



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

"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 del 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;

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;

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;

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: **A1J4G8D**.

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 CORTA

GPC N° 68

Noviembre 2024

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 Echeagaray, 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 trasplante
 - 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: Guía en Versión Corta. 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	6
II.	Tabla 2. Lista completa de recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)	7
III.	Figura 1. Flujograma de manejo de pacientes con carcinoma hepatocelular	12
IV.	Generalidades	13
	Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía	13
	Objetivo y población de la GPC	13
	Usuarios y ámbito de la GPC	13
	Proceso o procedimiento a estandarizar	14
V.	Metodología	15
VI.	Recomendaciones	17
	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?.....	17
	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?	18
	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? ...	18
	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?.....	18
	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?.....	19
	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?.....	19
	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?.....	20
VII.	Referencias	21

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)

N°	Enunciado	Tipo																																																			
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?																																																					
1.1	<p>Considere en pacientes con CHC el siguiente sistema de clasificación de “Barcelona Clinic Liver Cancer - BCLC”:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Estadio</th> <th>Definición</th> </tr> </thead> <tbody> <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>Invasión 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> </tbody> </table> <p><i>Adaptado y traducido:</i> Llovet JM, Villanueva A, Marrero JA, et al. <i>Trial Design and Endpoints in Hepatocellular Carcinoma: AASLD Consensus Conference. Hepatology</i> 2021; 73 Suppl 1:158-191. https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.31327.</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; N1: metástasis en ganglios linfáticos; M1: metástasis a distancia.</p> <p>Consideraciones:</p> <p>a. Clasificación de Child-Pugh de la gravedad de la cirrosis (1)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parámetros</th> <th colspan="3">Puntos asignados</th> </tr> <tr> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ascitis</td> <td>Ausente</td> <td>Leve</td> <td>Moderada</td> </tr> <tr> <td>Bilirrubina (mg/dL)</td> <td><2</td> <td>2-3</td> <td>>3</td> </tr> <tr> <td>- Para la cirrosis biliar primaria</td> <td><4</td> <td>4 – 10</td> <td>>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</td> <td><4</td> <td>4 – 6</td> <td>>6</td> </tr> <tr> <td>- Segundos por encima del control</td> <td><1.7</td> <td>1.7 – 2.3</td> <td>>2.3</td> </tr> <tr> <td>- INR</td> <td><1.7</td> <td>1.7 – 2.3</td> <td>>2.3</td> </tr> <tr> <td>Encefalopatía (grado)</td> <td>Ninguno</td> <td>1 – 2</td> <td>3 – 4</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Adaptado y traducido:</i> 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</p>	Estadio	Definición	Estadio muy temprano (0)	Nódulo único ≤ 2cm Child-Pugh A ECOG 0	Estadio temprano (A)	Nódulo único o ≤ 3 nódulos de ≤ 3cm Child-Pugh A-B ECOG 0	Estadio intermedio (B)	Multinodular Child-Pugh A-B ECOG 0	Estadio avanzado (C)	Invasión portal, N1, M1 Child-Pugh A-B ECOG 1-2	Estadio terminal (D)	Child-Pugh C* ECOG 3-4	Parámetros	Puntos asignados			1	2	3	Ascitis	Ausente	Leve	Moderada	Bilirrubina (mg/dL)	<2	2-3	>3	- Para la cirrosis biliar primaria	<4	4 – 10	>10	Albúmina (g/dL)	>3.5	2.8 – 3.5	<2.8	Tiempo de protrombina	<4	4 – 6	>6	- Segundos por encima del control	<1.7	1.7 – 2.3	>2.3	- INR	<1.7	1.7 – 2.3	>2.3	Encefalopatía (grado)	Ninguno	1 – 2	3 – 4	BPC 💡
Estadio	Definición																																																				
Estadio muy temprano (0)	Nódulo único ≤ 2cm Child-Pugh A ECOG 0																																																				
Estadio temprano (A)	Nódulo único o ≤ 3 nódulos de ≤ 3cm Child-Pugh A-B ECOG 0																																																				
Estadio intermedio (B)	Multinodular Child-Pugh A-B ECOG 0																																																				
Estadio avanzado (C)	Invasión portal, N1, M1 Child-Pugh A-B ECOG 1-2																																																				
Estadio terminal (D)	Child-Pugh C* ECOG 3-4																																																				
Parámetros	Puntos asignados																																																				
	1	2	3																																																		
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada																																																		
Bilirrubina (mg/dL)	<2	2-3	>3																																																		
- Para la cirrosis biliar primaria	<4	4 – 10	>10																																																		
Albúmina (g/dL)	>3.5	2.8 – 3.5	<2.8																																																		
Tiempo de protrombina	<4	4 – 6	>6																																																		
- Segundos por encima del control	<1.7	1.7 – 2.3	>2.3																																																		
- INR	<1.7	1.7 – 2.3	>2.3																																																		
Encefalopatía (grado)	Ninguno	1 – 2	3 – 4																																																		

