • Podría ser que disminuyamos 17 casos de mortalidad por todas las causas (-23 a -10), disminuyamos 25 casos la proporción sin respuesta tumoral (CR+PR) (-30 a -19), se mejore la calidad de vida, aunque la evidencia es incierta.				

Daños:
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales

○ Trivial ○ Pequeño ● **Moderado** ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	**Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)** / **Número y Tipo de estudios** / **Efecto relativo / Diferencia (IC 95%)** / **Certeza**		El GEG consideró que los daños fueron moderados (puesto que, se observó un efecto importante sobre la elevación de bilirrubina total, pudiendo afectar al 50% de pacientes sometidos a TACE+RT; sobre los desenlaces de leucopenia, elevación de transaminasas, AFP sérica sin disminución o normalización se reportaron resultados no concluyentes, manteniéndose la incertidumbre de sus efectos).
	Leucopenia (rango de seguimiento: 13.2 meses) / 5 ECA (n=438) / **6 más por 100** (de -4 a +16) / ⊕◯◯◯ MUY BAJA		
	Elevación de transaminasas séricas (rango de seguimiento: 7.5 meses) / 4 ECA (n=280) / **22 más por 100** (de -11 a +100) / ⊕◯◯◯ MUY BAJA		
	Elevación de bilirrubina total (rango de seguimiento: 6 meses) / 2 ECA (n=172) / **18 más por 100** (de +37 a +48) / ⊕◯◯◯ MUY BAJA		
	AFP sérica sin disminución o normalización / 1 ECA (n=96) / La tasa de participantes con AFP sérica sin disminución o normalización fue significativamente menor en el TACE + 3-DCRT que en el grupo TACE solo (**p = 0.007**). / ⊕◯◯◯ MUY BAJA		
	En resumen, en *pacientes adultos de 18 años a con diagnóstico de CHC estadio intermedio (BCLC B) no elegible para resección o tratamiento ablativo,* por cada **100** personas a las que se le brinde TACE más 3-DCRT en lugar de TACE sola: • Podría ser que incrementemos 18 casos de elevación de bilirrubina total (+37 a +48), y se disminuya la tasa de participantes con AFP sérica sin disminución o normalización, aunque la evidencia es incierta. • Podría ser que no modifiquemos la leucopenia y la elevación de transaminasas séricas, aunque la evidencia es incierta.		

Certeza de la evidencia:
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
● **Muy baja** ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios	**Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)**	**Importancia**	**Certeza**	
	Mortalidad por todas las causas (rango de seguimiento: 3 años)	CRÍTICO	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,b]	
	Calidad de vida	CRÍTICO	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,b,c]	
	Leucopenia (rango de seguimiento: 13.2 meses)	IMPORTANTE	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,b,c]	
	Elevación de bilirrubina total (rango de seguimiento: 6 meses)	IMPORTANTE	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,b,c]	
	AFP sérica sin disminución o normalización	IMPORTANTE	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,b,c]	
	Proporción sin respuesta tumoral (CR+PR) (rango de seguimiento: 18 meses)	SUBROGADO	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,b,c]	
	Elevación de transaminasas séricas (rango de seguimiento: 7.5 meses)	SUBROGADO	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,b,c]	

<table>
<tr><td></td><td>Entre los desenlaces considerados para la toma de decisiones (mortalidad por todas las causas, proporción sin respuesta tumoral, y elevación de bilirrubina total), se consideró la menor certeza de evidencia (muy baja).</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">Desenlaces importantes para los pacientes:
¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?</td></tr>
<tr><td>Juicio</td><td>Evidencia</td><td>Consideraciones adicionales</td></tr>
<tr><td>○ No
○ Probablemente no
● Probablemente sí
○ Sí</td><td>El GEG consideró que probablemente si se evaluaron los desenlaces importantes para la población de interés, aunque hubiera sido importante contar con desenlaces como mortalidad a causa de cáncer.</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">Balance de los efectos:
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador?
(Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)</td></tr>
<tr><td>Juicio</td><td>Evidencia</td><td>Consideraciones adicionales</td></tr>
<tr><td>○ Favorece al comparador
● Probablemente favorece al comparador
○ No favorece a la intervención ni al comparador
○ Probablemente favorece a la intervención
○ Favorece a la intervención

○ Varía
○ Se desconoce</td><td></td><td>Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance probablemente favorece al comparador.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Uso de recursos:
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?</td></tr>
<tr><td>Juicio</td><td>Evidencia</td><td>Consideraciones adicionales</td></tr>
<tr><td>○ Costos elevados
● Costos moderados
○ Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños
○ Ahorros moderados
○ Ahorros extensos

○ Varía
○ Se desconoce</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>Intervención: TACE* + 3-DCRT**</th><th>Comparador: TACE*</th></tr>
<tr><td>Costo unitario por procedimiento (incluidos los honorarios profesionales y técnicos cuando corresponda)</td><td>USD 12,721.51

S/ 48,316.29 + S/ 921.00</td><td>USD 12,721.51

S/ 48,316.29</td></tr>
<tr><td>Diferencia</td><td colspan="2">• Por persona tratada, TACE + 3-DCRT cuesta S/ 921 más que el comparador.
• Por ello, se consideró que la intervención incurriría en costos moderados frente al comparador.</td></tr>
</table>
*Thein HH, Isaranuwatchai W, Qiao Y, Wong K, Sapisochin G, Chan KKW, Yoshida EM, Earle CC. Cost-effectiveness analysis of potentially curative and combination treatments for hepatocellular carcinoma with person-level data in a Canadian setting. Cancer Med. 2017 Sep;6(9):2017-2033. doi: 10.1002/cam4.1119. Epub 2017 Aug 8. PMID: 28791798; PMCID: PMC5603843

**Tarifario EsSalud (2018), Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/downloads/estadistica/CATALOG_TARIFAS_PRESTAC_DE_SALUD_TERCEROS_NO_ASEGURADOS.pdf

Tipo de cambio: 1 USD es igual a S/ 3.70</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">Equidad:
Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?
<u>Definiciones</u>
• Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc).
• Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc).</td></tr>
<tr><td>Juicio</td><td>Evidencia</td><td>Consideraciones adicionales</td></tr>
<tr><td>○ Reducido
● Probablemente reducido</td><td></td><td>El GEG consideró que, el brindar TACE+3-DCRT en lugar de TACE sola probablemente reduzca la equidad</td></tr>
</table>

○ Probablemente no tenga impacto ○ Probablemente incremente la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce		en la población en general, puesto que, para brindar la radioterapia adicional es necesario la inclusión de personal de salud debidamente capacitado (radiólogos intervencionistas), equipo médico especializado, entre otros.
Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ● **Probablemente no** ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce		***Personal de salud:*** El GEG consideró que los profesionales de la salud probablemente no aceptarían brindar la TACE+3-DCRT en lugar de TACE en los pacientes adultos con hepatocarcinoma, después de la valoración de los efectos de beneficios y daños observados. ***Pacientes:*** El GEG consideró que los pacientes a su vez, probablemente no aceptarían la TACE+3-DCRT de acuerdo al balance realizado y explicado por el médico tratante, no obstante, esto puede variar según las preferencias de los mismos.
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ● **Probablemente no** ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce		El GEG consideró que el realizar la TACE+3-DCRT probablemente no sea factible de implementar en la mayoria de los establecimientos de salud, puesto que para ello es necesario la inclusión de personal de salud debidamente capacitado (radiólogos intervencionistas), equipo médico especializado, entre otros.

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIO	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑO	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIO / DAÑO	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Incrementa la inequidad	Probablemente incrementa la inequidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación **fuerte a favor** del control	Recomendación **condicional a favor** del control	Recomendación **condicional a favor** de la intervención o del control	Recomendación **condicional a favor** de la intervención	Recomendación **fuerte a favor** de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
Dirección: Los beneficios del realizar TACE+3-DCRT en lugar de TACE sola se consideraron pequeño (puesto que, los efectos observados sobre la mortalidad por toddas las causas, proporción sin respuesta tumoral mostraron cierta ventaja, más no fueron tan importantes; sobre la calidad de vida solo se obtuvo un estudio que reportó resultados, manteniéndose la incertidumbre de su conclusión) y los daños se consideraron moderados (puesto que, se observó un efecto importante sobre la elevación de bilirrubina total, pudiendo afectar al 50% de pacientes sometidos a TACE+RT; sobre los desenlaces de leucopenia, elevación de transaminasas, AFP sérica sin disminución o normalización se reportaron resultados no concluyentes, manteniéndose la incertidumbre de sus efectos). Esto sumado al hecho de que brindar la intervención implicaría un mayor uso de recursos, la reducción de la equidad, la probable no aceptabilidad ni factibilidad; por ello, se emitió una recomendación ***a favor del comparador***. **Fuerza:** La certeza de la evidencia fue muy baja. Por ello, esta recomendación fue ***condicional***.	En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio intermedio (BCLC B) no elegible para resección o tratamiento ablativo, sugerimos brindar TACE sola en lugar de TACE más RT. **Recomendación condicional a favor del comparador** **Certeza de la evidencia: muy baja** ⊕◯◯◯

Pregunta 8. En pacientes de 18 años a más con diagnóstico de CHC inoperable o metastásico, Child-Pugh Clase A, no tributario a tratamientos locoregionales, y sin tratamiento sistémico previo, ¿se debería brindar atezolizumab más bevacizumab o sorafenib?

Introducción

El atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 que se dirige a PD-L1 e inhibe la interacción entre PD-L1 y sus receptores, PD-1 y B7-1. Su efecto sobre los pacientes con CHC se ha estudiado en combinación con bevacizumab, el cual es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que se une al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) e inhibe su actividad biológica. De modo que, su uso combinado aumenta la eficacia del bevacizumab en la inhibición del VEGF (112, 113).

Actualmente, existe un estudio (114) en el que se plantea potenciales beneficios con el uso de atezolizumab en combinación con bevacizumab, principalmente en pacientes con CHC no resecable o metastásico que no ha recibido terapia sistémica previa.

Pregunta PICO abordada en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó una pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
8	Pacientes de 18 años a más con diagnóstico de CHC inoperable o metastásico, Child-Pugh Clase A, no tributario de quimioembolización y sin tratamiento sistémico previo.	Atezolizumab más Bevacizumab / Sorafenib	• Sobrevida global • Sobrevida libre de progresión • Tasa de respuesta objetiva • Tiempo de duración de respuesta • Calidad de vida • Seguridad

Búsqueda de la evidencia:

Para esta pregunta no se realizó una búsqueda ya que se contó con el ***Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 035*** (115) que respondía a la PICO abordada por la pregunta. A continuación, se resume las características del dictamen encontrado:

Dictamen	Fecha de publicación (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces que son evaluados por la RS
Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 035-DETS-IETSI-2022 (115)	Setiembre 2022	1 ECA (IMbrave150)	Críticos: • Sobrevida global • Calidad de vida • Seguridad Subrogados: • Sobrevida libre de progresión • Tasa de respuesta objetiva • Tiempo de duración de respuesta

Resumen de la evidencia:

Tratándose de una normativa institucional se decidió tomar como fundamento el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 035 IETSI – EsSalud (115). El Dictamen precitado incluyó como evidencia principal a los resultados del ECA de IMbrave150 (114, 116), el cual presenta sus resultados en dos publicaciones de resultados al 51.6% de los eventos requeridos (Finn 2020), y al 89.7% (Cheng 2022). A continuación, se presenta el resumen la evidencia del ECA más actualizada de la siguiente manera:

- Sobrevida global (SG)
    - Los resultados del ECA de Cheng 2022 indican que el atezolizumab más bevacizumab tuvo una mediana de SG más prolongada comparada con sorafenib (19.2 meses vs 13.4 meses; HR = 0.66; IC95% 0.52 a 0.85; p<0.001).
    - En cuanto a la mortalidad, la proporción de muertes en el grupo de atezolizumab más bevacizumab fue de 53.6% y en el grupo de sorafenib de 60.6%.

- Sobrevida libre de progresión (SLP)
    - Los resultados del ECA de Cheng 2022 indican que el atezolizumab más bevacizumab tuvo una mediana de SLP más prolongada comparada con sorafenib (6.9 meses vs 4.3 meses; HR = 0.65; IC 95 % 0.53 a 0.81; p<0.001).

- Tasa de respuesta objetiva (TRO)
    - Los resultados del ECA de Cheng 2022 indican que el atezolizumab más bevacizumab tuvo una TRO mayor comparada con sorafenib (30% vs 11%; p<0.001).

- Tiempo de duración de respuesta
    - Los resultados del ECA de Cheng 2022 indican que el porcentaje estimado de pacientes con una duración de la respuesta de 18 meses o más (punto de tiempo arbitrario) fue mayor en el brazo de atezolizumab más bevacizumab que con sorafenib (51% vs 22%; no se reporta valor de p).

- Calidad de vida
    - Los resultados del ECA de Cheng 2022 no fueron actualizados.
    - Los resultados del Finn 2020 indicaron que la mediana de tiempo hasta el deterioro de la calidad de vida evaluada con el Cuestionario de calidad de vida para el cáncer de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-C30) fue mayor con atezolizumab más bevacizumab que con sorafenib (11.2 meses vs 3.6 meses; HR = 0.63; IC95% 0.46 a 0.85).

- Seguridad
    - Los resultados del ECA de Cheng 2022 indican que el atezolizumab más bevacizumab (49%) tuvo una mayor tasa de eventos adversos (EA) serios que con sorafenib (33%) (RR = 1.49; IC95% 1.16 a 1.91; p<0.0015).
    - El porcentaje de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos fue mayor con atezolizumab más bevacizumab (22% vs 12%; RR = 1.90; IC95% 1.17 a 3.07; p = 0.0066).

Recomendaciones y justificación:

Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria	Recomendación
El Dictamen precitado toma en cuenta los siguientes aspectos: 1. Existe una necesidad insatisfecha de terapias sistémicas de primera línea más efectivas para la población objetivo de este dictamen ya que sorafenib (el estándar de atención en EsSalud) brinda una mejora modesta de 2.8 meses adicionales en la SG en comparación con el placebo. 2. Las GPC y ETS recomiendan o concluyen a favor de atezolizumab más bevacizumab en base a la evidencia del ECA IMbrave150 y midiendo el beneficio clínico en base a resultados interinos de SG. 3. El estudio IMbrave150 responde directamente a la pregunta PICO establecida en este dictamen, al comparar la eficacia y seguridad de atezolizumab más bevacizumab versus sorafenib en la población objetivo. 4. La superioridad de atezolizumab más bevacizumab sobre sorafenib se basa en el primer análisis interino de SG, lo que puede sobreestimar el efecto del tratamiento. Sin embargo, los datos más recientes de SG con un 90 % de los eventos requeridos para el análisis final sugieren una ganancia neta de 6 meses adicionales en la SG con atezolizumab más bevacizumab en comparación con sorafenib. 5. Una ganancia de 6 meses en la SG es clínicamente relevante para la población objetivo del dictamen, cuya esperanza de vida con el tratamiento actual (sorafenib) es de aproximadamente 13 meses. 6. Los resultados de SLP y TRO no son interpretables en ausencia de evidencia científica que demuestre que estos desenlaces predicen confiablemente un efecto en desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, como la SG o la calidad de vida. 7. La confianza en los resultados de calidad de vida se reduce principalmente debido al diseño de etiqueta abierta del estudio y la pérdida de datos de resultados. 8. Los datos de seguridad más actualizados muestran que el tratamiento con atezolizumab más bevacizumab se asocia estadísticamente	En pacientes de 18 años a más con diagnóstico de CHC inoperable o metastásico, Child-Pugh Clase A, no tributario a tratamientos locoregionales, y sin tratamiento sistémico previo; brindar atezolizumab más bevacizumab para el tratamiento de primera línea acorde a sus condiciones de uso. **Recomendación basada en Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria de IETSI - EsSalud**

Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria	Recomendación
con una mayor tasa de EA serios y discontinuación debido a EA en comparación con sorafenib. 9. Se requieren datos de SG con un seguimiento más prolongado para aclarar la incertidumbre en la relación riesgo-beneficio de atezolizumab más bevacizumab en comparación con sorafenib. 10. Según los médicos especialistas de la institución, los EA con atezolizumab más bevacizumab que conducen a la discontinuación del tratamiento son poco frecuentes y manejables, y el potencial para prolongar la vida y mejorar la calidad de vida de los pacientes supera con creces los riesgos asociados con el tratamiento." En ese sentido, se aprueba el uso de atezolizumab más bevacizumab.	

Puntos de BPC:

Justificación	BPC
El GEG consideró necesario precisar las siguientes condiciones de uso del atezolizumab más bevacizumab, acorde con las especificaciones dadas en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 035 IETSI – EsSalud (115).	Con respecto al uso de atezolizumab más bevacizumab, considere lo siguiente: - El tiempo máximo que el comité farmacoterapéutico puede aprobar el uso de los medicamentos en cada paciente es de 6 meses, - Presentar cada 3 meses después de iniciado el tratamiento, un reporte de seguimiento utilizando el anexo N°7 (Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, disponible en: https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2021/12/Directiva_003_2016_Fuera_de_Petitorio_Concordada310717.pdf).
	Son criterios de suspensión del tratamiento con atezolizumab más bevacizumab, los siguientes: - Progresión de la enfermedad (según criterios iRECIST), - Toxicidad inaceptable, - Otros según información de etiqueta del producto farmacéutico.
El GEG decidió importante precisar que los pacientes con CHC irresecable o metastásica o en estadio terminal deben pasar a cuidados paliativos. Esto alineado a las recomendaciones de las guías de NCCN 2024 (16),	Administrar medidas de cuidados paliativos a aquellos pacientes con CHC irresecable o metastásica o en estadio terminal (BCLC D), junto con las terapias dirigidas al cáncer. Los cuidados paliativos deben incluir el manejo del dolor, la radioterapia paliativa para la metástasis

Justificación	BPC
AASLD 2023 (39), BSG 2023 (41), Brasil 2019 (43), y Egipto 2023 (117).	ósea dolorosa, la optimización de la nutrición y el apoyo psicológico.

VIII. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica

La presente GPC tiene una vigencia de cinco años. Al acercarse al fin de este período, se procederá a una revisión de la literatura para su actualización, luego de la cual se decidirá si se actualiza la presente GPC o se procede a realizar una nueva versión, de acuerdo a la cantidad de evidencia nueva que se encuentre.

IX. Referencias

1. Prevención, diagnóstico y tratamiento del hepatocarcinoma. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; 2019 [24 de abril 2024]. Disponible en: http.//www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-SS-582-19/ER.pdf.
2. GLOBOCAN, International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2022 (version 1.1)-08.02.2024: Cancer today. Disponible en: https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/bars?mode=cancer&cancers=39&types=1&sort_by=value0&populations=903_904_905_908_909_935&sexes=0&include_nmsc_other=0&group_cancers=1&multiple_cancers=1&group_populations=1.
3. Díaz-Ferrer J, Liza-Baca E. Hepatocarcinoma: Estado del arte. Diagnóstico [nternet]. 28 de agosto de 2022 [citado 16 de octubre de 2024];61(3):e381. isponible en: https://revistadiagnostico.fihu.org.pe/index.php/diagnostico/article/view/381.
4. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al.Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2018;68:723-750.
5. European Association forthe Study of the Liver.Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the StudyoftheLiver.EASL ClinicalPracticeGuidelines: ManagementofhepatocellularcarcinomaJHepatol.2018 Jul;69(1):182-236.
6. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. Canadian Medical Association Journal. 2010;182(18):E839-E42.
7. Ministerio de Salud. Documento técnico: Metodología para la de documento técnico elaboración guías de practica clínica. Lima, Perú: MINSA; 2015.
8. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ (Clinical research ed).2017;358:j4008.
9. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ (Clinical research ed). 2011;343:d5928.
10. Wells G, Shea B, O'connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The NewcastleOttawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in metaanalyses. Ottawa (ON): Ottawa Hospital Research Institute; 2009. Available in March. 2016.
11. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Annals of internal medicine. 2011;155(8):529-36.
12. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. Journal of clinical epidemiology. 2013;66(7):726-35.
13. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. BMJ (Clinical research ed). 2016;353:i2016.
14. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. BMJ (Clinical research ed). 2016;353:i2089.
15. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. Journal of clinical epidemiology. 2013;66(7):719-25.

