

Guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con carcinoma hepatocelular en el Seguro Social del Perú (EsSalud)

Clinical practice guideline for the management of patients with hepatocellular carcinoma in the Peruvian Social Security (EsSalud)

Javier Díaz-Ferrer¹, Carolina J. Delgado-Flores², Edgar Fermin Yan-Quiroz³, Carol Gonzales-Gonzales⁴, Carlos Arroyo-Basto¹, Tayana Bedregal-Mendoza¹, Cecilia Yeren-Paredes⁵, Sheyla Alfaro-Ita⁵, José A. Velasquez-Barbachan¹, Daniel Fernandez-Guzman², Alvaro Taype-Rondan², Joan Caballero-Luna², Fabiola Huaroto-Ramírez²

¹ Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú.

² Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, EsSalud, Lima, Perú.

³ Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta, EsSalud, La Libertad, Perú.

⁴ Hospital IV Victor Lazarte Echeagaray, EsSalud, La Libertad, Perú.

⁵ Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud, Lima, Perú.

Recibido: 31/12/2024
Aprobado: 27/02/2025
En línea: 31/03/2025

Contribución de los autores

Contribuciones de autoría según taxonomía CrediT: Conceptualización: CDF, DFG, ATR, JCL, FHR; Curación de datos: CDF, DFG, ATR; Análisis formal: JDF, CDF, EYQ, CGG, CAB, TBM, CYP, SAI, JVB, DFG; Adquisición de financiación: JCL, FHR; Investigación: JDF, CDF, EYQ, CGG, CAB, TBM, CYP, SAI, JVB, DFG; Metodología: CDF, DFG, ATR, JCL, FHR; Administración de proyecto: ATR, JCL, FHR; Recursos: JCL, FHR; Software: JCL, FHR; Supervisión: ATR, JCL, FHR; Validación: ATR, JCL, FHR; Visualización: JDF, CDF, EYQ, CGG, CAB, TBM, CYP, SAI, JVB, DFG, ATR, JCL, FHR; Escritura – borrador original: JDF, CDF, EYQ, CGG, CAB, TBM, CYP, SAI, JVB, DFG, ATR, JCL, FHR; Escritura – revisión y edición: CDF, DFG, ATR, JCL, FHR.

Conflicto de intereses

Los responsables de la elaboración del presente documento declaran no tener ningún conflicto de interés financiero o 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.

Citar como

Díaz-Ferrer J, Delgado-Flores CJ, Yan-Quiroz EF, Gonzales-Gonzales C, Arroyo-Basto C, Bedregal-Mendoza T, et al. Guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con carcinoma hepatocelular en el Seguro Social del Perú (EsSalud). Rev Gastroenterol Peru. 2025;45(1):84-92. doi: 10.47892/rgp.2025.451.1867

Correspondencia:

Fabiola Mercedes Huaroto Ramírez
Dirección: Av. Arenales 1302, Jesús María, Lima, Perú
Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953
E-mail: gpcdireccion.ietesi@essalud.gob.pe

RESUMEN

Introducción: El presente artículo resume la guía de práctica clínica (GPC) para el manejo de pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) en el Seguro Social del Perú (EsSalud). **Objetivo:** Proveer recomendaciones clínicas basadas en evidencia para el manejo de pacientes con CHC en EsSalud. **Materiales y métodos:** Se conformó un grupo elaborador de la guía (GEG) que incluyó médicos especialistas y metodólogos, el cual formuló preguntas clínicas. Se realizaron búsquedas sistemáticas de revisiones sistemáticas y –cuando fue considerado pertinente– estudios primarios en PubMed durante el 2024. Se seleccionó la evidencia para responder cada una de las preguntas clínicas formuladas. Se evaluó la certeza de la evidencia usando la metodología *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE). En reuniones de trabajo periódicas, el GEG usó la metodología GRADE para revisar la evidencia y formular las recomendaciones, los puntos de buenas prácticas clínicas y los flujogramas. Finalmente, la GPC fue aprobada con Resolución N° 53-IETSI-ESSALUD-2024. **Resultados:** La GPC abordó 8 preguntas clínicas de manejo de pacientes con CHC. En base a dichas preguntas se formularon 9 recomendaciones (8 condicionales, 1 basada en un Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria), 12 puntos de buena práctica clínica, y 1 flujograma. **Conclusión:** Se emitieron recomendaciones basadas en evidencia para el manejo de pacientes con CHC.