N°	Enunciado	Tipo												
	<p>Clase A = 5 – 6 puntos, riesgo operativo bueno. Clase B = 7 – 9 puntos, riesgo operativo moderado. Clase C = 10 – 15 puntos, riesgo operativo deficiente.</p> <p>b. Estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (2)</p> <table border="1" data-bbox="316 427 1142 752"> <thead> <tr> <th data-bbox="316 427 491 506">Estado de rendimiento</th> <th data-bbox="491 427 1142 506">Definición</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="316 506 491 539">0</td> <td data-bbox="491 506 1142 539">Completamente activo; sin restricciones de rendimiento.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="316 539 491 595">1</td> <td data-bbox="491 539 1142 595">Actividad física intensa restringida; totalmente ambulatorio y capaz de realizar trabajos livianos.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="316 595 491 651">2</td> <td data-bbox="491 595 1142 651">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 data-bbox="316 651 491 707">3</td> <td data-bbox="491 651 1142 707">Capaz solo de un autocuidado limitado; confinado a cama o silla >50% de las horas de vigilia.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="316 707 491 752">4</td> <td data-bbox="491 707 1142 752">Completamente discapacitado, no puede realizar ningún cuidado personal, totalmente confinado a cama o silla.</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>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.</i></p>	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.	
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.													
1.2	<p>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.</p>	<p>Fuerza de la recomendación: Condicional a favor de la intervención y del comparador </p> <p>Certeza de la evidencia: Muy baja </p>												
1.3	<p>Los pacientes con CHC que cumplan con alguno de los criterios de la <i>United Network for Organ Sharing</i> (UNOS) serán candidatos a recibir trasplante hepático (donación cadavérica o viva). Estos criterios son:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nivel de alfafetoproteína (AFP) ≤ 1000 ng/mL. - Lesión única ≥ 2cm y ≤ 5cm. - 2 o 3 lesiones ≥ 1cm y ≤ 3cm. 	<p>BPC </p>												
1.4	<p>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.</p>	<p>BPC </p>												
1.5	<p>Los pacientes con CHC considerados para resección quirúrgica deberán cumplir con todos los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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). 	<p>BPC </p>												
<p>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)?</p>														