16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Versión 1.2024 (internet). Hepatocellular Carcinoma [citado 17.04.2024]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hcc.pdf.
17. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicidad y criterios de respuesta del Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982; 5:649.
18. Mendoza, Marvin Jonne. The Philippine Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Hepatocellular Carcinoma 2021. Philippine Journal of Internal Medicine. 59. 166-195.
19. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2018; 69:182-236.
20. Hsiao C, Hu R, Ho C, Wu Y, Lee P, Ho M. Surgical resection versus radiofrequency ablation for Barcelona Clinic Liver Cancer very early-stage hepatocellular carcinoma: long-term results of a single-center study. Am J Surg 2020; 220:958-64.
21. Martinino A, Bucaro A, Cardella F, Wazir I, Frongillo F, Ardito F, Giovinazzo F. Liver transplantation vs liver resection in HCC: promoting extensive collaborative research through a survival meta-analysis of meta-analyses. Front Oncol. 2024 Mar 18;14:1366607. doi: 10.3389/fonc.2024.1366607.
22. Drefs M, Schoenberg MB, Börner N, Koliogiannis D, Koch DT, Schirren MJ, Andrassy J, Bazhin AV, Werner J, Guba MO. Changes of long-term survival of resection and liver transplantation in hepatocellular carcinoma throughout the years: A meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2024 Mar;50(3):107952. doi: 10.1016/j.ejso.2024.107952.
23. Schoenberg MB, Bucher JN, Vater A, Bazhin AV, Hao J, Guba MO, Angele MK, Werner J, Rentsch M. Resection or Transplant in Early Hepatocellular Carcinoma. Dtsch Arztebl Int. 2017 Aug 7;114(31-32):519-526. doi: 10.3238/arztebl.2017.0519.
24. Menahem B, Lubrano J, Duvoux C, Mulliri A, Alves A, Costentin C, Mallat A, Launoy G, Laurent A. Liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma in intention to treat: An attempt to perform an ideal meta-analysis. Liver Transpl. 2017 Jun;23(6):836-844. doi: 10.1002/lt.24758.
25. Zheng Z, Liang W, Milgrom DP, Zheng Z, Schroder PM, Kong NS, Yang C, Guo Z, He X. Liver transplantation versus liver resection in the treatment of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. Transplantation. 2014 Jan 27;97(2):227-34. doi: 10.1097/TP.0b013e3182a89383.
26. Proneth A, Zeman F, Schlitt HJ, Schnitzbauer AA. Is resection or transplantation the ideal treatment in patients with hepatocellular carcinoma in cirrhosis if both are possible? A systematic review and metaanalysis. Ann Surg Oncol. 2014 Sep;21(9):3096-107. doi: 10.1245/s10434-014-3808-1.
27. Dhir M, Lyden ER, Smith LM, Are C. Comparison of outcomes of transplantation and resection in patients with early hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. HPB (Oxford). 2012 Sep;14(9):635-45. doi: 10.1111/j.1477-2574.2012.00500.x. Epub 2012 Jun 19.
28. Rahman A, Assifi MM, Pedroso FE, Maley WR, Sola JE, Lavu H, Winter JM, Yeo CJ, Koniaris LG. Is resection equivalent to transplantation for early cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma? A meta-analysis. J Gastrointest Surg. 2012 Oct;16(10):1897-909. doi: 10.1007/s11605-012-1973-8.
29. Hsueh KC, Lee TY, Kor CT, Chen TM, Chang TM, Yang SF, Hsieh CB. The role of liver transplantation or resection for patients with early hepatocellular carcinoma. Tumour Biol. 2016 Mar;37(3):4193-201. doi: 10.1007/s13277-015-4243-z.
30. Jiang L, Liao A, Wen T, Yan L, Li B, Yang J. Living donor liver transplantation or resection for Child-Pugh A hepatocellular carcinoma patients with multiple nodules meeting the Milan criteria. Transpl Int. 2014 Jun;27(6):562-9. doi: 10.1111/tri.12297.
31. Krenzien F, Schmelzle M, Struecker B, Raschzok N, Benzing C, Jara M, Bahra M, Öllinger R, Sauer IM, Pascher A, Pratschke J, Andreou A. Liver Transplantation and Liver Resection for

Cirrhotic Patients with Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Long-Term Survivals. J Gastrointest Surg. 2018 May;22(5):840-848. doi: 10.1007/s11605-018-3690-4.

32. Meyerovich G, Goykhman Y, Nakache R, Nachmany I, Lahat G, Shibolet O, Menachem Y, Katchman H, Wolf I, Geva R, Klausner JM, Lubezky N. Resection vs Transplant Listing for Hepatocellular Carcinoma: An Intention-to-Treat Analysis. Transplant Proc. 2019 Jul-Aug;51(6):1867-1873. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.02.030.
33. Harimoto N, Yoshizumi T, Fujimoto Y, Motomura T, Mano Y, Toshima T, Itoh S, Harada N, Ikegami T, Uchiyama H, Soejima Y, Maehara Y. Surgery for Hepatocellular Carcinoma in Patients with Child-Pugh B Cirrhosis: Hepatic Resection Versus Living Donor Liver Transplantation. World J Surg. 2018 Aug;42(8):2606-2616. doi: 10.1007/s00268-018-4493-1.
34. Dai Y, Li C, Wen TF, Yan LN. Comparison of liver resection and transplantation for Child-pugh A cirrhotic patient with very early hepatocellular carcinoma and portal hypertension. Pak J Med Sci. 2014 Sep;30(5):996-1000. doi: 10.12669/pjms.305.5038.
35. Li C, Zhu WJ, Wen TF, Dai Y, Yan LN, Li B, Yang JY, Wang WT, Xu MQ. Child-Pugh A hepatitis B-related cirrhotic patients with a single hepatocellular carcinoma up to 5 cm: liver transplantation vs. resection. J Gastrointest Surg. 2014 Aug;18(8):1469-76. doi: 10.1007/s11605-014-2550-0.
36. Schoenberg MB, Anger HJW, Hao J, Vater A, Bucher JN, Thomas MN, Lauseker M, Rentsch M, Schiergens TS, Angele MK, Bazhin AV, Werner J, Guba MO. Development of novel biological resection criteria for safe and oncologically satisfying resection of hepatocellular carcinoma. Surg Oncol. 2018 Dec;27(4):663-673. doi: 10.1016/j.suronc.2018.08.007.
37. Thein HH, Isaranuwatchai W, Qiao Y, Wong K, Sapisochin G, Chan KKW, Yoshida EM, Earle CC. Cost-effectiveness analysis of potentially curative and combination treatments for hepatocellular carcinoma with person-level data in a Canadian setting. Cancer Med. 2017 Sep;6(9):2017-2033. doi: 10.1002/cam4.1119.
38. Llovet JM, Villanueva A, Marrero JA, et al. Trial Design and Endpoints in Hepatocellular Carcinoma: AASLD Consensus Conference. Hepatology 2021; 73 Suppl 1:158-191. https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.31327.
39. Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, Mehta N, Heimbach JK, Dawson LA, Jou JH, Kulik LM, Agopian VG, Marrero JA, Mendiratta-Lala M, Brown DB, Rilling WS, Goyal L, Wei AC, Taddei TH. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2023 Dec 1;78(6):1922-1965. doi: 10.1097/HEP.0000000000000466.
40. Korean Liver Cancer Association (KLCA); National Cancer Center (NCC), Goyang, Korea. 2018 Korean Liver Cancer Association-National Cancer Center Korea Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma. Korean J Radiol. 2019 Jul;20(7):1042-1113. doi: 10.3348/kjr.2019.0140.
41. Suddle A, Reeves H, Hubner R, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of hepatocellular carcinoma in adults. Gut. 2024;73(8):1235-1268. Published 2024 Jul 11. doi:10.1136/gutjnl-2023-331695.
42. Alqahtani SA, Sanai FM, Alolayan A, et al. Saudi Association for the Study of Liver diseases and Transplantation practice guidelines on the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. Saudi J Gastroenterol. 2020;26(Suppl 1):S1-S40. doi:10.4103/sjg.SJG_477_20.
43. Chagas AL, Mattos AA, Carrilho FJ, et al. BRAZILIAN SOCIETY OF HEPATOLOGY UPDATED RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA. Arq Gastroenterol. 2020;57(suppl 1):1-20. Published 2020 Mar 9. doi:10.1590/S0004-2803.202000000-20.
44. Jian Zhou, Huichuan Sun, Zheng Wang, Wenming Cong, Jianhua Wang, Mengsu Zeng, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma (2019

Edition). Liver Cancer 1 December 2020; 9 (6): 682–720. https://doi.org/10.1159/000509424.
45. Cisneros-Garza LE, González-Huezo MS, Moctezuma-Velázquez C, et al. The second Mexican consensus on hepatocellular carcinoma. Part II: Treatment. Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed). 2022;87(3):362-379. doi:10.1016/j.rgmxen.2022.01.004.
46. Overview of treatment approaches for hepatocellular carcinoma. 2021. (Accessed 18 Mar 2021, at http://www.uptodate.com).
47. Chu, Katrina F., and Damian E. Dupuy. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy. Nature Reviews Cancer, 2014, vol. 14, no 3, p. 199-208.
48. Ivanics T, Rajendran L, Abreu PA, Claasen MPAW, Shwaartz C, Patel MS, Choi WJ, Doyle A, Muaddi H, McGilvray ID, Selzner M, Beecroft R, Kachura J, Bhat M, Selzner N, Ghanekar A, Cattral M, Sayed B, Reichman T, Lilly L, Sapisochin G. Long-term outcomes of ablation, liver resection, and liver transplant as first-line treatment for solitary HCC of 3 cm or less using an intention-to-treat analysis: A retrospective cohort study. Ann Med Surg (Lond). 2022 Apr 20;77:103645. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103645.
49. Zhuang BW, Li W, Wang W, Li B, Lu MD, Kuang M, Xie XH, Xie XY. Treatment effect of radiofrequency ablation versus liver transplantation and surgical resection for hepatocellular carcinoma within Milan criteria: a population-based study. Eur Radiol. 2021 Jul;31(7):5379-5389. doi: 10.1007/s00330-020-07551-9.
50. Kutlu OC, Chan JA, Aloia TA, Chun YS, Kaseb AO, Passot G, Yamashita S, Vauthey JN, Conrad C. Comparative effectiveness of first-line radiofrequency ablation versus surgical resection and transplantation for patients with early hepatocellular carcinoma. Cancer. 2017 May 15;123(10):1817-1827. doi: 10.1002/cncr.30531.
51. Rajbhandari R, Simon RE, Chung RT, Ananthakrishnan AN. Racial Disparities in Inhospital Outcomes for Hepatocellular Carcinoma in the United States. Mayo Clin Proc. 2016 Sep;91(9):1173-82. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.06.009.
52. Hu L, Lin J, Wang A, Shi X, Qiao Y. Comparison of liver resection and radiofrequency ablation in long-term survival among patients with early-stage hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials and high-quality propensity score-matched studies. World J Surg Oncol. 2024 Feb 19;22(1):56. doi: 10.1186/s12957-024-03330-8.
53. Jia Z, Zhang H, Li N. Evaluation of clinical outcomes of radiofrequency ablation and surgical resection for hepatocellular carcinoma conforming to the Milan criteria: A systematic review and meta-analysis of recent randomized controlled trials. J Gastroenterol Hepatol. 2021 Jul;36(7):1769-1777. doi: 10.1111/jgh.15440.
54. Wang Q, Tang M, Zhang S. Comparison of radiofrequency ablation and surgical resection for hepatocellular carcinoma conforming to the Milan criteria: a meta-analysis. ANZ J Surg. 2021 Jul;91(7-8):E432-E438. doi: 10.1111/ans.16560.
55. Yu C, Wu S, Zhao J, Lu J, Zhao T, Wei Y, Long C, Lin T, He D, Wei G. Evaluation of efficacy, safety and treatment-related outcomes of percutaneous radiofrequency ablation versus partial hepatectomy for small primary liver cancer meeting the Milan criteria: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2020 Oct;44(5):718-732. doi: 10.1016/j.clinre.2019.12.012.
56. Fang Y, Chen W, Liang X, Li D, Lou H, Chen R, Wang K, Pan H. Comparison of long-term effectiveness and complications of radiofrequency ablation with hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol. 2014 Jan;29(1):193-200. doi: 10.1111/jgh.12441.
57. Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, Xu Y, Zeng Y. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. Ann Surg. 2010 Dec;252(6):903-12. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181efc656.
58. Ng KKC, Chok KSH, Chan ACY, Cheung TT, Wong TCL, Fung JYY, Yuen J, Poon RTP, Fan ST, Lo CM. Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for

early-stage hepatocellular carcinoma. Br J Surg. 2017 Dec;104(13):1775-1784. doi: 10.1002/bjs.10677.

59. Takayama T, Hasegawa K, Izumi N, Kudo M, Shimada M, Yamanaka N, Inomata M, Kaneko S, Nakayama H, Kawaguchi Y, Kashiwabara K, Tateishi R, Shiina S, Koike K, Matsuyama Y, Omata M, Makuuchi M, Kokudo N. Surgery versus Radiofrequency Ablation for Small Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Controlled Trial (SURF Trial). Liver Cancer. 2021 Dec 29;11(3):209-218. doi: 10.1159/000521665.
60. Llovet JM, Fuster J, Bruix J, Barcelona-Clínic Liver Cancer Group The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. Liver Transpl. 2004;10:S115–20. https://doi.org/10.1002/lt.20034.
61. Bruix J, Boix L, Sala M, Llovet JM. Focus on hepatocellular carcinoma. Cancer Cell. 2004;5:215–19. https://doi.org/10.1016/S1535-6108(04)00058-3.
62. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology. 2011;53:1020–22. https://doi.org/10.1002/hep.24199.
63. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2012;56:908–43. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.001.
64. Ishikawa K, Chiba T, Ooka Y, et al. Transarterial chemoembolization as a substitute to radiofrequency ablation for treating Barcelona Clinic Liver Cancer stage 0/A hepatocellular carcinoma. Oncotarget. 2018;9(30):21560-21568. Published 2018 Apr 20. doi:10.18632/oncotarget.25108.
65. Komorizono Y., Oketani M., Sako K., Yamasaki N., Shibatou T., Maeda M., Kohara K., Shigenobu S., Ishibashi K., Arima T. Risk factors for local recurrence of small hepatocellular carcinoma tumors after a single session, single application of percutaneous radiofrequency ablation. Cancer. 2003;97:1253–1262. doi: 10.1002/cncr.11168.
66. Kim HI, An J, Han S, Shim JH. Loco-regional therapies competing with radiofrequency ablation in potential indications for hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis. Clin Mol Hepatol. 2023;29(4):1013-1028. doi:10.3350/cmh.2023.0131.
67. Zhao J, Zhang H, Wei L, Xie S, Suo Z. Comparing the long-term efficacy of standard and combined minimally invasive procedures for unresectable HCC: a mixed treatment comparison. Oncotarget. 2017;8(9):15101-15113. doi:10.18632/oncotarget.13145.
68. Chow R, Simone CB 2nd, Jairam MP, Swaminath A, Boldt G, Lock M. Radiofrequency ablation vs radiation therapy vs transarterial chemoembolization vs yttrium 90 for local treatment of liver cancer - a systematic review and network meta-analysis of survival data. Acta Oncol. 2022;61(4):484-494. doi:10.1080/0284186X.2021.2009563.
69. Lan T, Chang L, Mn R, Wu L, Yuan YF. Comparative Efficacy of Interventional Therapies for Early-stage Hepatocellular Carcinoma: A PRISMA-compliant Systematic Review and Network Meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2016;95(15):e3185. doi:10.1097/MD.0000000000003185.
70. Yang S, Lin H, Song J. Efficacy and safety of various primary treatment strategies for very early and early hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis. Cancer Cell Int. 2021;21(1):681. Published 2021 Dec 19. doi:10.1186/s12935-021-02365-1.
71. Wang Y, Deng T, Zeng L, Chen W. Efficacy and safety of radiofrequency ablation and transcatheter arterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. Hepatol Res. 2016;46(1):58-71. doi:10.1111/hepr.12568.
72. DeAngelis CD, Fontanarosa PB. Retraction: Cheng B-Q, et al. Chemoembolization combined with radiofrequency ablation for patients with hepatocellular carcinoma larger than 3 cm: a randomized controlled trial. JAMA. 2008;299(14):1669-1677 [retraction of: JAMA. 2008 Apr 9;299(14):1669-77. doi: 10.1001/jama.299.14.1669]. JAMA. 2009;301(18):1931. doi:10.1001/jama.2009.640.

73. Yang P, Liang M, Zhang Y, Shen B. Clinical application of a combination therapy of lentinan, multi-electrode RFA and TACE in HCC. Adv Ther. 2008;25(8):787-794. doi:10.1007/s12325-008-0079-x.
74. Murakami T, Ishimaru H, Sakamoto I, et al. Percutaneous radiofrequency ablation and transcatheter arterial chemoembolization for hypervascular hepatocellular carcinoma: rate and risk factors for local recurrence. Cardiovasc Intervent Radiol. 2007;30(4):696-704. doi:10.1007/s00270-007-9003-z.
75. Chok KS, Ng KK, Poon RT, et al. Comparable survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated by radiofrequency ablation or transarterial chemoembolization. Arch Surg. 2006;141(12):1231-1236. doi:10.1001/archsurg.141.12.1231.
76. Yang MJ, An SY, Moon EJ, et al. Korean J Hepatol. 2009;15(4):474-485. doi:10.3350/kjhep.2009.15.4.474.
77. Hsu CY, Huang YH, Chiou YY, et al. Comparison of radiofrequency ablation and transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria: a propensity score analysis. Liver Transpl. 2011;17(5):556-566. doi:10.1002/lt.22273.
78. Liu PH, Lee YH, Hsu CY, et al. Survival advantage of radiofrequency ablation over transarterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma and good performance status within the Milan criteria. Ann Surg Oncol. 2014;21(12):3835-3843. doi:10.1245/s10434-014-3831-2.
79. Kim JW, Kim JH, Sung KB, et al. Transarterial chemoembolization vs. radiofrequency ablation for the treatment of single hepatocellular carcinoma 2 cm or smaller. Am J Gastroenterol. 2014;109(8):1234-1240. doi:10.1038/ajg.2014.152.
80. Yang HJ, Lee JH, Lee DH, et al. Small single-nodule hepatocellular carcinoma: comparison of transarterial chemoembolization, radiofrequency ablation, and hepatic resection by using inverse probability weighting. Radiology. 2014;271(3):909-918. doi:10.1148/radiol.13131760.
81. Chu HH, Kim JH, Yoon HK, et al. Chemoembolization Combined with Radiofrequency Ablation for Medium-Sized Hepatocellular Carcinoma: A Propensity-Score Analysis. J Vasc Interv Radiol. 2019;30(10):1533-1543. doi:10.1016/j.jvir.2019.06.006.
82. Martin AN, Wilkins LR, Das D, et al. Efficacy of Radiofrequency Ablation versus Transarterial Chemoembolization for Patients with Solitary Hepatocellular Carcinoma ≤3 cm. The American SurgeonTM. 2019;85(2):150-155. doi:10.1177/000313481908500220.
83. Oh JH, Sinn DH, Choi GS, et al. Comparison of outcome between liver resection, radiofrequency ablation, and transarterial therapy for multiple small hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. Ann Surg Treat Res. 2020;99(4):238-246. doi:10.4174/astr.2020.99.4.238.
84. Yun BY, Lee HW, Min IK, et al. Prognosis of Early-Stage Hepatocellular Carcinoma: Comparison between Trans-Arterial Chemoembolization and Radiofrequency Ablation. Cancers (Basel). 2020;12(9):2527. Published 2020 Sep 5. doi:10.3390/cancers12092527.
85. Yang W, Chen MH, Wang MQ, et al. Combination therapy of radiofrequency ablation and transarterial chemoembolization in recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy compared with single treatment. Hepatol Res. 2009;39(3):231-240. doi:10.1111/j.1872-034X.2008.00451.x.
86. Wu X, Heller M, Kwong A, Fidelman N, Mehta N. Cost-Effectiveness Analysis of Interventional Liver-Directed Therapies for a Single, Small Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Candidates. J Vasc Interv Radiol. 2023 Jul;34(7):1237-1246.e3. doi: 10.1016/j.jvir.2023.02.016.
87. South E, Wade R, Anwer S, Sharif-Hurst S, Harden M, Fulbright H, Dias S, Simmonds M, Rowe I, Thornton P, Wah TM, Eastwood A. The effectiveness of ablative and non-surgical therapies for early hepatocellular carcinoma: Systematic review and network meta-

analysis of randomised controlled trials. Cancer Med. 2023 Nov;12(22):20759-20772. doi: 10.1002/cam4.6643.