Palabras clave: Carcinoma Hepatocelular; Guía de Práctica Clínica; Enfoque GRADE; Medicina Basada en la Evidencia (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Introduction: This article summarizes the clinical practice guide (CPG) for management of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) in the Social Security of Peru (EsSalud). **Objective:** To provide evidence-based clinical recommendations for management of patients with HCC in EsSalud. **Materials and methods:** A guideline development group (GDG) was formed, which included specialist physicians and methodologists, who formulated clinical questions. Systematic searches of systematic reviews were conducted and - when deemed relevant - primary studies in PubMed during 2024. Evidence was selected to answer each of the proposed clinical questions. The certainty of evidence was assessed using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) methodology. In periodic working meetings, the GDG used the GRADE methodology to review the evidence and formulate recommendations, points of good clinical practice, and flowcharts. Finally, the CPG was approved with Resolution No. 53-IETSI-ESSALUD-2024. **Results:** The CPG addressed 8 clinical questions regarding management of patients with HCC. Based on these questions, 9 recommendations were formulated (8 conditional, 1 based on a Preliminary Health Technology Assessment Opinion), 12 points of good clinical practice, and 1 flow chart. **Conclusion:** Evidence-based recommendations were statement for the management of patients with HCC.

Keywords: Carcinoma, Hepatocellular; Practice Guideline; GRADE Approach; Evidence-Based Medicine (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

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 (estadio 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, la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) del Seguro Social del Perú (EsSalud) elaboró la guía de práctica clínica (GPC) basada en evidencias para el manejo de pacientes con CHC, cuyas recomendaciones y puntos de buena práctica clínica serán aplicadas por profesionales de la salud en EsSalud. El presente artículo es un resumen de dicha GPC.

MATERIALES Y 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 1), 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 Biblioteca Cochrane) 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) ⁽⁶⁾ modificado por IETSI, se escogió una para cada desenlace de interés, la cual fue actualizada cuando el GEG lo consideró necesario. Finalmente, 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) ⁽⁷⁾.

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 ^(8,9). 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) cuya interpretación se muestra en la Tabla 2.

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 1).

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.

Tabla 1. 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 Considere en pacientes con CHC el siguiente sistema de clasificación de "Barcelona Clinic Liver Cancer - BCLC":

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

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)

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			
- INR	<1,7	1,7-2,3	>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) (2)

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.

1.2 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.

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor de la intervención y del comparador

Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○

1.3 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.



1.4 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.








Continúa en la página 87

Tabla 1. Lista completa de recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC). Viene de la página 86

Nº	Enunciado	Tipo
1.5	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).	BPC
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)?		
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 reseccables, ¿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 reseccables, 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 reseccables 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 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 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 irreseccable 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.

Tabla 2. 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"

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 1, Figuras 1).

A continuación, se expondrán las recomendaciones para cada pregunta clínica, así como un resumen del razonamiento seguido para llegar a cada recomendación. No se incluyó las justificaciones de los puntos de BPC, las cuales se puede leer en el documento *in-extenso*.

Para cada pregunta, los detalles sobre la búsqueda sistemática se exponen en el Material Suplementario 1. El balance de beneficios daños en forma de tablas *Summary of Findings* (SoF), así como la justificación en extenso de cada decisión en forma de tablas *Evidence to Decision* (EtD), se exponen en el Material Suplementario 2.