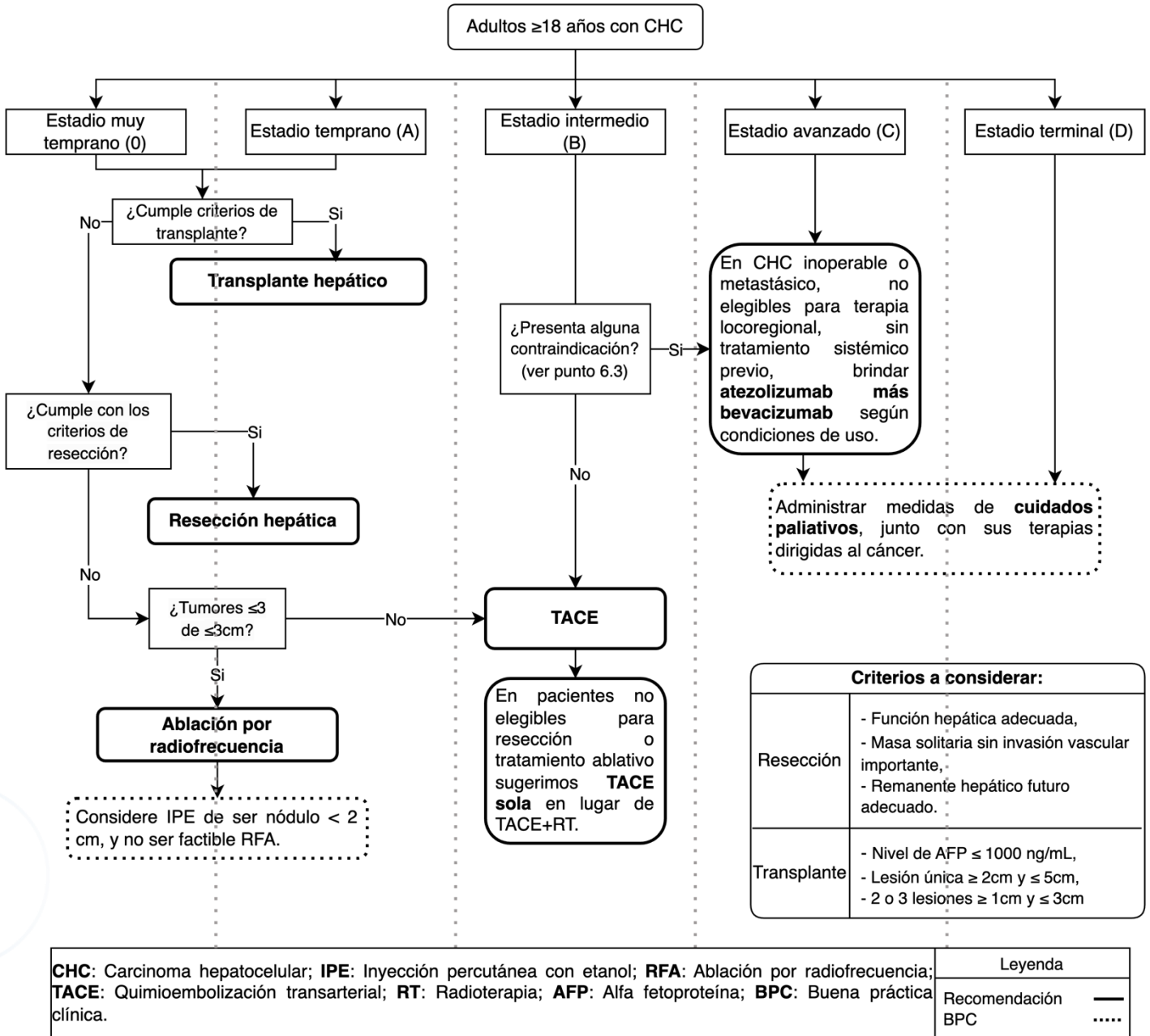
N°	Enunciado	Tipo
2.1	En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BLCL 0-A), sugerimos brindar como primera opción el trasplante hepático. En caso de no ser factible, considere la RFA.	Fuerza de la recomendación: Condicional a favor de la intervención y del comparador  Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○
2.2	Considere la RFA como un tratamiento eficaz en aquellos pacientes con CHC en estadios tempranos (lesión < 3cm): <ul style="list-style-type: none"> - 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: <ul style="list-style-type: none"> - 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 (BCLC 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 (BCLC 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: <ul style="list-style-type: none"> - 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	<p>Con respecto al uso de atezolizumab más bevacizumab, considere lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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	<p>Son criterios de suspensión del tratamiento con atezolizumab más bevacizumab, los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Progresión de la enfermedad (según criterios iRECIST), - Toxicidad inaceptable, - Otros según información de etiqueta del producto farmacéutico. 	BPC 
8.4	<p>Administrar medidas de cuidados paliativos a aquellos pacientes con CHC irreseccable o metastásica o en estadio terminal (BCLC D), junto con las terapias dirigidas al cáncer.</p> <p>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.</p>	BPC 

BPC: buena práctica clínica.

III. Figura 1. Flujo de manejo de pacientes con carcinoma hepatocelular



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 (3). Según GLOBOCAN 2022, indica que CHC ocupa el octavo lugar en términos de incidencia y cuarto lugar en términos de mortalidad, a nivel mundial (4). 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 (4).