88. Majumdar A, Roccarina D, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Management of people with early- or very early-stage hepatocellular carcinoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 3. Art. No.: CD011650. DOI: 10.1002/14651858.CD011650.pub2. Accessed 31 July 2024.
89. Luo W, Zhang Y, He G, Yu M, Zheng M, Liu L, Zhou X. Effects of radiofrequency ablation versus other ablating techniques on hepatocellular carcinomas: a systematic review and meta-analysis. World J Surg Oncol. 2017 Jul 10;15(1):126. doi: 10.1186/s12957-017-1196-2.
90. Zhu GQ, Sun M, Liao WT, Yu WH, Zhou SL, Zhou ZJ, Shi YH, Fan J, Zhou J, Qiu LX, Dai Z. Comparative efficacy and safety between ablative therapies or surgery for small hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2018 Sep;12(9):935-945. doi: 10.1080/17474124.2018.1503531.
91. Li Z, Zhang K, Lin SM, Mi DH, Cao N, Wen ZZ, Li ZX. Radiofrequency ablation combined with percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Int J Hyperthermia. 2017 May;33(3):237-246. doi: 10.1080/02656736.2016.1237681.
92. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. J Hepatol. 2022;76(3):681-693. doi:10.1016/j.jhep.2021.11.018.
93. Vogel A, Martinelli E; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org; ESMO Guidelines Committee. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2021;32(6):801-805. doi:10.1016/j.annonc.2021.02.014.
94. Korean Liver Cancer Study Group (KLCSG); National Cancer Center, Korea (NCC). 2014 KLCSG-NCC Korea Practice Guideline for the Management of Hepatocellular Carcinoma. Gut Liver. 2015;9(3):267-317. doi:10.5009/gnl14460.
95. Kudo M, Matsui O, Izumi N, et al. JSH Consensus-Based Clinical Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma: 2014 Update by the Liver Cancer Study Group of Japan. Liver Cancer. 2014;3(3-4):458-468. doi:10.1159/000343875.
96. Romano P, Busti M, Billato I, D'Amico F, Marchegiani G, Pelizzaro F, Vitale A, Cillo U. Liver resection versus radiofrequency ablation or trans-arterial chemoembolization for early-stage (BCLC A) oligo-nodular hepatocellular carcinoma: meta-analysis. BJS Open. 2024 Jan 3;8(1):zrad158. doi: 10.1093/bjsopen/zrad158.
97. Bogdanovic A, Djokic Kovac J, Zdujic P, Djindjic U, Dugalic V. Liver resection versus transarterial chemoembolisation for the treatment of intermediate hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Int J Surg. 2023 May 1;109(5):1439-1446. doi: 10.1097/JS9.0000000000000344.
98. Wang P, Zhang D, Fang C, Gan Y, Luo B, Yang XL, Peng FY, Li B, Su S. Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for multiple hepatocellular carcinomas of BCLC-B stage: A meta-analysis of high-quality studies. Eur J Surg Oncol. 2022 Aug;48(8):1685-1691. doi: 10.1016/j.ejso.2022.04.017.
99. Labgaa I, Taffé P, Martin D, Clerc D, Schwartz M, Kokudo N, Denys A, Halkic N, Demartines N, Melloul E. Comparison of Partial Hepatectomy and Transarterial Chemoembolization in Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Liver Cancer. 2020 Apr;9(2):138-147. doi: 10.1159/000505093.
100. Oh JH, Sinn DH, Choi GS, et al. Comparison of outcome between liver resection, radiofrequency ablation, and transarterial therapy for multiple small hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. Ann Surg Treat Res. 2020;99(4):238-246. doi:10.4174/astr.2020.99.4.238.

101. Peng Y, et al. Is laparoscopic liver resection suitable for selected patients with BCLC stage B HCC? A propensity score-matched analysis. HPB 2020;22(4): 595e602.
102. Yin L, et al. Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond Milan Criteria: a RCT. J Hepatol 2014;61(1):82e8.
103. Kim H, et al. Survival benefit of liver resection for Barcelona Clinic Liver Cancer stage B hepatocellular carcinoma. Br J Surg 2017;104(8):1045e52.
104. Lu L, et al. Hepatic resection versus transarterial chemoembolization for intermediate-stage hepatocellular carcinoma: a cohort study. Front Oncol 2021;11:618937.
105. Tada T, et al. Role of hepatic resection in patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma: a multicenter study from Japan. Cancer Sci 2017;108(7):1414e20.
106. Lu L, Zeng J, Wen Z, Tang C, Xu N. Transcatheter arterial chemoembolisation followed by three-dimensional conformal radiotherapy versus transcatheter arterial chemoembolisation alone for primary hepatocellular carcinoma in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2019;2(2):CD012244. Published 2019 Feb 16. doi:10.1002/14651858.CD012244.pub2.
107. Xie H, Yu H, Tian S, et al. What is the best combination treatment with transarterial chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma? a systematic review and network meta-analysis. Oncotarget. 2017;8(59):100508-100523. Published 2017 Aug 10. doi:10.18632/oncotarget.20119.
108. 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. PLoS One. 2017;12(9):e0184597. Published 2017 Sep 21. doi:10.1371/journal.pone.0184597.
109. Huo YR, Eslick GD. Transcatheter Arterial Chemoembolization Plus Radiotherapy Compared With Chemoembolization Alone for Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. 2015;1(6):756-765. doi:10.1001/jamaoncol.2015.2189.
110. Meng MB, Cui YL, Lu Y, et al. Transcatheter arterial chemoembolization in combination with radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Radiother Oncol. 2009;92(2):184-194. doi:10.1016/j.radonc.2008.11.002.
111. Spieth K, Kaufmann R, Gille J. Metronomic oral low-dose treosulfan chemotherapy combined with cyclooxygenase-2 inhibitor in pretreated advanced melanoma: a pilot study. Cancer Chemotherapy and Pharmacology 2003;52(5):377-82.
112. Hegde PS, Wallin JJ, Mancao C. Predictive markers of anti-VEGF and emerging role of angiogenesis inhibitors as immunotherapeutics. Semin Cancer Biol. 2018;52(Pt 2):117-124. doi:10.1016/j.semcancer.2017.12.002.
113. Wallin JJ, Bendell JC, Funke R, et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab enhances antigen-specific T-cell migration in metastatic renal cell carcinoma. Nat Commun. 2016;7:12624. Published 2016 Aug 30. doi:10.1038/ncomms12624.
114. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2022;76(4):862-873. doi:10.1016/j.jhep.2021.11.030.
115. IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de atezolizumab en combinación con bevacizumab para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular no resecable o metastásico. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 035-DETS-IETSI-2022. Lima, Perú. 2022.
116. Finn, Richard S., Shukui Qin, Masafumi Ikeda, Peter R. Galle, Michel Ducreux, Tae You Kim, Masatoshi Kudo, et al. 2020. "Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma." N Engl J Med 382: 1894-1905. doi:10.1056/NEJMoa1915745.

117. Omar A, Kaseb A, Elbaz T, et al. Egyptian Society of Liver Cancer Recommendation Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma [published correction appears in J Hepatocell Carcinoma. 2023 Nov 24;10:2101-2102. doi: 10.2147/JHC.S442441]. J Hepatocell Carcinoma. 2023;10:1547-1571. Published 2023 Sep 18. doi:10.2147/JHC.S404424.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR

ANEXOS

GPC N° 68

Noviembre 2024

IETSI EsSalud | INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN

EsSalud

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

María Elena Aguilar Del Águila

Presidenta Ejecutiva, EsSalud

Jorge Isaac Suárez Rivero

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Joshi Rosa Magali Acosta Barriga

Directora del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Maribel Marilú Castro Reyes

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Lely Del Rosario Solari Zerpa

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Héctor Miguel Garavito Farro

Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Fabiola Mercedes Huaroto Ramírez

Asesor II del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo elaborador

- Díaz Ferrer, Javier Omar.
  - Medico especialista en gastroenterología
  - Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú
- Yan Quiroz, Edgar Fermín.
  - Medico especialista en cirugía oncológica
  - Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta”, EsSalud, La Libertad, Perú
- Gonzales Gonzales, Carol Marianella.
  - Medico especialista en oncología médica
  - Hospital IV Victor Lazarte Echegaray, EsSalud, La Libertad, Perú
- Arroyo Basto, Carlos Alejandro.
  - Medico especialista en cirugía general
  - Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú
- Bedregal Mendoza, Tayana.
  - Médica especialista en cirugía pediátrica
  - Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú
- Yerén Paredes, Cecilia Marina.
  - Médica especialista en cirugía general y en cirugía hepatopancreatobiliar y transplante
  - Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud, Lima, Perú
- Alfaro Ita, Sheyla Carolina.
  - Médica especialista en radiología
  - Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud, Lima, Perú
- Velásquez Barbachán, José Antonio.
  - Médico especialista en radiología intervencionista
  - Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima
- Delgado Flores, Carolina Jaqueline.
  - Metodóloga
  - IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Fernández Guzmán, Daniel Aarón.
  - Metodólogo
  - IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Caballero Luna, Joan.
  - Coordinadora del grupo elaborador
  - IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Huaroto Ramírez, Fabiola Mercedes.
  - Coordinadora del grupo elaborador
  - IETSI, EsSalud, Lima, Perú

Equipo encargado de la selección de recomendaciones trazadoras

- López Mesia, Jhesus Jean Pierre
  - IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Sánchez Villogas, Jelsy
  - IETSI, EsSalud, Lima, Perú

Revisor clínico

Valencia Mariñas, Hugo

- Cirujano oncólogo.
- Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza"- IREN NORTE

Revisor metodológico
Taype Rondan, Alvaro Renzo.

- Médico epidemiólogo.
- Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud e Investigación, Lima, Perú.

Conflicto de intereses
Los responsables de la elaboración del presente documento declaran no tener ningún conflicto de interés financiero y no financiero, con relación a los temas descritos en el presente documento.

Financiamiento
Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Perú.

Citación
Este documento debe ser citado como: “Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el manejo de pacientes con carcinoma hepatocelular: Anexos. Lima: EsSalud; 2024.”

Datos de contacto
Fabiola Mercedes Huaroto Ramírez
Correo electrónico: gpcdireccion.ietsi@essalud.gob.pe
Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

Tabla de Contenido

Anexo N° 1: Búsqueda y selección de guías de práctica clínica 6

Anexo N° 2: Búsqueda de la evidencia para cada pregunta clínica 13

Pregunta 1. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC) estadios tempranos (BCLC 0-A), ¿se debería brindar resección quirúrgica o trasplante hepático? 13

Pregunta 2. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A), ¿se debería brindar trasplante hepático o ablación por radiofrecuencia (RFA)? 17

Pregunta 3. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A), ¿se debería brindar RFA o resección quirúrgica? 21

Pregunta 4. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A) no resecables, ¿se debería brindar quimioembolización transarterial (TACE) o RFA? 28

Pregunta 5. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A), ¿se debería brindar inyección percutánea con etanol (IPE) o RFA? 33

Pregunta 6. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio temprano o intermedio (BCLC A-B), ¿se debería brindar resección quirúrgica o TACE? 37

Pregunta 7. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio intermedio (BCLC B) no elegible para resección o tratamiento ablativo, ¿se debería brindar TACE más radioterapia (RT) o TACE sola? 42

Anexo N° 3: Tablas de evaluación de calidad y riesgo de sesgo en los estudios 46

Pregunta 1. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC) estadios tempranos (BCLC 0-A), ¿se debería brindar resección quirúrgica o trasplante hepático? 46

Pregunta 2. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A), ¿se debería brindar trasplante hepático o ablación por radiofrecuencia (RFA)? 47

Pregunta 3. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A), ¿se debería brindar RFA o resección quirúrgica? 48

Pregunta 4. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A) no resecables, ¿se debería brindar quimioembolización transarterial (TACE) o RFA? 49

Pregunta 5. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A), ¿se debería brindar inyección percutánea con etanol (IPE) o RFA? 52

Pregunta 6. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio temprano o intermedio (BCLC A-B), ¿se debería brindar resección quirúrgica o TACE? 53

Pregunta 7. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio intermedio (BCLC B) no elegible para resección o tratamiento ablativo, ¿se debería brindar TACE más radioterapia (RT) o TACE sola? 55

Anexo N° 4: Selección de recomendaciones trazadoras para evaluar la adherencia a la GPC ... 56

Anexo N° 5: Prioridades de investigación 59

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR

ANEXOS

Anexo N° 1: Búsqueda y selección de guías de práctica clínica

El **19 de abril del 2024**, se realizó la búsqueda de guías de práctica clínica (GPC) que cumplan con los siguientes criterios:

- La GPC emitió recomendaciones.
- La población de la GPC fue pacientes con hepatocarcinoma
- El ámbito de la GPC incluye tratamiento (quirúrgico y terapia locoregional)
- La GPC fue publicada entre **enero del 2019** y **abril del 2024**.
- La GPC basó sus recomendaciones en revisiones sistemáticas de la literatura.

Detalles de la búsqueda:

Buscador, repositorio, u organismo elaborador	Términos de búsqueda	Observaciones	Resultados que cumplieron con los criterios de inclusión
Buscadores o repositorios:			
Trip database (https://www.tripdatabase.com)	• Hepatocellular carcinoma	*Se usó el filtro de fecha correspondiente.* *Se filtró por guías de práctica clínica.*	12
Pubmed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)	• (("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh] OR "hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "hepatocellular cance*"[TIAB]) AND ((guideline[Publication Type] OR guideline*[TI] OR recommendation*[TI]))	*Se usó el filtro de fecha correspondiente.*	14
Google Scholar (https://scholar.google.com.pe/)	***Inglés:*** • Hepatocellular carcinoma guideline guidelines recommendations ***Español:*** • Hepatocarcinoma Carcinoma hepatocelular guia practica clínica recomendaciones	*Se usó el filtro de fecha correspondiente.* *Se revisaron los primeros 50 resultados en inglés y 50 en español*	4
Google (https://www.google.com)	***Inglés:*** • Hepatocellular carcinoma guideline guidelines recommendations ***Español:*** • Hepatocarcinoma Carcinoma hepatocelular guía practica clínica recomendaciones	*Se usó el filtro de fecha correspondiente.* *Se revisaron los primeros 50 resultados en inglés y 50 en español*	5
Google Perú (https://www.google.com)	• Hepatocarcinoma Carcinoma hepatocelular guía practica clínica recomendaciones peru	*Se usó el filtro de fecha correspondiente.* *Se revisaron los primeros 50 resultados*	1
Organismos elaboradores			
National Institute for Health and Care Excellence - UK (NICE) (https://www.nice.org.uk/)	• Hepatocellular carcinoma	*Se usó el filtro "Clinical Guidelines"*	1
Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud de España (http://portal.guiasalud.es)	• Hepatocarcinoma • Carcinoma hepatocelular		1

Buscador, repositorio, u organismo elaborador	Términos de búsqueda	Observaciones	Resultados que cumplieron con los criterios de inclusión
IETS Colombia (http://www.iets.org.co/)	• Hepatocarcinoma • Carcinoma hepatocelular		0
Ministerio de salud de Chile (https://diprece.minsal.cl/programas-de-salud/guias-clinicas/)	• Hepatocarcinoma • Carcinoma hepatocelular		0

Evaluación preliminar de las GPC identificadas:

Luego de eliminar los duplicados, se identificaron 18 GPC que cumplieron con los criterios de inclusión:

N°	Institución o autor	Título	País o región	Año de publicación	Población	Alcance
1	NCCN - National Comprehensive Cancer Network	Hepatocellular Carcinoma Version 1.2024 — April 9, 2024	Estados Unidos	2024	Pacientes con CHC	Tamizaje, diagnóstico y tratamiento
2	Egyptian Society of Liver Cancer	Directrices de recomendación de la Sociedad Egipcia de Cáncer de Hígado para el tratamiento del carcinoma hepatocelular	Egipto	2023	Pacientes con CHC	Prevención, vigilancia, diagnóstico y tratamiento
3	AASLD - American Association for the Study of Liver Diseases	Guía práctica sobre prevención, diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular	Estados Unidos	2023	Pacientes con CHC	Prevención, diagnóstico y tratamiento
4	Italian Scientific Societies	Tratamiento multidisciplinario del carcinoma hepatocelular en 2023: Guía de tratamiento de la práctica italiana – Parte II – Tratamientos no quirúrgicos	Italia	2023	Pacientes con CHC	Tratamiento no quirúrgico
5	Italian Scientific Societies	Tratamiento multidisciplinario del carcinoma hepatocelular en 2023: Directrices de tratamiento de la práctica italiana – Parte I – Tratamientos quirúrgicos	Italia	2023	Pacientes con CHC	Tratamiento quirúrgico
6	BSG - British Society of Gastroenterology	Directrices de la Sociedad Británica de Gastroenterología para el tratamiento del carcinoma hepatocelular en adultos	Reino Unido	2023	Pacientes con CHC	Prevención, vigilancia, diagnóstico y tratamiento
7	Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado, Argentina	Guía de práctica clínica sobre la prevención, vigilancia, diagnóstico, estadificación y tratamiento del hepatocarcinoma	Argentina	2022	Pacientes con CHC	Prevención, tamizaje rutinario, diagnóstico, estadificación y recomendaci

N°	Institución o autor	Título	País o región	Año de publicación	Población	Alcance
						ones terapéuticas
8	KLCA - Korean Liver Cancer Association and NCC - National Cancer Center Korea	Directrices prácticas de KLCA-NCC Corea de 2022 para el tratamiento del carcinoma hepatocelular	Corea del Sur	2022	Pacientes con CHC o con sospecha	Prevención, vigilancia, diagnóstico y tratamiento
9	Chinese Medical Association	Guía de práctica clínica sobre trasplante de hígado por carcinoma hepatocelular en China (edición 2021)	China	2021	Pacientes con CHC	Manejo de trasplante de hígado
10	PAHPBS, HSP, PSMO, SOSP, PSVIR, PSGS & PSG	Directrices de práctica clínica de Filipinas para el diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular 2021	Filipinas	2021	Pacientes con CHC	Diagnóstico y tratamiento
11	SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, AFEF, SIAD, SFR/FRI	Carcinoma hepatocelular: Guías francesas de práctica clínica intergrupal para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, AFEF, SIAD, SFR/FRI)	Francia	2021	Pacientes con CHC	Diagnóstico y tratamiento
12	SITC - Society for Immunotherapy of Cancer	Guía de práctica clínica de la Sociedad de Inmunoterapia del Cáncer (SITC) sobre inmunoterapia para el tratamiento del carcinoma hepatocelular	Internacional	2021	Pacientes con CHC	Tratamiento con inmunoterapia
13	Asociación Saudita	Directrices prácticas de la Asociación Saudita para el Estudio de Enfermedades Hepáticas y Trasplantes sobre el diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular	Arabia Saudita	2020	Pacientes con CHC	Epidemiología, factores de riesgo, prevención, vigilancia y tratamiento

