



Departamento de Fisiología
Facultad de Medicina y Odontología

**Eficacia y seguridad de la combinación del sorafenib y
la pravastatina como nueva terapia para el tratamiento
del carcinoma hepatocelular avanzado:
ensayo clínico fase II multicéntrico aleatorizado**

**Tesis presentada por
IOANA RIAÑO FERNÁNDEZ**

San Sebastián, 2018



**Eficacia y seguridad de la combinación del sorafenib y
la pravastatina como nueva terapia para el tratamiento
del carcinoma hepatocelular avanzado:
ensayo clínico fase II multicéntrico aleatorizado**

Tesis presentada por

Ioana Riaño Fernández

Para la obtención del título de doctor en

Investigación Biomédica por la

Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea

Tesis dirigida por

Dr. D. Jesús María Bañales Asurmendi

Dr. D. Juan Ignacio Arenas Ruiz-Tapiador



Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad a través de la convocatoria de ayudas para el fomento de la investigación clínica independiente del año 2010 (código EC10-201)

*A mis padres, porque su esfuerzo e ilusión
han hecho posibles muchos de mis sueños*

A mi marido por hacer que sea posible

A mi hijo por ser mi motor y mi luz

AGRADECIMIENTOS

Hace poco leía un par de artículos que tras estudios exhaustivos mostraban que los doctorandos son seis veces más propensos a desarrollar ansiedad o depresión en comparación con la población general, y que un 41% sufren síntomas de deterioro en su salud mental, porcentaje que se incrementa con factores como ser mujer (27%), carga de trabajo (65%) y conciliación familiar (52%). Por ello sólo me queda dar las gracias de todo corazón a todos aquellos que me habéis acompañado durante estos años en este camino y me habéis ayudado a permanecer "equilibrada".

En primer lugar quisiera agradecer a la Universidad del País Vasco (UPV - EHU) por permitirme realizar esta tesis doctoral, al Hospital Donostia y al Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia, por ser mi segunda casa. Al Dr. Julio Arrizabalaga, por abrirme las puertas de Biodonostia, hace ya muchos años, sin ese primer paso no estaría donde estoy defendiendo esta tesis, gracias.

El más profundo agradecimiento es para mis directores de tesis, el Dr. Juan Ignacio Arenas Ruiz-Tapiador y el Dr. Jesús María Bañales Asurmendi, por darme la oportunidad de realizar la tesis en Hepatología y confiar en mí para desarrollar este proyecto, ellos han hecho posible mi sueño. A Juan quiero agradecerle su confianza, su ayuda en la coordinación del proyecto y su contribución en la realización de este trabajo; por ser un excelente médico hepatólogo, por su cuidado en transmitirme conocimientos médicos y clínicos, sin su promoción y aportación no hubiera sido posible. A Txus su constante ánimo y apoyo, su empuje y resolución para llevar a cabo esta investigación, porque siempre que he necesitado su ayuda ha estado ahí, por sacar tiempo cuando se lo he pedido y cuando no, por guiarme; por ser un gran investigador e imprimir el razonamiento y el rigor científico a todo lo que hace, y por ser sobresaliente en lo personal. Ha sido un lujo contar con vosotros.

A Manolo, porque todo empezó con él, no sólo las primeras conversaciones de la tesis sino "el grupo". Por darme la oportunidad, por hacerme sentir una más desde el principio, y a la vez siempre especial, por su

generosidad, por tantas y tantas cosas imposibles de enumerar. Por su calidad humana y profesional, y sobre todo por ser mentor y maestro, de la hepatología y de la vida. Siempre estás y estarás presente.

A mi compañera y amiga, Leticia. Porque ha sido mi apoyo siempre, por su ayuda en la hepatología, por su apoyo personal. Por compartir problemas, alegrías, y pensamientos. Por los buenos momentos y por los no tan buenos, por saber escuchar. Hacemos un buen equipo.

A Edurne, por estar siempre dispuesta a ayudar. Porque sin su trabajo todo hubiera sido más difícil y ha sido un pilar de este proyecto. Por su colaboración para viajar a otros centros y ayudarles a continuar, porque sabía que la información de los pacientes era esencial y cada dato era importante. Y en definitiva, por ser como es.

A mi *alter ego*. Gracias por esas llamadas que empezaban con un ¿qué tal el bollo riojano?, por las largas charlas, por su interés en que siguiera adelante, y por hacer que no perdiera de vista el objetivo, quizá no lo supiera pero me hacía ponerme las pilas y me ayudaba a hablar de ello.

Gracias a todos los que forman parte del área de Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales por crear y mantener ese buen ambiente, por su disponibilidad y disposición siempre a ayudar, y por formar un gran grupo.

Gracias a Onintza y Esther, esta tesis no hubiera sido lo mismo sin ellas. Gracias por su disposición y por estar siempre ahí, pendientes de cómo iba y de si necesitaba que revisáramos o comentáramos los análisis. Todo lo que he aprendido de bioestadística y análisis matemáticos se lo debo a ellas.

Mención especial tengo que hacer al personal de investigación clínica y ensayos clínicos de Biodonostia, a los que estuvieron y a los que están. Ha sido un proceso largo y en estos años aunque no les he hecho partícipes del trabajo y del día a día, tenía la absoluta confianza de que podía contar con ellos y esa confianza ha sido impagable. Las cualidades profesionales y humanas de este equipo son innegables.

A quienes, además de mis directores, me han dado ánimos en este camino, hemos compartido reflexiones y me han impulsado a seguir: Matxus

(siempre ahí, no sé qué habría hecho sin ella), Álvaro, Maripi, David, Marijose, Montse, Sergio, Amets, Itziar,..., perdonadme si no os nombro por falta de espacio. A todos ellos, aunque no os dierais cuenta, en nuestras conversaciones encontraba las fuerzas que necesitaba para continuar.

Y no me quiero olvidar de agradecer a los pacientes y sus familias, y a todos los médicos especialistas en Digestivo que han participado en cada uno de los centros, María Varela, Trinidad Serrano, Óscar Núñez, Beatriz Mínguez, y sus respectivos equipos.

Por último, sin duda, a las personas más importantes de mi vida, mi familia. A mis padres por el enorme esfuerzo que han realizado para que yo pudiera llegar hasta aquí. Por su ánimo constante, por su apoyo. A mi madre por entenderme tal y como soy, a mi padre por su espíritu constante de tirar hacia delante; a ambos por servirme de ejemplo y referente en mi vida. A mi marido, que sin entender bien lo que hago ha intentado apoyarme y ha escuchado con paciencia mis agobios, por ayudarme a conciliar mi actividad investigadora y familiar. Y a mi hijo porque ha estado siempre ahí en este camino, porque a los 2 meses de empezar la tesis me quedé embarazada; porque con sus cinco años conoce perfectamente la palabra tesis y porque a su manera me ha ayudado pintando en silencio mientras yo podía escribir aunque al final ya llegara el tan temido "mamá, ¿por qué no dejas la tesis?, quiero estar contigo". Al final, pese a todos los obstáculos durante estos 7 años, lo hemos conseguido y ahora recuperaré todos los momentos en los que no hemos podido estar juntos aunque me hubiese gustado. Gracias, siempre me sentiré muy orgullosa de mi familia. Esta tesis os la dedico a vosotros.

ABREVIATURAS

AA	Acontecimiento adverso
AAG	Acontecimiento adverso grave
AASLD	<i>American association for the study of liver diseases</i>
AEEH	Asociación española para el estudio del hígado
AEMPS	Agencia española de medicamentos y productos sanitarios
AFP	Alfa-fetoproteína
ALT	Alanina aminotransferasa
AP	Actividad protrombina
AST	Aspartato aminotransferasa
BCLC	<i>Barcelona clinic liver cancer</i>
BPC	Buena práctica clínica
BSC	<i>Best supportive care</i>
CEIC	Comité ético de investigación clínica
CEIm	Comité ético de investigación con medicamentos
CHC	Carcinoma hepatocelular
CI	Consentimiento informado
CK	Creatina quinasa
CRD	Cuaderno de recogida de datos
CTCAE	Criterios comunes de términos para los acontecimientos adversos (<i>common terminology criteria for adverse events</i>)
DE	Desviación estándar
DEN	Dietilnitrosamina
DM	Diámetro máximo
EASL	<i>European association for the study of the liver</i>
ECG	Electrocardiograma
ECOG	<i>Eastern collaborative oncology group</i>
EE	Enfermedad estable
EF-ECOG	Estado funcional ECOG
EGFR	Receptor del factor de crecimiento endotelial
EMA	<i>European medicines agency</i>
FDA	<i>Food and drug administration</i>
FGFR	Receptor del factor de crecimiento fibroblástico
GGT	Gamma glutamil transpeptidasa
HCC	Hepatocarcinoma

HIP	Hoja de información al paciente
HTA	Hipertensión arterial
IARC	<i>International agency for research on cancer</i>
i.e.	Es decir (<i>id est</i>)
INR	Ratio internacional normalizado
ITT	Población por intención de tratar
LSN	Límite superior de la normalidad
NGS	<i>Next-generation sequencing</i>
OMS	Organización mundial de la salud
PDGF	Receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas
PE	Progresión enfermedad
PS	<i>Performance status</i>
RC	Respuesta completa
QEA	Quimioembolización arterial
RECIST	<i>Response evaluation criteria in solid tumors</i>
RECISTm	Criterios RECIST modificados
RFA	Radiofrecuencia
RM	Resonancia magnética
RP	Respuesta parcial
RQ	Resección quirúrgica
RTQ	Receptor tirosin quinasa
SG	Supervivencia global
TAC	Tomografía axial computarizada
TC	Tomografía computarizada
TH	Transplante hepático
THP	Tiempo hasta progresión
THPS	Tiempo hasta progresión sintomática
TTP	Tiempo de trombolastina parcial
TVP	Trombosis venosa portal
US	Ultrasonidos
VEGFR	Receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular
v.g.	Por ejemplo (<i>verbi gratia</i>)
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
1. CARCINOMA HEPATOCELULAR	3
1.1. Características generales.....	3
1.2. Factores de riesgo	5
1.3. Cribado del carcinoma hepatocelular	10
1.4. Presentación clínica.....	11
2. DIAGNÓSTICO.....	11
2.1. Pruebas analíticas.....	12
2.2. Pruebas de imagen	13
2.3. Criterios diagnósticos	14
3. ESTADIFICACIÓN DEL CHC	17
3.1. Sistema Child-Pugh.....	17
3.2. Escala ECOG-PS.....	18
3.3. Sistema BCLC	19
4. MECANISMOS MOLECULARES INVOLUCRADOS EN LA PATOGENIA DEL CHC	21
4.1. Mutaciones.....	22
4.2. Vías de señalización.....	23
4.3. Nuevas dianas y herramientas terapéuticas	26
5. TRATAMIENTO.....	28
5.1. Tratamientos quirúrgicos	29
5.2. Terapias locoregionales.....	30
5.3. Terapia sistémica.....	32
5.4. Valoración de respuesta al tratamiento: criterios RECISTm	35
6. SORAFENIB	37
6.1. Actividad del sorafenib en CHC	38
7. PRAVASTATINA.....	39
7.1. Actividad antitumoral de la pravastatina	41
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	45
1. HIPÓTESIS	47
2. OBJETIVO PRINCIPAL	48
3. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	48
III. MATERIAL Y MÉTODOS	49
1. DISEÑO	51

2. ÁMBITO DEL ESTUDIO	52
3. PERIODO DE ESTUDIO	52
4. POBLACIÓN DE ESTUDIO	53
5. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES	53
5.1. Criterios de inclusión.....	53
5.2. Criterios de exclusión	54
6. CRITERIOS DE RETIRADA DE LOS PACIENTES	55
7. VARIABLES	55
7.1. Variables en la valoración inicial	55
7.2. Variables recogidas en el seguimiento y visita final.....	56
7.3. Variables inferidas.....	56
8. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO.....	57
8.1. Aleatorización.....	58
8.2. Desarrollo del ensayo.....	60
9. TRATAMIENTO DE LOS SUJETOS	67
9.1. Producto de investigación y tratamiento de referencia	67
9.2. Manipulación y almacenamiento del producto en investigación	68
9.3. Posología y administración del producto en investigación.....	69
9.4. Modificaciones de la dosis del producto de investigación.....	71
9.5. Tratamiento concomitante	73
9.6. Cumplimiento terapéutico	75
10. SEGURIDAD Y TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO.....	75
10.1. Evaluación, registro y análisis de los parámetros de seguridad.....	76
10.2. Registro y comunicación de acontecimientos adversos	79
10.3. Duración del seguimiento de seguridad de los sujetos.....	79
11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	80
11.1. Método estadístico	80
12. ASPECTOS ÉTICOS Y REGULATORIOS.....	82
IV. RESULTADOS	85
1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO	87
1.1. Pacientes incluidos en el ensayo.....	87
1.2. Características demográficas, clínicas y analíticas basales	89
1.3. Factores de riesgo para el desarrollo de CHC	91
1.4. Características tumorales.....	91

1.5. Estadificación del CHC	93
1.6. Cumplimiento del tratamiento administrado	93
1.7. Análisis de correlación entre variables	96
2. SUPERVIVENCIA.....	97
2.1. Supervivencia global.....	97
2.2. Supervivencia global según diferentes variables	100
2.3. Supervivencia a fin de tratamiento	106
3. RESPUESTA TUMORAL.....	108
3.1. Tiempo hasta progresión (THP).....	108
3.2. Tiempo hasta progresión sintomática (THPS)	109
3.3. Respuesta tumoral: nuevos nódulos y crecimiento del tumor	110
3.4. Respuesta tumoral global según los criterios RECISTm	111
3.5. Respuesta tumoral y supervivencia global.....	112
4. TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO	113
4.1. Toxicidad dermatológica	116
■ RESUMEN DE RESULTADOS DE SUPERVIVENCIA	118
V. DISCUSIÓN.....	121
VI. CONCLUSIONES	135
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	139
VIII. ANEXOS	153
ANEXO 1: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE	155
ANEXO 2: FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	161
ANEXO 3: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS DEL ENSAYO	163
ANEXO 4: DICTAMEN CEIC-E	175
ANEXO 5: RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN DE LA AEMPS	177
ANEXO 6: CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO	181
ANEXO 7: ÍNDICE DEL ARCHIVO MAESTRO ESTAHEP-2010	183

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

Tabla 1. Factores de riesgo asociados al desarrollo del CHC.	6
Tabla 2. Estado del hígado: clasificación Child-Pugh.	18
Tabla 3. Clasificación ECOG.....	19
Tabla 4. Dianas terapéuticas evaluadas en ensayos clínicos fase III en CHC.....	33
Tabla 5. Criterios RECISTm.....	35
Tabla 6. Combinación de las posibles respuestas en pacientes con lesiones	36
Tabla 7. Esquema de visitas y procedimientos del ensayo ESTAHEP-2010.....	65
Tabla 8. Análisis descriptivo de la población del estudio	90
Tabla 9. Caracterización del tumor en la población del estudio.....	92
Tabla 10. Distribución de factores de riesgo, invasión vascular y metástasis extrahepáticas.	92
Tabla 11. Clasificación de los pacientes según los sistemas BCLC y ECOG.....	93
Tabla 12. Relación del cumplimiento del tratamiento y la trombosis portal.....	94
Tabla 13. Análisis de correlaciones.....	97
Tabla 14. Análisis de supervivencia de Cox.	100
Tabla 15. Valoración de la progresión radiológica en la población del estudio.....	108
Tabla 16. Valoración de la progresión sintomática en la población del estudio.	109
Tabla 17. Variación del número de nódulos tumorales.....	110
Tabla 18. Variación en los factores de riesgo definidos en el estudio.	111
Tabla 19. Respuesta tumoral global de los pacientes según los criterios RECISTm.	111
Tabla 20. Acontecimientos adversos con incidencia $\geq 4\%$ registrados en la población total. ..	114
Tabla 21. Acontecimientos adversos graves registrados en el ensayo.	116
Tabla 22. Resumen de resultados de supervivencia de las variables principales.....	119

FIGURAS

Figura 1. Incidencia mundial del CHC.....	4
Figura 2. Distribución de la mortalidad debida al CHC.....	5
Figura 3. Cirrosis hepática	8
Figura 4. RM dinámica. Secuencia que muestra patrón vascular característico	15
Figura 5. Algoritmo diagnóstico para el estudio de un nódulo hepático.....	15
Figura 6. Sistema de estadificación Barcelona-Clinic-Liver-Cancer (BCLC).....	20
Figura 7. Patogénesis del CHC	22
Figura 8. Mutaciones y vías de señalización implicadas en CHC.....	26
Figura 9. Vías de señalización diana y terapias moleculares en investigación para CHC	27
Figura 10. Desarrollo de CHC y primera opción de tratamiento en cada estadio	28
Figura 11. Mecanismo molecular de acción del sorafenib.....	37
Figura 12. Mecanismos moleculares de acción de la pravastatina en la patogénesis del CHC... 42	
Figura 13. Imágenes macro y microscópicas de hígados de cada grupo de tratamiento	43
Figura 14. Diseño del ensayo clínico ESTAHEP-2010.	51
Figura 15. Esquema de aleatorización del ensayo clínico ESTAHEP-2010.	58
Figura 16. Hoja de inclusión y aleatorización de pacientes.	59
Figura 17. Etiquetado de la medicación en investigación.	70
Figura 18. Diagrama de flujo de la población del estudio ESTAHEP-2010.....	88
Figura 19. Distribución de los factores de riesgo.....	91
Figura 20. Distribución de la variable “días de tratamiento”	95
Figura 21. Supervivencia global de la población total a 18 meses.....	98
Figura 22. Supervivencia global por grupo de tratamiento.	99
Figura 23. Porcentaje de pacientes que sobreviven a los 6, 12 y 18 meses de estudio.	99
Figura 24. Supervivencia según días de tratamiento.	101
Figura 25. Análisis de supervivencia en pacientes sin reducción de dosis.	102
Figura 26. Supervivencia según estadio Child-Pugh.....	103
Figura 27. Supervivencia según presencia/ausencia de invasión vascular.....	104
Figura 28. Supervivencia según presencia/ausencia de trombosis venosa portal.....	106
Figura 29. Supervivencia a fin de tratamiento.	107
Figura 30. Análisis del tiempo hasta progresión radiológica.	109
Figura 31. Análisis del tiempo hasta progresión sintomática.....	110
Figura 32. Imagen del hígado en un paciente con RP (pac. 01209).....	112
Figura 33. Supervivencia global según la respuesta al tratamiento por criterios RECISTm. ...	113

Figura 34. Acontecimientos adversos con posible o probable relación con el tratamiento.....	115
Figura 35. Supervivencia global según toxicidad dermatológica.....	117

I. INTRODUCCIÓN

1. CARCINOMA HEPATOCELULAR

1.1. Características generales

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tumor hepático primario más frecuente (85-90%). Constituye la sexta neoplasia más frecuente en el mundo y la segunda causa de muerte por cáncer, siendo responsable de 746.000 muertes al año.¹ Su incidencia global está aumentando y es mayor en hombres que en mujeres. El CHC se asocia con diversos factores de riesgo entre los que destacan el alcoholismo, la infección por virus de la hepatitis C (VHC) y B (VHB), y la esteatohepatitis en el contexto del síndrome metabólico. La incidencia del CHC presenta importantes diferencias geográficas que se explican por la distinta prevalencia de sus factores de riesgo. Así, su incidencia es elevada en el Sudeste Asiático y África Subsahariana donde la mayor parte de los casos están relacionados con el VHB, asociado o no a aflatoxina, y es superior a 15 casos/100.000 hab/año. En el sur de Europa, Japón y América del Norte el CHC se asocia con más intensidad a la infección crónica por VHC y al consumo abusivo y crónico de alcohol, con una incidencia intermedia definida por presentar un número de 5-10 casos por cada 100.000 hab/año. El Norte de Europa, Oceanía y las zonas Sur y Centro de Asia son las de menor incidencia, no alcanzando los 5 casos/100.000 hab/año según datos globales de la Organización Mundial de la Salud (OMS).¹ Existen evidencias en las dos últimas décadas del aumento de la incidencia del CHC en España, Reino Unido, Estados Unidos y Canadá, países donde su principal etiología es la infección crónica por VHC.² Por el contrario, en los países donde la infección crónica por VHB es la principal causa de CHC, la incidencia ha descendido debido a la vacunación universal contra este virus. Sin embargo, en los últimos años se han producido importantes avances frente al CHC, tales como la inclusión de pacientes en programas de cribado, generación de un sistema de estadificación pronóstica, y desarrollo de nuevos tratamientos tanto para la eliminación del VHC como para el tratamiento del CHC avanzado.³

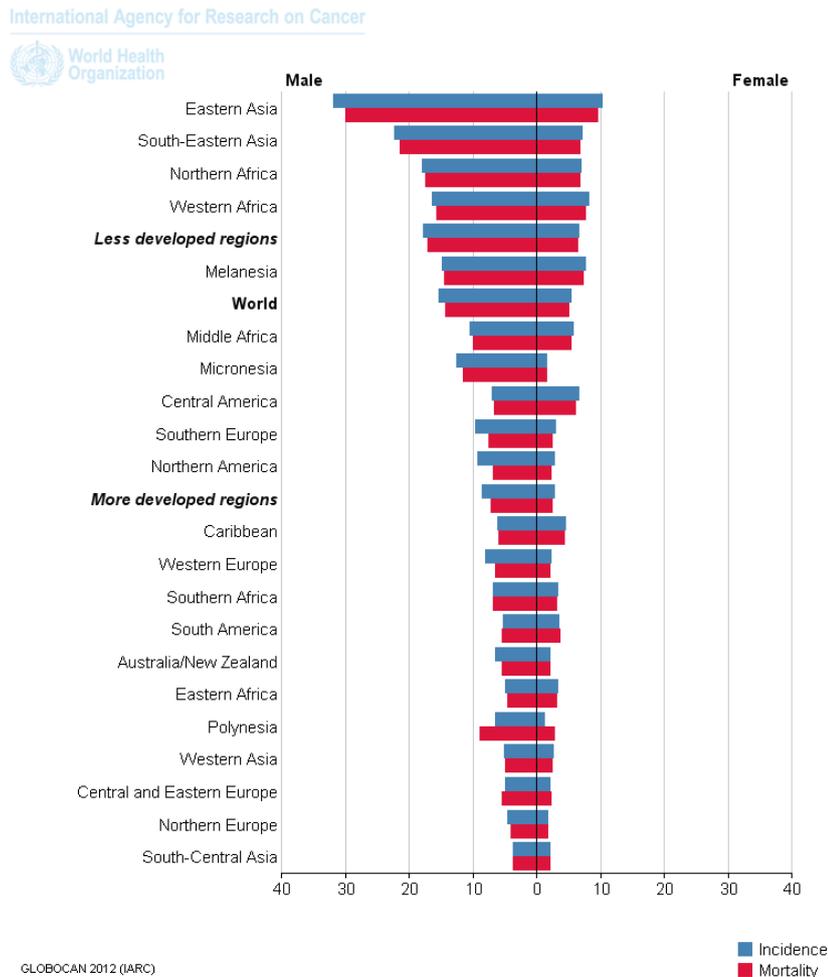


Figura 1. Incidencia mundial del CHC. Datos obtenidos de la base de datos GLOBOCAN de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), últimos datos año 2012.