La vigilancia es la estrategia clave para la atención oportuna del cáncer, principalmente en los pacientes con factores de riesgo de CHC (5), 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) (6, 7).

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 los 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.

Proceso o procedimiento a estandarizar

- Nombre y código CIE-10
 - Carcinoma hepatocelular (C22)

V. Metodología

El procedimiento seguido para la elaboración de la presente GPC está detallado en su versión “in extenso”, la cual puede descargarse de la página web del IETSI de EsSalud <https://ietsi.essalud.gob.pe/gpc-guias-de-practica-clinica/>

En resumen, se aplicó la siguiente metodología:

Conformación del grupo elaborador de la guía (GEG):

Se conformó un GEG, que incluyó metodólogos, médicos gastroenterólogos, oncólogos médicos, cirujanos oncólogos, cirujanos generales, y radiólogos intervencionistas.

Formulación de preguntas:

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG formuló 8 preguntas clínicas (**Tabla 2**), cada una de las cuales pudo tener una o más preguntas PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*). A su vez, cada pregunta PICO pudo tener uno o más desenlaces (o *outcomes*) de interés.

Búsqueda y selección de la evidencia:

Para cada pregunta PICO, durante mayo del 2024, se buscaron revisiones sistemáticas (RS) publicadas como artículos científicos (mediante búsquedas sistemáticas en PubMed y Central) o realizadas como parte de una GPC previa (mediante una búsqueda sistemática de GPC). Cuando se encontraron RS de calidad aceptable según el instrumento *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews-II* (AMSTAR II) modificado por EsSalud (8), se escogió una para cada desenlace de interés, la cual fue actualizada cuando el GEG lo consideró necesario. Cuando no se encontró ninguna RS de calidad aceptable, se realizó una búsqueda *de novo* de estudios primarios.

Evaluación de la certeza de la evidencia y cálculo de efectos absolutos:

Para cada desenlace de cada pregunta PICO, se evaluó la certeza de la evidencia siguiendo la metodología de *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) (9).

Asimismo, 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.

Formulación de las recomendaciones:

El GEG revisó la evidencia seleccionada para cada pregunta clínica en reuniones periódicas, usando los marcos *Evidence to Decision* (EtD) de la metodología GRADE (10, 11). Para ello, tuvo en consideración: 1) Beneficios y daños de las opciones, 2) Valores y preferencias de los pacientes, 3) Aceptabilidad por parte de los profesionales de salud y pacientes, 4) Equidad, 5) Factibilidad de las opciones en EsSalud, y 6) Uso de recursos. Luego de discutir estos criterios para cada pregunta, el GEG, por consenso o por mayoría simple, formuló cada recomendación, asignándole una fuerza (fuerte o condicional) y una certeza de la evidencia (alta, moderada, baja, o muy baja).

Formulación de buenas prácticas clínicas:

El GEG formuló buenas prácticas clínicas (BPC), usualmente en base a su experiencia clínica o a adopciones de otras guías o protocolos (**Tabla 2**).

Revisión por expertos externos:

La presente GPC fue revisada en reuniones con especialistas representantes de otras instituciones, y tomadores de decisiones de EsSalud. Asimismo, su versión extensa fue enviada por vía electrónica a un experto externo para su revisión (mencionados en la sección de agradecimientos). Cuando fue pertinente, el GEG tuvo en cuenta los resultados de estas revisiones para modificar las recomendaciones finales.

Actualización de la GPC:

La presente GPC tiene una vigencia de cinco años. Al acercarse al fin de este período, se procederá a realizar una RS 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.

VI. Recomendaciones

La presente GPC abordó 8 preguntas clínicas, y se formularon 9 recomendaciones (8 condicionales, 1 basada en un Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria), 12 BPC, y 1 flujograma (**Tabla 2, Figuras 1**).

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?

Para los estadios tempranos se estima que el trasplante hepático es la primera opción de tratamiento (12). No obstante, la resección quirúrgica podría ser una opción viable, ya que remueve el tejido canceroso (13). Por ello, se busca valorar los potenciales efectos en ambas intervenciones; considerando también el uso de recursos limitado, la escasez de donadores, y el riesgo asociado de inmunosupresión del paciente.