N°	Institución o autor	Título	País o región	Año de publicación	Población	Alcance
14	Taiwan Liver Cancer Association and the Gastroenterological Society of Taiwan	Guía de consenso para el tratamiento del carcinoma hepatocelular: actualización de 2020 sobre vigilancia, diagnóstico y tratamiento sistémico de la Asociación de Cáncer de Hígado de Taiwán y la Sociedad de Gastroenterología de Taiwán	Taiwán	2020	Pacientes con CHC	Vigilancia, diagnóstico y tratamiento
15	SBH - Brazilian Society of Hepatology	Sociedad Brasileña de Hepatología actualizó recomendaciones para diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular	Brasil	2019	Pacientes con CHC	Diagnóstico y tratamiento
16	Society of Liver Cancer of China	Directrices para el diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular (edición de 2019)	China	2019	Pacientes con CHC	Diagnóstico y tratamiento
17	INASL - Indian National Association for Study of the Liver	Actualización de 2019 de la Asociación Nacional de la India para el estudio del consenso hepático sobre la prevención, el diagnóstico y el tratamiento del carcinoma hepatocelular en la India: las recomendaciones de Puri II	India	2019	Pacientes con CHC	Prevención, diagnóstico y tratamiento
18	CENETEC - Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	Prevención, diagnóstico y tratamiento del hepatocarcinoma	México	2019	Pacientes con CHC	Diagnóstico y tratamiento

Seguidamente, se evaluó estas GPC utilizando el dominio 3 (rigor metodológico) del instrumento *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation-II* (AGREE-II). Los puntajes de las GPC se muestran a continuación:

Ítems	GPC N° 1	GPC N° 2	GPC N° 3	GPC N° 4	GPC N° 5
1 Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	2	5	1	2	2

Ítems	GPC N° 1	GPC N° 2	GPC N° 3	GPC N° 4	GPC N° 5
2 Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	3	4	2	3	3
3 Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	1	3	2	3	3
4 Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	3	3	2	4	4
5 Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	4	5	5	5	5
6 Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	3	3	4	5	5
7 La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	1	1	3	1	1
8 Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	5	1	4	1	1
Total	29%	35%	31%	33%	33%

Ítems	GPC N° 6	GPC N° 7	GPC N° 8	GPC N° 9	GPC N° 10
1 Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	1	3	4	1	4
2 Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	2	2	5	1	5
3 Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	3	2	2	2	4
4 Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	4	3	4	1	5
5 Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	5	5	5	2	6
6 Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	4	5	5	2	6
7 La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	1	4	1	1	5
8 Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	1	1	1	1	1
Total	27%	35%	40%	6%	58%

Ítems	GPC N° 11	GPC N° 12	GPC N° 13	GPC N° 14	GPC N° 15
1 Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	2	2	1	1	1
2 Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	2	2	1	1	1
3 Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	1	1	1	1	1
4 Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	2	3	3	3	4
5 Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	3	5	5	5	5
6 Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	3	5	5	5	4
7 La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	1	1	1	1	1
8 Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	1	1	1	1	1
Total	15%	25%	21%	21%	21%

Ítems	GPC N° 16	GPC N° 17	GPC N° 18
1 Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	1	1	4
2 Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	1	1	5
3 Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	1	1	5
4 Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	3	2	4
5 Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	6	5	4
6 Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	6	5	5
7 La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	1	1	4
8 Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	1	3	3
Total	25%	23%	54%

Como se observa, ninguna de las GPC que obtuvieron un puntaje mayor a 60% en el dominio 3 del instrumento AGREE-II. Por ello, se decidió elaborar una GPC *de novo*, y tomar en cuenta las revisiones sistemáticas realizadas por las GPC incluidas en esta búsqueda cuando sea necesario.

Anexo N° 2: Búsqueda de la evidencia para cada pregunta clínica

Para las preguntas planteadas, se buscaron documentos cuya versión a texto completo se encuentre en español o inglés.

Abreviaturas:

- ECA: Ensayos clínicos aleatorizados
- RS: Revisiones sistemáticas
- EO: Estudio observacional
- ECNA: Ensayo clínico no aleatorizado

Pregunta 1. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC) estadios tempranos (BCLC 0-A), ¿se debería brindar resección quirúrgica o trasplante hepático?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo una pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
1	En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A)	Resección quirúrgica / Trasplante hepático	Críticos: • Sobrevida global • Mortalidad general • Mortalidad intra-hospitalaria • Complicaciones Importantes: • Calidad de vida Subrogados: • Sobrevida libre de enfermedad • Tasa de recurrencia

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizó finalmente una búsqueda bibliográfica:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para las preguntas PICO N° 1	Búsqueda de novo de RS de ECA o EO	Desde el inicio de los tiempos a mayo de 2024	• PubMed: 91 • CENTRAL: 9 • Otras fuentes: 0 • Total de citaciones después de excluir duplicados: 99	PICO N° 1	16	8

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 1:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: mayo del 2024		
Filtros: • Ninguno		
	Descripción	**Término**
#1	Población	"Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh] OR "Carcinoma, Hepatocellular"[Tiab] OR HCC[Tiab] OR ((liver[TIAB] OR hepatocellular[TIAB] OR hepatoma*[TIAB] OR hepatic[tiab]) AND (cancer[TIAB] OR neoplas*[TIAB] OR oncolog*[TIAB] OR malignan*[TIAB] OR tumor*[TIAB] OR carcinoma*[TIAB] OR adenocarcinoma*[TIAB]))
#2	Intervención / Comparador	"Liver Transplantation"[Mesh] OR "Liver transplantation"[tiab] OR ((liver[tiab] OR hepatic[tiab]) AND (transplant*[tiab] OR gRFAting[tiab])) AND ("liver resection"[tiab] OR "Hepatectomy"[Mesh] OR "Hepatectomy"[tiab])
#3	Tipo de estudio	("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
#4	Término final	#1 AND #2 AND #3

Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: mayo del 2024		
Filtros: • Ninguno		
ID	**Search**	**Hits**
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees	2728
#2	("hepatocellular carcinoma"):ti,ab,kw	5835
#3	(HCC):ti,ab,kw	4417
#4	(liver):ti,ab,kw	65978
#5	(hepatocellular):ti,ab,kw	6811
#6	(hepatoma*):ti,ab,kw	150
#7	(hepatic):ti,ab,kw	21408
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	75462
#9	("Cancer"):ti,ab,kw	207646
#10	(neoplas*):ti,ab,kw	124319
#11	(oncolog*):ti,ab,kw	33623
#12	(malignan*):ti,ab,kw	34292
#13	(tumor*):ti,ab,kw	85157
#14	(carcinoma*):ti,ab,kw	52478
#15	(adenocarcinoma*):ti,ab,kw	13737
#16	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	279989
#17	#8 AND #16	23762
#18	#1 OR #2 OR #3 OR #17	24121
#19	MeSH descriptor: [Liver Transplantation] explode all trees	1688
#20	("liver transplantation"):ti,ab,kw	4498
#21	#4 OR #7	74360
#22	(transplant*):ti,ab,kw	47248
#23	(gRFAting):ti,ab,kw	8857
#24	#22 OR #23	54510
#25	#21 AND #24	7740
#26	MeSH descriptor: [Hepatectomy] explode all trees	955
#27	(hepatectomy):ti,ab,kw	2374

#28	(liver resection):ti,ab,kw	3984
#29	#26 OR #27 OR #28	4966
#30	#19 OR #20 OR #25	7740
#31	#29 AND #30	476
#32	#18 AND #31	282

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 1:		
Lin S, Hoffmann K, Schemmer P. Treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review. Liver Cancer. 2012 Nov;1(3-4):144-58. doi: 10.1159/000343828.	RS	Estudio no explica su metodología, y parece ser una revisión de la literatura.
Chan SC. Section 2. Small-for-size liver gRFAt and hepatocellular carcinoma recurrence. Transplantation. 2014 Apr 27;97 Suppl 8:S7-S10. doi: 10.1097/01.tp.0000446266.42019.28.	RS	Estudio plantea la evaluación de una diferente intervención.
Qi X, Zhao Y, Li H, Guo X, Han G. Management of hepatocellular carcinoma: an overview of major findings from meta-analyses. Oncotarget. 2016 Jun 7;7(23):34703-51. doi: 10.18632/oncotarget.9157.	RS	Estudio busca RS con meta-análisis, lo cual nos servirá para mapear los existentes hasta su fecha de publicación.
Sobnach S, Kotze U, Spearman CW, Sonderup M, Nashidengo PR, Ede C, Keli E, Chihaka O, Zerbini LF, Li YJ, Gandhi K, Krige J, Jonas E. The management and outcomes of hepatocellular carcinoma in sub-Saharan Africa: a systematic review. HPB (Oxford). 2024 Jan;26(1):21-33. doi: 10.1016/j.hpb.2023.09.015.	RS	Estudio no deja claro cuáles son las intervenciones y comparadores presentados. Además, solo se enfoca en estudios realizados en el África.
Taefi A, Abrishami A, Nasseri-Moghaddam S, Eghtesad B, Sherman M. Surgical resection versus liver transplant for patients with hepatocellular carcinoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6. Art. No.: CD006935. DOI: 10.1002/14651858.CD006935.pub2. Accessed 27 May 2024.	RS	Estudio incluye población en diferentes estadios clínicos.
Xu XS, Liu C, Qu K, Song YZ, Zhang P, Zhang YL. Liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2014 Jun;13(3):234-41. doi: 10.1016/s1499-3872(14)60037-0.	RS	Estudio incluye población en diferentes estadios clínicos.
Li W, Li L, Han J, Wu H. Liver transplantation vs liver resection in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma beyond Milan criterion: A meta-analysis. Clin Transplant. 2018 Mar;32(3):e13193. doi: 10.1111/ctr.13193.	RS	Estudio incluye población en diferentes estadios clínicos.
Koh JH, Tan DJH, Ong Y, Lim WH, Ng CH, Tay PWL, Yong JN, Muthiah MD, Tan EX, Pang NQ, Kim BK, Syn N, Kow A, Goh BKP, Huang DQ. Liver resection versus liver transplantation for hepatocellular carcinoma within Milan criteria: a meta-analysis of 18,421 patients. Hepatobiliary Surg Nutr. 2022 Feb;11(1):78-93. doi: 10.21037/hbsn-21-350.	RS	Estudio incluye población en diferentes estadios clínicos.

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 1:	

Estudios	Diseño
• Martinino A, Bucaro A, Cardella F, Wazir I, Frongillo F, Ardito F, Giovinazzo F. Liver transplantation vs liver resection in HCC: promoting extensive collaborative research through a survival meta-analysis of meta-analyses. Front Oncol. 2024 Mar 18;14:1366607. doi: 10.3389/fonc.2024.1366607.	Umbrella review
• Drefs M, Schoenberg MB, Börner N, Koliogiannis D, Koch DT, Schirren MJ, Andrassy J, Bazhin AV, Werner J, Guba MO. Changes of long-term survival of resection and liver transplantation in hepatocellular carcinoma throughout the years: A meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2024 Mar;50(3):107952. doi: 10.1016/j.ejso.2024.107952.	RS
• Schoenberg MB, Bucher JN, Vater A, Bazhin AV, Hao J, Guba MO, Angele MK, Werner J, Rentsch M. Resection or Transplant in Early Hepatocellular Carcinoma. Dtsch Arztebl Int. 2017 Aug 7;114(31-32):519-526. doi: 10.3238/arztebl.2017.0519.	RS
• Menahem B, Lubrano J, Duvoux C, Mulliri A, Alves A, Costentin C, Mallat A, Launoy G, Laurent A. Liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma in intention to treat: An attempt to perform an ideal meta-analysis. Liver Transpl. 2017 Jun;23(6):836-844. doi: 10.1002/lt.24758.	RS
• Zheng Z, Liang W, Milgrom DP, Zheng Z, Schroder PM, Kong NS, Yang C, Guo Z, He X. Liver transplantation versus liver resection in the treatment of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. Transplantation. 2014 Jan 27;97(2):227-34. doi: 10.1097/TP.0b013e3182a89383.	RS
• Proneth A, Zeman F, Schlitt HJ, Schnitzbauer AA. Is resection or transplantation the ideal treatment in patients with hepatocellular carcinoma in cirrhosis if both are possible? A systematic review and metaanalysis. Ann Surg Oncol. 2014 Sep;21(9):3096-107. doi: 10.1245/s10434-014-3808-1.	RS
• Dhir M, Lyden ER, Smith LM, Are C. Comparison of outcomes of transplantation and resection in patients with early hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. HPB (Oxford). 2012 Sep;14(9):635-45. doi: 10.1111/j.1477-2574.2012.00500.x.	RS
• Rahman A, Assifi MM, Pedroso FE, Maley WR, Sola JE, Lavu H, Winter JM, Yeo CJ, Koniaris LG. Is resection equivalent to transplantation for early cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma? A meta-analysis. J Gastrointest Surg. 2012 Oct;16(10):1897-909. doi: 10.1007/s11605-012-1973-8.	RS

Pregunta 2. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A), ¿se debería brindar trasplante hepático o ablación por radiofrecuencia (RFA)?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo una pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
2	En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A)	Ablación por radiofrecuencia (RFA) / Trasplante hepático	Críticos: • Sobrevida global • Sobrevida específica de enfermedad • Complicaciones Importantes: • Calidad de vida Subrogados: • Sobrevida libre de enfermedad

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente dos búsquedas bibliográficas:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para las preguntas PICO N° 2	Búsqueda de novo de RS de ECA o EO	Desde el inicio de los tiempos a junio de 2024	• PubMed: 32 • CENTRAL: 4 • Otras fuentes: 0 • Total de citaciones después de excluir duplicados: 35	PICO N° 2	3	0
B	Búsqueda para las preguntas PICO N° 2	Búsqueda de novo de ECA o EO	Desde el inicio de los tiempos a junio de 2024	• PubMed: 894 • Otras fuentes: 0 • Total de citaciones después de excluir duplicados: 889	PICO N° 2	6	3

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 2:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed
Fecha de búsqueda: junio del 2024
Filtros: • Ninguno

	Descripción	Término
#1	Población	"Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh] OR "Carcinoma, Hepatocellular"[Tiab] OR HCC[Tiab] OR ((liver[TIAB] OR hepatocellular[TIAB] OR hepatoma*[TIAB] OR hepatic[tiab]) AND (cancer[TIAB] OR neoplas*[TIAB] OR oncolog*[TIAB] OR malignan*[TIAB] OR tumor*[TIAB] OR carcinoma*[TIAB] OR adenocarcinoma*[TIAB]))
#2	Intervención / Comparador	"Liver Transplantation"[Mesh] OR “Liver transplantation”[tiab] OR ((liver[tiab] OR hepatic[tiab]) AND (transplant*[tiab] OR gRFAting[tiab])) AND ("Catheter Ablation"[Mesh] OR "radiofrequency catheter ablation"[tiab] OR "radiofrequency ablation"[tiab] OR “RFA”[tiab] OR "Catheter Ablation"[tiab])
#3	Tipo de estudio	("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR “Meta Analysis”[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR “Meta Analyses”[TIAB])
#4	Término final	#1 AND #2 AND #3

Base de datos: CENTRAL

Fecha de búsqueda: junio del 2024

Filtros:

- Ninguno

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees	2730
#2	("hepatocellular carcinoma"):ti,ab,kw	5863
#3	(HCC):ti,ab,kw	4433
#4	(liver):ti,ab,kw	66120
#5	(hepatocellular):ti,ab,kw	6840
#6	(hepatoma*):ti,ab,kw	151
#7	(hepatic):ti,ab,kw	21676
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	75617
#9	("Cancer"):ti,ab,kw	208149
#10	(neoplas*):ti,ab,kw	124450
#11	(oncolog*):ti,ab,kw	33736
#12	(malignan*):ti,ab,kw	34392
#13	(tumor*):ti,ab,kw	85755
#14	(carcinoma*):ti,ab,kw	52538
#15	(adenocarcinoma*):ti,ab,kw	13753
#16	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	280650
#17	#8 AND #16	23813
#18	#1 OR #2 OR #3 OR #17	24172
#19	MeSH descriptor: [Liver Transplantation] explode all trees	1692
#20	("liver transplantation"):ti,ab,kw	4502
#21	#4 OR #7	74520
#22	(transplant*):ti,ab,kw	47346
#23	(gRFAting):ti,ab,kw	8877
#24	#22 OR #23	54624
#25	#21 AND #24	7756
#26	MeSH descriptor: [Catheter Ablation] explode all trees	2333
#27	(catheter ablation):ti,ab,kw	4370
#28	(radiofrequency catheter ablation):ti,ab,kw	1951
#29	(radiofrequency ablation):ti,ab,kw	3962
#30	(RFA):ti,ab,kw	1409
#31	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	6770
#32	#19 OR #20 OR #25	7756
#33	#31 AND #32	89
#34	#18 AND #33	88

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 2:		
Majumdar A, Roccarina D, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Management of people with early- or very early-stage hepatocellular carcinoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 3. Art. No.: CD011650. DOI: 10.1002/14651858.CD011650.pub2. Accessed 13 June 2024.	RS	Estudio plantea la evaluación de una diferente intervención.
Weis S, Franke A, Mössner J, Jakobsen JC, Schoppmeyer K. Radiofrequency (thermal) ablation versus no intervention or other interventions for hepatocellular carcinoma. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Dec 19;(12):CD003046. doi: 10.1002/14651858.CD003046.pub3.	RS	Estudio plantea la evaluación de una diferente intervención.
Qi X, Zhao Y, Li H, Guo X, Han G. Management of hepatocellular carcinoma: an overview of major findings from meta-analyses. Oncotarget. 2016 Jun 7;7(23):34703-51. doi: 10.18632/oncotarget.9157.	RS	Estudio plantea la evaluación de una diferente intervención.

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 2:	
• No se incluyó ningún estudio.	-

Búsqueda B: búsqueda de ECA o EO para las preguntas PICO N° 2:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: junio del 2024		
Filtros: • Ninguno		
	Descripción	**Término**
#1	Población	"Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh] OR "Carcinoma, Hepatocellular"[Tiab] OR HCC[Tiab] OR ((liver[TIAB] OR hepatocellular[TIAB] OR hepatoma*[TIAB] OR hepatic[tiab]) AND (cancer[TIAB] OR neoplas*[TIAB] OR oncolog*[TIAB] OR malignan*[TIAB] OR tumor*[TIAB] OR carcinoma*[TIAB] OR adenocarcinoma*[TIAB]))
#2	Intervención / Comparador	"Liver Transplantation"[Mesh] OR “Liver transplantation”[tiab] OR ((liver[tiab] OR hepatic[tiab]) AND (transplant*[tiab] OR gRFAting[tiab])) AND ("Catheter Ablation"[Mesh] OR "radiofrequency catheter ablation"[tiab] OR "radiofrequency ablation"[tiab] OR “RFA”[tiab] OR "Catheter Ablation"[tiab])
#4	Término final	#1 AND #2

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 2:		
N'Kontchou G, Aout M, Laurent A, Nahon P, Ganne-Carrié N, Grando V, Baghad I, Roulot D, Trinchet JC, Sellier N, Cherqui D, Vicaut E, Beaugrand M, Seror O. Survival after radiofrequency	EO	Estudio no evaluó los componentes de la

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
ablation and salvage transplantation in patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh A cirrhosis. J Hepatol. 2012 Jan;56(1):160-6. doi: 10.1016/j.jhep.2011.03.026.		pregunta clínica planteada.
Pompili M, Mirante VG, Rondinara G, Fassati LR, Piscaglia F, Agnes S, Covino M, Ravaioli M, Fagiuoli S, Gasbarrini G, Rapaccini GL. Percutaneous ablation procedures in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma submitted to liver transplantation: Assessment of efficacy at explant analysis and of safety for tumor recurrence. Liver Transpl. 2005 Sep;11(9):1117-26. doi: 10.1002/lt.20469.	EO	Estudio no evaluó los componentes de la pregunta clínica planteada.
Arch-Ferrer JE, Smith JK, Bynon S, Eckhoff DE, Sellers MT, Bland KI, Heslin MJ. Radio-frequency ablation in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. Am Surg. 2003 Dec;69(12):1067-71.	EO	Articulo no disponible a texto completo.