En España, la tasa de incidencia del CHC en 2012 fue de 14,2 casos nuevos por 100.000 habitantes/año para los hombres y 3,7 casos nuevos por 100.000 habitantes/año para las mujeres, según los datos publicados en 2015 por el Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III.⁴ Por tanto, España tendría un riesgo moderado de CHC con una tasa ajustada media de 8,6 casos 100.000 habitantes, siendo las zonas poblacionales más afectadas Asturias, País Vasco, y Gerona, con una tasa de incidencia de 15,09, 17,82 y 15,68 casos nuevos por 100.000 habitantes/año para los hombres y de 3,45, 4,13 y 4,17 para las mujeres respectivamente.⁴ Los datos más recientes publicados por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) describen en 2017 para ambos sexos una incidencia estimada de 5.878 casos, y una estimación de la prevalencia a 5 años de 5.477 casos.⁵ Sin embargo, es posible que las cifras en el futuro sean distintas a

las estimaciones basadas exclusivamente en datos poblacionales debido al aumento y al envejecimiento de la población, así como a modificaciones en los factores de riesgo como el alcohol, la obesidad o el sedentarismo.

El CHC se encuentra entre los tipos de cáncer que tienen peor pronóstico, con una supervivencia inferior al 20% a los 5 años tras el diagnóstico en España, siendo mayor la mortalidad en hombres.

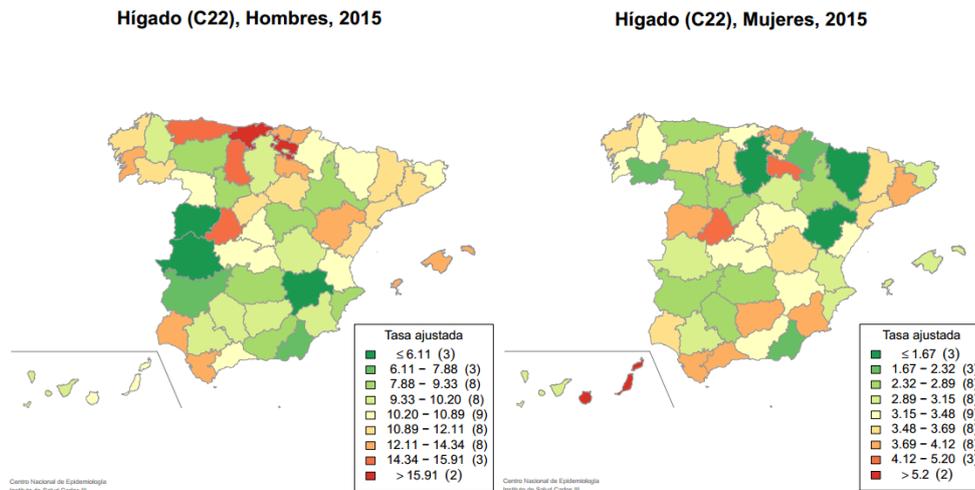


Figura 2. Distribución de la mortalidad debida al CHC en función del género en todas las provincias españolas en el año 2015 (tasa ajustada a la población europea/100.000 habitantes). Información obtenida del Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III.⁶

1.2. Factores de riesgo

Los factores de riesgo que pueden provocar daño hepático así como el desarrollo de cirrosis y CHC son múltiples y pueden actuar de manera sinérgica favoreciendo la heterogeneidad clínica y genética característica de estos tumores. Dichos factores se describen en la siguiente tabla.

Tabla 1. Factores de riesgo asociados al desarrollo del CHC.

Fuente: *American Cancer Society* (adaptado de <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-higado/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>)

- Cirrosis
- Hepatitis viral crónica (VHB o VHC)
- Alcohol
- Sexo masculino
- Raza / grupo étnico
- Hígado graso no alcohólico (esteatohepatitis)
- Obesidad
- Diabetes mellitus tipo II
- Otras enfermedades menos frecuentes:
 - Colangitis biliar primaria
 - Enfermedades metabólicas hereditarias (hemocromatosis)
 - Tirosinemia
 - Déficit alfa1-antitripsina
 - Porfiria cutánea tardía
 - Enf. del almacenamiento del glucógeno
 - Enf. de Wilson
- Aflatoxinas
- Cloruro de vinilo y dióxido de torio (Thorotrast)
- Esteroides anabolizantes
- Arsénico
- Infección por parásitos (*Schistosoma*, *Opisthorchis*, *Clonorchis*)
- Tabaco

Se estima que aproximadamente el 80-90% de los CHC están asociados a la presencia previa de cirrosis, proceso por el cual las células dañadas del hígado (principalmente hepatocitos) son reemplazadas por tejido cicatricial fibrótico.⁷ Las personas portadoras del VHB presentan un riesgo aproximadamente 100 veces superior al de la población general de desarrollar CHC.⁸ En el caso del VHC se estima que el riesgo para el desarrollo de CHC es 20 veces mayor.⁹ La causa de origen no vírico más importante capaz de provocar cirrosis, y por tanto de desencadenar cáncer de hígado, es el consumo abusivo de alcohol. Otras causas menos frecuentes son el acúmulo excesivo de hierro en

el hígado (hemocromatosis), las aflatoxinas derivadas de un hongo capaz de contaminar ciertos alimentos, la desnutrición, y el polvo de cloruro de vinilo (asociado más frecuentemente con el angiosarcoma). El tabaco también incrementa el riesgo, mientras que el consumo de café lo reduce. Los factores de riesgo metabólicos (diabetes mellitus tipo II, obesidad, síndrome metabólico) se asocian cada vez con mayor frecuencia al desarrollo de cirrosis y de CHC.¹⁰ Además, recientes descubrimientos han señalado la infección del virus adenoasociado 2 (AAV2) como una nueva causa de CHC, particularmente en individuos sin cirrosis.¹¹ A continuación se analizan los principales factores de riesgo implicados en el desarrollo del CHC en España y países de nuestro entorno.

1.2.1. Cirrosis

La cirrosis hepática representa el estadio final de las enfermedades hepáticas crónicas y se produce como consecuencia de un daño continuado en el hígado. El hígado presenta una enorme capacidad regenerativa ante el daño activando distintos mecanismos de reparación; sin embargo, el daño crónico causa la pérdida del parénquima hepático, el cual es reemplazado por tejido fibroso y nódulos de regeneración que distorsionan la arquitectura y anatomía vascular normal del hígado. A medida que la cirrosis avanza, se forma cada vez más tejido cicatrizante, lo que dificulta el correcto desarrollo de las funciones principales del hígado:

- metabolismo de lípidos y lipoproteínas.
- metabolismo y almacenamiento de carbohidratos (almacenamiento de energía).
- síntesis de proteínas y hormonas.
- metabolismo y eliminación de compuestos de desecho y xenobióticos.
- metabolismo y almacenamiento de vitaminas.
- metabolismo de aminoácidos.



Figura 3. Cirrosis hepática. <https://www.pinterest.se/pin/777645060632988943/>

Se estima que un tercio de los pacientes con cirrosis desarrollarán CHC durante su vida.¹² Los estudios de seguimiento a largo plazo han puesto de manifiesto que un 1%–8% de los pacientes con cirrosis desarrolla CHC por año (i.e., un 2% de los pacientes cirróticos con infección por VHB y un 3%–8% de los pacientes cirróticos con infección por VHC).¹³ En general, las características indicativas de la gravedad de la hepatopatía [i.e., recuento de plaquetas bajo ($\leq 1 \times 10^5$), presencia de varices esofágicas], además de la edad avanzada y el sexo masculino, están asociadas con el desarrollo de CHC en los pacientes con cirrosis.¹⁴ La cirrosis debida a cualquier causa predispone al desarrollo del CHC, por lo que puede considerarse como una lesión pre-maligna. Estudios observacionales han indicado que entre las personas que murieron por causas relacionadas con el hígado, el CHC fue la causa responsable en el 54% al 70% de los pacientes con cirrosis compensada de diferentes etiologías y en 50% de los pacientes con cirrosis relacionada con VHC.¹⁵

1.2.2. Infecciones víricas

➤ Infección por VHB

El VHB es considerado como el agente etiológico más frecuente siendo responsable del 54% de CHC a nivel mundial.¹⁶ En los países con alta incidencia de CHC la infección por VHB suele ocurrir perinatalmente o durante la infancia, y se cronifica en la mayoría de los casos siendo poco probable que sea eliminada. Se calcula que un 10-20% de la población del Sudeste Asiático y África Subsahariana son portadores del antígeno de superficie del VHB (AgHBs) y por tanto con infección crónica. En los países de baja incidencia la infección ocurre más frecuentemente en la edad adulta, donde

generalmente, se elimina el virus de manera espontánea y menos de un 5% presentan infección crónica. En Europa, la aparición de CHC en pacientes con VHB se produce generalmente en el contexto de la cirrosis hepática establecida. En individuos caucásicos portadores de VHB, sin cirrosis, sin infección activa y con bajos niveles de transaminasas la incidencia descrita de CHC es baja.² Sin embargo, hay factores de riesgo adicionales que hay que tener en cuenta como: edad avanzada, coinfección con VHC o virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y la existencia de otras enfermedades hepáticas concomitantes.

➤ Infección por VHC

El VHC es el responsable del 31% de los CHC a nivel mundial siendo la principal causa en zonas económicamente más desarrolladas como Europa y Norteamérica. En España, más del 70% de los pacientes con CHC presentan anticuerpos frente al VHC.¹⁷ Existen múltiples estudios epidemiológicos que asocian la presencia de anticuerpos anti-VHC con el desarrollo de CHC, siendo la regeneración irregular del hígado (sin respetar la arquitectura acinar) una vía importante para el desarrollo del cáncer. Se ha evidenciado que el riesgo de malignización en pacientes infectados por el VHC está asociado con la edad, sexo masculino, alto índice de proliferación celular, displasia celular, mutaciones inactivantes del gen *p53* y sobreexpresión del gen anti-apoptótico *bcl-2*. Además, parece existir un incremento del riesgo de desarrollar CHC por coinfección de VHC con VHB y/o VIH, así como por abuso de alcohol, tabaco y hemocromatosis.

➤ Co-Infección por VIH en pacientes con VHB y/o VHC

Existe una alta prevalencia de CHC en pacientes con infección crónica de VHB y/o VHC e infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana VIH.¹⁸ Este grupo de pacientes coinfectados presenta una progresión más rápida de la enfermedad hepática y una mayor incidencia de CHC relacionada con el desarrollo de cirrosis.^{19,20}

1.2.3. Alcohol

La cirrosis alcohólica es una causa importante de CHC.²¹ El consumo de alcohol es un hábito muy arraigado y culturalmente aceptado en los patrones sociales de los países de nuestro entorno. España se encuentra entre los diez primeros países del mundo en

cuanto al consumo de alcohol.²² Se estima que un consumo de alcohol mayor de 60 g/día en hombres y 40 g/día en mujeres aumenta el riesgo de desarrollar lesión hepática (esteatosis, hepatitis o cirrosis), siendo más susceptibles las mujeres.¹⁵ La severidad de la lesión hepática se correlaciona con la cantidad diaria de alcohol consumido y con el mantenimiento en el tiempo, estimándose que más del 7% de la población española lo consume por encima de los umbrales de riesgo.²³ Además, el alcohol actúa de forma sinérgica con otros factores de riesgo como la obesidad y la hepatitis viral incrementando el riesgo de desarrollo de CHC.²⁴

1.2.4. Síndrome metabólico

El síndrome metabólico está implicado en el desarrollo del hígado graso. Su forma más extrema es la esteatohepatitis no alcohólica que puede evolucionar hacia cirrosis y que con frecuencia ha sido identificada hasta ahora como una causa de cirrosis criptogénica y de CHC. La esteatohepatitis no alcohólica se ha propuesto como un importante factor de riesgo que cubriría gran parte de los casos no relacionados con alcohol o virus.¹⁰ El síndrome metabólico, especialmente la resistencia a la insulina, la obesidad y la diabetes, se asocia con una mayor progresión de la fibrosis hepática. En este sentido, estudios recientes han demostrado que la diabetes mellitus es un factor de riesgo independiente para desarrollo de CHC.⁹ La diabetes aumenta entre 2 ó 3 veces el riesgo de padecer CHC. Por otro lado, un índice de masa corporal > 30 Kg/m² también es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la enfermedad, especialmente en el sexo masculino.²⁵

1.3. Cribado del carcinoma hepatocelular

En la actualidad, la mayoría de los CHC son diagnosticados en fases avanzadas de la enfermedad, con la única opción de tratamientos paliativos. En los países occidentales, sólo el 30-40% de los CHC se diagnostican en estadios iniciales y reciben tratamientos quirúrgicos potencialmente curativos, aunque el porcentaje de recurrencia tumoral es elevado. Es importante destacar que los pacientes diagnosticados de CHC asintomáticos tienen un mejor pronóstico que los sintomáticos.²⁶ Por todo ello, es fundamental el diagnóstico precoz del CHC en pacientes asintomáticos, mediante programas de cribado de pacientes cirróticos independientemente de su etiología.

De acuerdo con las recomendaciones de las sociedades científicas nacional e internacionales^{14,27,28} el cribado de CHC debe realizarse en pacientes con cirrosis hepática con una valoración de la función hepática que se encuentre en estadio funcional Child-Pugh A y B, mientras que en presencia de clase B avanzada y C, o descompensaciones que condicionan mal pronóstico vital (i.e., encefalopatía hepática recurrente, peritonitis bacteriana espontánea, malnutrición, etc.), se incluirán sólo aquellos pacientes que puedan beneficiarse de un posible trasplante hepático. Estas guías también recomiendan el cribado en individuos con infección por VHC que presenten un grado de fibrosis avanzada (estadio F3 de la escala METAVIR)²⁹, ya que es difícil definir correctamente su transición a cirrosis hepática. El cribado se basa en la realización de ecografía abdominal, que ofrece resultados con un 60-80% de sensibilidad y >90% de especificidad³⁰, y debe realizarse de forma periódica cada 6 meses^{14,27,28,31}, ya que el tiempo de duplicación tumoral oscila entre 2-4 meses.

1.4. Presentación clínica

El programa de cribado permite que el 50% de los casos de CHC sean diagnosticados en estadios precoces en pacientes asintomáticos.³² El CHC puede desarrollarse durante años sin síntomas evidentes. El desarrollo de síntomas no suele producirse hasta que el tumor alcanza tamaños de entre 4,5 y 8 cm, y cuando éstos se presentan, el CHC puede dar lugar a síntomas no específicos o cursar con síntomas de cirrosis descompensada, siendo los signos y síntomas más comunes la hepatomegalia, dolor abdominal, ictericia, ascitis o desarrollo de síndrome constitucional.

2. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del CHC es complicado, requiriendo la combinación de pruebas analíticas, pruebas de imagen, e incluso en ocasiones, confirmación histológica. Lo deseable es un diagnóstico cuando todavía la lesión es pequeña, pero la ausencia de síntomas y signos clínicos que la identifiquen hace que en muchas ocasiones se diagnostique en fases avanzadas lo que conlleva peores resultados. La aplicación de cada una de las diferentes pruebas diagnósticas depende del contexto clínico, y la secuencia de realización de las distintas pruebas dependerá fundamentalmente del

tamaño de la lesión. Actualmente, las guías de consenso nacionales e internacionales establecen las estrategias para el diagnóstico del CHC y proporcionan las recomendaciones actualizadas por la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) en 2016,²⁷ *European Association for the Study of the Liver* (EASL) en 2018,¹⁴ y *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) en 2017.³³

2.1. Pruebas analíticas

En relación a las pruebas serológicas, entre los marcadores que se utilizan destaca la **alfa-fetoproteína** (AFP). La AFP es una glicoproteína que se sintetiza en el hígado embrionario, células del saco vitelino y en el saco intestinal del feto en el primer trimestre del embarazo. La concentración sérica disminuye rápidamente después del nacimiento, siendo sus niveles normales en suero menores de 11 ng/mL. Aunque no es un marcador tumoral específico de CHC y ha demostrado un bajo rendimiento diagnóstico,¹⁴ la AFP puede ayudar en el diagnóstico ya que se encuentra elevada en el 60-70 % de los pacientes con este tumor. Sin embargo, los niveles obtenidos de AFP deben ser contrastados con pruebas de imagen o biopsia confirmatoria, ya que otros tipos de tumores hepáticos malignos como el colangiocarcinoma o metástasis de origen gastrointestinal, así como la presencia de cirrosis, pueden aumentar los niveles de AFP.³⁴

En la actualidad se están estudiando otros biomarcadores séricos característicos de CHC como la Desgamma-carboxiprotrombina, AFP-L3, AFP glicosilada, y Glypican-3, que permitan ser utilizados, solos o en combinación con el AFP, para el diagnóstico de los pacientes con CHC, pero hasta el momento no se ha demostrado su precisión y eficacia para ser usado de forma rutinaria en los pacientes de riesgo.

Otros parámetros de laboratorio que se ven alterados en los pacientes con CHC y que están relacionados con la función hepática son:

- **Albúmina**: es la proteína más abundante de la sangre. Es sintetizada por el hígado, por lo tanto sus niveles en sangre pueden verse disminuidos en estadios avanzados de cirrosis hepática entre otras situaciones.

- **Bilirrubina**: procede del metabolismo del grupo "hemo" en el proceso de degradación de los hematíes (85%) y del catabolismo de hemoproteínas tisulares. Esta degradación se produce en el hígado, por lo que en estadios de cirrosis hepática avanzados se alteran los mecanismos del metabolismo de la bilirrubina en el hepatocito y los niveles de bilirrubina en sangre aumentan.
- **Actividad Protrombina (AP) o Ratio Internacional Normalizado (INR)**: el hígado tiene un papel clave en el proceso de coagulación de la sangre, ya que es el órgano en el cual se sintetizan la mayoría de los factores de la coagulación así como sus inhibidores. Por tanto, una alteración de los niveles séricos de AP y/o de INR puede reflejar la presencia de daño hepático.
- **Transaminasas hepáticas**: aspartato aminotransferasa (AST \equiv GOT), alanina aminotransferasa (ALT \equiv GPT), y gamma glutamil transpeptidasa (GGT). Son enzimas celulares hepáticas, cuya elevación en suero es el resultado de su salida a la sangre como consecuencia de la necrosis celular y de la histólisis hepática. Su medición permite evaluar la extensión del daño hepático.

2.2. Pruebas de imagen

Los tumores de CHC presentan una vascularización característica con predominio arterial ya que se nutren principalmente de la arteria hepática. Esto los diferencia del resto de parénquima hepático en el que la vascularización es mixta, portal y arterial. Esta circunstancia determina un patrón vascular específico. Las pruebas de imagen utilizadas para el diagnóstico del CHC son la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) y los ultrasonidos (US).^{14,34}

Ultrasonidos: es la prueba empleada en primer lugar por su mayor disponibilidad, menor coste y ser una prueba no invasiva. Cualquier masa detectada por US en un paciente cirrótico es sospechosa de ser un CHC, sobre todo si es mayor de 1 cm de tamaño. Como técnica de diagnóstico, los US tiene una sensibilidad del 65-80% y una especificidad mayor del 90%.³⁰ Esta técnica permite la detección temprana de tumores pequeños (hasta 1 cm), aunque pierde valor diagnóstico en el caso de pacientes cirróticos en los que la arquitectura del parénquima hepático está alterada.³⁵

Tomografía computarizada: es la principal técnica de diagnóstico del CHC. La sensibilidad de la técnica es de hasta el 92% en los tumores mayores de 2 cm, y del 48% para tumores menores de 1 cm.³⁶ Además, la TC es la técnica estandarizada para la monitorización de la respuesta a terapias loco-regionales.³⁷

Resonancia magnética: se utiliza para mejorar la detección y caracterización de las lesiones de CHC. La RM es más precisa que la TC y los US en la detección de CHC, tiene una sensibilidad más alta que la TC y una especificidad similar, siendo la diferencia significativa en lesiones pequeñas.³⁸ La RM es más precisa para determinar la arquitectura interna del tumor, los márgenes tumorales y la invasión vascular intrahepática. La sensibilidad depende del tamaño tumoral, siendo del 95% en nódulos mayores de 2 cm, mientras que en menores de 2 cm disminuye hasta un 62%.³⁶

2.3. Criterios diagnósticos

2.3.1. Criterios no invasivos

En la reunión internacional de expertos del año 2000 (*EASL Conference*) se establecieron una serie de recomendaciones para el diagnóstico no invasivo del CHC.³⁹ Estos criterios han sido revisados y validados externamente, siendo así incluidos en las guías de recomendación de la AEEH, EASL, AASLD y EORTC.^{14,27,33,40} Estos criterios son sólo aplicables en pacientes afectados de hepatopatía crónica, y están basados en técnicas de imagen y en la detección del patrón vascular específico del tumor. En el caso de pacientes sin cirrosis establecida y/o ausencia de enfermedad hepática crónica, la aplicación de estos criterios de imagen no es válida y es necesario un estudio anatomopatológico para obtener un diagnóstico concluyente.

Los criterios de diagnóstico no invasivo se dividen en dos categorías según el tamaño del nódulo detectado: <1cm o >1cm. El otro factor determinante desde el punto de vista de la imagen es el tipo de vascularización del CHC, que es predominantemente arterial frente al parénquima hepático que tiene una vascularización mixta arterial-portal. Esto determina un patrón vascular específico caracterizado por una intensa captación de contraste a los pocos segundos de la inyección del mismo (fase arterial precoz), seguido de un lavado rápido, de manera que al repetir la adquisición segundos más tarde (fase portal o fase tardía) el contraste ya ha desaparecido del nódulo y éste

aparece isodenso o hipodenso respecto al resto del parénquima hepático, lo que se conoce como efecto *wash out* (Figura 4).