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 ⁽¹⁰⁾. No obstante, la resección quirúrgica podría ser una opción viable, ya que remueve el tejido canceroso ⁽⁵⁾. 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 ⁽¹¹⁾ y Schoenberg 2017 ⁽¹²⁾. 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 ⁽¹²⁾, 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 ⁽¹¹⁾. 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 ⁽¹³⁾, 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.

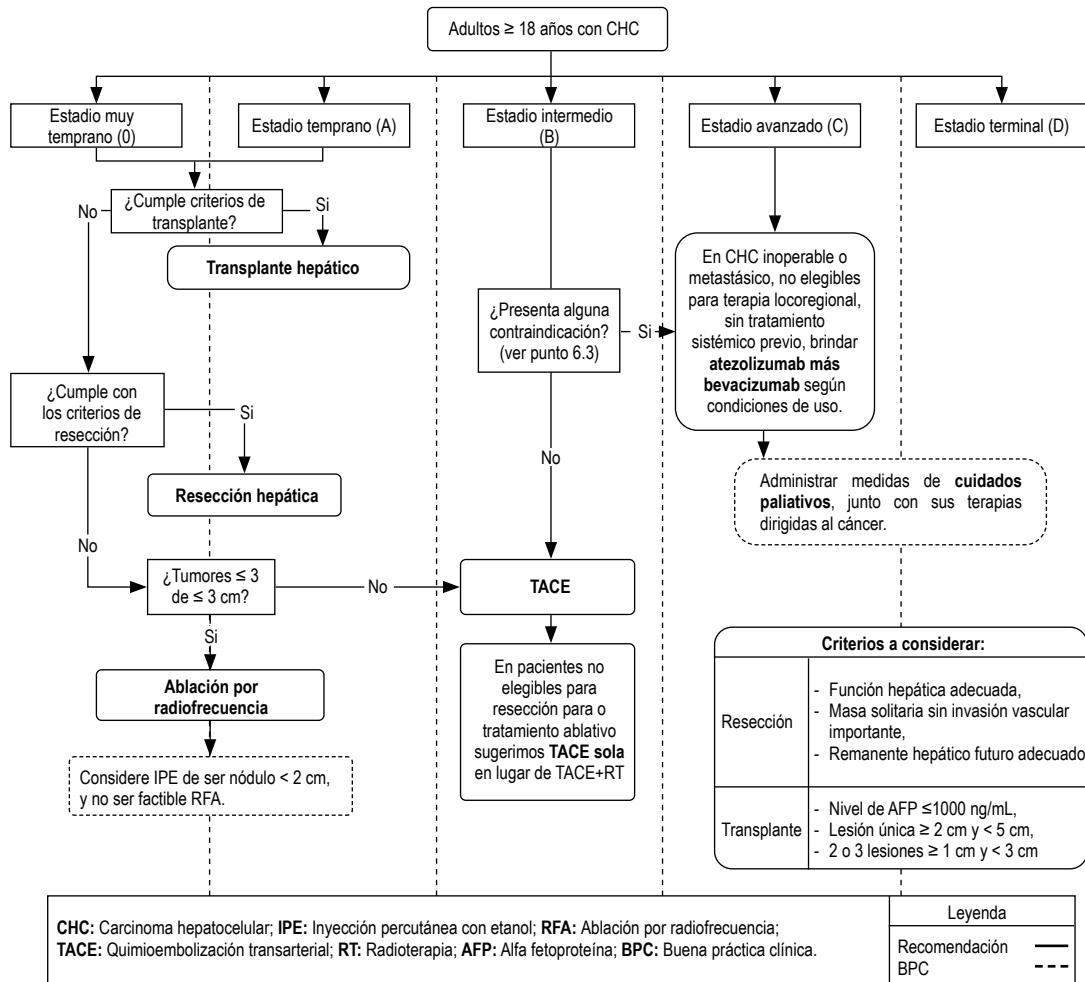


Figura 1. Flujograma de manejo de pacientes con carcinoma hepatocelular.