Se tomaron como referencia las RS de Drefs 2024 (14) y Schoenberg 2017 (15). En estas se encontró que, si brindamos resección quirúrgica a 100 personas en lugar de brindar el trasplante hepático, podría ser que no modifiquemos la mortalidad intrahospitalaria y complicaciones (15), podría ser que aumentemos 11 casos de mortalidad global (+3 a +17), y aumentemos 22 casos de recurrencia de enfermedad (+17 a +26), aunque todos estos resultados son inciertos (14). Cabe resaltar que ningún estudio reportó el desenlace de calidad de vida.

Si bien este balance de los efectos favoreció al trasplante hepático, 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 es menos costosa (16), se emitió una recomendación **a favor** de brindar la intervención y del comparador. Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue **condicional**.

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)?

La RFA es un procedimiento ablativo que mediante el uso de ondas de radio caliente y destruye células cancerígenas (12). Se busca valorar los potenciales efectos del trasplante hepático comparado con RFA en pacientes con CHC en estadios tempranos (BCLC 0-A).

Se tomaron como referencia los estudios observacionales de Ivanics 2022 (17), Zhuang 2021 (18), y Kutlu 2017 (19). En estas se encontró que, si brindamos la RFA a 100 personas en lugar de brindar trasplante hepático, podría ser que empeoremos la sobrevida global, sobrevida específica de enfermedad y sobrevida libre de enfermedad. Ningún estudio reportó el desenlace de complicaciones y calidad de vida.

El balance de los efectos favoreció al trasplante 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 es menos costosa (16); se emitió una recomendación **a favor** de la intervención y del comparador. Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue **condicional**.

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?

Se tomaron como referencia las RS Hu 2024 (20), y Yu 2020 (21). En estas se encontró que, si brindamos la RFA a 100 personas en lugar de brindar la resección quirúrgica, podría ser que disminuyamos 20 casos de eventos adversos serios (-22 a -15) pero esto es incierto (21). En contraste, podría ser que no modifiquemos las complicaciones mayores (20) y la tasa de recurrencia extrahepática (21) pero esto es incierto.

En cuanto a los daños, si brindamos la RFA a 100 personas en lugar de brindar la resección quirúrgica, probablemente aumentemos 22 los casos de recurrencia (+7 a +40), y podría ser que aumentemos 13 casos de recurrencia intrahepática (+2 a +26) pero esto es incierto (21). En contraste, probablemente no modifiquemos la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad (20).

Considerando los juicios emitidos para los beneficios y daños, el GEG precisó que los resultados para los daños fueron probablemente 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** de brindar el comparador. Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue **condicional**.

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

Entre las opciones no quirúrgicas, la RFA se recomienda en estadios tempranos, debido a su naturaleza menos invasiva, sin embargo, 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) (22), la realización de TACE aparecería ocasionalmente en la práctica clínica, aunque sus beneficios y daños siguen siendo inciertos (23).

Se tomaron como referencia las RS de Chow 2022 (24), y Yang 2021 (25). En estas se encontró que, si brindamos TACE a 100 personas en lugar de brindar la RFA, podría ser que incrementemos la recurrencia local a 24 personas (+7 a +47) a los 5 años de seguimiento. En contraste, podríamos no tener efecto sobre mortalidad, recurrencia global, número de complicaciones mayores, y supervivencia libre de recurrencia pero esto es incierto. Cabe resaltar que ningún estudio reportó el desenlace de calidad de vida.

Por ello, se emitió una recomendación **a favor** de brindar el comparador. Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue **condicional**.

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?

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 (26).

Se tomó como referencia la RS de Majumdar 2017 (27). Esta encontró que, si brindamos la IPE a 100 personas en lugar de brindar la RFA, podría ser que no modifiquemos los eventos adversos serios, empeoremos la sobrevida global, aumentemos 8 casos de muerte por cáncer (+2 a +18), aumentemos 15.3 días la estancia hospitalaria (+13.23 a + 17.37) y aumentemos 10 casos de

recurrencia local o distal (+1 a +19) pero esto es incierto. Por ello, se emitió una recomendación **a favor** de brindar el comparador. Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue **condicional**.