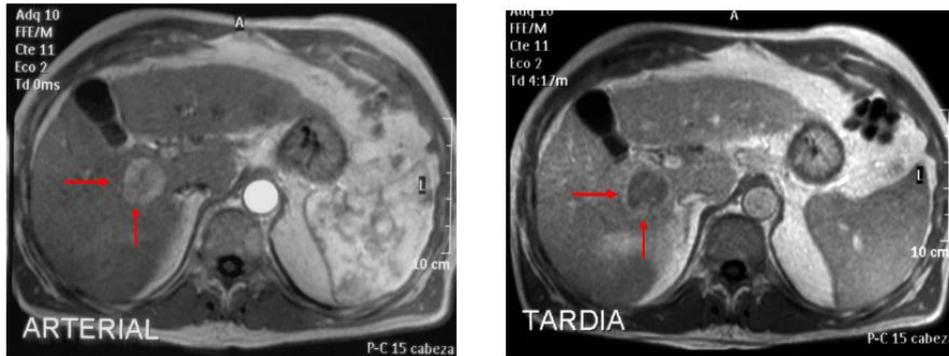


Figura 4. RM dinámica. Secuencia que muestra patrón vascular característico. Fase arterial con intenso realce de la lesión (flechas) y fase portal o tardía con hipointensidad del nódulo frente al resto del hígado circundante ("wash out").

Los criterios aplicables de diagnóstico no invasivo del CHC se exponen en la Figura 5.

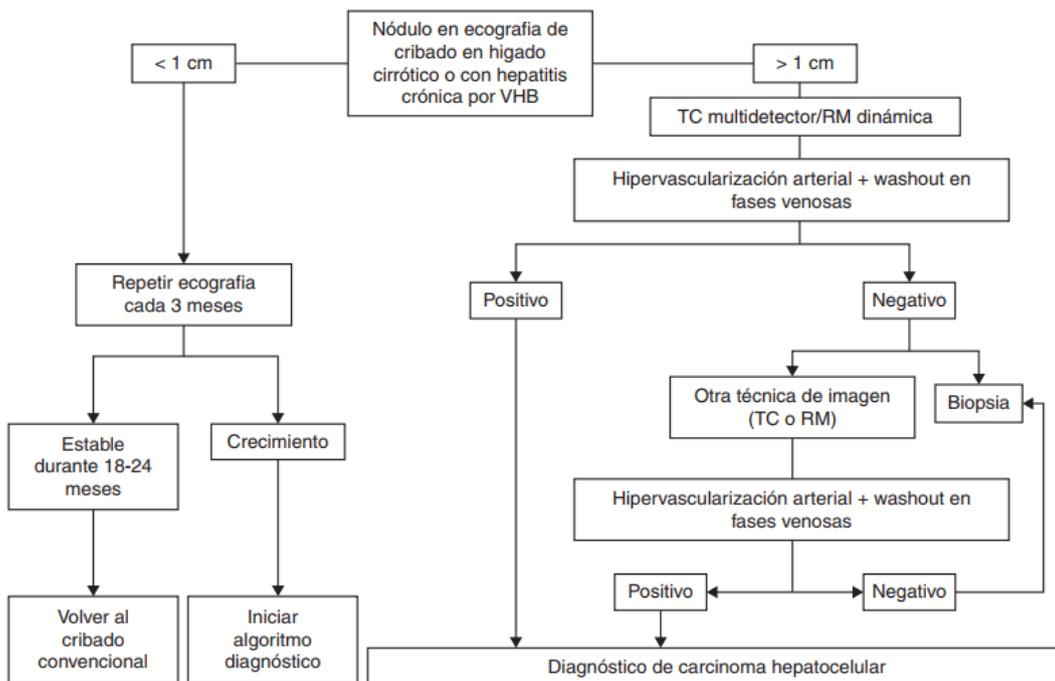


Figura 5. Algoritmo diagnóstico para el estudio de un nódulo hepático detectado en una ecografía abdominal. Adaptada de Bruix y Sherman.³⁹

De acuerdo con estos criterios, es posible establecer el diagnóstico no invasivo de CHC si un nódulo >1 cm en un hígado afecto de hepatopatía crónica muestra intensa captación de contraste en fase arterial seguido de lavado precoz en fase venosa en una técnica de imagen dinámica (RM o TC con contraste). Si el patrón vascular no es típico o el nódulo no muestra captación de contraste, el diagnóstico concluyente de CHC debe basarse en anatomía patológica. Finalmente, en el caso de nódulos <1 cm, dada la dificultad que supone su correcta caracterización, se recomienda realizar un seguimiento estrecho mediante una ecografía cada 3-4 meses con la finalidad de detectar su posible crecimiento, para entonces emplear los criterios anteriores, tal y como se describe en el algoritmo de la Figura 5.

2.3.2. Diagnóstico histológico

Aunque las técnicas radiológicas permiten confirmar el diagnóstico de CHC en un relevante número de pacientes, en algunos casos es necesario llevar a cabo una punción del nódulo hepático para llegar al diagnóstico de CHC. La realización de una punción en un paciente cirrótico no siempre es posible debido a ascitis, localización, tamaño reducido del nódulo o alteraciones de la coagulación.

La apariencia macroscópica del CHC es variable: i) nódulo único frente a multinodular, bien delimitado con una pseudocápsula formada por el tejido hepático circundante o patrón infiltrativo de contornos difusos y límites imprecisos. Con frecuencia los nódulos presentan zonas de hemorragia y necrosis intratumoral. Además del tamaño y número de nódulos, la presencia o ausencia de invasión vascular de ramas portales o de venas suprahepáticas es un criterio fundamental a tener en cuenta. Microscópicamente, el CHC se asemeja al tejido hepático en mayor o menor medida según el grado de diferenciación. La clasificación más utilizada es la de la OMS que citológicamente divide estos tumores en tres grupos: bien diferenciados, moderadamente diferenciados, y poco diferenciados o indiferenciados.

Aparte de muestras inadecuadas o insuficientes, el diagnóstico histológico puede en ocasiones ser difícil. La distinción entre un CHC bien diferenciado y las lesiones premalignas no siempre es posible. También es frecuente que en un nódulo convivan áreas displásicas de alto grado con áreas de CHC propiamente dicho y bien

diferenciados. Cuando el CHC es muy indiferenciado ni siquiera con estudios de inmunohistoquímica se puede establecer un diagnóstico definitivo.

3. ESTADIFICACIÓN DEL CHC

La estadificación del CHC tiene gran importancia y supone el elemento clave para hacer una valoración pronóstica, decidir el tratamiento y evaluar su respuesta. La valoración adecuada del pronóstico de vida en pacientes con CHC informa del riesgo de muerte del paciente a corto plazo y contribuye y guía la toma de decisiones en cuanto al tratamiento más adecuado para el paciente. Una correcta estadificación tumoral es esencial para tomar la decisión terapéutica más adecuada en cada caso. La detección de nódulos adicionales y/o de invasión vascular son aspectos claves en el diagnóstico de extensión del CHC, ya que ambas circunstancias reflejan un estadio tumoral avanzado, y por ello, sin indicación de aplicar tratamientos con intención curativa.

En los últimos cincuenta años se han desarrollado diversas herramientas clínicas con este propósito. A diferencia de la mayoría de las neoplasias, la estadificación del CHC no está basada en el sistema TNM (método de estadiaje de neoplasias ampliamente utilizado en oncología y desarrollado por la *American Joint Committee on Cancer* en colaboración con la Union Internacional Contra el Cancer) sino en la clasificación BCLC que integra mejor estas variables y favorece una mejor estratificación pronóstica. La presencia o no de síntomas (*Performance Status*), la extensión tumoral, la función hepática y el tratamiento aplicado son factores independientes que predicen supervivencia; todos ellos se recogen en el sistema BCLC y se describen a continuación.

3.1. Sistema Child-Pugh

Uno de los sistemas de valoración de la función hepática más conocidos es la escala de Child-Pugh, diseñada en 1964 por Child y Turcotte, y posteriormente modificada por Pugh. Esta escala fue diseñada para evaluar la mortalidad asociada a la cirugía de varices esofágicas, pero con el tiempo su uso se extendió a la evaluación de mortalidad en pacientes cirróticos a 1 año, sin mediar cirugía. Conjuga parámetros analíticos

(bilirrubina total, albúmina y actividad de protrombina) y parámetros clínicos (ascitis y encefalopatía) para establecer el grado de función hepática. Como consecuencia de los puntos asignados se establecen 3 categorías de estadios funcionales:

Clase A de Child-Pugh = 5-6 puntos

Clase B de Child-Pugh = 7-9 puntos

Clase C de Child-Pugh = >9 puntos

Este sistema permite diferenciar pacientes con buena función hepática (Child A), de los que tienen una función hepática alterada (Child B o C).

Tabla 2. Estado del hígado: clasificación Child-Pugh.

	Puntos asignados a los hallazgos observados		
	1	2	3
Grado de encefalopatía ^a	Ninguna	1 o 2	3 o 4
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina sérica, mg/dL	< 2	2 a 3	> 3.0
Albúmina sérica, g/dL	> 3.5	2.8-3.5	< 2.8
Tiempo de protrombina, seg. (prolongado)	< 4	4-6	> 6

a *Grados de encefalopatía:

Grado 0: conciencia, personalidad, examen neurológico y electroencefalograma normales

Grado 1: inquieto, sueño alterado, irritable/agitado, temblor, escritura alterada, ondas 5 cpm

Grado 2: letárgico, desorientado en tiempo, fuera de lugar, asterixis, ataxia, ondas lentas trifásicas

Grado 3: somnoliento, estuporoso, desorientado en lugar, reflejos hiperactivos, rigidez, ondas lentas

Grado 4: coma del que no despierta, no personalidad/conducta, descerebrado, actividad delta lenta

2-3 cpm

3.2. Escala ECOG-PS

Otro aspecto importante que debe evaluarse porque influye en las decisiones terapéuticas es el estado funcional del paciente medido mediante la escala ECOG/*Performance Status*, que valora la evolución de las capacidades del paciente en su vida diaria manteniendo al máximo su autonomía.⁴¹ Este dato es muy importante cuando se plantea un tratamiento, ya que de esta escala dependerá el protocolo terapéutico y el pronóstico de la enfermedad. La escala ECOG se puntúa de 0 a 5 y sus valores son:⁴²

- **ECOG 0:** el paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.

- **ECOG 1:** el paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
- **ECOG 2:** el paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las horas de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales sólo.
- **ECOG 3:** el paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria, como por ejemplo el vestirse.
- **ECOG 4:** el paciente permanece en la cama el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
- **ECOG 5:** el paciente está moribundo o morirá en horas.

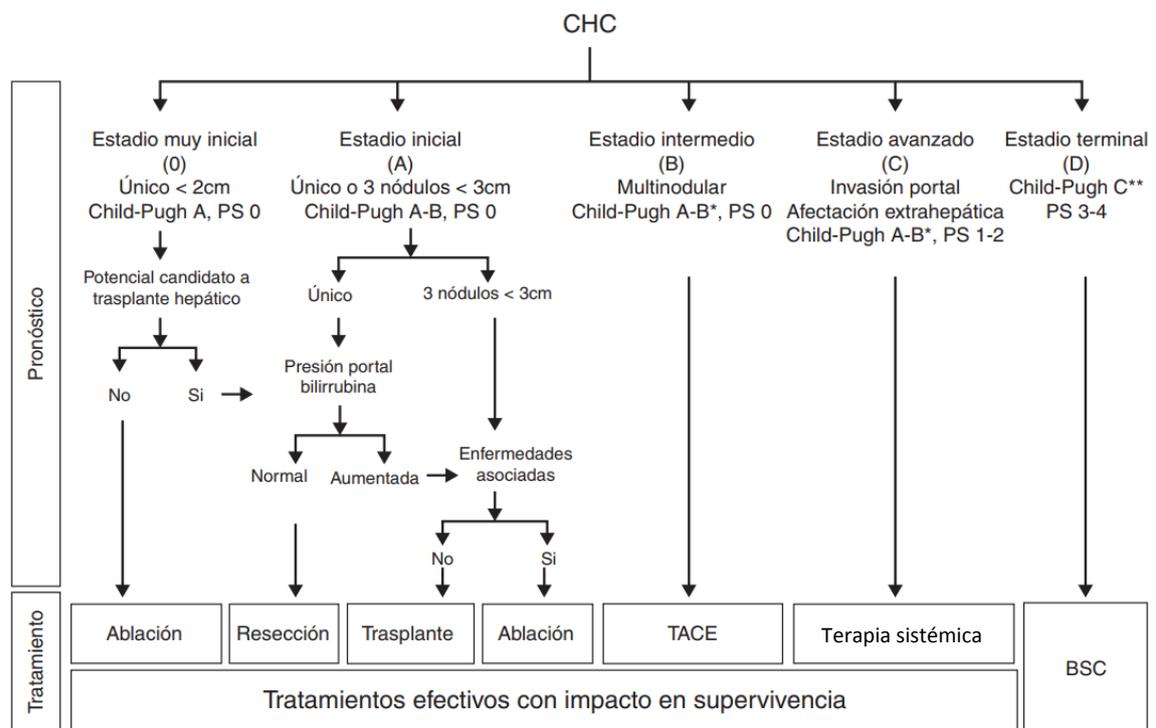
Tabla 3. Clasificación ECOG del “Eastern Cooperative Oncology Group” para valoración del estado vital del paciente.⁴¹

Grado	ECOG
0	Actividad normal sin restricción ni ayuda
1	Actividad restringida. Deambula
2	Incapacidad para cualquier actividad laboral. Menos del 50% del tiempo encamado
3	Capacidad restringida para los cuidados y el aseo personal. Más del 50% del tiempo encamado
4	Incapacidad total. No puede cuidar de sí mismo. El 100% del tiempo encamado
5	Difunto

3.3. Sistema BCLC

Debido a las limitaciones de la escala Child-Pugh, como la inclusión de dos variables cuya evaluación puede ser subjetiva (grado de ascitis y encefalopatía), hace ya unos años, investigadores del Hospital Clinic de Barcelona desarrollaron el sistema de

estadificación *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC).⁴³ La clasificación BCLC, sometida a varias revisiones, es actualmente la más utilizada y reconocida por ser la única que vincula estadificación y tratamiento (Figura 6).²⁷ Es la recomendada por la EASL¹⁴, la AEEH²⁷ y la AASLD³³, siendo validada externamente en Europa⁴⁴, EEUU⁴⁵ y Asia⁴⁶. Vincula la estadificación del tumor con la estrategia terapéutica al tiempo que establece un pronóstico para cada uno de los grupos de riesgo en los que clasifica el tumor. Ha resultado ser de especial utilidad para estratificar los pacientes con enfermedad en estadio precoz e intermedio, los cuales representan el grupo potencialmente más beneficiado por el tratamiento.



* La clasificación Child-Pugh no identifica a todos los pacientes con disfunción hepática grave que precisan considerar la opción de trasplante hepático.

** Pacientes con cirrosis en estadio terminal debido a disfunción hepática grave (Child-Pugh C o estadios más iniciales con episodios predictores de mal pronóstico, puntuación MELD elevada) deben considerarse para trasplante hepático. En estos pacientes, la presencia de un CHC puede suponer una contraindicación para trasplante hepático si excede los criterios de inclusión.

Figura 6. Sistema de estadificación Barcelona-Clinic-Liver-Cancer (BCLC). Adaptada de Bruix et al.³¹

El sistema BCLC incluye variables asociadas al estadio tumoral (tamaño y número de lesiones, presencia de invasión vascular y/o enfermedad extrahepática), función hepática (clasificación Child-Pugh), y presencia de síntomas (*ECOG Performance Status*), distinguiendo 5 grupos pronóstico principales con su correspondiente recomendación terapéutica (Figura 6):

- **BCLC 0** (muy temprano): corresponde al carcinoma *in situ* y se asocia con muy buen pronóstico, incluyéndose pacientes con función hepática compensada (Child-Pugh A), totalmente asintomáticos y con tumores únicos <2 cm, sin invasión vascular ni diseminación extrahepática.
- **BCLC A** (estadio temprano): pacientes asintomáticos con función hepática conservada (Child-Pugh A y B) y un único nódulo o un máximo de tres ≤ 3 cm.
- **BCLC B** (estadio intermedio): pacientes asintomáticos con tumores multinodulares grandes, sin invasión vascular ni extra-hepática.
- **BCLC C** (estadio avanzado): pacientes con función hepática conservada pero que presentan tumores con invasión vascular, afectación extra-hepática o afectación leve del estado general.
- **BCLC D** (estadio terminal): pacientes con muy mal pronóstico, afectación grave del estado general y/o función hepática muy afectada (Child-Pugh C y B descompensada).

4. MECANISMOS MOLECULARES INVOLUCRADOS EN LA PATOGENIA DEL CHC

El CHC se desarrolla generalmente como consecuencia de una agresión hepática crónica que incluye daño inflamatorio persistente, necrosis y regeneración de hepatocitos, así como fibrosis hepática. El riesgo de desarrollar CHC aumenta con deterioro progresivo de la función hepática y con el establecimiento de la cirrosis.

El CHC es el resultado de la acumulación de alteraciones genómicas en los hepatocitos y de modificaciones epigenéticas, lo que explica su gran heterogeneidad molecular. Los cambios en la metilación, hidroximetilación y/o acetilación, así como en mecanismos de regulación génica por ARN no codificante, contribuyen a la carcinogénesis al influir en múltiples mecanismos, incluida la transcripción de genes, la estabilidad cromosómica y la diferenciación celular.

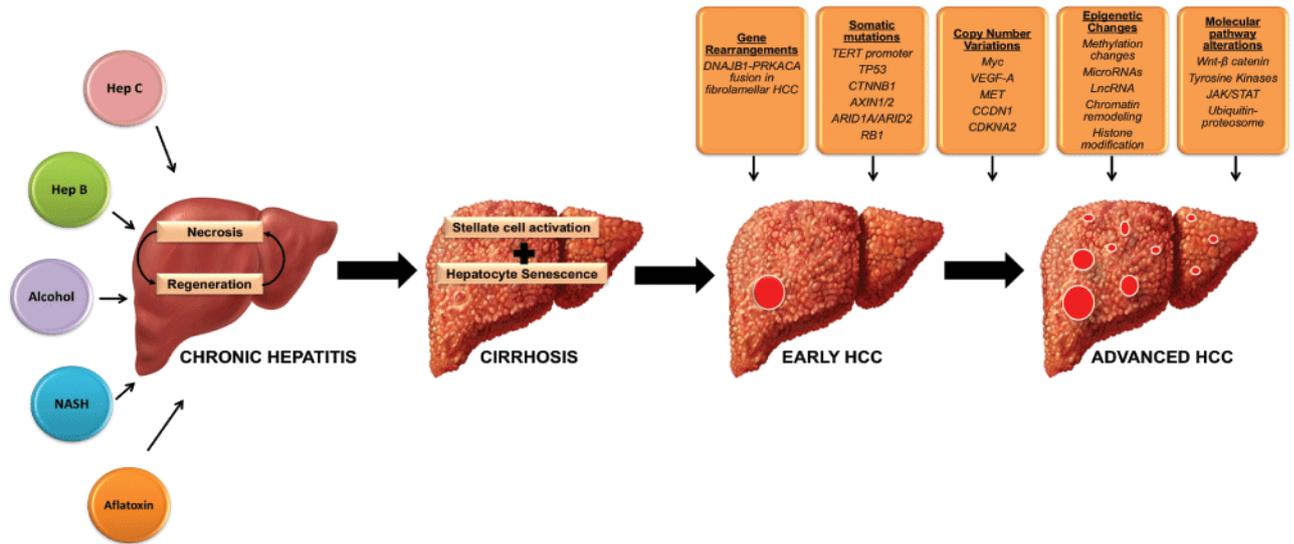


Figura 7. Patogénesis del CHC.⁴⁷

La angiogénesis juega un papel muy importante en el desarrollo del CHC, ya que el tumor necesita gran aporte sanguíneo para su crecimiento. Estos tumores promueven la proliferación de las células endoteliales aumentando su densidad microvascular y reciben un aporte sanguíneo casi exclusivo de ramas derivadas de la arteria hepática. Esta arterialización evoluciona gradualmente desde los nódulos displásicos hasta el CHC y produce el patrón hipervascularizado típico del CHC. La angiogénesis tumoral en el CHC conlleva la formación de vasos anormales caracterizados por lumen amplio, dilataciones aneurismáticas, flujo sanguíneo irregular, regiones de estasis, alta permeabilidad, filtraciones o sangrados.

4.1. Mutaciones

Diversos estudios han demostrado mediante *next-generation sequencing* (NGS) que las alteraciones moleculares en los estadios avanzados de CHC son diversas y varían de 5 a 121 por tumor.^{48,49} La mutación en *TERT promoter* es la alteración somática más común en CHC (~50-60%). Mutaciones frecuentes se localizan también en los genes *CTNNB1* y *TP53* que se encuentran en el ~40% de todos los tumores y son mutuamente excluyentes. Otras mutaciones frecuentes han sido identificadas en los genes *AXIN1*, *RB1*, *NFE2L2*, *ARID1A*, *ARID2*, *BAP1*, *ALB*, *APOB* y *RPS6KA3*.^{50,51} Estas mutaciones

se encuentran implicadas en distintas vías de señalización como veremos a continuación.

4.2. Vías de señalización

El CHC es una enfermedad muy compleja con múltiples vías de señalización implicadas en su carcinogénesis y que varían según la etiología del tumor.⁴⁸ En cada nódulo de CHC, se acumula un número medio de 40 alteraciones somáticas funcionales en regiones codificantes; en consecuencia, cada tumor es el resultado de una combinación única de alteraciones genéticas combinadas con modificaciones epigenéticas.⁴⁸ Esta observación general subraya la complejidad de la hepatocarcinogénesis y la gran diversidad de los CHC. Sin embargo, las alteraciones genómicas no se acumulan aleatoriamente, lo que sugiere que varias vías de señalización pueden cooperar para promover la oncogénesis y que algunas de estas vías pueden estar relacionadas con factores de riesgo específicos. Estas incluyen (Figura 8):

1. **Mantenimiento de los telómeros:** contribuye a la evasión de la senescencia celular. Se ha demostrado que la telomerasa se sobreexpresa en el 90% del CHC la cual está relacionada con las mutaciones del *promotor TERT* en el 60% de los casos y con la amplificación génica en el 5% de los casos.^{52,53}
2. **Vía WNT- β -catenina:** se activa con frecuencia en el CHC, mayoritariamente mediante mutaciones activadoras en *CTNNB1* que codifica para β -catenina (11-37% de los casos de CHC), particularmente en pacientes sin infección por VHB y con tumores bien diferenciados. Por otro lado, mutaciones o deleciones inactivantes también se identifican con frecuencia (10% de casos de CHC) en axin 1 (*AXINI*) o más infrecuentemente (1-2%) en poliposis coli adenomatosa (*APC*). Todas estas mutaciones dan como resultado la activación de la ruta WNT- β -catenina.⁵²
3. **Inactivación de p53 y alteraciones en el ciclo celular:** mutaciones inactivantes en el gen pro-apoptótico *TP53* u otros componentes de la vía favorecen la carcinogénesis. La frecuencia de mutaciones en *TP53* en el CHC oscila entre el 18% y el 50%, dependiendo de la etiología subyacente, y siendo particularmente frecuentes en casos relacionados con la infección por VHB. Además, los pacientes que han estado expuestos a la aflatoxina B1 presentan un punto específico de

mutación *TP53* (R249S).⁴⁸ La inactivación de la vía del retinoblastoma también se observa con frecuencia (3-8%) a través de las mutaciones del retinoblastoma 1 (*RBI*) o las deleciones (2-12%) del inhibidor de la kinasa 2A dependiente de ciclina (*CDKN2A*), produciendo alteraciones del ciclo celular. La mayoría de estos defectos moleculares se asocian con un mal pronóstico y podrían contribuir a un fenotipo más agresivo.