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 (10). 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 (14), Zhuang 2021 (15), y Kutlu 2017 (16). 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 (13); 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.

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 (17), y Yu 2020 (18). 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 (18). En contraste,

podría ser que no modifiquemos las complicaciones mayores ⁽¹⁸⁾ y la tasa de recurrencia extrahepática ⁽¹⁸⁾ 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 ⁽¹⁸⁾. En contraste, probablemente no modifiquemos la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad ⁽¹⁷⁾.

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, aunque probablemente es factible de implementar, implicaría una reducción de la equidad. 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.

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) ⁽¹⁹⁾, la realización de TACE aparecería ocasionalmente en la práctica clínica, aunque sus beneficios y daños siguen siendo inciertos ⁽²⁰⁾.

Se tomaron como referencia las RS de Chow 2022 ⁽²¹⁾, y Yang 2021 ⁽²²⁾. 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 resultados para 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.

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 ⁽²³⁾.

Se tomó como referencia la RS de Majumdar 2017 ⁽²⁴⁾. 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.

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 ⁽²⁵⁾. 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 ⁽²⁶⁾ y asiáticas del 2014 ^(27,28) recomiendan la resección quirúrgica.

Se tomaron como referencia las RS de Bogdanovic 2023 ⁽²⁹⁾, y Wang 2022 ⁽³⁰⁾. 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.

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 ⁽³¹⁾. 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 es la técnica utilizada en la institución.

Se tomó como referencia la RS de Lu 2019 ⁽³¹⁾. 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.

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 ^(32,33).

Se tomó como referencia el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 035-DETS-IETSI-2022 ⁽³⁴⁾ que respondía a la pregunta clínica planteada. Este incluyó como evidencia principal al ECA de IMbrave150 ^(35,36), 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.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Hugo Valencia Mariñas (médico oncólogo del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas “Dr. Luis Pinillos Ganoza”- IREN NORTE), por la revisión realizada a la presente guía.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud - CENETEC. Prevención, diagnóstico y tratamiento del hepatocarcinoma. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica [Internet]. México: CENETEC; 2019 [citado el 24 de abril 2024]. Disponible en: <https://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-SS-582-19/ER.pdf>
2. GLOBOCAN, International Agency for Research on Cancer (IARC). Cancer today. GLOBOCAN 2022 (version 1.1)-08.02.2024 [Internet]. Lyon: IARC; 2024 [citado el 24 de abril 2024]. Disponible en: https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/bars?mode=cancer&cancers=39&types=1&so_rt_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. 2022;61(3):251-8. doi: 10.33734/diagnostico.v61i3.381
4. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018;68(2):723-750. doi: 10.1002/hep.29913.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2018;69(1):182-236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
6. 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. doi: 10.1136/bmj.j4008.
7. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):401-6. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015.
8. 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. 2016;353:i2016. doi: 10.1136/bmj.i2016.