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 de pacientes con CHC estadio temprano (BCLC A)

Se tomó como referencia la RS de Romano 2024 (28). Este encontró que, si brindamos la resección quirúrgica a 100 personas en lugar de brindar TACE, podría ser que disminuyan 19 casos de mortalidad global (-28 a -43), y podría ser que empeoremos la sobrevida libre de enfermedad pero esto es incierto. Por otro lado, podría ser que no modifiquemos las complicaciones postoperatorias pero esto es incierto.

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; se emitió una recomendación **a favor** de la intervención. Debido a que la certeza general de la evidencia fue baja, esta recomendación fue **condicional**.

Sub-población de pacientes con CHC estadio intermedio (BCLC B)

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 (29) y asiáticas del 2014 (30, 31) recomiendan la resección quirúrgica.

Se tomaron como referencia las RS de Bogdanovic 2023 (32), y Wang 2022 (33). En estas se encontró que, si brindamos la resección quirúrgica a 100 personas en lugar de brindar TACE, podría ser que mejoremos la sobrevida global, disminuyamos 26 casos la tasa de supervivencia (-37 a -13). Por otro lado, podría ser que no modifiquemos la mortalidad a los 30 días, complicaciones postoperatorias pero esto es incierto.

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; se emitió una recomendación **a favor** del comparador. Debido a que la certeza general de la evidencia fue baja, esta recomendación fue **condicional**.

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?

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 (34). 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.

Se tomó como referencia la RS de Lu 2019 (34). Esta encontró que, si brindamos TACE más RT a 100 personas en lugar de brindar 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, pero esto es incierto.

En cuanto a los daños, si brindamos TACE más RT a 100 personas en lugar de brindar 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, pero esto es incierto. Por otro lado, podría ser que no modifiquemos la leucopenia y la elevación de transaminasas séricas, pero esto es incierto.

Esto sumado al hecho de que brindar la intervención implicaría un mayor costo, la reducción de la equidad, la probable no aceptabilidad ni factibilidad; por ello, se emitió una recomendación **a favor** del comparador. Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue **condicional**.

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?

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, se presume que su uso combinado aumenta la eficacia del bevacizumab en la inhibición del VEGF (35, 36).

Se tomó como referencia el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 035 (37) que respondía a la pregunta clínica planteada. Este incluyó como evidencia principal a los resultados del ECA de IMbrave150 (38, 39), 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). Se encontró que, si brindamos atezolizumab más bevacizumab en lugar de sorafenib, se mejora la supervivencia global, se prolonga la supervivencia libre de progresión, se incrementa la tasa de respuesta objetiva, y se incrementa el tiempo hasta el deterioro de la calidad de vida.

En cuanto a los daños, si brindamos atezolizumab más bevacizumab en lugar de sorafenib, se incrementa la tasa de eventos adversos serios, y se incrementa el porcentaje de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos.

En ese sentido, los especialistas consideraron que los eventos adversos 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. Por ello, emitió una recomendación basada en Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria de IETSI – EsSalud.

VII. Referencias

1. 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.
2. 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.
3. 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>.
4. 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.
5. Díaz-Ferrer J, Liza-Baca E. Hepatocarcinoma: Estado del arte. Diagnóstico [internet]. 28 de agosto de 2022 [citado 16 de octubre de 2024];61(3):e381. Disponible en: <https://revistadiagnostico.fihu.org.pe/index.php/diagnostico/article/view/381>.
6. 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.
7. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma*. *J Hepatol*. 2018 Jul;69(1):182-236.
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*. 2017;358:j4008.
9. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(4):401-6.
10. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moher 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*. 2016;353:i2016.
11. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moher 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*. 2016;353:i2089.
12. 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.
13. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma*. *J Hepatol* 2018; 69:182-236.
14. 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.
15. 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.
16. Thein HH, Isaranuwatthai 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.
17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.

29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de atezolizumab en combinación con bevacizumab para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular no reseccable o metastásico. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 035-DETS-IETSI-2022. Lima, Perú. 2022.
38. 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.
39. 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.