4. **Remodelación de la cromatina y reguladores epigenéticos:** estas alteraciones incluyen mutaciones en los factores asociados *BRG1* o *HRBM* (BAFs) y en el complejo de cromatina BAF asociado a polybromo (*PBAF*), específicamente en el dominio 1A de interacción rico en AT (*ARID1A*; 4-17%) y en *ARID2* (3-18%). Otras mutaciones también ocurren (2-4%) en los genes *KMT2* (también conocidos como *MLL*), los cuales pueden ser alterados mediante inserciones de VHB en *KMT2B* (10% de los casos). Por otro lado, la sobreexpresión de *SETDB1* en CHC promueve el crecimiento de células cancerosas a través de la metilación de *TP53* y está asociada con mayor agresividad del tumor y mal pronóstico.
5. **Vías RAS-RAF-MEK-ERK (MAP quinasa) y la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) -AKT-mTOR:** la activación de receptores tirosin quinasa (RTQ) estimula rutas de señalización de la proteína quinasa activada por Ras (MAPK) y la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) en aproximadamente el 50% de los CHC. La unión del ligando y la fosforilación de varios RTQ de factor de crecimiento, incluyendo el receptor del factor de crecimiento endotelial (EGFR), el receptor del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR), el receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (HGFR/c-MET), el receptor del factor de crecimiento de células madre (c-kit) y el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), conducen a la activación de las rutas MAPK y PI3K. La activación de la vía de señalización PI3K-AKT a través de los receptores de insulina IGF (tal como IGFR1) da como resultado la interrupción de la vía de la rapamicina (mTOR) (40%-50% de los casos de CHC), promoviendo así la carcinogénesis. Esta ruta también puede estar regulada por la activación constitutiva de PI3K debido a la pérdida de la función del gen supresor tumoral *PTEN* por mutación o silenciamiento epigenético.⁴⁷

Sorafenib, que durante 10 años y hasta muy recientemente, ha sido la única terapia en primera línea aprobada para CHC avanzado, actúa en parte al bloquear la vía MAPK.

6. **Estrés oxidativo:** se activa constitutivamente en CHC (5-15%) debido a mutaciones que activan el factor 2 relacionado con factor nuclear eritroide 2 (*NFE2L2*) o que inactivan la proteína 1 asociada a ECH de Kelch (*KEAP1*). Curiosamente, estas observaciones sugieren que *NFE2L2* puede proteger contra la aparición de CHC durante el desarrollo de la enfermedad hepática crónica, pero su activación constitutiva también puede contribuir a la progresión del tumor en etapa tardía.
7. **Amplificaciones de ADN:** las más comunes (5-10% de los casos) se encuentran en las regiones cromosómicas 11q13 y 6p21. Ciclina D1 (*CCND1*) y *FGF19* son oncogenes frecuentemente amplificados en 11q13, mientras que amplificaciones del factor A de crecimiento endotelial vascular (*VEGFA*) se encuentran en el 6p21 (4-8% de los casos de CHC). La amplificación de *VEGFA* induce tanto la neoangiogénesis como la proliferación tumoral a través de la inducción de la secreción del factor de crecimiento de hepatocitos mediado por macrófagos (HGF).⁵⁴

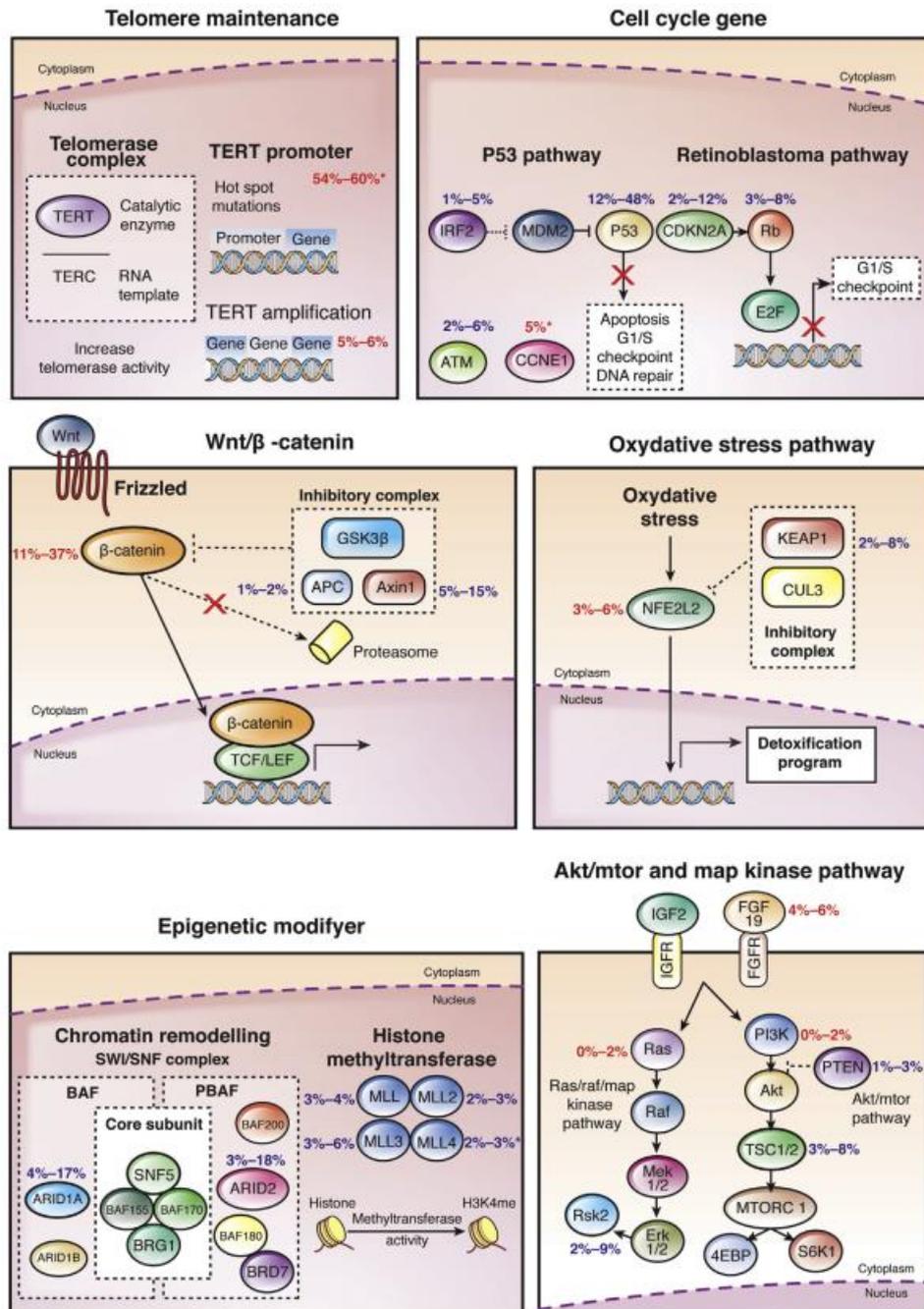


Figura 8. Mutaciones y vías de señalización implicadas en CHC. (Rojo: mutaciones activadoras de oncogenes; azul: mutaciones inactivantes de supresores tumorales).⁵⁵

4.3. Nuevas dianas y herramientas terapéuticas

El conocimiento de los mecanismos implicados en el desarrollo y progresión del CHC es crítico para el desarrollo de nuevas terapias que proporcionen una mayor supervivencia de los pacientes. Una limitación actual importante es que no hay terapias

disponibles para contrarrestar el efecto de las mutaciones más prevalentes en CHC, tales como el promotor *TERT*, *TP53*, *CTNNB1*, *AXIN1*, *ARID1A* o *ARID2*.⁵² Las terapias actuales y las que se encuentran en fase de investigación están dirigidas hacia la regulación de las vías de señalización intracelular del CHC, e incluyen inhibidores multiquinasa (v.g., sorafenib, sunitinib, linifanib), inhibidores del ciclo celular y agentes antiproliferativos (v.g., tivantinib, cabozantinib), agentes antiangiogénicos (v.g., lenvatinib, bevacizumab, brivanib, ramucirumab, regorafenib), e inhibidores de la rapamicina (v.g., temsirolimus y everolimus).⁵⁶ Un esquema de dichas terapias y sus vías de señalización diana se muestran en la Figura 9.

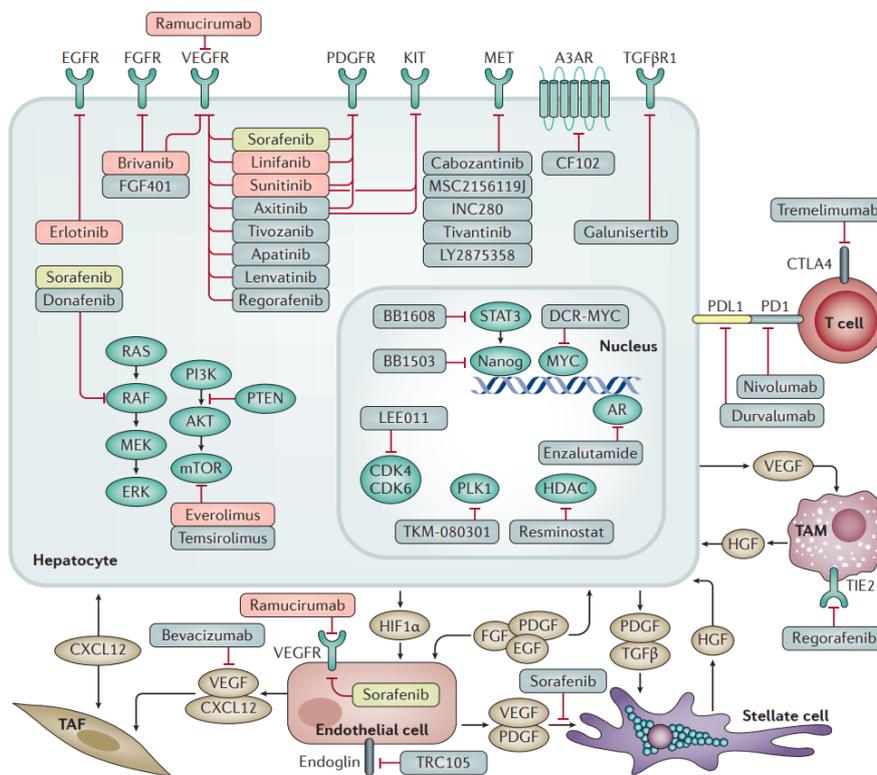


Figura 9. Vías de señalización diana y terapias moleculares en investigación para CHC.⁵⁶

La mayoría de los medicamentos que se están probando actualmente en ensayos clínicos de Fase III son agentes antiangiogénicos, inhibidores del ciclo celular, inhibidores del RTQ e inhibidores de puntos de control del ciclo celular. Hasta la fecha se han notificado más de 100 ensayos clínicos randomizados que han evaluado la quimioterapia u otros tipos de terapias sistémicas en el CHC, pero solo dos medicamentos, el sorafenib y el lenvatinib, han demostrado ventajas de supervivencia en primera línea.^{57,58,59,60}

5. TRATAMIENTO

Antes de que existieran los programas de cribado el CHC se diagnosticaba tardíamente cuando el paciente estaba sintomático y la función hepática estaba ya seriamente alterada. En estas circunstancias no existen tratamientos efectivos y la supervivencia media de pacientes no tratados con CHC es de 9 meses,⁶¹ con una tasa de supervivencia al año y a los dos años de 17,5% y 7,3% respectivamente.⁶² En los países occidentales cada vez se consigue diagnosticar la enfermedad en un estadio más precoz, cuando la función hepática está todavía preservada, y cuando es posible aplicar con seguridad diversas opciones terapéuticas. Los sistemas de cribado y el diagnóstico precoz han tenido un importante impacto en la supervivencia aunque para conseguir los mejores resultados se requiere una adecuada selección de los candidatos idóneos para cada tipo de tratamiento. Una vez que la presencia del CHC está confirmada, se valora el procedimiento a seguir seleccionando los distintos tratamientos en función del riesgo-beneficio de cada estrategia terapéutica teniendo en cuenta el estado de la función hepática y el desarrollo de la enfermedad. Los tratamientos aplicables se dividen en tres grupos: cirugía, terapias locorregionales y tratamientos sistémicos. Cuando la enfermedad llega a su estadio más avanzado solo es posible el tratamiento sintomático paliativo.

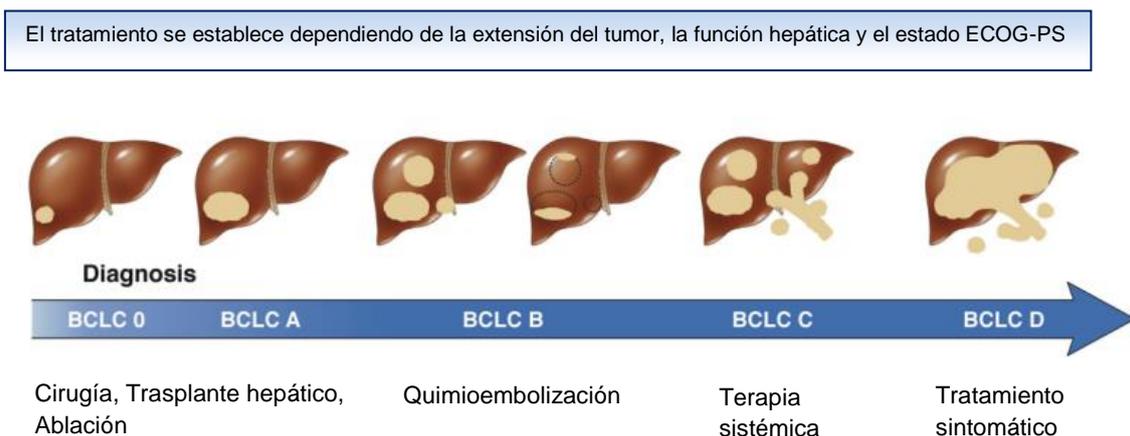


Figura 10. Desarrollo de CHC y primera opción de tratamiento en cada estadio. Adaptada de Bruix *et al.* 2016.³¹

5.1. Tratamientos quirúrgicos

5.1.1. Resección quirúrgica

Es la terapia de elección en pacientes con un único tumor de CHC sobre hígados no cirróticos, a quienes se puede realizar amplias resecciones con bajo riesgo de complicaciones. Así mismo, se indica en aquellos pacientes con cirrosis en estadio muy inicial o inicial (BLCL 0–A) que conserven la función hepática (Child-Pugh A), con bilirrubina normal y sin hipertensión portal clínicamente significativa. Estas restricciones en la indicación de la cirugía vienen condicionadas por el elevado riesgo tanto de descompensación de la cirrosis como de insuficiencia hepática peri y postoperatoria en pacientes con hipertensión portal avanzada, lo que puede condicionar de forma significativa una mayor morbilidad y peor supervivencia a medio-largo plazo.

En general, la resección quirúrgica (RQ) realizada en centros especializados a pacientes con cirrosis hepática se asocia con una mortalidad perioperatoria <10%, con una tasa de transfusión <1% y una tasa de supervivencia a los 5 años >50%.²⁷ El gran inconveniente de esta técnica es la elevada tasa de recidiva tumoral, que llega hasta el 70% a los 5 años donde quedan incluidas las metástasis intrahepáticas y los tumores *de novo*.⁶³ Esto se explica por la presencia de invasión microvascular y/o satelitosis que puede generar la aparición de metástasis pese a la resección tumoral completa y por la permanencia de la cirrosis hepática de base al no ser eliminada con la cirugía, lo que posibilita la aparición de CHC *de novo*. En los últimos años, se ha propuesto valorar la inclusión en lista para trasplante hepático a los pacientes que presenten factores de mal pronóstico tras la RQ (invasión microvascular y/o satelitosis) sin esperar a la aparición de recidiva tumoral, pues se asocia con buenos resultados con supervivencias a largo plazo similares a otras indicaciones y una baja tasa de recurrencias.

5.1.2. Trasplante Hepático

El trasplante hepático (TH) se considera el tratamiento de elección dado que elimina tanto el tumor como la cirrosis de base que lo condiciona. La falta de órganos provoca que su indicación se restrinja a aquellos pacientes en estadios iniciales (BCLC 0-A) en los que la resección quirúrgica está contraindicada, bien por el número de nódulos, por la función hepática o por la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa.³¹ En la actualidad, los criterios de inclusión en lista de TH más globalmente aceptados

son los denominados criterios de Milán, que incluyen pacientes con tumores únicos de diámetro ≤ 5 cm o hasta un máximo de 3 nódulos de < 3 cm, sin invasión vascular ni afectación extrahepática. La aplicación de estos criterios se asocia a unas tasas de supervivencia a los 4 años del 75% y unas tasas de recurrencia del 8-12%,⁶⁴ han sido ampliamente validados en diferentes áreas geográficas y constituyen los criterios de trasplante hepático aceptados por las diversas sociedades científicas directamente involucradas en el manejo del CHC. Por tanto, el trasplante hepático es la terapia de elección en aquellos pacientes con CHC que no sean candidatos óptimos para resección quirúrgica, que no tengan ninguna enfermedad extrahepática que contraindique el procedimiento y que cumplan los criterios de Milán.⁶³

5.2. Terapias locoregionales

5.2.1. Ablación percutánea

La ablación percutánea es el tratamiento de elección para aquellos pacientes con CHC en estadio inicial en los que la resección quirúrgica no es posible y el trasplante hepático está contraindicado, ya sea por la edad del paciente o por la existencia de comorbilidades.²⁷ También es una opción terapéutica para intentar evitar la progresión tumoral durante el tiempo de espera del trasplante hepático. La ablación percutánea induce la necrosis del tumor y puede realizarse mediante la instilación de sustancias químicas (etanol o ácido acético, principalmente) o mediante modificación de la temperatura intratumoral, como en el caso de la radiofrecuencia, crioablación, el uso de microondas o láser. La inyección de etanol ha sido la forma de ablación más extendida y evaluada; sin embargo, ha sido sustituida por la ablación mediante radiofrecuencia (RFA) al demostrarse en varios estudios su superioridad sobre la etanolización, tanto en términos de control local de la enfermedad como en términos de supervivencia.⁶⁵

Actualmente, la ablación mediante radiofrecuencia (RFA) es la técnica de referencia y ha mostrado una eficacia similar a la resección quirúrgica y superior a la instilación de etanol en tumores > 2 cm, ofreciendo también mayor supervivencia respecto a este último. Para tumores < 2 cm se han descrito resultados similares en eficacia y supervivencia respecto a la RQ. Sin embargo, a pesar de obtener una respuesta completa inicial, la ablación cuenta con algunos inconvenientes como la alta

recurrencia (80% a los 5 años). Entre los factores predictivos de la misma están el tamaño del tumor, la multifocalidad, la invasión macro y microvascular y la mala diferenciación, y no se recomienda en tumores que superan los 5 cm.

5.2.2. Quimioembolización arterial

La quimioembolización arterial (QEA) es la técnica de elección en pacientes con CHC intermedio (BCLC B) con función hepática conservada (Pugh-Child A o B), pues es el único método que ha demostrado eficacia en términos de supervivencia en esta población gracias a la capacidad de enlentecer la progresión tumoral. Consiste en la cateterización de las arterias nutricias del tumor con el fin de infundir un agente quimioterápico (habitualmente doxorubicina o cisplatino) seguido de una sustancia embolizante (espongostán) que ocluya el flujo arterial, consiguiendo la citotoxicidad e isquemia tumoral. Sin embargo, no todos los pacientes con CHC de etapa intermedia pueden ser considerados candidatos a QEA, siendo contraindicada en pacientes con enfermedad hepática descompensada (Child-Pugh $B \geq 8$, incluyendo ictericia, encefalopatía, ascitis refractaria), afectación extensa de ambos lóbulos hepáticos, reducción del flujo portal (trombosis o flujo hepatofugal), fístula arteriovenosa no tratable, anastomosis bilioentérica o stent biliar, y un aclaramiento de creatinina <30 ml/min. En estos casos existe un alto riesgo de descompensación de la hepatopatía y, aunque pueda conseguirse una respuesta tumoral objetiva, el beneficio en supervivencia es marginal. Como todo procedimiento invasivo, la QEA no está exenta de efectos secundarios y complicaciones, que pueden variar desde un simple síndrome postembolización (el más frecuente, que consiste en fiebre, íleo y dolor abdominal) a fallo hepático, abscesos, colecistitis isquémica o incluso muerte.

En los últimos años, con la intención de limitar los efectos tóxicos del agente quimioterápico, se ha diseñado la utilización de microesferas sintéticas cargadas con adriamicina, lo que recibe el nombre de DEB-TACE. Con ello se consigue la oclusión vascular y administración del fármaco de manera simultánea, de tal forma que aumenta la exposición del tumor a la quimioterapia (mejor eficacia antitumoral) y disminuyen los niveles plasmáticos de la misma, reduciéndose los efectos secundarios (mejor tolerancia). A pesar de ello, hasta la fecha no se ha demostrado una mayor supervivencia de los pacientes al compararlo con la QEA tradicional.

5.2.3. Radioembolización

En los últimos años, se ha desarrollado una modalidad de tratamiento locorregional basado en la radioembolización mediante esferas de Yttrium-90.⁶⁶ Múltiples estudios prospectivos, que incluyen pacientes en diferentes estadios de la enfermedad, han mostrado resultados positivos en términos de respuesta radiológica y efecto antitumoral, con una buena tolerancia clínica y una supervivencia aparentemente comparable a la que se obtiene en pacientes tratados con QEA o sorafenib.⁶⁷ A pesar de ello, todavía no se dispone de resultados de ensayos clínicos comparativos en CHC para poder incluir la radioembolización con Yttrium-90 como una técnica de tratamiento estándar.

5.2.4. Radioterapia

Clásicamente, la radioterapia (RT) no ha tenido ningún papel en el arsenal terapéutico contra el CHC. A pesar de ello, estudios recientes parecen demostrar resultados esperanzadores con la aplicación de las nuevas técnicas como la radioterapia conformada tridimensional, la radioterapia de intensidad modulada, la radioterapia estereotáxica guiada por imagen o la radioterapia con bomba de protones que permiten administrar dosis elevadas de radiación sobre la lesión tumoral sin dañar el tejido circundante.