9. 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*. 2016;353:i2089. doi: 10.1136/bmj.i2089.
10. Mendoza MJ. The Philippine Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Hepatocellular Carcinoma 2021. *Philipp J Intern Med*. 2021;59(3):166-195.
11. Drefs M, Schoenberg MB, Börner N, Koliogiannis D, Koch DT, Schirren MJ, *et al.* Changes of long-term survival of resection and liver transplantation in hepatocellular carcinoma throughout the years: A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2024;50(3):107952. doi: 10.1016/j.ejso.2024.107952.
12. Schoenberg MB, Bucher JN, Vater A, Bazhin AV, Hao J, Guba MO, *et al.* Resection or Transplant in Early Hepatocellular Carcinoma. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(31-32):519-526. doi: 10.3238/arztebl.2017.0519.
13. Thein HH, Isaranuwachai W, Qiao Y, Wong K, Sapisochin G, Chan KKW, *et al.* Cost-effectiveness analysis of potentially curative and combination treatments for hepatocellular carcinoma with person-level data in a Canadian setting. *Cancer Med*. 2017;6(9):2017-2033. doi: 10.1002/cam4.1119.
14. Ivanics T, Rajendran L, Abreu PA, Claassen MPAW, Shwaartz C, Patel MS, *et al.* 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;77:103645. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103645.
15. Zhuang BW, Li W, Wang W, Li B, Lu MD, Kuang M, *et al.* Treatment effect of radiofrequency ablation versus liver transplantation and surgical resection for hepatocellular carcinoma within Milan criteria: a population-based study. *Eur Radiol*. 2021;31(7):5379-5389. doi: 10.1007/s00330-020-07551-9.
16. Kutlu OC, Chan JA, Aloia TA, Chun YS, Kaseb AO, Passot G, *et al.* Comparative effectiveness of first-line radiofrequency ablation versus surgical resection and transplantation for patients with early hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2017;123(10):1817-1827. doi: 10.1002/cncr.30531.
17. 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;22(1):56. doi: 10.1186/s12957-024-03330-8.
18. Yu C, Wu S, Zhao J, Lu J, Zhao T, Wei Y, *et al.* 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;44(5):718-732. doi: 10.1016/j.clinre.2019.12.012.
19. Komorizono Y, Oketani M, Sako K, Yamasaki N, Shibatou T, Maeda M, *et al.* 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.
20. Ishikawa K, Chiba T, Ooka Y, Suzuki E, Ogasawara S, Maeda T, *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. doi: 10.18632/oncotarget.25108.
21. 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.
22. 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. doi: 10.1186/s12935-021-02365-1.
23. Luo W, Zhang Y, He G, Yu M, Zheng M, Liu L, *et al.* Effects of radiofrequency ablation versus other ablating techniques on hepatocellular carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2017;15(1):126. doi: 10.1186/s12957-017-1196-2.
24. Majumdar A, Roccarina D, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Management of people with early- or very early-stage hepatocellular carcinoma: an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):CD011650. doi: 10.1002/14651858.CD011650.pub2.
25. Romano P, Busti M, Billato I, D'Amico F, Marchegiani G, Pellizzaro F, *et al.* Liver resection versus radiofrequency ablation or trans-arterial chemoembolization for early-stage (BCLC A) oligo-nodular hepatocellular carcinoma: meta-analysis. *BJS Open*. 2024;8(1):zrad158. doi: 10.1093/bjsopen/zrad158.
26. Vogel A, Martinelli E; 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.
27. 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.
28. Kudo M, Matsui O, Izumi N, Iijima H, Kadoya M, Imai Y, *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.
29. Bogdanovic A, Djokic Kovac J, Zdujic P, Djindjic U, Dugalic V. Liver resection versus transarterial chemoembolization for the treatment of intermediate hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2023;109(5):1439-1446. doi: 10.1097/JS9.0000000000000344.
30. Wang P, Zhang D, Fang C, Gan Y, Luo B, Yang XL, *et al.* 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;48(8):1685-1691. doi: 10.1016/j.ejso.2022.04.017.
31. Lu L, Zeng J, Wen Z, Tang C, Xu N. Transcatheter arterial chemoembolization followed by three-dimensional conformal radiotherapy versus transcatheter arterial chemoembolization alone for primary hepatocellular carcinoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2(2):CD012244. doi: 10.1002/14651858.CD012244.pub2.
32. 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.
33. Wallin JJ, Bendell JC, Funke R, Szolc M, Korski K, Jones S, *et al.* Atezolizumab in combination with bevacizumab enhances antigen-specific T-cell migration in metastatic renal cell carcinoma. *Nat Commun*. 2016;7:12624. doi: 10.1038/ncomms12624.
34. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, 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: EsSalud; 2022.
35. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, *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.
36. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, *et al.* 2020. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1894-1905. doi: 10.1056/NEJMoa1915745.