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 2:	
• Ivanics T, Rajendran L, Abreu PA, Claasen MPAW, Shwaartz C, Patel MS, Choi WJ, Doyle A, Muaddi H, McGilvray ID, Selzner M, Beecroft R, Kachura J, Bhat M, Selzner N, Ghanekar A, Cattral M, Sayed B, Reichman T, Lilly L, Sapisochin G. Long-term outcomes of ablation, liver resection, and liver transplant as first-line treatment for solitary HCC of 3 cm or less using an intention-to-treat analysis: A retrospective cohort study. Ann Med Surg (Lond). 2022 Apr 20;77:103645. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103645.	EO
• Zhuang BW, Li W, Wang W, Li B, Lu MD, Kuang M, Xie XH, Xie XY. Treatment effect of radiofrequency ablation versus liver transplantation and surgical resection for hepatocellular carcinoma within Milan criteria: a population-based study. Eur Radiol. 2021 Jul;31(7):5379-5389. doi: 10.1007/s00330-020-07551-9.	EO
• Kutlu OC, Chan JA, Aloia TA, Chun YS, Kaseb AO, Passot G, Yamashita S, Vauthey JN, Conrad C. Comparative effectiveness of first-line radiofrequency ablation versus surgical resection and transplantation for patients with early hepatocellular carcinoma. Cancer. 2017 May 15;123(10):1817-1827. doi: 10.1002/cncr.30531.	EO

Pregunta 3. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A), ¿se debería brindar RFA o resección quirúrgica?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo una pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
3	En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A)	RFA / Resección quirúrgica	Críticos: • Sobrevida global • Complicaciones mayores Importantes: • Eventos adversos serios Subrogados: • Sobrevida libre de enfermedad • Tasa de recurrencia • Tasa de recurrencia intrahepática • Tasa de recurrencia extrahepática

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizó finalmente una búsqueda bibliográfica:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para las preguntas PICO N° 3	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde el inicio de los tiempos a julio de 2024	• PubMed: 119 • CENTRAL: 10 • Otras fuentes: 0 • Total de citaciones después de excluir duplicados: 125	PICO N° 3	43	4

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 3:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: julio del 2024		
Filtros: • Ninguno		
	Descripción	**Término**

#1	Población	"Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh] OR "Carcinoma, Hepatocellular"[Tiab] OR "Hepatocarcinoma"[TIAB] OR HCC[Tiab] OR ((liver[TIAB] OR hepatocellular[TIAB] OR hepatoma*[TIAB] OR hepatic[tiab]) AND (cancer[TIAB] OR neoplas*[TIAB] OR oncolog*[TIAB] OR malignan*[TIAB] OR tumor*[TIAB] OR carcinoma*[TIAB] OR adenocarcinoma*[TIAB]))
#2	Intervención / Comparador	("liver resection"[tiab] OR "Hepatectomy"[Mesh] OR hepatectom*[tiab]) AND ("Catheter Ablation"[Mesh] OR "Radiofrequency Ablation"[Mesh] OR "radiofrequency catheter ablation"[tiab] OR "radiofrequency ablation"[tiab] OR RFA[tiab] OR "Catheter Ablation"[tiab])
#3	Tipo de estudio	("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
#4	Término final	#1 AND #2 AND #3

Base de datos: CENTRAL

Fecha de búsqueda: julio del 2024

Filtros:

- Ninguno

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees	2737
#2	("hepatocellular carcinoma"):ti,ab,kw	5905
#3	(hepatocarcinoma):ti,ab,kw	78
#4	(HCC):ti,ab,kw	4467
#5	(liver):ti,ab,kw	66812
#6	(hepatocellular):ti,ab,kw	6888
#7	(hepatoma*):ti,ab,kw	151
#8	(hepatic):ti,ab,kw	21657
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	76428
#10	("Cancer"):ti,ab,kw	210100
#11	(neoplas*):ti,ab,kw	124949
#12	(oncolog*):ti,ab,kw	34085
#13	(malignan*):ti,ab,kw	34793
#14	(tumor*):ti,ab,kw	86339
#15	(carcinoma*):ti,ab,kw	53000
#16	(adenocarcinoma*):ti,ab,kw	13903
#17	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	283149
#18	#9 AND #17	24078
#19	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #18	24462
#20	MeSH descriptor: [Hepatectomy] explode all trees	964
#21	(hepatectom*):ti,ab,kw	2433
#22	(liver resection):ti,ab,kw	4055
#23	#20 OR # 21 OR #22	250738
#24	MeSH descriptor: [Catheter Ablation] explode all trees	2339
#25	MeSH descriptor: [Radiofrequency Ablation] explode all trees	2495
#26	(catheter ablation):ti,ab,kw	4422
#27	(radiofrequency catheter ablation):ti,ab,kw	1964
#28	(radiofrequency ablation):ti,ab,kw	4005
#29	(RFA):ti,ab,kw	1442
#30	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	6861
#31	#23 AND #30	1307
#32	#19 AND #31	348

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 3:		
Romano P, Busti M, Billato I, D'Amico F, Marchegiani G, Pelizzaro F, Vitale A, Cillo U. Liver resection versus radiofrequency ablation or trans-arterial chemoembolization for early-stage (BCLC A) oligo-nodular hepatocellular carcinoma: meta-analysis. BJS Open. 2024 Jan 3;8(1):zrad158. doi: 10.1093/bjsopen/zrad158.	RS	La revision sistemática incluyó estudios observacionales.
Chen W, Lin X, Wu Z, Pan W, Ke Q, Chen Y. Laparoscopic liver resection is superior to radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis of propensity score-matched studies. Hepatol Int. 2024 Jun;18(3):998-1010. doi: 10.1007/s12072-024-10645-x.	RS	Artículo no disponible a texto completo.
Liu F, Tan L, Luo L, Pan JJ. Comparison of laparoscopic hepatectomy and percutaneous radiofrequency ablation for the treatment of small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. BMC Surg. 2024 Mar 5;24(1):83. doi: 10.1186/s12893-024-02376-5.	RS	La revision sistemática incluyó estudios observacionales.
Shaaban Abdelgalil M, Amer BE, Yasen N, El-Samahy M, Awad AK, Elfakharany B, Saeed O, Abd-ElGawad M. Efficacy and safety of laparoscopic liver resection versus radiofrequency ablation in patients with early and small hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis and meta-regression of observational studies. World J Surg Oncol. 2024 Feb 7;22(1):47. doi: 10.1186/s12957-023-03292-3.	RS	La revision sistemática incluyó estudios observacionales.
Xu Z, Hu Y, Huang L. Effectiveness and Safety of Radiofrequency Ablation versus Liver Resection in the Treatment of Early-stage Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Ital Chir. 2024;95(2):109-118. doi: 10.62713/aic.3155.	RS	La revision sistemática incluyó estudios observacionales.
Zhang T, Hu H, Jia Y, Gao Y, Hao F, Wu J, Yang Z, Ren J, Li Z, Liu A, Wu H. Efficacy and safety of radiofrequency ablation and surgery for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2022 Dec 30;101(52):e32470. doi: 10.1097/MD.0000000000032470.	RS	La revision sistemática incluyó estudios observacionales, y no necesariamente incluyó a los estadios 0-A de la pregunta clínica.
Zhang Y, Qin Y, Dong P, Ning H, Wang G. Liver resection, radiofrequency ablation, and radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for very-early- and early-stage hepatocellular carcinoma: A systematic review and Bayesian network meta-analysis for comparison of efficacy. Front Oncol. 2022 Oct 28;12:991944. doi: 10.3389/fonc.2022.991944.	RS	La revisión sistemática incluyó estudios observacionales y no reportó resultados por subgrupo de estudio.
Li Z, Yu Q, Lu X, Liu Y, Ji B. Efficacy of radiofrequency ablation versus laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma in China: a comprehensive meta-analysis. Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne. 2021 Sep;16(3):455-471. doi: 10.5114/wiitm.2021.105377.	RS	La revision sistemática incluyó estudios observacionales.
Shin SW, Ahn KS, Kim SW, Kim TS, Kim YH, Kang KJ. Liver Resection Versus Local Ablation Therapies for Hepatocellular Carcinoma Within the Milan Criteria: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Surg. 2021 Apr 1;273(4):656-666. doi: 10.1097/SLA.0000000000004350.	RS	Artículo no disponible a texto completo.
Xuan D, Wen W, Xu D, Jin T. Survival comparison between radiofrequency ablation and surgical resection for patients with small hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-	RS	La revision sistemática incluyó estudios observacionales.

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
analysis. Medicine (Baltimore). 2021 Feb 19;100(7):e24585. doi: 10.1097/MD.0000000000024585.		
Fan H, Zhou C, Yan J, Meng W, Zhang W. Treatment of solitary hepatocellular carcinoma up to 2 cm: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2020 Jun 5;99(23):e20321. doi: 10.1097/MD.0000000000020321.	RS	La revision sistemática incluyó estudios observacionales.
Jin S, Tan S, Peng W, Jiang Y, Luo C. Radiofrequency ablation versus laparoscopic hepatectomy for treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. World J Surg Oncol. 2020 Aug 12;18(1):199. doi: 10.1186/s12957-020-01966-w.	RS	El estudio se centra en comparar RFA versus hepatectomía laparoscopica.
Li X, Wu YS, Chen D, Lin H. Laparoscopic hepatectomy versus radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Cancer Manag Res. 2019 Jun 24;11:5711-5724. doi: 10.2147/CMAR.S189777.	RS	La revision sistemática incluyó estudios observacionales.
Si MB, Yan PJ, Hao XY, Du ZY, Tian HW, Yang J, Han CW, Yang KH, Guo TK. Efficacy and safety of radiofrequency ablation versus minimally invasive liver surgery for small hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Surg Endosc. 2019 Aug;33(8):2419-2429. doi: 10.1007/s00464-019-06784-0.	RS	La revisión sistemática incluyó estudios observacionales.
Tan HY, Gong JF, Yu F, Tang WH, Yang K. Long-Term Efficacy of Laparoscopic Radiofrequency Ablation in Early Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2019 Jun;29(6):770-779. doi: 10.1089/lap.2018.0642.	RS	La revision sistemática incluyó estudios observacionales.
Tian G, Yang S, Yuan J, Threapleton D, Zhao Q, Chen F, Cao H, Jiang T, Li L. Comparative efficacy of treatment strategies for hepatocellular carcinoma: systematic review and network meta-analysis. BMJ Open. 2018 Oct 18;8(10):e021269. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021269.	RS	A la luz de la actual evidencia, se excluye el estudio por no estar entre los últimos 5 años.
Zhu GQ, Sun M, Liao WT, Yu WH, Zhou SL, Zhou ZJ, Shi YH, Fan J, Zhou J, Qiu LX, Dai Z. Comparative efficacy and safety between ablative therapies or surgery for small hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2018 Sep;12(9):935-945. doi: 10.1080/17474124.2018.1503531.	RS	A la luz de la actual evidencia, se excluye el estudio por no estar entre los últimos 5 años.
Yin Z, Jin H, Ma T, Zhou Y, Yu M, Jian Z. A meta-analysis of long-term survival outcomes between surgical resection and radiofrequency ablation in patients with single hepatocellular carcinoma $\leqslant$ 2 cm (BCLC very early stage). Int J Surg. 2018 Aug;56:61-67. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.04.048.	RS	A la luz de la actual evidencia, se excluye el estudio por no estar entre los últimos 5 años.
Xu XL, Liu XD, Liang M, Luo BM. Radiofrequency Ablation versus Hepatic Resection for Small Hepatocellular Carcinoma: Systematic Review of Randomized Controlled Trials with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. Radiology. 2018 May;287(2):461-472. doi: 10.1148/radiol.2017162756.	RS	A la luz de la actual evidencia, se excluye el estudio por no estar entre los últimos 5 años.
Changyong E, Wang D, Yu Y, Liu H, Ren H, Jiang T. Efficacy comparison of radiofrequency ablation and hepatic resection for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. J Cancer Res Ther. 2017;13(4):625-630. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_406_17.	RS	Artículo no disponible a texto completo.
Majumdar A, Roccarina D, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS.Management of people with early- or very early-stage hepatocellular carcinoma.Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 3. Art. No.: CD011650.DOI: 10.1002/14651858.CD011650.pub2.	RS	A la luz de la actual evidencia, se excluye el estudio por no estar entre los últimos 5 años.

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
He ZX, Xiang P, Gong JP, Cheng NS, Zhang W. Radiofrequency ablation versus resection for Barcelona clinic liver cancer very early/early stage hepatocellular carcinoma: a systematic review. Ther Clin Risk Manag. 2016 Feb 23;12:295-303. doi: 10.2147/TCRM.S96760.	RS	La revisión sistemática incluyó estudios observacionales.
Feng Q, Chi Y, Liu Y, Zhang L, Liu Q. Efficacy and safety of percutaneous radiofrequency ablation versus surgical resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of 23 studies. J Cancer Res Clin Oncol. 2015 Jan;141(1):1-9. doi: 10.1007/s00432-014-1708-1.	RS	La revisión sistemática incluyó estudios observacionales.
Dong W, Zhang T, Wang ZG, Liu H. Clinical outcome of small hepatocellular carcinoma after different treatments: a meta-analysis. World J Gastroenterol. 2014 Aug 7;20(29):10174-82. doi: 10.3748/wjg.v20.i29.10174.	RS	La revision sistemática incluyó estudios observacionales.
Xu Q, Kobayashi S, Ye X, Meng X. Comparison of hepatic resection and radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of 16,103 patients. Sci Rep. 2014 Nov 28;4:7252. doi: 10.1038/srep07252.	RS	La revision sistemática incluyó estudios observacionales.
Wu SS, Shen MH, Ruan SM, Qi YM. [Surgical resection versus radiofrequency ablation for primary hepatocellular carcinoma of 3-5 cm in diameter: a meta-analysis]. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2014 Nov;43(6):695-705. Chinese. doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2014.11.010.	RS	La revision sistemática incluyó estudios observacionales.
Fu C, Liu N, Deng Q, Li X, Ma K, Bie P. Radiofrequency ablation vs. surgical resection on the treatment of patients with small hepatocellular carcinoma: a system review and meta-analysis of five randomized controlled trials. Hepatogastroenterology. 2014 Sep;61(134):1722-9.	RS	A la luz de la actual evidencia, se excluye el estudio por no estar entre los últimos 5 años. Artículo no disponible a texto completo.
Wang Y, Luo Q, Li Y, Deng S, Wei S, Li X. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinomas: a meta-analysis of randomized and nonrandomized controlled trials. PLoS One. 2014 Jan 3;9(1):e84484. doi: 10.1371/journal.pone.0084484.	RS	A la luz de la actual evidencia, se excluye el estudio por no estar entre los últimos 5 años.
Qi X, Tang Y, An D, Bai M, Shi X, Wang J, Han G, Fan D. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Gastroenterol. 2014 May-Jun;48(5):450-7. doi: 10.1097/MCG.0000000000000008.	RS	A la luz de la actual evidencia, se excluye el estudio por no estar entre los últimos 5 años.
Ni JY, Xu LF, Sun HL, Zhou JX, Chen YT, Luo JH. Percutaneous ablation therapy versus surgical resection in the treatment for early-stage hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of 21,494 patients. J Cancer Res Clin Oncol. 2013 Dec;139(12):2021-33. doi: 10.1007/s00432-013-1530-1.	RS	La revision sistemática incluyó estudios observacionales.
Duan C, Liu M, Zhang Z, Ma K, Bie P. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of early-stage hepatocellular carcinoma meeting Milan criteria: a systematic review and meta-analysis. World J Surg Oncol. 2013 Aug 13;11(1):190. doi: 10.1186/1477-7819-11-190.	RS	La revision sistemática incluyó estudios observacionales.
Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, Ercolani G, Pinna AD. Systematic review of surgical resection vs radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 2013 Jul 14;19(26):4106-18. doi: 10.3748/wjg.v19.i26.4106.	RS	A la luz de la actual evidencia, se excluye el estudio por no estar entre los últimos 5 años.

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Li L, Zhang J, Liu X, Li X, Jiao B, Kang T. Clinical outcomes of radiofrequency ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2012 Jan;27(1):51-8. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06947.x.	RS	La revisión sistemática incluyó estudios observacionales.
Zhou DC, Geng XP, Zhu LX, Zhao HC, Liu FB, Zhao YJ. [Percutaneous radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma: a meta analysis]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2011 Dec;49(12):1132-6. Chinese.	RS	A la luz de la actual evidencia, se excluye el estudio por no estar entre los últimos 5 años. Artículo no disponible a texto completo.
Cho YK, Rhim H, Noh S. Radiofrequency ablation versus surgical resection as primary treatment of hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria: a systematic review. J Gastroenterol Hepatol. 2011 Sep;26(9):1354-60. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06812.x.	RS	La revisión sistemática incluyó estudios observacionales.
Liu JG, Wang YJ, Du Z. Radiofrequency ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma: a meta analysis. World J Gastroenterol. 2010 Jul 21;16(27):3450-6. doi: 10.3748/wjg.v16.i27.3450.	RS	La revisión sistemática incluyó estudios observacionales.
Liu Z, Zhou Y, Zhang P, Qin H. Meta-analysis of the therapeutic effect of hepatectomy versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2010 Jun;20(3):130-40. doi: 10.1097/SLE.0b013e3181d823df.	RS	A la luz de la actual evidencia, se excluye el estudio por no estar entre los últimos 5 años.
Zhou Y, Zhao Y, Li B, Xu D, Yin Z, Xie F, Yang J. Meta-analysis of radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. BMC Gastroenterol. 2010 Jul 9;10:78. doi: 10.1186/1471-230X-10-78.	RS	La revisión sistemática incluyó estudios observacionales.
Chen RF, Xiao TH, Zhou QB. [Therapeutic clinical effect of radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a meta-analysis]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2008 Sep 15;46(18):1413-8. Chinese.	RS	La revisión sistemática incluyó estudios observacionales.