5.3. Terapia sistémica

La quimioterapia convencional con finalidad citotóxica en el tratamiento del CHC (principalmente doxorrubicina y cisplatino) nunca ha demostrado un beneficio significativo en la supervivencia de los pacientes, por lo que se ha desaconsejado por su falta de eficacia y potencial toxicidad.

En los últimos años, los avances en el conocimiento de las vías moleculares de la hepatocarcinogénesis ha permitido el desarrollo de múltiples fármacos que actúan de forma específica sobre las vías que están alteradas. Hasta la fecha, dos han sido los tratamientos que han demostrado eficacia en términos de supervivencia en ensayos clínicos, el sorafenib⁵⁷ y el lenvatinib⁶⁰. Este último aprobado en primera línea muy recientemente, agosto 2018, por lo que hasta la fecha es el **sorafenib** quien constituye el tratamiento de elección para pacientes con CHC irresecable, sobre cirrosis hepática en

estadio avanzado (BCLC C) y función hepática conservada (Child-Pugh A y B hasta 7 puntos), con presencia de invasión vascular y/o extrahepática o con leve afectación del estado general. Sus acciones fundamentales son reducir la angiogénesis y enlentecer la proliferación celular. En relación a la seguridad del fármaco, los efectos secundarios suelen ser frecuentes pero de fácil control, como el dolor abdominal con diarreas, pérdida de peso, síndrome mano-pie, e hipertensión arterial. Por ello, debe realizarse una intensa valoración del estado general del paciente antes de iniciar el tratamiento. Un dato relevante ha sido la observación de que el desarrollo de ciertos efectos adversos como diarrea, hipertensión arterial o reacciones dermatológicas se asocian a una mejor supervivencia.³¹ Esta asociación entre efectos adversos y mayor eficacia es relevante dado que indica la necesidad de un seguimiento cuidadoso de los pacientes con objeto de ajustar la dosis si se detectan efectos secundarios, y así evitar interrupciones innecesarias del tratamiento que llevan a perder eficacia.

En la actualidad, se están evaluando otras terapias moleculares para el tratamiento del CHC (v.g., regorafenib, cabozantinib, tivantinib, etc.), tanto en primera línea como en segunda línea, o asociado a sorafenib en primera línea, aunque hay que esperar a los resultados de los ensayos clínicos en marcha. Lamentablemente, de momento ningún otro agente evaluado (sunitinib, linifanib, brivanib, everolimus, ramucirumab, erlotinib) salvo el lenvatinib,⁶⁰ ha conseguido demostrar beneficio en términos de supervivencia en primera línea.^{68,69}

Tabla 4. Dianas terapéuticas evaluadas en ensayos clínicos fase III en CHC.⁶³

Study (year)	Randomisation	Time to progression		Survival	
		Months	p value	Months	p value
First line					
Sorafenib*	Llovet et al (2008) ⁷³	Sorafenib (n=299) vs placebo (n=303)	5.5 vs 2.8	<0.001	10.7 vs 7.9 <0.001
Sorafenib*	Cheng et al (2009) ⁷⁴	Sorafenib (n=150) vs placebo (n=76)	2.8 vs 1.4	<0.001	6.5 vs 4.2 0.001
Sunitinib	Cheng et al (2013) ¹²⁹	Sunitinib (n=530) vs sorafenib (n=544)†	3.6 vs 3.6	NS	7.9 vs 10.2 NS
Brivanib	Johnson et al (2013) ¹³⁰	Brivanib (n=577) vs sorafenib (n=578)	4.2 vs 4.1	NS	9.5 vs 9.9 NS
Sorafenib plus erlotinib	Zhu et al (2015) ¹³¹	Sorafenib plus erlotinib (n=362) vs sorafenib (n=358)	3.2 vs 4.0	NS	9.5 vs 8.5 NS
Linifanib	Cainap et al (2015) ¹³²	Linifanib (n=514) vs sorafenib (n=521)	5.4 vs 4.0	0.001	9.1 vs 9.8 NS
Sorafenib plus doxorubicin	Abou-Alfa et al (2016) ⁸³	Sorafenib plus (n=173) doxorubicin vs sorafenib (n=173)	NA	NA	9.3 vs 10.5 NS
Lenvatinib*	Kudo et al (2017) ⁷⁵	Lenvatinib (n=478) vs sorafenib (n=476)†‡	8.9 vs 3.7	<0.001	13.6 vs 12.3 <0.001
Second line					
Regorafenib*	Bruix et al (2016) ⁷⁶	Regorafenib (n=379) vs placebo (n=194)	3.9 vs 1.5	<0.0001	10.6 vs 7.8 <0.0001
Brivanib	Llovet et al (2013) ¹³⁶	Brivanib (n=263) vs placebo (n=132)	4.2 vs 2.7	0.001	9.4 vs 8.2 NS
Everolimus	Zhu et al (2014) ¹³⁷	Everolimus (n=362) vs placebo (n=184)	2.9 vs 2.6	NS	7.6 vs 7.3 NS
Ramucirumab	Zhu et al (2015) ¹³⁸	Ramucirumab (n=283) vs placebo (n=282)	3.5 vs 2.6	<0.0001	9.2 vs 7.6 NS
Tivantinib	Rimassa et al (2017) ¹³⁹	Tivantinib (n=226) vs placebo (n=114)	NA	NA	8.4 vs 9.1 0.81

NS=non-significant. NA=not available. *Agents with survival benefit. †Open-label trial. ‡Non-inferiority design.

Actualmente, son dos los fármacos aprobados para el tratamiento del CHC en segunda línea en Europa ya que han demostrado incrementar la supervivencia en distintos ensayos clínicos.^{70,60} **Regorafenib** fue el primer fármaco aprobado por la *European Medicines Agency* (EMA) y por la *Food and Drug Administration* (FDA), en 2017, como tratamiento de segunda línea; está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CHC que han sido previamente tratados con sorafenib.⁷¹ Regorafenib es un fármaco antitumoral que bloquea de forma potente varias proteínquinasa, incluidas las quinasa implicadas en la angiogénesis tumoral (VEGFR1, -2, -3, TIE2), la oncogénesis (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E), la metástasis (VEGFR3, PDGFR, FGFR) y la inmunidad tumoral (CSF1R).

Por otro lado, **lenvatinib** ha sido aprobado en 2018 por la EMA y la FDA en su indicación como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con CHC avanzado o irrecable que han recibido tratamiento sistémico previo.⁷² Lenvatinib es un fármaco antineoplásico inhibidor de los RTQ que inhibe selectivamente la actividad quinasa de los VEGFR (VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3), además de otros RTQ relacionados con las vías oncogénicas y proangiogénicas como los receptores FGFR (FGFR1, 2, 3 y 4), y el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) (PDGFR α , KIT y RET).

Por último, al igual que ha sucedido en el caso de otras neoplasias, se están desarrollando ensayos clínicos sobre el posible papel de la inmunoterapia en el manejo de los pacientes con CHC avanzado, siendo uno de los inmunoterápicos más prometedores el **nivolumab**. Esta terapia sigue en evaluación y no ha sido autorizada por la EMA aunque sí por la FDA en septiembre de 2017 para el tratamiento de pacientes con CHC que han sido tratados previamente con sorafenib. Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) que potencia las respuestas de los linfocitos-T induciendo respuestas antitumorales, por medio de la unión y bloqueo al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos-T, que se ha visto que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos-T.

5.4. Valoración de respuesta al tratamiento: criterios RECISTm

El método más ampliamente utilizado para medir la respuesta al tratamiento en tumores sólidos en general, son los *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) publicados en el año 2000.⁷³ Sin embargo, en el CHC se ha demostrado que estos criterios no tienen la capacidad para poder discriminar correctamente si hay respuesta al tratamiento, ya que en el tratamiento locorregional el objetivo es inducir necrosis. Por ello, se definieron en 2008 los criterios RECIST modificados (RECISTm),⁷⁴ que tienen en cuenta el grado de necrosis del tumor y la longitud del diámetro, mayor y menor de los nódulos. Para aplicar los criterios RECISTm primero hay que definir en el estudio inicial las lesiones diana representativas y reproducibles durante el seguimiento. Se identifican las **lesiones objetivo o diana** como todas las lesiones medibles de referencia y su idoneidad para las determinaciones repetidas exactas. Se calcula la suma de los diámetros máximos (DM) de todas las lesiones objetivo, y se informa como la suma de selección DM. Se utiliza la suma DM de selección como referencia con la que caracterizar el tumor de referencia. Se identifican el resto de las lesiones (o zonas de enfermedad) como **lesiones no objetivo**. Son lesiones no medibles y aunque no se requieren las medidas de estas lesiones, se registra su presencia.

Métodos y valoraciones

Este sistema permite clasificar la respuesta del tumor en cuatro categorías: respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), enfermedad estable (EE), y progresión de enfermedad (PE).

Tabla 5. Criterios RECISTm - Criterios de respuesta tumoral modificados para el CHC.

EVALUACIÓN DE LAS LESIONES OBJETIVO	
Respuesta completa (RC)	Desaparición de cualquier realce vascular en todas las lesiones objetivo.
Respuesta parcial (RP)	Disminución de al menos 30% en la suma de los DM viables (realce vascular en la fase arterial) de las lesiones de referencia, tomando como referencia la suma de DM de selección.
Progresión enfermedad (PE)	Aumento de al menos 20% en la suma de los DM viables (realce vascular en la fase arterial) de las lesiones de referencia, tomando como referencia la suma mínima de DM registrada desde el inicio del tratamiento o la aparición de una o más lesiones nuevas.

Enfermedad estable (EE)	No se observa una reducción suficiente para caracterizarse como RP ni un aumento suficiente para definirse como EP, tomando como referencia la suma mínima de DM desde el inicio del tratamiento.
EVALUACIÓN DE LAS LESIONES NO-OBJETIVO	
Respuesta completa (RC)	Desaparición de todas las lesiones no de referencia y normalización del nivel de marcador tumoral.
Respuesta parcial (RP) / Enf. estable (EE)	Persistencia de una o más lesiones no de referencia y/o mantenimiento del nivel de marcador tumoral por encima de los niveles normales.
Progresión enfermedad (PE)	Aparición de una o más lesiones nuevas y/o progresión inequívoca de las lesiones existentes no de referencia

En RECISTm para CHC, la respuesta global del paciente es el resultado de la evaluación combinada de la respuesta de las lesiones diana, lesiones no diana y nuevas lesiones (Tabla 6). Es importante destacar que la aparición de una o más lesiones nuevas determina la progresión sea cual sea la respuesta de lesiones diana y no diana.

Tabla 6. Combinación de las posibles respuestas en pacientes con lesiones medibles y su mejor respuesta global.⁷⁵

Lesiones diana	Lesiones no diana	Nuevas lesiones	Respuesta global	Confirmación de mejor respuesta global
RC	RC	No	RC	Sí \geq 4 semanas
RC	No RC/No PE	No	RP	Sí \geq 4 semanas
RC	No evaluable	No	RP	
RP	No RC/No PE/No evaluable	No	RP	
EE	No RC/No PE/No evaluable	No	EE	Sí. Al menos una vez \geq 4 semanas desde el estudio basal
PE	Cualquiera	Sí o No	PE	No previa EE, RP o RC
Cualquiera	PE	Sí o No	PE	
Cualquiera	Cualquiera	Sí	PE	

Los criterios RECIST clásicos no son útiles para valorar la eficacia del sorafenib, ya que la falta de respuesta radiológica no implica necesariamente la ausencia de beneficio clínico, y son los criterios RECISTm los que permiten evaluar la respuesta de estas terapias moleculares, que solo tienen en cuenta la parte viable del tumor. En el caso de un beneficio sobre la tasa de respuesta al tratamiento es posible que se traduzca en una mejora de la supervivencia. La tasa de supervivencia es el indicador más directo de la gravedad del cáncer y del impacto del tratamiento.

6. SORAFENIB

El sorafenib fue aprobado en octubre del 2007 para el tratamiento del CHC por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y la EMA, y en noviembre del 2007 por la FDA para el CHC no resecaable.^{76,77} Hasta fechas recientes (agosto 2018), el sorafenib ha sido el único fármaco aprobado como terapia de primera línea en CHC. El ensayo "*Sorafenib Hepatocellular carcinoma Assessment Randomized Protocol* (SHARP)" demostró que sorafenib, un pan-inhibidor de proteínas tirosin quinasas, podía aumentar sustancialmente la supervivencia en pacientes con CHC en estadio avanzado (BCLC C) de 7,9 meses a 10,7 meses.⁵⁷ Los efectos beneficiosos de sorafenib ocurren independientemente de la etiología del CHC, tal y como se validó en pacientes asiáticos con infección por VHB.⁷⁸ Sobre la base de estos datos, sorafenib se convirtió en el tratamiento estándar para pacientes con CHC avanzado.

Mecanismo de acción

Sorafenib es un inhibidor multiquinasa que promueve la inhibición de la proliferación de las células tumorales y de la angiogénesis, incrementando la apoptosis en una amplia variedad de modelos tumorales. Inhibe la actividad de distintas proteínas en la célula tumoral (v.g., CRAF, BRAF, V600E BRAF, KIT y FL3) y en la vasculatura tumoral (CRAF, VRGFR-2, VRGFR-3 y PDGFR-b). Las RAF quinasas son serina/treonina quinasas, mientras que c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 y PDGFR-b son RTQ.

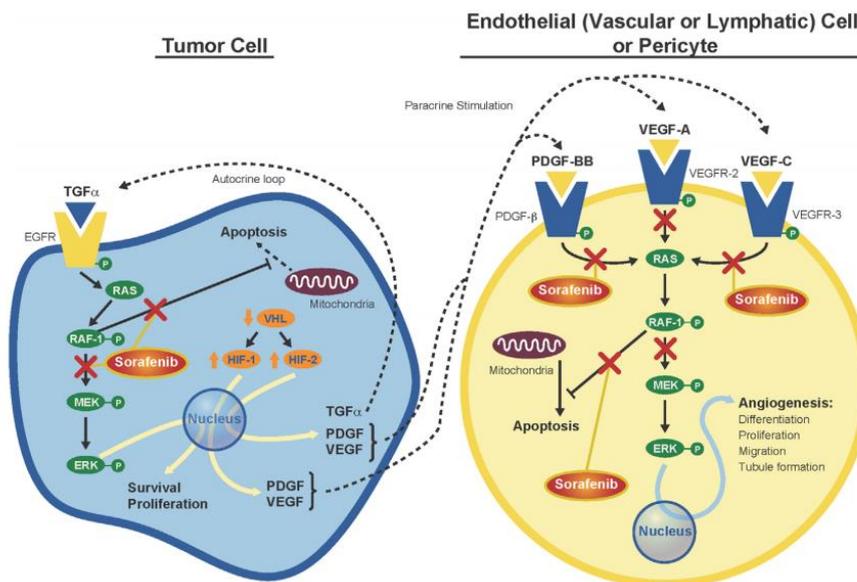


Figura 11. Mecanismo molecular de acción del sorafenib.⁷⁹

Absorción, distribución, metabolismo y eliminación

Se desconoce la biodisponibilidad absoluta del sorafenib. Después de la administración oral se alcanzan picos plasmáticos en aproximadamente 3 horas. Con las comidas ricas en grasas se reduce la absorción en un 30%, en comparación con situación de ayunas. La Cmax media y el AUC aumentan por debajo de un incremento proporcional, cuando la dosis supera los 400 mg administrados dos veces al día. La unión *in vitro* a proteínas plasmáticas humanas es del 99,5%. Las concentraciones plasmáticas de sorafenib en estado estacionario se alcanzan en 7 días. La vida media de eliminación de sorafenib es aproximadamente 25-48 horas. El sorafenib se metaboliza principalmente en el hígado, a través del metabolismo oxidativo mediado por CYP3A4, así como por glucuronización. Su eliminación se produce principalmente por heces, aunque también por orina. Los datos demográficos sugieren que no existe una relación entre farmacocinética y edad (hasta 65 años), sexo o peso corporal. Tampoco hay diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética entre sujetos caucásicos y asiáticos.

Diversas publicaciones han mostrado que el desarrollo de algunos eventos adversos, tales como reacciones adversas dermatológicas,^{80,81} diarrea,⁸² o hipertensión arterial,⁸³ están asociados con resultados favorables. Los pacientes que desarrollan eventos adversos dermatológicos tempranos (dentro de los primeros 2 meses después de comenzar el tratamiento con sorafenib) experimentaron una mediana de supervivencia global (SG) más larga, en comparación con aquellos que no desarrollaron este evento adverso (18,2 frente a 10,1 meses, respectivamente).⁸⁴ Por lo tanto, es imperativo un seguimiento estrecho de los pacientes y ajustar la dosis si fuera necesario para evitar la interrupción innecesaria del medicamento en un paciente probablemente respondedor.

6.1. Actividad del sorafenib en CHC

El uso de sorafenib en pacientes con cirrosis Child B es un reto. Así, sorafenib se ha descrito como efectivo tanto en pacientes Child B como en pacientes Child A en términos de supervivencia libre de progresión, pero los pacientes Child B presentan menor SG. La mediana (Me) de SG fue de 5,5 meses para los pacientes Child B en comparación con 11,3 meses para los pacientes Child A.⁸⁵ El estudio prospectivo GIDEON en el que participó nuestro grupo, confirmó que la mediana de SG fue menor

en pacientes Child-Pugh estadio B (5,2 meses en comparación con 13,6 meses en Child A), aunque el tiempo de tromboplastina parcial (TTP) y la incidencia de eventos adversos de sorafenib fueron similares en todos los subgrupos.⁸⁶ Además, los pacientes con Child B experimentaron eventos adversos más severos que los Child A.

El 60-70% de los pacientes con CHC avanzado progresan con sorafenib.^{87,88} El patrón de progresión con sorafenib se ha identificado como un predictor de la supervivencia. El desarrollo de nueva lesión extrahepática, invasión vascular y empeoramiento del estado funcional con terapia se asociaron con peor pronóstico. Para los pacientes en estadios avanzados que progresan o no toleran el sorafenib, las opciones de manejo son limitadas y por tanto existe la necesidad de disponer de nuevas terapias.

Tal y como se ha indicado anteriormente, el sorafenib es hasta la fecha el único tratamiento disponible que ha mejorado el tiempo de progresión y la supervivencia general en casos avanzados de CHC. Según los datos publicados, solo un pequeño número de pacientes muestran una regresión del tumor después del inicio del tratamiento con sorafenib, lo que sugiere que la acción principal del fármaco es la inducción de un estado latente del tumor. Desafortunadamente, un número considerable de CHC son refractarios al sorafenib, y la mayoría de estos pacientes muestran progresión de la enfermedad incluso después de una respuesta inicial satisfactoria; estos pacientes muestran un pronóstico desfavorable con una supervivencia reducida a medida que progresa el tumor. Este hecho se explica por el desarrollo de mecanismos de quimiorresistencia a sorafenib mediante la activación de la vía de señalización RAF/MEK/ERK.⁸⁹

7. PRAVASTATINA

Las estatinas o inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima-A (HMG-CoA) reductasa son uno de los medicamentos recetados más comúnmente en todo el mundo y se utilizan principalmente para la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares.⁹⁰ La pravastatina fue aprobada en 1991 para el control de la hipercolesterolemia. Actualmente está aprobada su indicación en los siguientes cuatro casos:

- Hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta.
- Prevención primaria en pacientes con hipercolesterolemia moderada o grave y con riesgo elevado de un primer episodio cardiovascular.
- Prevención secundaria en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio o angina de pecho inestable y con niveles normales o elevados de colesterol, junto a la corrección de otros factores de riesgo.
- Postrasplante: reducción de la hiperlipidemia postrasplante en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor después de trasplante de órganos sólidos.

Mecanismo de acción

La pravastatina es un fármaco hipolipemiante, inhibidor competitivo de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, que cataliza el paso inicial limitante de la biosíntesis del colesterol y produce un efecto hipolipemiante por dos vías. Primero, reduce la síntesis de colesterol intracelular como consecuencia de la inhibición reversible, competitiva y específica de la HMG-CoA reductasa. Segundo, pravastatina inhibe la producción de LDL mediante inhibición de la síntesis hepática de colesterol-VLDL, precursor del LDL. Tanto en sujetos sanos como en pacientes con hipercolesterolemia, la pravastatina reduce los niveles en sangre de colesterol total, colesterol LDL, apolipoproteína B, colesterol VLDL y triglicéridos, mientras que aumenta el colesterol HDL y la apolipoproteína A.

Absorción, distribución, metabolismo y eliminación

Pravastatina se administra por vía oral en su forma activa. Se absorbe rápidamente a nivel intestinal, alcanzando los niveles plasmáticos máximos después de 1-1,5 horas tras su administración.⁹¹ Se absorbe el 34% de la dosis administrada, con una biodisponibilidad absoluta del 17%. La presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal produce una reducción de la biodisponibilidad, pero el efecto hipolipemiante de la pravastatina es idéntico independientemente de la ingesta de alimentos. Después de su absorción, el 66% de pravastatina induce su principal efecto en el hígado, ya que es el órgano principal en la síntesis de colesterol. Estudios *in vitro* han demostrado que la pravastatina es transportada eficientemente al interior de los hepatocitos, mientras que su captación es sustancialmente menor en otras células. Las

concentraciones plasmáticas son proporcionales a las dosis administradas. Aproximadamente el 50% de la pravastatina circulante se une a proteínas plasmáticas.⁹¹ Después de la administración oral, el 20% de la dosis inicial se elimina en la orina y el 70% en heces. La vida media de eliminación plasmática (oral) es de 1,5 a 2 horas. Al igual que con otros agentes reductores del colesterol, se han observado incrementos moderados de los niveles de transaminasas hepáticas. En la mayoría de los casos, los niveles de transaminasas hepáticas han vuelto a su nivel pretratamiento sin necesidad de suspender el tratamiento. Se debe prestar atención especial a los pacientes que presenten un incremento de los niveles de transaminasas, y el tratamiento debe suspenderse si se presentan elevaciones de ALT y AST que excedan tres veces el límite superior de la normalidad de manera persistente. De manera general y como advertencias de uso del medicamento, pravastatina debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática o de ingesta excesiva de alcohol,⁹¹ aunque el daño hepático debido a estatinas es extremadamente raro y esta elevación de las enzimas hepáticas sólo se ha registrado en <1% de los pacientes tratados.^{92,93}

De acuerdo a los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas y toxicidad en la reproducción, no hay otros riesgos para el paciente que los esperados debidos a su mecanismo farmacológico de acción. Estudios con dosis repetidas indican que pravastatina puede inducir diferentes grados de hepatotoxicidad y miopatía, aunque en general, los efectos principales sobre esos tejidos solamente son evidentes a dosis mayores o iguales a 50 veces la dosis máxima humana en mg/kg.⁹⁴ Por otro lado, estudios toxicológicos *in vitro* e *in vivo* no han mostrado evidencia de potencial mutagénico.