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 3:	
• Hu L, Lin J, Wang A, Shi X, Qiao Y. Comparison of liver resection and radiofrequency ablation in long-term survival among patients with early-stage hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials and high-quality propensity score-matched studies. World J Surg Oncol. 2024 Feb 19;22(1):56. doi: 10.1186/s12957-024-03330-8.	RS
• Jia Z, Zhang H, Li N. Evaluation of clinical outcomes of radiofrequency ablation and surgical resection for hepatocellular carcinoma conforming to the Milan criteria: A systematic review and meta-analysis of recent randomized controlled trials. J Gastroenterol Hepatol. 2021 Jul;36(7):1769-1777. doi: 10.1111/jgh.15440.	RS
• Wang Q, Tang M, Zhang S. Comparison of radiofrequency ablation and surgical resection for hepatocellular carcinoma conforming to the Milan criteria: a meta-analysis. ANZ J Surg. 2021 Jul;91(7-8):E432-E438. doi: 10.1111/ans.16560.	RS
• Yu C, Wu S, Zhao J, Lu J, Zhao T, Wei Y, Long C, Lin T, He D, Wei G. Evaluation of efficacy, safety and treatment-related outcomes of percutaneous radiofrequency ablation versus partial hepatectomy for small primary liver cancer meeting the	RS

Estudios	Diseño
Milan criteria: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2020 Oct;44(5):718-732. doi: 10.1016/j.clinre.2019.12.012.	

Pregunta 4. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A) no resecables, ¿se debería brindar quimioembolización transarterial (TACE) o RFA?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo una pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
4	En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BLCL 0-A) no resecables	TACE / RFA	Críticos: • Sobrevida global / Mortalidad por todas las causas • Complicaciones mayores Importantes: • Calidad de vida Subrogados: • Tasa de recurrencia • Sobrevida libre de recurrencia

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente dos búsquedas bibliográficas:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para las preguntas PICO N° 4	Búsqueda de novo de RS de ECA o EO	Desde el inicio de los tiempos a junio de 2024	• PubMed: 106 • CENTRAL: 25 • Otras fuentes: 0 • Total de citaciones después de excluir duplicados: 127	PICO N° 4	28	6

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 4:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: junio del 2024		
Filtros: • Ninguno		
	Descripción	**Término**
#1	Población	"carcinoma, hepatocellular"[Mesh] OR "carcinoma hepatocellular"[TIAB] OR "Hepatocarcinoma"[TIAB] OR "HCC"[TIAB] OR (("liver"[TIAB] OR "hepatocellular"[TIAB] OR "hepatoma*"[TIAB] OR "hepatic"[TIAB] OR "hepato"[TIAB]) AND ("cancer"[TIAB] OR "neoplas*"[TIAB] OR "oncolog*"[TIAB]

		OR "malignan*"[TIAB] OR "tumor*"[TIAB] OR "carcinoma*"[TIAB] OR "adenocarcinoma*"[TIAB]))
#2	Intervención / Comparador	("Chemoembolization, Therapeutic"[Mesh] OR "Embolization, Therapeutic"[Mesh] OR "TACE"[TIAB] OR ((transarterial[TIAB] OR arterial[TIAB] OR artery[TIAB] OR transcathet*[TIAB]) AND (chemoembolization [TIAB] OR embolization*[TIAB] OR chemoembolisation[TIAB]))) AND ("Catheter Ablation"[Mesh] OR "radiofrequency catheter ablation"[TIAB] OR "radiofrequency ablation"[TIAB] OR "radio-frequency ablation"[TIAB] OR "ablation radiofrequency"[TIAB:~3] OR "RFA"[TIAB] OR "Catheter Ablation"[TIAB:~3])
#3	Tipo de estudio	("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
#4	Término final	#1 AND #2 AND #3
Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: mayo del 2024		
Filtros: • Ninguno		
#1	Población	"carcinoma hepatocellular" OR "Hepatocarcinoma" OR "HCC" OR (("liver" OR "hepatocellular" OR hepatoma* OR "hepatic" OR "hepato") AND ("cancer" OR neoplas* OR oncolog* OR malignan* OR tumor* OR carcinoma* OR adenocarcinoma*))
#2	Intervención / Comparador	("TACE" OR ("transarterial" OR "arterial" OR "artery" OR transcathet*) AND (chemoembolization OR embolization* OR chemoembolisation)) AND ("Catheter Ablation" OR "radiofrequency catheter ablation" OR "radiofrequency ablation" OR "radio-frequency ablation" OR (ablation AND radiofrequency) OR (Catheter AND Ablation))
#3	Tipo de estudio	("Systematic Review" OR "Meta-Analysis" OR "Network Meta-Analysis" OR Metanalysis OR Metaanalysis OR "Meta Analyses")
#4	Término final	#1 AND #2 AND #3

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 4:		
Abdel-Rahman O, Elsayed Z. External beam radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. Cochrane Database Syst Rev. 2017;3(3):CD011314. Published 2017 Mar 7. doi:10.1002/14651858.CD011314.pub2	RS	La revisión evalúa la intervención equivocada (No evalúa RFA)
Medical Advisory Secretariat. Radio frequency ablation for primary liver cancer: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2004;4(8):1-50.	Revisión general	Estudio no explica su metodología, y parece ser una revisión de la literatura.
Das A, Gabr A, O'Brian DP, et al. Contemporary Systematic Review of Health-Related Quality of Life Outcomes in Locoregional Therapies for Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2019;30(12):1924-1933.e2. doi:10.1016/j.jvir.2019.07.020	RS	Estudio sin meta-análisis, no hay medidas de efecto sobre desenlace (calidad de vida) para la intervención y comparador de interés.
Majumdar A, Roccarina D, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Management of people with early- or very	RS	La revisión evalúa el comparador equivocado

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
early-stage hepatocellular carcinoma: an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):CD011650. Published 2017 Mar 28. doi:10.1002/14651858.CD011650.pub2		(No evalúa TACE como monoterapia)
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):81. Published 2021 Mar 19. doi:10.1186/s12957-021-02188-4	RS	La revisión evalúa la intervención equivocada (No evalúa RFA como monoterapia)
Tian G, Yang S, Yuan J, et al. Comparative efficacy of treatment strategies for hepatocellular carcinoma: systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(10):e021269. Published 2018 Oct 18. doi:10.1136/bmjopen-2017-021269	RS	La revisión evalúa el comparador equivocado (No evalúa TACE como monoterapia)
Gou H, Liu S, Zhu G, et al. Effectiveness of radiofrequency ablation versus transarterial chemoembolization for recurrent hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Acta Radiol Open*. 2022;11(3):20584601221085514. Published 2022 Mar 29. doi:10.1177/20584601221085514	RS	Estudio evalúa la intervención y comparación de interés en población equivocada (HCC recurrente)
Kostakis ID, Dimitrokallis N, Iype S. Bridging locoregional treatment prior to liver transplantation for cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma within the Milan criteria: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol*. 2023;36(4):449-458. doi:10.20524/aog.2023.0812	RS	La revisión evalúa la intervención equivocada (Cualquier tratamiento loco-regional vs otros)
Li L, Tian J, Liu P, Wang X, Zhu Z. Transarterial chemoembolization combination therapy vs monotherapy in unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Tumori*. 2016;2016(3):301-310. doi:10.5301/tj.5000491	RS	La revisión evalúa la intervención equivocada (TACE + PRFA)
Ni JY, Liu SS, Xu LF, Sun HL, Chen YT. Transarterial chemoembolization combined with percutaneous radiofrequency ablation versus TACE and PRFA monotherapy in the treatment for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013;139(4):653-659. doi:10.1007/s00432-012-1369-x	RS	La revisión evalúa la intervención equivocada (TACE + PRFA)
Zhao J, Wu J, He M, et al. Comparison of transcatheter arterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation or microwave ablation for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a systemic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia*. 2020;37(1):624-633. doi:10.1080/02656736.2020.1774667	RS	La revisión evalúa la intervención equivocada (TACE + PRFA)
Salhab M, Canelo R. An overview of evidence-based management of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Cancer Res Ther*. 2011;7(4):463-475. doi:10.4103/0973-1482.92023	RS	La revisión evalúa el comparador equivocado (comparadores diferentes de TACE)
Oliveri RS, Wetterslev J, Gluud C. Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 3. Art. No.: CD004787. DOI: 10.1002/14651858.CD004787.pub2	RS	La revisión evalúa la intervención equivocada (TACE vs placebo)
Zheng RN, You ZJ, Lin SH, et al. Efficacy of percutaneous radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Genet Mol Res*. 2015;14(4):17982-17994. Published 2015 Dec 22. doi:10.4238/2015.December.22.24	RS	La revisión evalúa el comparador equivocado (comparadores diferentes de TACE)

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Roccarina D, Majumdar A, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Management of people with intermediate-stage hepatocellular carcinoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 3. Art. No.: CD011649. DOI: 10.1002/14651858.CD011649.pub2	RS	La revisión evalúa la población equivocada (BCLC stage B)
Yan S, Xu D, Sun B. Combination of radiofrequency ablation with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2013;58(7):2107-2113. doi:10.1007/s10620-013-2570-8	RS	La revisión evalúa la intervención equivocada (TACE + PRFA)
Weis S, Franke A, Mössner J, Jakobsen JC, Schoppmeyer K. Radiofrequency (thermal) ablation versus no intervention or other interventions for hepatocellular carcinoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 12. Art. No.: CD003046. DOI: 10.1002/14651858.CD003046.pub3	RS	La revisión evalúa el comparador equivocado (comparadores diferentes de TACE)
Qi X, Zhao Y, Li H, Guo X, Han G. Management of hepatocellular carcinoma: an overview of major findings from meta-analyses. *Oncotarget*. 2016;7(23):34703-34751. doi:10.18632/oncotarget.9157	RS	La revisión evalúa el comparador equivocado (comparadores diferentes de TACE)
Yu Y, Fu J, Xia P, Chu C. A systematic review and meta-analysis on the efficacy and safety of transcatheter arterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation in the treatment of primary liver cancer. *Transl Cancer Res*. 2022;11(5):1297-1308. doi:10.21037/tcr-22-816	RS	La revisión evalúa la intervención equivocada (TACE + PRFA)
Zhang Y, Qin Y, Dong P, Ning H, Wang G. Liver resection, radiofrequency ablation, and radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for very-early- and early-stage hepatocellular carcinoma: A systematic review and Bayesian network meta-analysis for comparison of efficacy. *Front Oncol*. 2022;12:991944. Published 2022 Oct 28. doi:10.3389/fonc.2022.991944	RS	La revisión evalúa el comparador equivocado (comparadores diferentes de TACE)
Yang Z, Tong Y, Yang L, He X, Bao G, Du X. Identifying optimal therapies in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2022;7:38. Published 2022 Oct 25. doi:10.21037/tgh-20-318	RS	La revisión evalúa la población equivocada (HCC avanzados)

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 4:	
• Kim HI, An J, Han S, Shim JH. Loco-regional therapies competing with radiofrequency ablation in potential indications for hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis. Clin Mol Hepatol. 2023;29(4):1013-1028. doi:10.3350/cmh.2023.0131	RS
• Zhao J, Zhang H, Wei L, Xie S, Suo Z. Comparing the long-term efficacy of standard and combined minimally invasive procedures for unresectable HCC: a mixed treatment comparison. Oncotarget. 2017;8(9):15101-15113. doi:10.18632/oncotarget.13145	RS
• Chow R, Simone CB 2nd, Jairam MP, Swaminath A, Boldt G, Lock M. Radiofrequency ablation vs radiation therapy vs transarterial chemoembolization vs yttrium 90 for local treatment of liver cancer - a systematic review and network meta-analysis of survival data. Acta Oncol. 2022;61(4):484-494. doi:10.1080/0284186X.2021.2009563	RS

Estudios	Diseño
• Lan T, Chang L, Mn R, Wu L, Yuan YF. Comparative Efficacy of Interventional Therapies for Early-stage Hepatocellular Carcinoma: A PRISMA-compliant Systematic Review and Network Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(15):e3185. doi:10.1097/MD.0000000000003185	RS
• Yang S, Lin H, Song J. Efficacy and safety of various primary treatment strategies for very early and early hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis. *Cancer Cell Int*. 2021;21(1):681. Published 2021 Dec 19. doi:10.1186/s12935-021-02365-1	RS
• Wang Y, Deng T, Zeng L, Chen W. Efficacy and safety of radiofrequency ablation and transcatheter arterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Hepatol Res*. 2016;46(1):58-71. doi:10.1111/hepr.12568	RS

Pregunta 5. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A), ¿se debería brindar inyección percutánea con etanol (IPE) o RFA?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo una pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
5	En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A)	IPE / RFA	Críticos: • Sobrevida global • Mortalidad por cáncer Importantes: • Eventos adversos serios • Estancia hospitalaria Subrogados: • Recurrencia – local o distal • Recurrencia en hígado

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizó finalmente una búsqueda bibliográfica:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para las preguntas PICO N° 5	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde el inicio de los tiempos a julio de 2024	• PubMed: 37 • CENTRAL: 11 • Otras fuentes: 0 • Total de citaciones después de excluir duplicados: 45	PICO N° 5	19	5

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 5:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: julio del 2024		
Filtros: • Ninguno		
	Descripción	**Término**
#1	Población	"Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh] OR "Carcinoma, Hepatocellular"[Tiab] OR "Hepatocarcinoma"[TIAB] OR HCC[Tiab] OR ((liver[TIAB] OR hepatocellular[TIAB] OR hepatoma*[TIAB] OR hepatic[tiab]) AND (cancer[TIAB] OR neoplas*[TIAB] OR oncolog*[TIAB] OR malignan*[TIAB] OR tumor*[TIAB] OR carcinoma*[TIAB] OR adenocarcinoma*[TIAB]))

#2	Intervención / Comparador	(PEI[tiab] OR “percutaneous ethanol injection”[tiab] OR “alcohol ablation”[tiab] OR “ethanol ablation”[tiab]) AND ("Catheter Ablation"[Mesh] OR "Radiofrequency Ablation"[Mesh] OR "radiofrequency catheter ablation"[tiab] OR "radiofrequency ablation"[tiab] OR RFA[tiab] OR "Catheter Ablation"[tiab])
#3	Tipo de estudio	("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR “Meta Analysis”[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR “Meta Analyses”[TIAB])
#4	Término final	#1 AND #2 AND #3

Base de datos: CENTRAL

Fecha de búsqueda: julio del 2024

Filtros:

- Ninguno

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees	2737
#2	("hepatocellular carcinoma"):ti,ab,kw	5905
#3	(hepatocarcinoma):ti,ab,kw	78
#4	(HCC):ti,ab,kw	4467
#5	(liver):ti,ab,kw	66813
#6	(hepatocellular):ti,ab,kw	6888
#7	(hepatoma*):ti,ab,kw	151
#8	(hepatic):ti,ab,kw	21658
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	76429
#10	("Cancer"):ti,ab,kw	210103
#11	(neoplas*):ti,ab,kw	124949
#12	(oncolog*):ti,ab,kw	34085
#13	(malignan*):ti,ab,kw	34794
#14	(tumor*):ti,ab,kw	86339
#15	(carcinoma*):ti,ab,kw	53000
#16	(adenocarcinoma*):ti,ab,kw	13903
#17	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	283153
#18	#9 AND #17	24078
#19	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #18	24462
#20	(PEI):ti,ab,kw	380
#21	(percutaneous ethanol injection):ti,ab,kw	190
#22	(alcohol ablation):ti,ab,kw	190
#23	(ethanol ablation):ti,ab,kw	234
#24	# 20 OR #21 OR #22 OR #23	411099
#25	MeSH descriptor: [Catheter Ablation] explode all trees	2339
#26	MeSH descriptor: [Radiofrequency Ablation] explode all trees	2495
#27	(catheter ablation):ti,ab,kw	4422
#28	(radiofrequency catheter ablation):ti,ab,kw	1964
#29	(radiofrequency ablation):ti,ab,kw	4005
#30	(RFA):ti,ab,kw	1442
#31	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	6861
#32	#24 AND #31	1712
#33	#19 AND #32	318

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 5:		
Wade R, South E, Anwer S, Sharif-Hurst S, Harden M, Fulbright H, Hodgson R, Dias S, Simmonds M, Rowe I, Thornton P, Eastwood A. Ablative and non-surgical therapies for early and very early	ETS	El documento es la versión extensa, y su versión artículo científico

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
hepatocellular carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. Health Technol Assess. 2023 Dec;27(29):1-172. doi: 10.3310/GK5221.		ya fue incluida previamente.
Yang S, Lin H, Song J. Efficacy and safety of various primary treatment strategies for very early and early hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis. Cancer Cell Int. 2021 Dec 19;21(1):681. doi: 10.1186/s12935-021-02365-1. PMID: 34923980; PMCID: PMC8684647.	RS	La revision sistemática incluyó estudios no ECA.
Tian G, Yang S, Yuan J, Threapleton D, Zhao Q, Chen F, Cao H, Jiang T, Li L. Comparative efficacy of treatment strategies for hepatocellular carcinoma: systematic review and network meta-analysis. BMJ Open. 2018 Oct 18;8(10):e021269. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021269.	RS	La revision sistemática incluyó estudios no ECA.
Bertot LC, Sato M, Tateishi R, Yoshida H, Koike K. Mortality and complication rates of percutaneous ablative techniques for the treatment of liver tumors: a systematic review. Eur Radiol. 2011 Dec;21(12):2584-96. doi: 10.1007/s00330-011-2222-3.	RS	La revision sistemática incluyó estudios no ECA.
Lan T, Chang L, Mn R, Wu L, Yuan YF. Comparative Efficacy of Interventional Therapies for Early-stage Hepatocellular Carcinoma: A PRISMA-compliant Systematic Review and Network Meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2016 Apr;95(15):e3185. doi: 10.1097/MD.0000000000003185.	RS	Existen RS con estrategias de búsqueda más recientes.
Yang B, Zan RY, Wang SY, Li XL, Wei ML, Guo WH, You X, Li J, Liao ZY. Radiofrequency ablation versus percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. World J Surg Oncol. 2015 Mar 8;13:96. doi: 10.1186/s12957-015-0516-7.	RS	Existen RS con estrategias de búsqueda más recientes.
Dong W, Zhang T, Wang ZG, Liu H. Clinical outcome of small hepatocellular carcinoma after different treatments: a meta-analysis. World J Gastroenterol. 2014 Aug 7;20(29):10174-82. doi: 10.3748/wjg.v20.i29.10174. PMID: 25110446; PMCID: PMC4123348.	RS	Existen RS con estrategias de búsqueda más recientes.
Shen A, Zhang H, Tang C, Chen Y, Wang Y, Zhang C, Wu Z. Systematic review of radiofrequency ablation versus percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma up to 3 cm. J Gastroenterol Hepatol. 2013 May;28(5):793-800. doi: 10.1111/jgh.12162.	RS	Existen RS con estrategias de búsqueda más recientes.
Salhab M, Canelo R. An overview of evidence-based management of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. J Cancer Res Ther. 2011 Oct-Dec;7(4):463-75. doi: 10.4103/0973-1482.92023. PMID: 22269411.	RS	Existen RS con estrategias de búsqueda más recientes.
Tiong L, Maddern GJ. Systematic review and meta-analysis of survival and disease recurrence after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. Br J Surg. 2011 Sep;98(9):1210-24. doi: 10.1002/bjs.7669.	RS	Existen RS con estrategias de búsqueda más recientes.
Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgrò G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocelullar carcinoma: a meta-analysis. J Hepatol. 2010 Mar;52(3):380-8. doi: 10.1016/j.jhep.2009.12.004. Epub 2010 Jan 17. PMID: 20149473.	RS	Existen RS con estrategias de búsqueda más recientes.
Orlando A, Leandro G, Olivo M, Andriulli A, Cottone M. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-	RS	Existen RS con estrategias de búsqueda más recientes.

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
analysis of randomized controlled trials. Am J Gastroenterol. 2009 Feb;104(2):514-24. doi: 10.1038/ajg.2008.80.		
Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. Hepatology. 2009 Feb;49(2):453-9. doi: 10.1002/hep.22648.	RS	Existen RS con estrategias de búsqueda más recientes.
Bouza C, López-Cuadrado T, Alcázar R, Saz-Parkinson Z, Amate JM. Meta-analysis of percutaneous radiofrequency ablation versus ethanol injection in hepatocellular carcinoma. BMC Gastroenterol. 2009 May 11;9:31. doi: 10.1186/1471-230X-9-31. PMID: 19432967; PMCID: PMC3224700.	RS	Existen RS con estrategias de búsqueda más recientes.

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 5:	
• South E, Wade R, Anwer S, Sharif-Hurst S, Harden M, Fulbright H, Dias S, Simmonds M, Rowe I, Thornton P, Wah TM, Eastwood A. The effectiveness of ablative and non-surgical therapies for early hepatocellular carcinoma: Systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. Cancer Med. 2023 Nov;12(22):20759-20772. doi: 10.1002/cam4.6643. Epub 2023 Oct 30. PMID: 37902128; PMCID: PMC10709740.	RS
• Zhu GQ, Sun M, Liao WT, Yu WH, Zhou SL, Zhou ZJ, Shi YH, Fan J, Zhou J, Qiu LX, Dai Z. Comparative efficacy and safety between ablative therapies or surgery for small hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2018 Sep;12(9):935-945. doi: 10.1080/17474124.2018.1503531.	RS
• Majumdar A, Roccarina D, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Management of people with early - or very early - stage hepatocellular carcinoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 3. Art. No.: CD011650. DOI: 10.1002/14651858.CD011650.pub2. Accessed 31 July 2024.	RS
• Luo W, Zhang Y, He G, Yu M, Zheng M, Liu L, Zhou X. Effects of radiofrequency ablation versus other ablating techniques on hepatocellular carcinomas: a systematic review and meta-analysis. World J Surg Oncol. 2017 Jul 10;15(1):126. doi: 10.1186/s12957-017-1196-2.	RS
• Li Z, Zhang K, Lin SM, Mi DH, Cao N, Wen ZZ, Li ZX. Radiofrequency ablation combined with percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Int J Hyperthermia. 2017 May;33(3):237-246. doi: 10.1080/02656736.2016.1237681.	RS

Pregunta 6. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio temprano o intermedio (BCLC A-B), ¿se debería brindar resección quirúrgica o TACE?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo dos pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
6.1	En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio temprano (BCLC A)	Resección quirúrgica / TACE	Críticos: • Sobrevida global • Mortalidad • Supervivencia Importantes: • Complicaciones postoperatorias Subrogados: • Sobrevida libre de enfermedad
6.2	En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio intermedio (BCLC B)		

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizó finalmente una búsqueda bibliográfica:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para las preguntas PICO N° 6	Búsqueda de novo de RS de ECA o EO	Desde el inicio de los tiempos a agosto de 2024	• PubMed: 126 • CENTRAL: 10 • Otras fuentes: 0 • Total de citaciones después de excluir duplicados: 134	PICO N° 6.1	6	1
					PICO N° 6.2	18	3

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 6:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: agosto del 2024		
Filtros: • Ninguno		
	Descripción	**Término**
#1	Población	"Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh] OR "Carcinoma, Hepatocellular"[Tiab] OR "Hepatocarcinoma"[TIAB] OR HCC[Tiab] OR ((liver[TIAB] OR hepatocellular[TIAB] OR hepatoma*[TIAB] OR hepatic[tiab]) AND (cancer[TIAB]

		OR neoplas*[TIAB] OR oncolog*[TIAB] OR malignan*[TIAB] OR tumor*[TIAB] OR carcinoma*[TIAB] OR adenocarcinoma*[TIAB]))
#2	Intervención / Comparador	("Chemoembolization, Therapeutic"[Mesh] OR "Embolization, Therapeutic"[Mesh] OR "TACE"[TIAB] OR ((transarterial[TIAB] OR arterial[TIAB] OR artery[TIAB] OR transcathet*[TIAB]) AND (chemoembolization[TIAB] OR embolization*[TIAB] OR chemoembolisation[TIAB]))) AND ("liver resection"[tiab] OR "Hepatectomy"[Mesh] OR hepatectom*[tiab])
#3	Tipo de estudio	("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
#4	Término final	#1 AND #2 AND #3

Base de datos: CENTRAL

Fecha de búsqueda: agosto del 2024

Filtros:

- Ninguno

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees	2740
#2	("hepatocellular carcinoma"):ti,ab,kw	5922
#3	(hepatocarcinoma):ti,ab,kw	78
#4	(HCC):ti,ab,kw	4485
#5	(liver):ti,ab,kw	67084
#6	(hepatocellular):ti,ab,kw	6907
#7	(hepatoma*):ti,ab,kw	151
#8	(hepatic):ti,ab,kw	21751
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	76741
#10	("Cancer"):ti,ab,kw	210938
#11	(neoplas*):ti,ab,kw	125351
#12	(oncolog*):ti,ab,kw	34280
#13	(malignan*):ti,ab,kw	34949
#14	(tumor*):ti,ab,kw	86699
#15	(carcinoma*):ti,ab,kw	53159
#16	(adenocarcinoma*):ti,ab,kw	13954
#17	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	284273
#18	#9 AND #17	24167
#19	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #18	24553
#20	MeSH descriptor: [Chemoembolization, Therapeutic] explode all trees	481
#21	MeSH descriptor: [Embolization, Therapeutic] explode all trees	1271
#22	("TACE"):ti,ab,kw	1501
#23	(transarterial):ti,ab,kw	968
#24	(arterial):ti,ab,kw	61043
#25	(artery):ti,ab,kw	69375
#26	(transcathet*):ti,ab,kw	2632
#27	#23 OR #24 OR #25 OR #26	116999
#28	(chemoembolization):ti,ab,kw	1591
#29	(embolization*):ti,ab,kw	2979
#30	(chemoembolisation):ti,ab,kw	129
#31	#28 OR #29 OR #30	4305
#32	#27 AND #31	3031
#33	#20 OR #21 OR #22 OR #32	3847
#34	MeSH descriptor: [Hepatectomy] explode all trees	967
#35	(liver resection):ti,ab,kw	4074
#36	(hepatectom*):ti,ab,kw	2448
#37	#34 OR #35 OR #36	5086
#38	#33 AND #37	452
#39	#19 AND #38	441

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 6.1:		
Zhou L, Zhang M, Chen S. Comparison of surgical resection and transcatheter arterial chemoembolization for large hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Ann Hepatol. 2023 Mar-Apr;28(2):100890. doi: 10.1016/j.aohep.2022.100890.	RS	El estudio incluyó a pacientes que no pertenecían a los estadios A o B.
Pandrowala S, Patkar S, Goel M, Mirza D, Mathur SK. Surgical resection for large hepatocellular carcinoma and those beyond BCLC: systematic review with proposed management algorithm. Langenbecks Arch Surg. 2023 Apr 12;408(1):144. doi: 10.1007/s00423-023-02881-w.	RS	El artículo no esta disponible a texto completo.
Stevens CL, Awad A, Abbas SM, Watters DAK. Systematic review and meta-analysis of hepatic resection versus transarterial chemoembolization for solitary large hepatocellular carcinoma. HPB (Oxford). 2017 Aug;19(8):653-658. doi: 10.1016/j.hpb.2017.03.009.	RS	El estudio incluyó pacientes con HCC estadio BCLC 0.
Kapitanov T, Neumann UP, Schmeding M. Hepatocellular Carcinoma in Liver Cirrhosis: Surgical Resection versus Transarterial Chemoembolization-A Meta-Analysis. Gastroenterol Res Pract. 2015;2015:696120. doi: 10.1155/2015/696120.	RS	Existen RS con estrategias de búsqueda más recientes.
Qi X, Wang D, Su C, Li H, Guo X. Hepatic resection versus transarterial chemoembolization for the initial treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2015 Jul 30;6(21):18715-33. doi: 10.18632/oncotarget.4134.	RS	Existen RS con estrategias de búsqueda más recientes.
PICO N° 6.2:		
Tustumi F, Coelho FF, de Paiva Magalhães D, Júnior SS, Jeismann VB, Fonseca GM, Kruger JAP, D'Albuquerque LAC, Herman P. Treatment of hepatocellular carcinoma with macroscopic vascular invasion: A systematic review and network meta-analysis. Transplant Rev (Orlando). 2023 Jul;37(3):100763. doi: 10.1016/j.trre.2023.100763.	RS	El estudio incluyó pacientes con HCC con invasión vascular macroscópica.
Kang K, Song SK, Chung CW, Park Y. Value of surgical resection compared to transarterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: A meta-analysis of hazard ratios from five observational studies. Ann Hepatobiliary Pancreat Surg. 2020 Aug 31;24(3):243-251. doi: 10.14701/ahbps.2020.24.3.243.	RS	El estudio incluyó pacientes con HCC con trombo tumoral en la vena porta.
Ibrahim C, Parra N, Macedo FI, Yakoub D. Is hepatic resection better than transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis? J Gastrointest Oncol. 2019 Dec;10(6):1064-1072. doi: 10.21037/jgo.2019.09.07.	RS	El estudio incluyó pacientes con HCC con trombo tumoral en la vena porta.
Zhang ZY, Dong KS, Zhang EL, Zhang LW, Chen XP, Dong HH. Resection might be a meaningful choice for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019 Dec;98(50):e18362. doi: 10.1097/MD.0000000000018362.	RS	El estudio incluyó pacientes con HCC con trombo tumoral en la vena porta.
Chen ZH, Zhang XP, Zhou TF, Wang K, Wang H, Chai ZT, Shi J, Guo WX, Cheng SQ. Adjuvant transarterial chemoembolization improves survival outcomes in hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: A systematic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2019 Nov;45(11):2188-2196. doi: 10.1016/j.ejso.2019.06.031. Epub 2019 Jun 25. PMID: 31256949.	RS	El estudio incluyó pacientes con HCC con invasión microvascular.

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Chen S, Jin H, Dai Z, Wei M, Xiao H, Su T, Li B, Liu X, Wang Y, Li J, Shen S, Zhou Q, Peng B, Peng Z, Peng S. Liver resection versus transarterial chemoembolization for the treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma. Cancer Med. 2019 Apr;8(4):1530-1539. doi: 10.1002/cam4.2038.	RS	El estudio no realizó la comparación estadistica esperada en la evaluación de cada desenlace.
Solaini L, Cucchetti A, Piccino M, Gardini A, La Barba G, Serenari M, Cescon M, Ercolani G. Critical systematic review on hepatic resection and transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Future Oncol. 2019 Feb;15(4):439-449. doi: 10.2217/fon-2018-0269. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30620230.	RS	El estudio no realiza meta-análisis.
Liang L, Chen TH, Li C, Xing H, Han J, Wang MD, Zhang H, Lau WY, Wu MC, Shen F, Yang T. A systematic review comparing outcomes of surgical resection and non-surgical treatments for patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. HPB (Oxford). 2018 Dec;20(12):1119-1129. doi: 10.1016/j.hpb.2018.06.1804. Epub 2018 Jul 25. PMID: 30056066.	RS	El estudio incluyó pacientes con HCC con trombo tumoral en la vena porta.
Hyun MH, Lee YS, Kim JH, Lee CU, Jung YK, Seo YS, Yim HJ, Yeon JE, Byun KS. Hepatic resection compared to chemoembolization in intermediate- to advanced-stage hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of high-quality studies. Hepatology. 2018 Sep;68(3):977-993. doi: 10.1002/hep.29883.	RS	Existen RS con estrategias de búsqueda más recientes.
Liang L, Xing H, Zhang H, Zhong J, Li C, Lau WY, Wu M, Shen F, Yang T. Surgical resection versus transarterial chemoembolization for BCLC intermediate stage hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. HPB (Oxford). 2018 Feb;20(2):110-119. doi: 10.1016/j.hpb.2017.10.004.	RS	Existen RS con estrategias de búsqueda más recientes.
Yang B, Zheng B, Yang M, Zeng Z, Yang F, Pu J, Li C, Liao Z. Liver resection versus transarterial chemoembolization for the initial treatment of Barcelona Clinic Liver Cancer stage B hepatocellular carcinoma. Hepatol Int. 2018 Sep;12(5):417-428. doi: 10.1007/s12072-018-9888-4.	RS	Existen RS con estrategias de búsqueda más recientes.
Chen J, Huang J, Chen M, Yang K, Chen J, Wang J, Xu L, Zhou Z, Zhang Y. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) versus hepatectomy in hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion: a meta-analysis of 1683 patients. J Cancer. 2017 Aug 25;8(15):2984-2991. doi: 10.7150/jca.20978.	RS	El estudio incluyó pacientes con HCC con invasión vascular macroscópica.
Zhang XP, Wang K, Li N, Zhong CQ, Wei XB, Cheng YQ, Gao YZ, Wang H, Cheng SQ. Survival benefit of hepatic resection versus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2017 Dec 28;17(1):902. doi: 10.1186/s12885-017-3895-z.	RS	El estudio incluyó pacientes con HCC con trombo tumoral en la vena porta.
Liu W, Zhou JG, Sun Y, Zhang L, Xing BC. Hepatic Resection Improved the Long-Term Survival of Patients with BCLC Stage B Hepatocellular Carcinoma in Asia: a Systematic Review and Meta-Analysis. J Gastrointest Surg. 2015 Jul;19(7):1271-80. doi: 10.1007/s11605-015-2811-6.	RS	Existen RS con estrategias de búsqueda más recientes.
Tian X, Dai Y, Wang DQ, Zhang L, Sui CG, Meng FD, Jiang SY, Liu YP, Jiang YH. Transarterial chemoembolization versus hepatic resection in hepatocellular carcinoma treatment: a meta-analysis. Drug Des Devel Ther. 2015 Aug 10;9:4431-40. doi: 10.2147/DDDT.S86629.	RS	Existen RS con estrategias de búsqueda más recientes.

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 6.1:	
• Romano P, Busti M, Billato I, D'Amico F, Marchegiani G, Pelizzaro F, Vitale A, Cillo U. Liver resection versus radiofrequency ablation or trans-arterial chemoembolization for early-stage (BCLC A) oligo-nodular hepatocellular carcinoma: meta-analysis. BJS Open. 2024 Jan 3;8(1):zrad158. doi: 10.1093/bjsopen/zrad158.	RS
PICO N° 6.2:	
• Bogdanovic A, Djokic Kovac J, Zdujic P, Djindjic U, Dugalic V. Liver resection versus transarterial chemoembolisation for the treatment of intermediate hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Int J Surg. 2023 May 1;109(5):1439-1446. doi: 10.1097/JS9.0000000000000344.	RS
• Wang P, Zhang D, Fang C, Gan Y, Luo B, Yang XL, Peng FY, Li B, Su S. Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for multiple hepatocellular carcinomas of BCLC-B stage: A meta-analysis of high-quality studies. Eur J Surg Oncol. 2022 Aug;48(8):1685-1691. doi: 10.1016/j.ejso.2022.04.017.	RS
• Labgaa I, Taffé P, Martin D, Clerc D, Schwartz M, Kokudo N, Denys A, Halkic N, Demartines N, Melloul E. Comparison of Partial Hepatectomy and Transarterial Chemoembolization in Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Liver Cancer. 2020 Apr;9(2):138-147. doi: 10.1159/000505093.	RS

Pregunta 7. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio intermedio (BCLC B) no elegible para resección o tratamiento ablativo, ¿se debería brindar TACE más radioterapia (RT) o TACE sola?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo una pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
7	En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio intermedio (BCLC B) no elegible para resección o tratamiento ablativo	TACE más RT / TACE	Críticos: • Mortalidad por todas las causas • Calidad de vida Importantes: • Leucopenia • Elevación de bilirrubina total • AFP sérica sin disminución o normalización Subrogado: • Respuesta tumoral (CR+PR) • Elevación de transaminasas séricas

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizó finalmente una búsqueda bibliográfica:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para las preguntas PICO N° 7	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde el inicio de los tiempos a setiembre de 2024	• PubMed: 90 • CENTRAL: 2 • Otras fuentes: 0 • Total de citaciones después de excluir duplicados: 90	PICO N° 7	13	5

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 7:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: setiembre del 2024		
Filtros: • Ninguno		
	Descripción	**Término**

#1	Población	"Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh] OR "Carcinoma, Hepatocellular"[Tiab] OR "Hepatocarcinoma"[TIAB] OR HCC[Tiab] OR ((liver[TIAB] OR hepatocellular[TIAB] OR hepatoma*[TIAB] OR hepatic[tiab]) AND (cancer[TIAB] OR neoplas*[TIAB] OR oncolog*[TIAB] OR malignan*[TIAB] OR tumor*[TIAB] OR carcinoma*[TIAB] OR adenocarcinoma*[TIAB]))
#2	Intervención / Comparador	("Chemoembolization, Therapeutic"[Mesh] OR "Embolization, Therapeutic"[Mesh] OR "TACE"[TIAB] OR ((transarterial[TIAB] OR arterial[TIAB] OR artery[TIAB] OR transcathet*[TIAB]) AND (chemoembolization[TIAB] OR embolization*[TIAB] OR chemoembolisation[TIAB]))) AND (radiotherap*[tiab] OR "Radiotherapy"[Mesh] OR "radiation therap*"[tiab] OR "radiation treatment*"[tiab] OR RT[tiab])
#3	Tipo de estudio	("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
#4	Término final	#1 AND #2 AND #3

Base de datos: CENTRAL

Fecha de búsqueda: setiembre del 2024

Filtros:

- Ninguno

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees	2750
#2	("hepatocellular carcinoma"):ti,ab,kw	5954
#3	(hepatocarcinoma):ti,ab,kw	78
#4	(HCC):ti,ab,kw	4516
#5	(liver):ti,ab,kw	67492
#6	(hepatocellular):ti,ab,kw	6947
#7	(hepatoma*):ti,ab,kw	152
#8	(hepatic):ti,ab,kw	21877
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	77216
#10	("Cancer"):ti,ab,kw	212232
#11	(neoplas*):ti,ab,kw	126192
#12	(oncolog*):ti,ab,kw	34539
#13	(malignan*):ti,ab,kw	35186
#14	(tumor*):ti,ab,kw	87327
#15	(carcinoma*):ti,ab,kw	53448
#16	(adenocarcinoma*):ti,ab,kw	14050
#17	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	285981
#18	#9 AND #17	24310
#19	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #18	24696
#20	MeSH descriptor: [Chemoembolization, Therapeutic] explode all trees	483
#21	MeSH descriptor: [Embolization, Therapeutic] explode all trees	1275
#22	("TACE"):ti,ab,kw	1507
#23	(transarterial):ti,ab,kw	970
#24	(arterial):ti,ab,kw	61332
#25	(artery):ti,ab,kw	69630
#26	(transcathet*):ti,ab,kw	2645
#27	#23 OR #24 OR #25 OR #26	117490
#28	(chemoembolization):ti,ab,kw	1598
#29	(embolization*):ti,ab,kw	2989
#30	(chemoembolisation):ti,ab,kw	129
#31	#28 OR #29 OR #30	4320
#32	#27 AND #31	3041
#33	#20 OR #21 OR #22 OR #32	3860
#34	(radiotherap*):ti,ab,kw	42761
#35	MeSH descriptor: [Radiotherapy] explode all trees	10096

#36	(radiation therap*):ti,ab,kw	25535
#37	(radiation treatment*):ti,ab,kw	23653
#38	(RT):ti,ab,kw	18669
#39	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	65803
#40	#33 AND #39	423
#41	#19 AND #40	324

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 7:		
Liu B, Grindrod N, Meyers BM, et al. Treatment modalities to manage hepatocellular carcinoma patients with portal vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. Ann Palliat Med. 2023;12(6):1165-1174. doi:10.21037/apm-23-463	RS	El estudio incluyó pacientes con HCC con trombosis tumoral de la vena porta.
Dumago MP, Agas RAF, Jainar CJE, Yap ET, Co LBA, Ortin TTS. Stereotactic Body Radiation Therapy With or Without Transarterial Chemoembolization Versus Transarterial Chemoembolization Alone in Early-Stage Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Gastrointest Cancer. 2023;54(4):1058-1070. doi:10.1007/s12029-023-00940-5	RS	El estudio incluyó a pacientes con HCC con estadio BCLC A.
Zhang XF, Lai L, Zhou H, et al. Stereotactic body radiotherapy plus transcatheter arterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumour thrombus: A meta-analysis. PLoS One. 2022;17(5):e0268779. Published 2022 May 20. doi:10.1371/journal.pone.0268779	RS	El estudio incluyó pacientes con HCC con trombosis tumoral de la vena porta.
Li MF, Leung HW, Chan AL, Wang SY. Network meta-analysis of treatment regimens for inoperable advanced hepatocellular carcinoma with portal vein invasion. Ther Clin Risk Manag. 2018;14:1157-1168. Published 2018 Jul 4. doi:10.2147/TCRM.S162898	RS	El estudio incluyó pacientes con HCC con invasión de la vena porta
Zhao J, Zhang H, Wei L, Xie S, Suo Z. Comparing the long-term efficacy of standard and combined minimally invasive procedures for unresectable HCC: a mixed treatment comparison. Oncotarget. 2017;8(9):15101-15113. doi:10.18632/oncotarget.13145	RS	El estudio evaluó la intervención en cuestión, pero utilizando otra técnica de radioterapia.
Zhao Q, Zhu K, Yue J, et al. Comparison of intra-arterial chemoembolization with and without radiotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a meta-analysis. Ther Clin Risk Manag. 2016;13:21-31. Published 2016 Dec 22. doi:10.2147/TCRM.S126181	RS	El estudio incluyó pacientes con HCC con trombosis tumoral de la vena porta.
Bai H, Gao P, Gao H, et al. Improvement of Survival Rate for Patients with Hepatocellular Carcinoma Using Transarterial Chemoembolization in Combination with Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy: A Meta-Analysis. Med Sci Monit. 2016;22:1773-1781. Published 2016 May 26. doi:10.12659/msm.895548	RS	El estudio solo incluyó estudios observacionales en su meta-análisis.
Zou LQ, Zhang BL, Chang Q, et al. 3D conformal radiotherapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 2014;20(45):17227-17234. doi:10.3748/wjg.v20.i45.17227	RS	El estudio incluyó estudios observacionales en su meta-análisis.