7.1. Actividad antitumoral de la pravastatina

Además de su efecto sobre la biosíntesis del colesterol, las estatinas también tienen propiedades antineoplásicas a través de efectos anti-proliferativos, pro-apoptóticos, anti-angiogénicos, inmuno-moduladores y anti-infecciosos.^{96,97,98} Diversos mecanismos se han implicado en el potencial antitumoral de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa.⁹⁵ El metabolismo del colesterol es anormal en muchas neoplasias con pérdida de la regulación de la enzima HMG-CoA reductasa independientemente de los niveles séricos de colesterol. Como se ha descrito anteriormente, diversos RTQ presentes en la

membrana plasmática estimulan las vías de señalización MAPK y PI3K-AKT en >50% de los CHC. La activación de la ruta de señalización de PI3K-AKT da como resultado la activación de la vía de mTOR, que se observa en 40-50% de los casos de CHC, lo que promueve la inactivación de supresores tumorales, tales como PTEN, promoviendo la carcinogénesis. Las estatinas previenen la prenilación postraducciona de proteínas Ras/Raf señalizadoras, que son mediadores clave del crecimiento, diferenciación y supervivencia celular (Figura 12). Además, las estatinas también inducen apoptosis celular mediante la regulación de la vía RAF-MAPK-ERK y la inhibición del proteasoma, lo que limita la degradación de los inhibidores del ciclo celular p21 y p27, provocando una disminución del crecimiento.^{99,100} Además, las estatinas bloquean la fosforilación y activación de Myc, suprimiendo el crecimiento tumoral a través de una ruta dependiente de HMG-CoA reductasa.^{101,102}

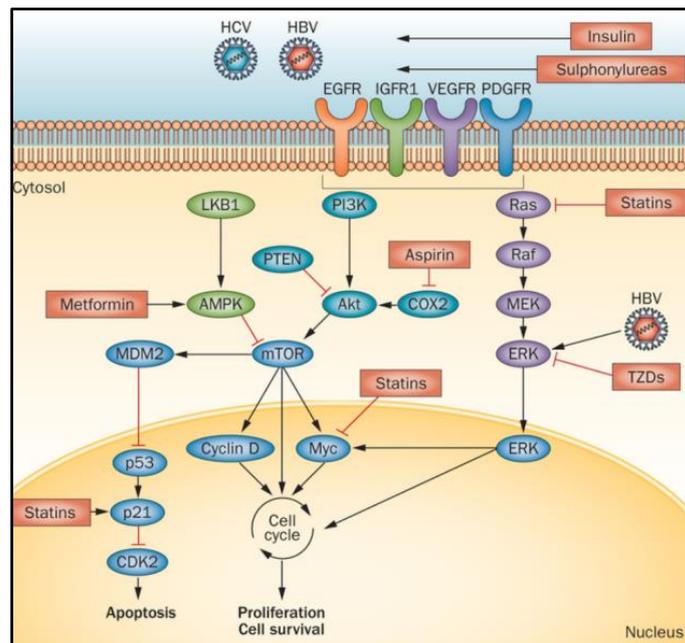


Figura 12. Mecanismos moleculares de acción de la pravastatina en la patogénesis del CHC.

Estudios en células y modelos animales de CHC han descrito que las estatinas inhiben el crecimiento de las células cancerosas a través de la inhibición del ciclo celular y la inducción de la apoptosis.⁹⁸ Por otro lado, varios estudios epidemiológicos han constatado una disminución en el riesgo de desarrollar diversas neoplasias, incluyendo colon, mama, páncreas y próstata¹⁰³, y estudios observacionales de amplias cohortes han

demostrado una asociación protectora en pacientes con uso regular de estatinas para el desarrollo de CHC.^{104,105,106,107} Utilizando la base de datos de investigación del seguro nacional de salud de Taiwán, se monitorizó a 33.413 pacientes adultos infectados con VHB de 1997 a 2008 (8,3% usuarios de estatinas), identificando 1.021 casos incidentes de CHC. La tasa de incidencia (por 100,000 personas/año) de CHC en pacientes que recibieron estatinas fue de 210,9 en comparación con 319,5 entre los que no tomaron estatinas ($p < 0.01$). Después de ajustar posibles factores de confusión, incluidos edad, sexo, cirrosis, diabetes y consumo de medicamentos, observaron que los usuarios de estatinas tenían un riesgo 53% menor de incidencia de CHC que los no usuarios de estatinas.¹⁰⁴ Además, se ha comprobado en una cohorte muy amplia de pacientes con diabetes tipo 2, que aquellos que consumían estatinas tenían menor incidencia de CHC.¹⁰⁵

La pravastatina reduce la progresión y metástasis del CHC en modelos experimentales *in vivo*.¹⁰⁸ Además, un estudio realizado por nuestro grupo utilizando un modelo de CHC inducido por la administración de DEN en ratas, en el que se evaluó la administración de sorafenib y pravastatina en tres grupos (pravastatina, sorafenib, pravastatina + sorafenib), indicó que la administración combinada de sorafenib y pravastatina es más efectiva en la inhibición del crecimiento tumoral que la administración de sorafenib solo.¹⁰⁹

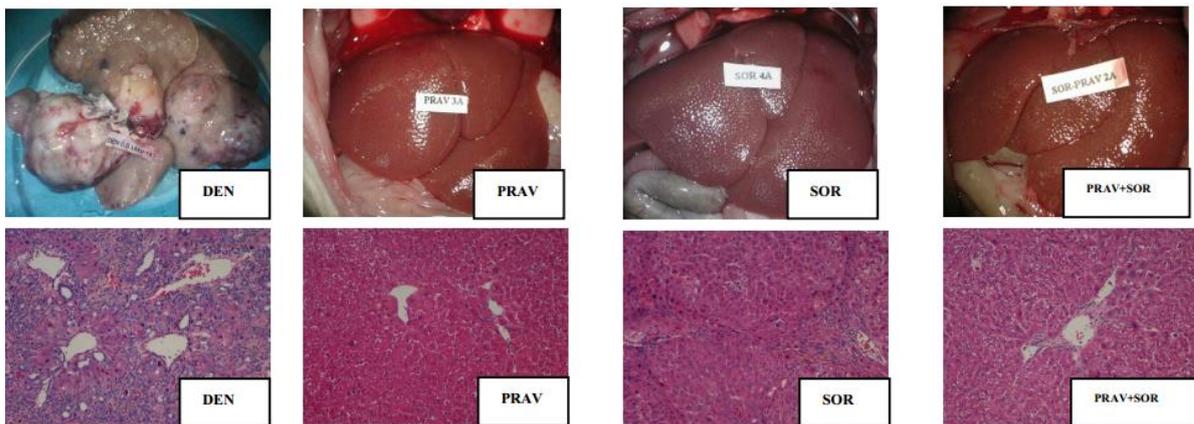


Figura 13. Imágenes macro y microscópicas de hígados de cada uno de los grupos de tratamiento. Imágenes obtenidas de Hijona *et al.* 2012.¹⁰⁹

En la actualidad existen 3 ensayos clínicos publicados que utilizan la pravastatina como adyuvante en el tratamiento del CHC. Uno de los ensayos clínicos combinó la

quimioembolización con la pravastatina en 83 pacientes con CHC avanzado, mostrando el doble de supervivencia que el grupo control ($p=0,0006$).¹¹⁰ En otro ensayo más reciente, en 20 pacientes con CHC se administró pravastatina tras tratamiento con octreótido, no prolongando la supervivencia en comparación con los grupos control informados por otros autores, aunque los resultados de supervivencia fueron mayores respecto a los otros dos grupos de tratamiento en el estudio, octreótido y gemcitabina.¹¹¹ En el último de los ensayos publicados en 183 pacientes con CHC, la supervivencia de los pacientes tratados con quimioembolización y pravastatina fue de 21 meses frente a 12 meses de los pacientes tratados sólo con quimioembolización ($p=0,003$).⁹⁷

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

Diversos estudios utilizando modelos celulares y animales, así como observaciones en humanos, sugieren que las estatinas reducen la aparición y la progresión del CHC.¹⁰¹⁻¹¹⁰ Las estatinas tienen propiedades antineoplásicas a través de efectos anti-proliferativos, pro-apoptóticos, anti-angiogénicos, inmuno-moduladores y anti-infecciosos.⁹⁶

Estudios preclínicos han sugerido que las estatinas lipofílicas (v.g., lovastatina y simvastatina) podrían tener mayores efectos quimioprotectores que las estatinas lipofóbicas (v.g., pravastatina) debido a su mayor solubilidad en lípidos y permeabilidad de la membrana, ayudando a proteger el tejido sano de algunos de los efectos secundarios que causan ciertos medicamentos contra el cáncer.¹¹² Sin embargo, en términos de eficacia, la reducción en el riesgo de CHC asociada a las estatinas parece ser un efecto de clase, y no específico para formulaciones particulares de estatinas.¹⁰⁴ Además, las características farmacológicas de las estatinas son importantes para comprender el papel de las estatinas en el tratamiento del cáncer.¹¹³ La lipofilia de las estatinas y la presencia o ausencia de las moléculas transportadoras en la superficie celular pueden influir en la farmacocinética y la distribución intracelular de las estatinas que afectan la bioactividad. Los estudios farmacocinéticos en ratas y humanos han demostrado que las estatinas hidrófilicas como la pravastatina afectan principalmente al hígado.^{112,114,115} Un estudio experimental en CHC en ratas, indicó que la administración combinada de pravastatina y sorafenib es más efectiva en la inhibición del crecimiento tumoral que la administración de sorafenib solo.¹⁰⁹

Por todo ello, nos planteamos como hipótesis en este proyecto de investigación que la pravastatina en combinación con sorafenib podría aumentar la supervivencia y el periodo libre de progresión en pacientes con CHC avanzado en comparación con pacientes tratados sólo con sorafenib, siendo además un tratamiento seguro y bien tolerado.

2. OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la eficacia de la pravastatina como tratamiento adyuvante al sorafenib en el aumento de la supervivencia en pacientes con CHC avanzado, mediante el análisis de la supervivencia global (SG) y del porcentaje de pacientes que sobreviven a los 6, 12 y 18 meses.

3. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar el tiempo hasta progresión (THP) basándose en criterios RECISTm como evidencia de progresión radiológica.
- Evaluar el periodo libre de síntomas mediante la determinación del tiempo hasta progresión sintomática (THPS).
- Valorar la seguridad de la pravastatina como tratamiento adyuvante al sorafenib mediante el estudio de efectos secundarios y reacciones adversas.
- Determinar marcadores pronóstico de respuesta al tratamiento.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO

Se ha diseñado un ensayo clínico de fase II, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de grupos paralelos, para valorar la eficacia de la pravastatina añadida al tratamiento con sorafenib en la supervivencia y el tiempo hasta progresión en pacientes con CHC avanzado.

Al inicio del ensayo clínico se asignó a los pacientes de forma aleatorizada a uno de los dos grupos de estudio en relación 1:1, sorafenib + placebo (grupo control) o sorafenib + pravastatina (grupo experimental). La duración del periodo de inclusión del ensayo fue de 48 meses, y la del periodo de seguimiento con el tratamiento para cada paciente fue de 18 meses. Se realizó visita de seguimiento de seguridad a los 30 días tras recibir la última dosis de tratamiento.

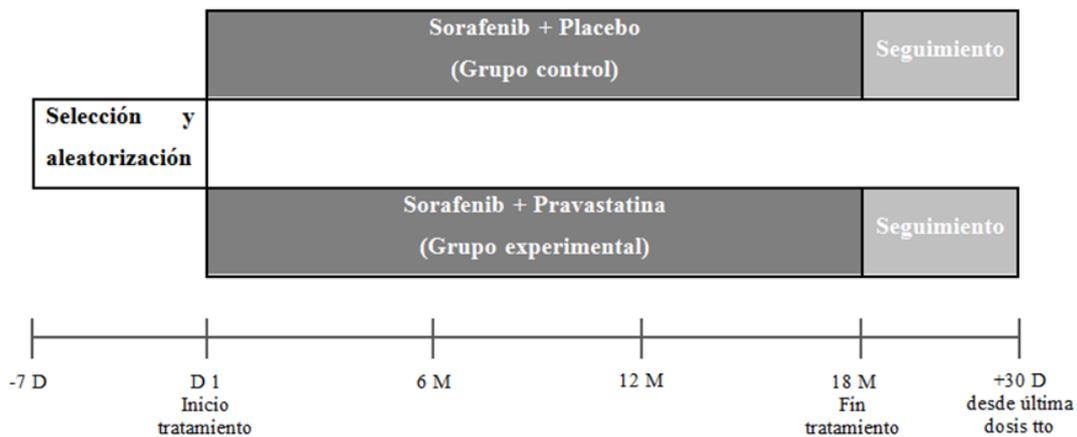


Figura 14. Diseño del ensayo clínico ESTAHEP-2010.

En este estudio de investigación con diseño de ensayo clínico, denominado ESTAHEP-2010, se han tenido en cuenta las Normas de Buena Práctica Clínica (*Note for guidance on Good Clinical Practice, CPMP/ICH/135/95*)¹¹⁶ que son las normas internacionales de calidad científica y ética dirigidas al diseño, registro y redacción de los ensayos clínicos en los que participan seres humanos. El cumplimiento de estas normas garantiza públicamente la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participan en el ensayo clínico, y asegura la integridad y credibilidad de los datos obtenidos. El diseño se estableció además teniendo en cuenta las directrices

publicadas para el diseño de ensayos clínicos que prueban terapias moleculares en CHC.^{117,118,119}

2. ÁMBITO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio multicéntrico en el que se han incluido 12 centros hospitalarios que han sido autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Producto Sanitarios (AEMPS) y por los Comités Éticos correspondientes, además de autorizar cada centro la realización del ensayo clínico en sus instalaciones gestionándose un contrato de ejecución con cada uno de los centros incluidos. Los centros participantes han sido los siguientes:

- Hospital Universitario Donostia, San Sebastián (País Vasco).
- Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo (País Vasco).
- Hospital de Basurto, Bilbao (País Vasco).
- Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza (Aragón).
- Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona (Navarra).
- Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo (Asturias).
- Hospital Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes (Madrid).
- Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda (Madrid).
- Hospital Universitario de Getafe, Getafe (Madrid).
- Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (Galicia).
- Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona (Cataluña).
- Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid (Madrid).

3. PERIODO DE ESTUDIO

El periodo del estudio fue de enero de 2011 a octubre de 2017. Dicho periodo abarca desde el diseño y desarrollo del protocolo del ensayo clínico hasta el cierre de la base de datos del ensayo clínico y obtención de resultados.

El reclutamiento de pacientes se inició en septiembre de 2011 y finalizó en febrero de 2016. El periodo de observación de los pacientes abarcó desde la visita de selección hasta la visita de seguimiento, realizada a los 30 días de la fecha de la última dosis de tratamiento, y fue de 19 meses (18 meses de tratamiento más 1 mes de seguimiento), siendo éste el periodo máximo de seguimiento del paciente.

4. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se incluyeron en el estudio pacientes que acudían a las consultas de Aparato Digestivo con diagnóstico de CHC avanzado y que eran candidatos a tratamiento sistémico. Tras explicárseles el estudio y firmar el consentimiento informado eran incluidos en el ensayo clínico (anexos 1 y 2). Los pacientes incluidos en el análisis de eficacia debían haber firmado un consentimiento informado, cumplir todos los criterios de inclusión y haber recibido al menos una dosis de tratamiento.

5. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES

Los pacientes incluidos debían tener CHC avanzado y ser candidatos a tratamiento sistémico con sorafenib. Asimismo, tenían que haber firmado la hoja de consentimiento informado y cumplir con todos los criterios de inclusión y no presentar ninguno de los criterios de exclusión.

5.1. Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de CHC avanzado confirmado mediante histología o mediante criterios no invasivos según las guías de práctica clínica. Se considera CHC avanzado a aquellos pacientes con estadio BCLC C y estadio BCLC B que no son subsidiarios de tratamiento curativo o que han progresado tras tratamientos loco-regionales o quirúrgicos.
- Mayores de 18 años de ambos sexos.
- Pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento con sorafenib.
- Presentar un ECOG ≤ 2 .

- Función hepática Child A o B7.
- Expectativa de vida superior a 12 semanas.
- Adecuada función renal: concentración de creatinina sérica menor o igual a 1,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN).
- Firmar el consentimiento informado antes de iniciar cualquier procedimiento del ensayo incluida la aleatorización.

5.2. Criterios de exclusión

- Individuos que tomen de forma rutinaria (más de 3 días a la semana) algún tipo de estatina.
- Pacientes con hipersensibilidad a las estatinas.
- Embarazadas o en fase de lactancia.
- Neuropatía periférica grado 2 o mayor.
- Pacientes que hayan sido diagnosticados en los 5 años anteriores de otro tipo de tumor, excepto cáncer de la piel que no sea melanoma o carcinoma *in situ* de cérvix o vejiga.
- Pacientes que reciban quimioterapia o radioterapia por otro tipo de tumor.
- Pacientes transplantados de hígado.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca superior al grado II de NYHA, hipertensión arterial no controlada con medicación, arritmias no controladas o infarto agudo de miocardio en los seis meses anteriores.
- Historia de perforación o hemorragia por ulcus gastroduodenal en el último mes.
- Enfermedades hemorrágicas mayores.
- Asmáticos no controlados con medicación.
- Cualquier otra contraindicación asociada al uso de estatinas.
- Incapacidad física o psíquica para participar en el ensayo.

- Tratamiento con otro fármaco experimental, o participación en otro estudio clínico en los 6 meses previos a la inclusión en el estudio.

6. CRITERIOS DE RETIRADA DE LOS PACIENTES

Todo paciente podía ser retirado del ensayo en cualquier momento a criterio del investigador o por voluntad expresa del propio paciente. El motivo para la retirada del ensayo debía ser documentado en el cuaderno de recogida de datos (CRD), y en la medida de lo posible, se debían realizar las evaluaciones correspondientes al final del estudio (visita de retirada prematura). Además, los pacientes que cumplían alguno de los criterios que se exponen a continuación, debían ser retirados del estudio:

- Suspensión permanente de la medicación del ensayo, esto incluye la suspensión de sorafenib, pravastatina/placebo o de ambas.
- Abandono de la medicación en estudio durante 60 días de forma discontinua, en pacientes a los que se les interrumpa la dosis debido a acontecimientos adversos (AA) y se retome nuevamente.
- Aparición de un efecto adverso grave relacionado con la medicación del estudio o toxicidad inaceptable.
- Gestación.
- Fracaso terapéutico (confirmado por progresión de la enfermedad o muerte)

7. VARIABLES

Las principales variables (cualitativas y cuantitativas) consideradas en el estudio aparecen reflejadas a continuación y se registraron en el CRD elaborado para recoger la información necesaria durante el desarrollo del ensayo clínico (anexo 3).

7.1. Variables en la valoración inicial

- Datos demográficos: edad y sexo.

- Historia médica: enfermedad/patología existentes en el momento de la inclusión en el estudio (fecha inicio/fecha fin).
- Medicación concomitante (posología, dosis, fecha de inicio).
- Características de la hepatopatía: etiología, tratamiento antiviral previo, cirrosis.
- Características del CHC: número y tamaño nódulos, localización, invasión vascular, metástasis extrahepáticas.
- Función hepática: Child-Pugh.
- Estado funcional ECOG.
- Examen físico (signos vitales, peso, altura, exploración).
- Electrocardiograma (ECG).
- Datos analíticos de laboratorio: hematología, bioquímica, coagulación, AFP.

7.2. Variables recogidas en el seguimiento y visita final

- Examen físico (signos vitales, peso, exploración).
- Estado funcional ECOG.
- Función hepática: Child-Pugh (cada 8 semanas).
- Medicación concomitante.
- Datos analíticos de laboratorio: hematología, bioquímica, coagulación, AFP.
- Acontecimientos adversos.
- Datos radiológicos (TAC/RMN) cada 8 semanas: número y tamaño nódulos, localización, invasión vascular, metástasis extrahepáticas.
- Adherencia al tratamiento.
- Estatus supervivencia (6, 12, 18 meses).

7.3. Variables inferidas

Las variables utilizadas para valorar la eficacia y la seguridad fueron las siguientes:

- **Supervivencia global:** tiempo desde la aleatorización hasta el fallecimiento. La supervivencia global o tiempo hasta la muerte se define como el número de días desde la fecha de la aleatorización hasta la fecha de la muerte por cualquier causa. Los pacientes que estaban vivos en el momento de la finalización de la recogida de datos o que se habían perdido para el seguimiento fueron censurados en el análisis en la fecha de su último contacto.
- **Porcentaje de pacientes que sobreviven a los 6, 12 y 18 meses:** se registró la supervivencia de cada paciente a los 6, 12 y 18 meses desde visita 1 del ensayo, obteniéndose el porcentaje de supervivientes en dichos tiempos respecto al total de pacientes aleatorizados.
- **Tiempo hasta progresión:** tiempo desde la aleatorización hasta la progresión radiológica, basada en criterios RECISTm. Los fallecimientos durante el seguimiento sin evidencia de progresión radiológica fueron censurados.
- **Tiempo hasta progresión sintomática:** tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de los síntomas medido por la escala ECOG, considerando progresión el aumento de un punto o más del EF-ECOG y/o desarrollo de enfermedad sintomática partiendo de enfermedad asintomática.
- **Seguridad:** se valoró y documentó en cada visita la aparición de efectos secundarios. La presencia de acontecimientos adversos graves (AAG) se registró además en un formulario estándar, en el que se reflejó la descripción del AAG, la severidad o grado (fallecimiento, vida del paciente en peligro, hospitalización, prolongación hospitalización, incapacidad permanente o significativa, AA clínicamente relevante), desenlace (persistencia AA, recuperación sin secuelas, recuperación con secuelas, desconocido), causalidad y medicamento sospechoso, modificación de dosis de medicación del estudio, fecha de inicio y resolución (si procedía).

8. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Los pacientes incluidos tenían CHC avanzado y eran candidatos a tratamiento sistémico. Los pacientes incluidos en el análisis de eficacia firmaron un consentimiento

informado, cumplieran todos los criterios de inclusión y debían recibir al menos una dosis de tratamiento. El período de observación para cada paciente abarcaba desde el inicio del tratamiento hasta retirada del consentimiento, muerte o última visita.

8.1. Aleatorización

Al inicio del ensayo clínico se procedió a asignar al paciente de forma aleatorizada a uno de los dos grupos de tratamiento del estudio en relación 1:1, siendo asignados al grupo control para recibir sorafenib + placebo o al grupo experimental con sorafenib + pravastatina. Se realizó una aleatorización estratificada basándose en las siguientes variables de estratificación:

- Centro
- Ausencia / presencia de factores de riesgo

La ausencia / presencia de factores de riesgo de respuesta al tratamiento vendrá definida en función de las variables “presencia de invasión vascular macroscópica” y “presencia de metástasis extrahepáticas”:

- 1- Pacientes sin factores de riesgo: sin invasión vascular macroscópica ni metástasis extrahepáticas.
- 2- Pacientes con factores de riesgo: presentan una de las variables (invasión vascular o metástasis) o las dos.

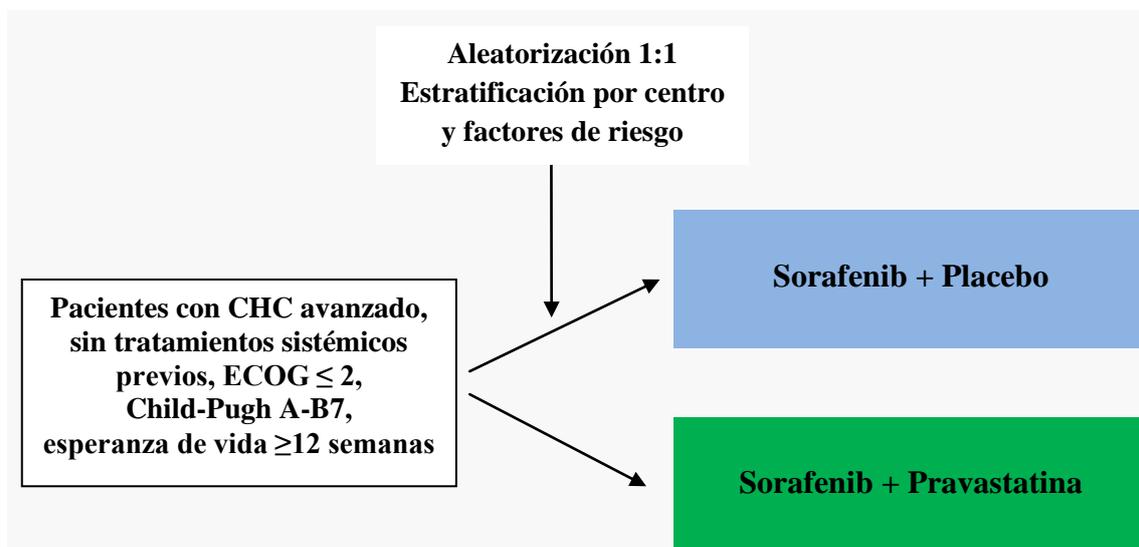


Figura 15. Esquema de aleatorización del ensayo clínico ESTAHEP-2010.

III. Material y Métodos

Para realizar dicha aleatorización, el investigador rellenó la hoja de inclusión de pacientes y la envió por correo electrónico a la dirección que aparecía en ella. En el formulario de inclusión se detallaban los siguientes datos:

- Código del centro.
- Factores de riesgo.
- Fecha de la visita de selección.
- Fecha de nacimiento del paciente.
- Nombre del investigador.
- Fecha de envío.

HOJA DE INCLUSIÓN DE PACIENTES	
<p>RELLENAR Y ENVIAR POR MAIL A LA DIRECCIÓN</p> <p>mail de contacto a la atención de xxxxxxxx xxxxxxxx</p> <p>AL INCLUIR AL PACIENTE EN EL ENSAYO</p>	
<p>Código del centro: --</p> <p>01: H. Universitario Donostia 02: H. Universitario de Cruces 03: H. de Basurto 04: H. Clínico Universitario Lozano Blesa 05: Clínica Universitaria de Navarra 06: H. Universitario Central de Asturias 07: H. Infanta Sofía 08: H. Universitario Puerta de Hierro 09: Hospital Universitario de Getafe 10: Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela 11: Hospital Universitari Vall d'Hebron 12: Hospital General Universitario Gregorio Marañón.</p>	<p>Factores de riesgo: --</p> <p>Factores de riesgo (Invasión vascular, Metástasis extrahepáticas):</p> <p>1: SIN factores de riesgo 2: CON factores de riesgo (al menos uno)</p>
<p>Fecha de la visita de selección: __/__/__</p>	<p>Fecha nacimiento paciente: __/__/__</p>
<p>CÓDIGO DEL PACIENTE: -----</p> <p>(a rellenar por el investigador)</p> <p>El código del paciente constará de 5 cifras: las 2 primeras hacen referencia al código de centro, la 3ª al código de los factores de riesgo y las 2 últimas al número de sujeto que se asignará en riguroso orden de llegada (01, 02, 03, 04, ...).</p>	
<p>Nombre del investigador:</p> <p>-----</p>	<p>Fecha de envío: __/__/__</p>

Figura 16. Hoja de inclusión y aleatorización de pacientes.

Para mantener el doble ciego del estudio, la secuencia de aleatorización se realizó por personal del laboratorio encargado de la dispensación de la medicación mediante un programa informático según una secuencia de números aleatorios. Este procedimiento garantizó la ocultación de la secuencia de aleatorización hasta el final del estudio. A cada paciente se le asignó un número de cinco cifras que se correspondía con el código de identificación en el ensayo y que se relaciona con la asignación a un grupo de tratamiento. El centro de aleatorización comunicó a los Servicios de Farmacia de los centros participantes los listados con los códigos de aleatorización asignados y el grupo de tratamiento correspondiente.

Rotura ciego: por ser un ensayo doble ciego la medicación asignada estuvo enmascarada a lo largo del ensayo para todos los participantes incluidos y para el equipo investigador. El investigador podía desenmascarar el tratamiento asignado al paciente sólo en caso de emergencia, cuando el conocimiento de la medicación recibida en el ensayo fuera esencial para el adecuado tratamiento clínico del paciente o de su bienestar. Siempre que fuera posible, el investigador debía primero discutir las opciones con el promotor del ensayo antes de abrir el ciego para el tratamiento asignado. Si esto no era posible, el investigador debía notificarlo al promotor, tan pronto como le fuese posible, pero sin revelar el tratamiento asignado desenmascarado a menos que esta información fuera importante para la seguridad del resto de pacientes incluidos en el ensayo. Los datos y la razón del desenmascaramiento debían ser registrados en el CRD.

Un paciente cuyo ciego haya sido abierto, debe continuar en el estudio si es posible, intentando que los procedimientos del ensayo sean llevados a cabo por personal que no disponga de la información del tratamiento asignado al inicio del ensayo.

8.2. Desarrollo del ensayo

A modo de resumen, el programa previsto de visitas en el ensayo es el que se describe a continuación: los pacientes acudieron a las visitas del ensayo cada 2 meses desde la visita basal con una ventana establecida para dichas visitas de ± 15 días. En todas las visitas se evaluó a los pacientes, su situación clínica, estado funcional ECOG y constantes vitales. Además se realizó una analítica con hemograma, bioquímica,

coagulación y AFP. En la visita 2 y en todas las visitas pares se realizó una prueba radiológica (TAC o RMN) para valorar la progresión de la enfermedad según criterios RECISTm. A continuación se describe de manera detallada las visitas realizadas a los pacientes del ensayo y los procedimientos realizados en cada una de las visitas:

Visita de selección

Una vez tomada la decisión por el investigador de tratar al paciente con sorafenib se realizó la visita de selección para asegurarse de que el paciente cumplía todos los criterios de inclusión y no tenía ninguno de los criterios de exclusión. El investigador informó al paciente detalladamente sobre el ensayo debiendo firmar éste una hoja de consentimiento informado (CI) en la que reconocía que entendía la dinámica, objetivo y procedimientos del ensayo y que estaba dispuesto a participar. En esta visita debían realizarse los procedimientos que se detallan y registrar los datos siguientes:

- Fecha de la visita.
- Obtención del consentimiento informado.
- Datos demográficos: fecha de nacimiento, sexo, raza y etnia.
- Historial médico: historia médica anterior relevante y enfermedades concomitantes.
- Historial CHC: fecha y estadio del diagnóstico inicial, etiología de la enfermedad hepática subyacente, cirrosis (si/no), estadio actual del CHC (estadio BCLC), método radiológico utilizado para la estadificación actual, extensión actual del CHC (metástasis extrahepáticas e invasión vascular). La evaluación del tumor se realizó con RMN o TAC realizada dentro de las 4 semanas anteriores a la visita 1.
- Tratamientos previos para el CHC incluyendo tratamientos loco-regionales.
- Medicación concomitante.
- Función hepática: puntuación actual de Child-Pugh.
- EF-ECOG.
- Examen físico: presión arterial, frecuencia cardíaca, peso y altura.
- Test de embarazo (opcional).

- Analítica: hematología, bioquímica completa, coagulación y AFP.
- ECG.
- Prueba radiológica (TAC/RMN). No necesaria si existe ya una realizada en las 4 semanas previas a la visita 1 (visita basal)
- Revisión de criterios de inclusión y exclusión.
- Aleatorización del paciente.

Visita 1 (Visita Basal)

Tras realizar la visita de selección y comprobar que el paciente cumplía los criterios y podía comenzar a recibir el tratamiento del ensayo el paciente acudía a realizar la visita 1 o visita basal:

- Medicación concomitante.
- Examen físico.
- EF-ECOG.
- Analítica: hematología, bioquímica completa, coagulación y AFP.
- Dispensación de la medicación asignada: tratamiento, dosis.

Visitas de tratamiento (cada 8 semanas)

Las siguientes visitas se realizaron durante todo el tiempo que duraba el tratamiento del ensayo, un máximo de 18 meses o hasta que finalizara el tratamiento por los motivos descritos. En cada visita de seguimiento durante el tratamiento se documentó:

- Medicación concomitante.
- Examen físico.
- EF-ECOG.
- Función hepática: puntuación de Child-Pugh (sólo en visitas cada 16 semanas: S16, S32,...).
- Analítica: hematología, bioquímica completa, coagulación y AFP.

- ECG: realizado en visitas cada 16 semanas: S16, S32,...
- Evaluación del tumor mediante TAC o RMN: se realizaba únicamente en las visitas pares o cuando así se requiriera.
- Acontecimientos adversos (fechas de inicio/fin, grado, causalidad).
- Adherencia al tratamiento (continuación, disminución de dosis o interrupción debidamente justificada).
- Dispensación de la medicación asignada: tratamiento, dosis.

Visita Fin de tratamiento / Retirada prematura

El paciente podía discontinuar totalmente la medicación del estudio si así era requerido por él mismo o a juicio médico por distintas razones que podían abarcar desde la aparición de acontecimientos adversos que fueran inasumibles para la salud del paciente, estado clínico y funcional, retirada de consentimiento, pérdida de seguimiento, muerte. En esta visita se documentaba si se trataba de una visita de Fin de tratamiento (a los 18 meses de la Visita de inicio) o de Retirada prematura, y se especificaban los siguientes datos:

- Motivo de la visita. Razón para la interrupción del ensayo en su caso.
- Medicación concomitante.
- Examen físico.
- EF-ECOG.
- Función hepática: puntuación de Child-Pugh.
- Analítica: hematología, bioquímica completa, coagulación y AFP.
- ECG.
- Evaluación del tumor mediante TAC o RMN.
- Acontecimientos adversos (fechas de inicio/fin, grado, causalidad).
- Adherencia al tratamiento (fecha última dosis)

Visita de seguimiento

Los pacientes realizaron una visita de seguimiento a los 30 días de la última dosis de medicación del estudio en la que se evaluó:

- Medicación concomitante.
- Examen físico.
- EF-ECOG.
- Analítica: hematología, bioquímica completa, coagulación y AFP.
- Acontecimientos adversos (fechas de inicio/fin, grado, causalidad).

Visita de supervivencia

Los pacientes que se retiraron prematuramente tuvieron que realizar tras su Visita de seguimiento contactos periódicos para evaluar el estatus de supervivencia. Se realizaron a los 6, 12 y 18 meses desde la Visita 1, según correspondía y en función del momento de la retirada. En ellas se evaluó:

- EF-ECOG.
- Estatus de supervivencia: incluye el estado de supervivencia del paciente, y en caso de fallecimiento, datos adicionales.

Visita no programada

Esta visita podía realizarse siempre que el médico responsable así lo considerara para hacer un seguimiento del paciente:

- Motivo de la visita.
- Medicación concomitante.
- Examen físico.
- EF-ECOG.
- Acontecimientos adversos (fechas de inicio/fin, grado, causalidad).
- Adherencia al tratamiento (fecha última dosis)

Tabla 7. Esquema de visitas y procedimientos del ensayo ESTAHEP-2010.

Visita	Visita de selección (D -7)	Visita 1 (D 1)	Visita 2 (S 8)	Visita 3 (S 16)	Visita 4 (S 24)	Visita 5 (S 32)	Visitas de tratamiento (cada 8 S)	Visita No Programada	Fin de tratamiento/ Retirada prematura	Visita de seguimiento (30 D dp)	Visita de supervivencia (6, 12, 18 M)
Obtención consentimiento informado	X										
Datos demográficos	X										
Historial médico	X										
Historial CHC	X										
Medicación concomitante	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Test de embarazo ¹	X										
Exploración física ²	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Función hepática: Child ³	X			X		X	X ³		X		
Estado funcional ECOG	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hematología	X	X	X	X	X	X	X		X	X	
Bioquímica ⁴	X	X	X	X	X	X	X		X	X	
Coagulación	X	X	X	X	X	X	X		X	X	
Alfafetoproteína	X	X	X	X	X	X	X		X	X	

III. Material y Métodos

Electrocardiograma ⁵	X			X		X	X ⁵		X		
Prueba radiológica ⁶ (TAC/RMN)	X		X		X		X ⁶		X		
Revisión de criterios Inclusión/Exclusión	X										
Aleatorización ⁷	X										
Acontecimientos adversos			X	X	X	X	X	X	X	X	
Adherencia			X	X	X	X	X	X	X		
Dispensación medicación estudio		X	X	X	X	X	X				
Estatus supervivencia ⁸											X

¹Test de embarazo: el test de embarazo se realiza en los casos donde haya posibilidad del mismo.

²Exploración física: incluye signos vitales (TA y FC), peso y altura. En la visita de selección se realiza una exploración física general (boca, pulmón, corazón, abdomen, extremidades, piel).

³Función hepática Child: se registra en las visitas cada 16 semanas: S16, S32,..., y en visita de Fin de tratamiento / Retirada prematura.

⁴Bioquímica: son necesarios los siguientes valores creatinina, glucosa, urea, iones, bilirrubina total y directa, albúmina, proteínas totales, GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina, LDH, colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos.

⁵Electrocardiograma: se realiza en las visitas cada 16 semanas: S16, S32,..., y en visita de Fin de tratamiento / Retirada prematura.

⁶Prueba radiológica: no es necesario realizar esta prueba en la Visita de selección si existe una realizada en el plazo de 4 semanas anterior a la Visita 1.

⁷Aleatorización: para llevar a cabo la aleatorización es necesario conocer previamente la presencia de invasión vascular macroscópica y metástasis extrahepáticas.

⁸Estatus supervivencia: definir el estado de supervivencia del paciente y en caso de fallecimiento, datos adicionales.

9. TRATAMIENTO DE LOS SUJETOS

Todos los fármacos utilizados en este ensayo están aprobados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Su administración y posología ha seguido la respectiva información del producto/prescripción. El sorafenib se ha obtenido por los cauces habituales del Sistema Nacional de Salud por ser un medicamento utilizado según práctica clínica habitual en este tipo de pacientes. La pravastatina/placebo ha sido administrada como medicación en investigación del ensayo y distribuido desde el laboratorio centralizado a los Servicios de Farmacia de los centros participantes.

9.1. Producto de investigación y tratamiento de referencia

Según la aleatorización, los grupos de tratamiento son el grupo control y el grupo experimental en proporción 1:1.

- **Grupo de tratamiento 1 (grupo control):** sorafenib 400 mg cada 12 horas antes del desayuno y de la cena asociado a placebo un comprimido al día, preferiblemente por la noche.
- **Grupo de tratamiento 2 (grupo experimental):** sorafenib 400 mg cada 12 horas antes del desayuno y de la cena asociado a pravastatina 40 mg un comprimido al día, preferiblemente por la noche.

En ambos grupos, la duración del tratamiento establecido fue de 18 meses.

Pravastatina

La pravastatina utilizada para este ensayo ha sido la comercializada por Laboratorios Korhispana S.A. (Reus, Tarragona) y denominada PRAVASTATINA KORHISPANA. Cada comprimido contiene 40 mg de pravastatina sódica y 365 mg de lactosa. Los comprimidos son blancos, oblongos, convexos y ranurados en ambas caras. El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

Placebo

El placebo fue producido por Laboratorium Sanitatis (Vitoria, Álava), integrado en la corporación Tecnalia, siguiendo las directrices de la AEMPS y fabricando los comprimidos de placebo exactamente iguales que la pravastatina dispensada a los pacientes del ensayo para mantener intacto el doble ciego.

Sorafenib

El sorafenib se comercializa por Bayer HealthCare (Leverkusen, Alemania) con el nombre de Nexavar. Cada comprimido de Nexavar recubierto con película contiene 200 mg de sorafenib (como tosilato). Son comprimidos rojos, redondos, biconvexos, recubiertos con película y marcados con la cruz de Bayer en una cara y “200” en la otra.

9.2. Manipulación y almacenamiento del producto en investigación

En condiciones normales de manipulación y administración, el producto de investigación no plantea riesgos importantes de seguridad para el personal del centro. Se tomaron las precauciones adecuadas para evitar el contacto directo con los ojos o la piel. El producto de investigación se depositó en una zona segura en las condiciones físicas adecuadas para los productos. En todo caso se almacenaron a temperatura ambiente. El acceso y la administración de la pravastatina y el placebo se limitaron al investigador y al personal autorizado por el centro. Ambos productos se dispensaron o administraron únicamente a los sujetos reclutados en el estudio de conformidad con el protocolo. Los productos no utilizados fueron devueltos por los pacientes al investigador y personal autorizado en cada centro. El envío de medicamentos en investigación se realizó de acuerdo a las indicaciones dadas por o en nombre del promotor en el pedido de envío. En cualquier caso el producto en investigación fue suministrado de manera centralizada a todos los centros participantes en el ensayo tomando antes del envío, todas las medidas oportunas para facilitar los procedimientos de decodificación a la persona responsable apropiada.

Una vez finalizado el ensayo, el promotor en colaboración con el fabricante e importador, recuperaron los medicamentos en investigación y documentaron esta

recuperación. Los medicamentos en investigación se devolvieron en las mismas condiciones de envío, y se identificaron claramente, tanto por el personal de Farmacia de los centros como por los monitores que verificaron dicha recogida, conservándose en una zona dedicada, adecuadamente controlada. Se conservó un inventario documentado de los medicamentos devueltos. Los medicamentos incluidos en esta investigación fueron destruidos posteriormente por el laboratorio centralizado con la autorización previa del promotor.

Las cantidades de producto entregadas, utilizadas y recuperadas, en cada centro y periodo de ensayo, se registraron, cotejaron y verificaron por el promotor o en nombre de éste. Sólo se destruyeron los medicamentos en investigación no utilizados en un determinado centro y periodo una vez que cualquier discrepancia fue investigada, se explicó convenientemente y fue aceptada. Se llevó un registro de las operaciones de destrucción, de tal manera que pudieran justificarse. El registro con la fecha de destrucción o recibo de destrucción quedó en poder del promotor. Estos documentos quedaron claramente identificados para permitir la trazabilidad hasta los números de lotes y/o los números de los pacientes implicados, así como las cantidades reales destruidas.

9.3. Posología y administración del producto en investigación

Pravastatina / Placebo

El personal del centro instruyó a los sujetos para que tomaran correctamente la medicación. Se pidió a los sujetos que tomaran por vía oral un comprimido una vez al día, preferiblemente por la noche, sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. Al principio, en la visita 1 del ensayo, los sujetos recibían dos frascos HDPE (polietileno de alta densidad) opacos y de color blanco, con tapón con sílice y cierre de seguridad (según ficha técnica), que contenían 28 comprimidos de pravastatina 40 mg/placebo por frasco. Dichos frascos iban etiquetados con la siguiente información, cumpliendo los requisitos de la Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario aprobada por la AEMPS:



TABLA 1: RESUMEN DE LA INFORMACIÓN DEL ETIQUETADO (§ 26 a 30)

a) nombre, dirección y teléfono del promotor, de la organización de investigación por contrato o del investigador (del contacto principal para informar sobre el producto, el ensayo clínico o de la forma de actuación ante un desenmascaramiento de emergencia);

b) forma farmacéutica, vía de administración, número de unidades y en caso de ensayo abiertos, nombre /identificación del producto, concentración/ potencia;

c) número de lote y/o código para identificar el contenido y la operación de acondicionamiento;

d) código de referencia del ensayo que permita identificar al ensayo, el centro, investigador, y promotor si no figuran en otro lugar;

e) número de identificación del sujeto del ensayo/número de tratamiento y si es relevante, número de visita;

f) nombre del investigador (si no se incluye en el apartado a o d);

g) instrucciones de uso (puede hacerse referencia al prospecto u otro documento informativo dirigido al sujeto del ensayo o a la persona que administre el producto);

h) "exclusivamente para ensayos clínicos" o una frase similar;

i) condiciones de conservación;

j) periodo de validez (fecha de uso, fecha de caducidad o fecha de re-análisis, según corresponda) en formato mes/año y de forma que se eviten ambigüedades;

k) "manténgase fuera del alcance de los niños", excepto cuando el sujeto no se lleve el producto a su casa.

CASO GENERAL
Tanto para el acondicionamiento primario como secundario (§ 26).

Información de la letra a⁴, a la letra k

Nombre del producto: Pravastatina Placebo o Pravastatina 40mg
 Lote: 130001 Caducidad: 02/2015
 Código del Ensayo: ESTAHEP-2010
 N° EudraCT: 2010-024421-21
 Promotor: Dr. Juan Arenas Ruiz-Tapiador
 Hospital Donostia, Servicio Digestivo, Paseo Doctor Beguiristáin, 107
 20014, San Sebastián, España Tel. 943 007000
 N° Bote: **10577** Código de Sujeto _____
 Frasco 28 comprimidos. Vía oral. Tomar 1 comprimido al día
 Mantener fuera del alcance de los niños
 Condiciones de conservación: No conservar a temperatura superior a 25 °C
 MUESTRA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

⁴La dirección y teléfono del contacto principal para informar sobre el producto, el ensayo clínico o de cómo actuar ante una emergencia en caso de desenmascaramiento, puede no aparecer en la etiqueta cuando esta información ya ha sido proporcionada en el prospecto al sujeto del ensayo o en otro documento que contenga estos detalles siempre que el sujeto haya sido convenientemente informado de la necesidad de llevarlo siempre consigo durante el tiempo que dure su participación en el ensayo clínico (§ 27).