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 7:	
• Lu L, Zeng J, Wen Z, Tang C, Xu N. Transcatheter arterial chemoembolisation followed by three-dimensional conformal radiotherapy versus transcatheter arterial chemoembolisation alone for primary hepatocellular carcinoma in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2019;2(2):CD012244. Published 2019 Feb 16. doi:10.1002/14651858.CD012244.pub2	RS
• Xie H, Yu H, Tian S, et al. What is the best combination treatment with transarterial chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma? a systematic review and network meta-analysis. Oncotarget. 2017;8(59):100508-100523. Published 2017 Aug 10. doi:10.18632/oncotarget.20119	RS
• 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. PLoS One. 2017;12(9):e0184597. Published 2017 Sep 21. doi:10.1371/journal.pone.0184597	RS
• Huo YR, Eslick GD. Transcatheter Arterial Chemoembolization Plus Radiotherapy Compared With Chemoembolization Alone for Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. 2015;1(6):756-765. doi:10.1001/jamaoncol.2015.2189	RS
• Meng MB, Cui YL, Lu Y, et al. Transcatheter arterial chemoembolization in combination with radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Radiother Oncol. 2009;92(2):184-194. doi:10.1016/j.radonc.2008.11.002	RS

Anexo N° 3: Tablas de evaluación de calidad y riesgo de sesgo en los estudios

Pregunta 1. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC) estadios tempranos (BCLC 0-A), ¿se debería brindar resección quirúrgica o trasplante hepático?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	Martinino (2024)	Drefs (2024)	Schoenberg (2017)	Menahem (2017)	Zheng (2014)	Proneth (2014)	Dhir (2012)	Rahman (2012)
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	X	X	X	X	X	X	X	X
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	-	X	X	-	-	-	-	-
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	X	-	-	-	-	-	-	-
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	-	-	-	-	-	-	-	-
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	X	-	-	X	-	X	-	-
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	-	X	X	X	X	X	-	X
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	-	-	-	-	-	-	-	-
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	-	-	-	X	-	X	X	X
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	X	X	X	-	-	X	-	-
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	-	-	-	-	-	-	-	-
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? *	X	X	X	X	X	X	X	X
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia? *	X	X	-	-	-	-	-	-
13.Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	X	-	-	-	-	X	X	X
14. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	X	X	X	X	X	-	X	-
Puntaje	**8/14**	**7/14**	**6/14**	**6/14**	**4/14**	**7/14**	**5/14**	**5/14**

*Solo fueron evaluados cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis.

Pregunta 2. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A), ¿se debería brindar trasplante hepático o ablación por radiofrecuencia (RFA)?

Evaluación de los estudios observacionales con el instrumento Newcastle-Ottawa:

Sesgo	Juicio		
	Ivanics (2022)	**Zhuang (2021)**	**Kutlu (2017)**
1) Representatividad del grupo de expuestos	☆	☆	☆
2) Selección del grupo de no expuestos	☆	☆	☆
3) Evaluación de la variable de exposición	☆	☆	☆
4) El desenlace no estuvo presente al inicio del estudio	☆	-	-
5) Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño o análisis	☆☆	☆☆	☆☆
6) Evaluación del desenlace	-	-	-
7) Seguimiento lo suficientemente prolongado para que se produjeran los desenlaces	☆	☆	☆
8) Seguimiento de las cohortes	☆	☆	☆

Pregunta 3. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A), ¿se debería brindar RFA o resección quirúrgica?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	Hu (2024)	Jia (2021)	Wang (2021)	Yu (2020)
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	X	X	X	X
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	-	X	-	X
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	-	-	-	-
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	X	-	-	-
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	X	X	X	X
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	X	X	X	X
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	-	-	-	-
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	X	X	X	X
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	X	X	X	X
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	-	-	-	-
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? *	X	X	X	X
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia? *	-	-	-	-
13.Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	X	X	X	X
14. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	X	X	-	X
Puntaje	**9/14**	**9/14**	**7/14**	**9/14**

*Solo fueron evaluados cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis.

Pregunta 4. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A) no resecables, ¿se debería brindar quimioembolización transarterial (TACE) o RFA?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	Kim 2023	Zhao 2017	Chow 2022	Lan 2016	Yang 2021	Wang 2016
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	X	x	x	x	x	x
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	-	-	-	-	-	-
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	X	x	X	x	x	x
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	X	x	X		x	x
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	-	x	-	x	x	x
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	-	x	-	x	x	x
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	-	-	-	-	-	-
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	x	x	x	x	x	x
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	x	-	x	x	x	x
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	-	-	-	-	-	-
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? *	x	x	x	x	x	x
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia? *	x	-	x	x	x	x
13.Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	x	-	-	-	x	x
14. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	x	x	x	x	x	-
Puntaje	**9/14**	**8/14**	**8/14**	**9/14**	**11/14**	**10/14**

*Solo fueron evaluados cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis.

Evaluación de los ECA con el instrumento para evaluar riesgo de sesgo de Cochrane:

Tipo de sesgo	Ítems del instrumento	Yang (2008)
Sesgo de selección	Generación de la secuencia de aleatorización	?
	Ocultamiento de la asignación	?
Sesgo de realización	Cegamiento de los participantes y del personal	?
Sesgo de detección	Cegamiento de los evaluadores del resultado	?
Sesgo de desgaste	Manejo de los datos de resultado incompletos	+
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de resultados	+
Otros sesgos	Otros sesgos	?

Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, Los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de sesgo poco claro.

Evaluación de los estudios observacionales con el instrumento Newcastle-Ottawa:

Sesgo	Juicio						
	(Puede ser: riesgo bajo, riesgo moderado, riesgo serio, y riesgo crítico)						
	Chok 2006	Chu 2019	Hsieh 2004	Hsu 2011	Ishikawa 2018	Kim 2014	Liu 2014
1) Representatividad del grupo de expuestos		☆		☆	☆	☆	☆
2) Selección del grupo de no expuestos		☆		☆	☆	☆	☆
3) Evaluación de la variable de exposición	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆
4) El desenlace no estuvo presente al inicio del estudio	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆
5) Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño o análisis		☆☆		☆☆	☆☆		☆☆
6) Evaluación del desenlace	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆
7) Seguimiento lo suficientemente prolongado para que se produjeran los desenlaces	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆
8) Seguimiento de las cohortes	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆

Continuación

Sesgo	Juicio						
	(Puede ser: riesgo bajo, riesgo moderado, riesgo serio, y riesgo crítico)						
	Martin AN 2019	Murakami 2007	Oh JH 2020	Yang 2014	Yang MJ 2009	Yang W 2009	Yun 2020
1) Representatividad del grupo de expuestos		☆		☆			☆
2) Selección del grupo de no expuestos		☆		☆			☆
3) Evaluación de la variable de exposición	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆
4) El desenlace no estuvo presente al inicio del estudio	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆

5) Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño o análisis			☆☆	☆			☆☆
6) Evaluación del desenlace	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆
7) Seguimiento lo suficientemente prolongado para que se produjeran los desenlaces	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆
8) Seguimiento de las cohortes	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆

Pregunta 5. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A), ¿se debería brindar inyección percutánea con etanol (IPE) o RFA?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	South 2023	Zhu 2018	Majumdar 2017	Luo 2017	Li 2017
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	X	X	X	X	X
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	X	-	X	-	-
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	X	X	X	X	X
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	X	X	X	-	-
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	X	X	X	-	X
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	X	X	X	X	X
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	-	-	X	-	-
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	X	X	X	X	X
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	X	X	X	X	X
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	-	-	X	-	-
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? *	X	X	X	X	X
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia? *	-	-	-	X	-
13.Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	-	-	X	X	-
14. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	X	X	X	X	X
Puntaje	**10/14**	**9/14**	**13/14**	**9/14**	**8/14**

*Solo fueron evaluados cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis.

Pregunta 6. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio temprano o intermedio (BCLC A-B), ¿se debería brindar resección quirúrgica o TACE?

Sub-población 6.1: Pacientes con CHC estadio temprano (BCLC A)

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	Romano 2024
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	X
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	X
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	-
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	-
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	X
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	X
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	-
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	X
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	X
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	-
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? *	X
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia? *	-
13.Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	X
14. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	X
Puntaje	**9/14**

*Solo fueron evaluados cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis.

Sub-población 6.2: Pacientes con CHC estadio intermedio (BCLC B)

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	Bogdanovic 2023	Wang 2022	Labgaa 2020
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	X	X	X
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	X	-	-
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	-	X	-
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	-	-	X
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	X	X	X
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	-	X	-
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	-	-	-
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	X	X	X
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	X	X	X
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	-	-	-
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? *	X	X	X
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia? *	X	-	-
13.Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	X	-	-
14. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	X	X	X
Puntaje	**9/14**	**8/14**	**7/14**

*Solo fueron evaluados cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis.

Pregunta 7. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio intermedio (BCLC B) no elegible para resección o tratamiento ablativo, ¿se debería brindar TACE más radioterapia (RT) o TACE sola?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	Lu 2019	Xie 2017	Katsanos 2017	Huo 2015	Meng 2009
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	X	X	X	X	X
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	X	X	X	-	-
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	X	X	X	X	X
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	X	X	-	-	-
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	X	-	X	-	-
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	X	X	X	-	X
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	X	-	-	-	-
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	X	X	X	X	X
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	X	X	X	X	X
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	X	-	-	-	-
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? *	X	X	X	X	X
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia? *	X	-	-	-	-
13.Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	-	X	-	X	X
14. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	X	X	X	X	-
Puntaje	**13/14**	**10/14**	**9/14**	**7/14**	**7/14**

*Solo fueron evaluados cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis.

Anexo N° 4: Selección de recomendaciones trazadoras para evaluar la adherencia a la GPC

Para la priorización de recomendaciones trazadoras, el GEG valoró las recomendaciones de la GPC, por cada criterio: impacto clínico en el paciente, impacto en el proceso de atención y costos de implementación, asignándose puntajes a cada una de las recomendaciones del 1 al 5, como se detalla:

Criterios	Definición operacional	Valoración y ponderación
Impacto clínico en el paciente	Se refiere a las consecuencias de la implementación de la recomendación sobre los problemas de salud del paciente. *Por ejemplo, si la implementación de un enunciado mejorará de forma importante la supervivencia de los pacientes, este enunciado tendrá un impacto muy alto.*	● Muy alto: 5 ● Alto: 4 ● Medio: 3 ● Bajo: 2 ● Muy bajo: 1
Impacto en el proceso de atención	Se refiere a qué tanto va a impactar la implementación de la recomendación en la atención del paciente. *Por ejemplo: Si la intervención tiene un alcance mayor, es decir que podría implementarse en una gran cantidad de establecimientos de salud y favorecer a una gran cantidad de pacientes, el puntaje es mayor.*	● Muy alto: 5 ● Alto: 4 ● Medio: 3 ● Bajo: 2 ● Muy bajo: 1
Costos de implementación	Se refiere a la estimación de costos que generaría la implementación de la recomendación. Mientras más costosa sería la implementación de la recomendación, el puntaje que se asigna es menor; y viceversa.	● Muy bajo costo: 5 ● Bajo costo: 4 ● Medio: 3 ● Alto costo: 2 ● Muy alto costo: 1

Se promediaron los puntajes asignados por cada criterio, se sumaron, y se adicionó el puntaje correspondiente, en función al tipo de enunciado:

Tipo de enunciado	Se refiere al tipo de recomendación según lo explicitado en la GPC.	● Evaluación de Tecnología Sanitaria: 5 ● Recomendación fuerte: 4 ● Recomendación condicional o débil: 3 ● Buena práctica clínica: 2

Posterior a la valoración, se ordenaron las recomendaciones de mayor a menor puntaje, identificándose las recomendaciones trazadoras, las cuales están resaltadas en color verde:

Enunciados	Promedio del criterio			Tipo de Recomendación	Total
	Impacto clínico en el paciente	Impacto en el proceso de atención	Costos de Implementación		
Pregunta 8: En pacientes de 18 años a más con diagnóstico de CHC inoperable o metastásico, Child-Pugh Clase A, no tributario a tratamientos locoregionales, y sin tratamiento sistémico previo; se aprueba el uso de atezolizumab en combinación con bevacizumab para el tratamiento de primera línea acorde a sus condiciones de uso. **Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria. IETSI – EsSalud**	4.3	4.3	2.1	5.0	**15.63**
Pregunta 2: En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BLCL 0-A), sugerimos brindar como primera opción el trasplante hepático, en caso de no ser factible, considere la RFA en aquellos pacientes con CHC en estadios tempranos (lesión <3cm), que no cumplen con los criterios para la resección quirúrgica, o como tratamiento durante el tiempo de espera del trasplante hepático. **Recomendación condicional a favor** **Certeza: Baja (⨁⨁⨀⨀**	4.4	4.1	2.4	3.0	**13.88**
Pregunta 1: En adultos de 18 años o más con diagnóstico de CHC en estadios tempranos (BCLC 0-A), sugerimos brindar como primera opción de tratamiento el trasplante hepático si el paciente es candidato a trasplante *, en caso de no ser factible, considere la resección quirúrgica**. **Recomendación condicional a favor** **Certeza: Muy baja (⨁⨀⨀⨀)** **Candidatos a trasplante: criterios de la UNOS: AFP ≤ 1000 ng/ml, lesión única de 2-5 cm, 2 o 3 lesiones de 1-3 cm, o si presentan hipertensión portal clínicamente significativa y/o cirrosis descompensada.* ***Se considerará la resección en pacientes con función hepática adecuada (Child-Pugh A sin hipertensión portal o con hipertensión portal leve), masa solitaria sin invasión vascular significativa, y remanente hepático adecuado (al menos 20% sin cirrosis o 30%-40% con cirrosis).*	4.5	4.4	1.9	3.0	**13.75**
Pregunta 6: En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio temprano (BLCL A), sugerimos brindar resección quirúrgica en lugar de TACE. **Recomendación condicional a favor** **Certeza: Baja (⨁⨁⨀⨀)**	4.0	3.8	3.0	3.0	**13.75**
Pregunta 8: Administrar medidas de cuidados paliativos a aquellos pacientes con CHC irresecable o metastásica o en estadio terminal (BCLC D), junto con las terapias dirigidas al cáncer. Los cuidados paliativos deben incluir el manejo del dolor, la radioterapia paliativa para la metástasis ósea dolorosa, la optimización de la nutrición y el apoyo psicológico. **BPC**	4.0	3.6	3.4	2.0	**13.00**
Pregunta 5: En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BLCL 0-A), sugerimos brindar RFA en lugar de IPE. **Recomendación condicional a favor** **Certeza: Muy baja (⨁⨀⨀⨀)**	3.5	3.6	2.8	3.0	**12.88**
Pregunta 6: En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio intermedio (BLCL B), sugerimos brindar TACE en lugar de resección quirúrgica. **Recomendación condicional a favor** **Certeza: Baja (⨁⨁⨀⨀)**	3.4	3.5	3.0	3.0	**12.88**

Enunciados	Promedio del criterio			Tipo de Recomen-dación	Total
	Impacto clínico en el paciente	Impacto en el proceso de atención	Costos de Implementación		
Pregunta 7: En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio intermedio (BCLC B) no elegible para resección o tratamiento ablativo, sugerimos brindar TACE sola en lugar de TACE seguido de RT. **Recomendación condicional a favor** **Certeza: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)**	3.5	3.5	2.9	3.0	**12.88**
Pregunta 3: En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BLCL 0-A), sugerimos brindar la resección quirúrgica, según criterios de elegibilidad, en lugar de RFA. **Recomendación condicional a favor** **Certeza: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)**	3.3	3.4	3.1	3.0	**12.75**
Pregunta 4: En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BLCL 0-A) no resecables, sugerimos realizar RFA en lugar de TACE **Recomendación condicional a favor** **Certeza: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)**	3.6	3.6	2.5	3.0	**12.75**

Anexo N° 5: Prioridades de investigación

Prioridades de investigación:

El GEG consideró que, para una mejor toma de decisiones acorde al contexto peruano, es necesario tener presente las siguientes prioridades de investigación:

N° Pregunta	Prioridad de investigación
Pregunta 1	Evaluar los efectos y evaluar el costo-efectividad del transplante hepático comparado con resección hepática en los pacientes con diagnóstico de CHC en un contexto peruano.
Pregunta 2	Evaluar los efectos y evaluar el costo-efectividad del transplante hepático comparado con ablación por radiofrecuencia (RFA) en los pacientes con diagnóstico de CHC en un contexto peruano.
Pregunta 3	Evaluar la costo-efectividad de la resección quirúrgica comparado con RFA en los pacientes con diagnóstico de CHC en un contexto peruano.
Pregunta 4	Evaluar la costo-efectividad del TACE comparado con RFA en los pacientes con diagnóstico de CHC en un contexto peruano.
Pregunta 5	Evaluar los efectos de la inyección percutánea con etanol comparado con RFA en los pacientes con diagnóstico de CHC estadio muy temprano en un contexto peruano.
Pregunta 6	Evaluar los efectos de la TACE comparado con resección quirúrgica en los pacientes con diagnóstico de CHC estadio intermedio en un contexto peruano.
Pregunta 7	-
Pregunta 8	Evaluar los efectos de brindar atezolizumab más bevacizumab versus sorafenib en pacientes de 18 años a más con diagnóstico de CHC inoperable o metastásico, sin cirrosis, no tributario a tratamientos locoregionales, y sin tratamiento sistémico previo.