Figura 17. Etiquetado de la medicación en investigación.

Sorafenib

El sorafenib (Nexavar, Bayer HealthCare; Leverkusen, Alemania), por ser un tratamiento que han de recibir los pacientes según práctica clínica habitual y según su patología, se dispensó con receta de la manera habitual. La dosis recomendada de sorafenib es de 400 mg dos veces al día. Se recomendó administrarlo con un vaso de agua en ayunas o con una comida moderada o baja en grasas. Si se iba a tomar con una comida rica en grasas tenían que hacerlo 1 hora antes o 2 horas después. No debió

conservarse a temperatura superior a 25° C. Cada envase contenía 112 comprimidos en 4 blíster transparentes de 28 comprimidos.

9.4. Modificaciones de la dosis del producto de investigación

Pravastatina / Placebo

El tratamiento debía continuarse mientras se observara un beneficio clínico o hasta que se produjera una toxicidad inaceptable. La aparición de reacciones adversas podía hacer necesaria la interrupción transitoria o la reducción de la dosis. Estas medidas se tomaron en función de la ficha técnica y a criterio del investigador.

Modificaciones de la dosis en caso de intolerancia a la pravastatina/placebo

Trastornos musculares: al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), pravastatina se ha asociado a la aparición de mialgia, miopatía y, muy raramente rabdomiolisis (1 caso entre 100.000 pacientes/año). La posibilidad de miopatía debe valorarse en cualquier paciente que se encuentre en tratamiento con estatinas y que presente síntomas musculares inexplicados como dolor o sensibilidad, debilidad muscular o calambres musculares.⁹¹ Se recomienda la determinación de creatina quinasa (CK) antes de comenzar el tratamiento en pacientes que presenten factores de predisposición:

- Insuficiencia renal.
- Hipotiroidismo.
- Historia previa de toxicidad muscular por una estatina o un fibrato.
- Historia personal o familiar de enfermedades musculares hereditarias.
- Abuso de alcohol.

En función de los niveles de CK, y a criterio clínico del investigador, se debía interrumpir el tratamiento con estatinas que podía ser reintroducido posteriormente si los niveles se reducían por debajo de 5 veces el LSN.

Sorafenib

El tratamiento debía continuarse mientras se observara un beneficio clínico o hasta que se produjera una toxicidad inaceptable. La aparición de reacciones adversas podía hacer necesaria la interrupción transitoria o la reducción de la dosis. Estas medidas se tomaron en función de la ficha técnica y a criterio del investigador y estaban previstas y descritas extensamente en el protocolo del ensayo.

Modificaciones de la dosis en caso de intolerancia a sorafenib

- **Toxicidad dermatológica:** las reacciones farmacológicas adversas más frecuentes de sorafenib son reacción cutánea en manos y pies (eritrodisestesia palmoplantar) y erupción, ambos normalmente de grado 1 y 2 de *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) y, en general, aparecen durante las primeras seis semanas de tratamiento con sorafenib. El tratamiento de la toxicidad dermatológica puede incluir tratamiento tópico para el alivio sintomático, la interrupción temporal del tratamiento y/o la modificación de la dosis de sorafenib o, en casos graves o persistentes, la interrupción permanente.
- **Hipertensión:** la presión arterial debe controlarse regularmente y tratarse, en caso necesario, según la práctica médica acostumbrada. En caso de hipertensión grave o persistente, o de crisis hipertensiva a pesar de un tratamiento antihipertensivo adecuado, debe considerarse la interrupción permanente de sorafenib.
- **Hemorragia:** el riesgo de hemorragia puede aumentar después de la administración de sorafenib. La incidencia de eventos hemorrágicos graves es poco frecuente. Si un evento hemorrágico precisa de intervención médica, se recomienda considerar la interrupción permanente de sorafenib.

Las dosis de sorafenib podían ser disminuidas o interrumpidas temporal o permanentemente en caso de toxicidad clínicamente relevante relacionada con el tratamiento. Si el paciente presentaba toxicidad severa y había dudas en la recomendación, el ajuste de dosis se hizo a criterio clínico del investigador y siguiendo las recomendaciones de la ficha técnica de Nexavar, que sirve de guía del ajuste de

dosis de sorafenib en caso de toxicidad dermatológica y no dermatológica, y que hacen referencia a los siguientes niveles de dosis definidos:

- Nivel dosis 1: 400 mg (2x200mg) administrados oralmente dos veces al día.
- Nivel dosis 2: 400 mg (2x200mg) administrados oralmente una vez al día.
- Nivel dosis 3: 400 mg (2x200mg) administrados oralmente cada 2 días.

9.5. Tratamiento concomitante

Se anotó en el CRD como medicación previa, toda la medicación que había tomado o estuviera tomando el paciente en los 7 días previos al inicio de tratamiento (Visita 1). Toda la medicación concomitante administrada durante el estudio se anotó en el CRD junto con la indicación, información sobre la dosis, modo de administración, fecha de inicio y fecha de finalización. Se dio por válida la anotación con el nombre comercial del fármaco, a excepción de medicamentos o preparados farmacéuticos en los que esta información no estaba disponible o eran de elaboración en farmacias, en los cuales se anotaron los principios activos. Todo cambio en la posología de cualquier medicación concomitante (cambio en la dosis o en la frecuencia) se anotó en el CRD, indicando el nombre del medicamento, la dosis, su frecuencia de administración, las fechas de comienzo y terminación, y la indicación.

Medicación que había de emplearse con cautela

- **Eritromicina y claritromicina:** en uno de los dos estudios de interacción pravastatina y eritromicina, se observó un incremento estadísticamente significativo del AUC (70%) y la C_{máx} (121%) de pravastatina. En un estudio similar con claritromicina, se observó un incremento estadísticamente significativo del AUC (110%) y la C_{máx} (127%). Aunque no fueron modificaciones relevantes, se debe tener precaución especial cuando se administra pravastatina con eritromicina o claritromicina.
- **Ácido Nicotínico:** la coadministración de estatinas y ácido nicotínico también debe administrarse con precaución.

- **Warfarina:** en algunos pacientes se han comunicado eventos hemorrágicos poco frecuentes o aumentos del índice internacional normalizado (INR) durante el tratamiento simultáneo con sorafenib. Si el paciente tomaba warfarina concomitantemente, se controlaban regularmente los cambios en el tiempo de protrombina, INR y los episodios hemorrágicos clínicos.

Medicación que había de evitarse

- **Fibratos:** el uso de fibratos solos se asocia ocasionalmente a la aparición de miopatía. Se ha notificado un aumento del riesgo de reacciones adversas musculares, incluyendo rabdomiolisis, cuando los fibratos se administran conjuntamente con otras estatinas. Ya que estas reacciones adversas no se pueden descartar con pravastatina debe evitarse, generalmente, el uso combinado de pravastatina y fibratos (v.g., gemfibrozilo, fenofibrato). Si esta combinación fuera necesaria, hay que realizar un cuidadoso control clínico y de los niveles de CK en los pacientes que se encuentren en tratamiento con esta combinación.
- **Colestiramina/Colestipol:** la administración concomitante originó un descenso del 40%-50% de la biodisponibilidad de pravastatina. Cuando pravastatina se administró 1 hora antes o 4 horas después de colestiramina, o 1 hora antes que colestipol y una comida estándar, no se observó una disminución clínicamente significativa en la biodisponibilidad o en el efecto terapéutico.
- **Inductores de CYP3A4:** la administración concomitante continua de sorafenib y rifampicina redujo el AUC de sorafenib en un 37% en promedio. Los demás inductores de la actividad CYP3A4 (v.g., *Hypericum perforatum*, también conocido como hierba de San Juan, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y dexametasona) pueden aumentar asimismo el metabolismo de sorafenib y reducir, en consecuencia, sus concentraciones.
- **Neomicina:** interfiere en el ciclo enterohepático de sorafenib, de forma que disminuye la biodisponibilidad de sorafenib. No se han estudiado los efectos con otros antibióticos, pero es probable que dependa de la capacidad de interferir con microorganismos con actividad glucuronidasa.

Medicación prohibida

Los tratamientos antineoplásicos e inmuno-moduladores, incluyendo dosis altas de esteroides no se permitían en el estudio. Sí se permitían esteroides en dosis de restitución fisiológica o administrados durante ciclos cortos. Se recomendaba consultar los prospectos de los productos y las fichas técnicas vigentes si se deseaba más información que ayudara a seleccionar la medicación que pudiera necesitarse en el transcurso del estudio.

9.6. Cumplimiento terapéutico

Los productos de investigación se administraron bajo la supervisión del personal de cada centro en la visita basal y durante la fase de tratamiento del ensayo. La dosis y fecha de administración se registraron en el CRD en cada visita. Se procuró que el paciente cumpliera el régimen posológico definido en el protocolo. Se indicaba a los pacientes que llevaran todos los envases, utilizados o no, de sorafenib y pravastatina/placebo a cada una de las visitas del estudio. El cumplimiento de los sujetos se medía haciendo el recuento de la medicación devuelta, utilizada o no, junto con las declaraciones pormenorizadas de cada paciente. En cada visita, se registraban en el CRD los suministros dispensados, tomados y devueltos. Si el investigador creía que había irregularidades importantes en el cumplimiento, se comentaban con el monitor y se tomaban las medidas correspondientes; en caso de incumplimiento se podía apartar al sujeto del estudio.

10. SEGURIDAD Y TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO

Las variables relacionadas con la seguridad son evaluaciones generales de tolerabilidad y toxicidad informadas por el paciente o por el médico e informes de acontecimientos adversos que incluyen relación, gravedad, grado de acuerdo con los CTCAE, acción tomada y evolución. También se documentó el EF-ECOG, las evaluaciones de laboratorio, exploración física y ECG. Dichas pruebas se obtenían en sus visitas correspondientes y se evaluaban de manera local registrándose los resultados en la

página correspondiente del CRD y utilizándose el mismo método de evaluación durante todo el ensayo.

10.1. Evaluación, registro y análisis de los parámetros de seguridad

En todas las visitas, los métodos usados para detectar los AA y AAG fueron: información ofrecida espontáneamente por el paciente o el cuidador, observación por el equipo de investigación, e interrogatorio verbal del paciente en cada visita con preguntas abiertas y que no sugirieran la respuesta: v.g., ¿cómo se encuentra? ¿ha tenido algún (otro) problema médico desde su última visita?. Todos los AA que aparecieron durante el ensayo clínico fueron evaluados y documentados, registrando en el CRD fecha de inicio, descripción, gravedad, intensidad, tratamiento, relación de causalidad con el tratamiento del estudio y desenlace. Se realizaba un seguimiento de los efectos adversos en cada visita anotando la fecha de finalización en el CRD.

Un **Acontecimiento Adverso** es cualquier acontecimiento clínico desfavorable, no deseado y no planeado en la forma de signos, síntomas, enfermedad u observaciones de laboratorio o psicológicas que se presentan en un sujeto que participa en este estudio independientemente de la relación causal. Las hospitalizaciones que fueron planeadas antes de que el paciente ingresara en el ensayo (i.e., cirugía electiva o programada concertada antes de su inclusión) no se consideraban como AA.

Un **Acontecimiento Adverso Grave** se define como cualquier acontecimiento adverso que da como resultado alguno de los siguientes acontecimientos:

- Muerte.
- Amenaza para la vida: un AA en el cual el sujeto estuvo en riesgo de muerte en el momento del acontecimiento. No se refiere a un AA que hipotéticamente podría haber causado la muerte si hubiera sido más grave.
- Hospitalización o prolongación de hospitalizaciones existentes: cualquier AA que conduce a una hospitalización o prolonga una hospitalización será considerado automáticamente como grave, a menos que se presente alguna de las siguientes excepciones: i) el ingreso resulta en un período de hospitalización de menos de 12 horas, ii) el ingreso había sido planeado previamente (i.e.,

cirugía electiva o programada acordada antes del inicio del estudio), o iii) el ingreso no está asociado con un AA (v.g., hospitalización social con propósito de proporcionar un descanso al cuidador).

- Discapacidad/incapacidad persistente o significativa: una interrupción sustancial de la capacidad de una persona para realizar las funciones normales de la vida.
- Anomalía congénita/defecto al nacimiento.
- Acontecimiento médico relevante: puede ser considerado un AAG cuando, basándose en un juicio médico adecuado, se considera que puede poner en riesgo al paciente y puede requerir intervención médica o quirúrgica para prevenir alguno de los resultados relacionados en la definición de AAG.

La evolución de todos los AAG recibió seguimiento y fue documentada. Todos los centros participantes debían seguir la legislación vigente en materia de notificación de los AAG al promotor y éste era el encargado de realizar la notificación a las autoridades competentes.

Anomalías en los análisis de laboratorio

Se recomendó no registrar como AA las anomalías en los valores de laboratorio y en las constantes vitales a menos que:

- La anomalía de los valores de laboratorio o constantes vitales cumpliera alguno de los criterios de AAG.
- El paciente abandonara o fuera retirado del ensayo debido a la anomalía de los valores de laboratorio o constantes vitales.
- Condujera a un cambio en la medicación del estudio (v.g., modificación de la dosis, interrupción o suspensión permanente).
- El investigador considerara que la anomalía de los valores de laboratorio o constantes vitales era significativa por sí misma y, por tanto, considerara necesario registrarla como acontecimiento adverso. No obstante, el investigador debía tener en cuenta que los valores de laboratorio o de las constantes vitales que estuvieran fuera del intervalo normal de referencia se registraban en otras partes.

Cánceres nuevos

El desarrollo de un nuevo cáncer debía considerarse un AA. Son nuevos cánceres aquellos que no son la razón fundamental para la administración del tratamiento en ensayo y se han identificado después de la inclusión del paciente en este ensayo. No comprenden las metástasis del cáncer original. No debían notificarse los síntomas de metástasis ni la propia metástasis como AA/AAG si se consideraban progresión de la enfermedad.

Muertes

Todas las muertes producidas durante el ensayo o dentro del periodo de seguimiento definido en el protocolo después de la administración del último comprimido del tratamiento del ensayo se notificaron del siguiente modo:

- La muerte que obedecía inequívocamente a la progresión de la enfermedad debía comunicarse al monitor del ensayo en la siguiente visita de monitorización y documentarse en el CRD, pero no comunicarse como un AAG.
- Cuando la muerte no obedecía a la recurrencia de la enfermedad objeto del ensayo, el AA que provocó la muerte debía notificarse como AAG a los monitores del ensayo (o al promotor) en un plazo de 24 horas.

Los AA fueron revisados en la población para realizar análisis de seguridad usando los **criterios de terminología común para AA** (CTCAE, versión 3.0) del *National Cancer Institute* del *U.S. Department of Health & Human Services* (http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf).

Las frecuencias de cada AA, así como los AA relacionados con el medicamento y los AAG fueron presentados por grupo de tratamiento y grado de acuerdo a los CTCAE NCI v3.0. La lista completa de los CTCAE y mayor información al respecto estaba disponible para los investigadores en la página de internet: <http://ctep.cancer.gov/reporting>.

Además, el investigador valoró la relación de **causalidad de los AA** según la clasificación que se detalla a continuación:

- Probable: si existe una relación temporal sin otros posibles factores causales, y mejora tras la retirada o disminución de la dosis del fármaco y/o existe recurrencia del acontecimiento adverso tras la reexposición al fármaco, o una prueba de laboratorio específica confirma la relación.
- Posible: si existe una relación temporal pero puede coexistir con otros posibles factores causales. No tiene por qué observarse mejoría tras la retirada o disminución de dosis del fármaco.
- Improbable: no existe relación temporal o ésta es dudosa y/o existe la certeza o probabilidad de otros factores causales.
- No: no existe relación alguna.

10.2. Registro y comunicación de acontecimientos adversos

El investigador es el responsable de comunicar al monitor del ensayo o al promotor en su caso, por correo electrónico, teléfono o fax, todos los acontecimientos adversos graves ocurridos durante el ensayo, en las 48 h siguientes a tener conocimiento de los mismos o en el siguiente día laborable, y cumplimentar el informe de notificación correspondiente. En el caso de AAG con resultado de muerte o amenazante para la vida, el investigador debe notificarlo inmediatamente al monitor (Promotor). La información mínima inicial para la notificación de un AA debe incluir lo siguiente:

- Descripción del AA.
- Fecha de comienzo del mismo.
- Sexo y edad (o fecha de nacimiento) del paciente.
- Nombre y dirección del médico que realiza la notificación.
- Si considera que existe o no relación de causalidad con los fármacos en estudio.

10.3. Duración del seguimiento de seguridad de los sujetos

Los AA y los AAG se registraron desde que el paciente firmaba el consentimiento informado, durante el periodo de tratamiento y hasta 30 días después de la última dosis

de tratamiento que coincidía con la visita de seguimiento. Durante el ensayo, se siguieron todos los AA/AAG hasta su resolución o hasta que se estabilizó el estado, salvo que el investigador considerara que era improbable que el episodio remitiera debido a la enfermedad subyacente, o bien hasta la pérdida de contacto con el paciente. Se intentó hacer seguimiento a todos los pacientes hasta que estuvieron oficialmente fuera del estudio. Se hizo el seguimiento de pacientes hasta transcurridos 30 días después de la última dosis de tratamiento para recoger todos los AA potencialmente relacionados con el tratamiento y se realizó el seguimiento hasta la resolución en el caso de AAG.

11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Tras completarse el seguimiento de todos los pacientes, cerrar los centros participantes y depurar la base de datos, se realizó el análisis final.

La población válida para el análisis de seguridad y para el de eficacia del fármaco en estudio es la población por intención de tratar (ITT) que está compuesta por todos los pacientes aleatorizados y que al menos hayan recibido una dosis de medicación. Todos los datos de los pacientes perdidos a lo largo del estudio fueron incluidos en el análisis hasta el momento de la retirada. El objetivo del análisis por ITT es evaluar el efecto del nuevo tratamiento en un entorno real.

Para la obtención de datos complementarios sobre el efecto del tratamiento se realizó el análisis por protocolo (PP), i.e., el análisis de los datos relacionados únicamente con los participantes que han completado el plan de tratamiento y que han seguido los procedimientos del protocolo del ensayo.

11.1. Método estadístico

- Análisis descriptivo: se desarrolló mediante la recogida y análisis de variables categóricas sobre las que se realizó un análisis de frecuencias y variables continuas para las que se desarrollaron estudios de tendencia central y dispersión (media, mediana, desviación estándar, cuartiles, etc.). Además, se analizaron correlaciones para ver dependencias entre variables. En el caso de que ambas variables a

correlacionar fueran categóricas se utilizó el test de Chi^2 de *Pearson*, y mediante *boxplot* en caso de que una variable fuera categórica y otra cuantitativa.

- Análisis de la eficacia: se evaluó la supervivencia mediante el análisis de Kaplan-Meier. La comparación formal de la supervivencia global, tiempo hasta progresión y tiempo hasta progresión sintomática entre ambos grupos de estudio se analizó con la prueba del log-rank (modelo no ajustado con el grupo de asignación como único factor) y el modelo de regresión de Cox (modelo que incluye como factores el centro y la presencia de factores de riesgo; este modelo se ajusta por otras covariables que han demostrado influir en la supervivencia y en los tiempos de respuesta, e identifica las variables que influyen en la variable principal).

Para analizar la existencia de diferencias estadísticamente significativas en variables continuas para dos categorías se utilizó la prueba U de Mann-Whitney, así como el método de Kruskal Wallis para más de dos categorías.

- Análisis de la seguridad: los datos de seguridad y tolerabilidad para este ensayo se resumieron en función del tratamiento recibido.

La seguridad y la tolerabilidad se evaluaron basándose en los datos de laboratorio y en la frecuencia e intensidad de AA. Los AA y los datos de laboratorio se presentaron individualmente por paciente y se resumieron en función del tratamiento recibido. Los datos de AA se resumieron por órganos y aparatos y por término preferente del CTCAE. Incluimos un resumen de los pacientes que experimentan AAG.

La significación estadística tiene un valor de $p < 0.05$. Para el análisis se utilizó el programa estadístico SPSS v.23 (IBM Analytics, Nueva York, Estados Unidos). Este estudio se ha hecho además con el apoyo y el asesoramiento de Pharmamodelling S.L. (Noáin, Navarra) (<http://www.pharmamodelling.com/>) lo que ha resuelto la complejidad del análisis y aumentado el control de la calidad de los datos obtenidos.

12. ASPECTOS ÉTICOS Y REGULATORIOS

Todos los ensayos clínicos con medicamentos que se realizan en España deben llevarse a cabo de acuerdo con las Normas de Buena Práctica Clínica (BPC), publicadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo, siempre que no se opongan a lo dispuesto en el Real Decreto por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Este ensayo clínico se ha desarrollado bajo la regulación de dos Reales Decretos: RD223/2004¹²⁰ y RD1090/2015¹²¹, este último vigente desde el 13 de enero de 2016. De acuerdo con el documento titulado Normas de Buena Práctica Clínica¹¹⁶ (*Note for guidance on Good Clinical Practice*, CPMP/ICH/135/95) la BPC se define como una norma internacional de calidad científica y ética dirigida al diseño, registro y redacción de informes de los ensayos clínicos en los que participan seres humanos. El cumplimiento de estas normas garantiza públicamente la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participan en el estudio, y asegura la integridad y credibilidad de los datos obtenidos en un ensayo clínico.

El ensayo se ha llevado a cabo siguiendo rigurosamente las recomendaciones internacionales para investigación y ensayos clínicos en humanos recogidas en la Declaración de Helsinki, normas BPC y siguiendo las recomendaciones de la AEMPS en materia de ensayos clínicos así como el real decreto de ensayos clínicos vigente.

Como requiere además la legislación, se ha suscrito una **póliza de seguro**, número de póliza 51.349.025 de la compañía Zurich Insurance PLC (Zurich, Suiza), para cubrir las posibles reclamaciones que sean consecuencia del ensayo clínico, excepto aquellas que surjan por mala práctica o negligencia. Este seguro cubre los costes de tratamiento de los sujetos del ensayo de acuerdo con la legislación vigente en caso de producirse daños relacionados con el ensayo y las indemnizaciones que correspondieran en su caso.

Como etapa final, antes de la inclusión de pacientes en el ensayo clínico, ha sido necesario contar con la **evaluación y aprobación del estudio** por parte de:

- a) **12 Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC)** implicados, actuales CEIm. Se solicitó el 1 de febrero de 2011, al CEIC de Euskadi como CEIC de

referencia, la evaluación y autorización del ensayo multicéntrico, así como la aprobación de su realización en cada uno de los centros participantes, y se obtuvo la aprobación de los primeros centros el 26 de abril de 2011 (anexo 4).

- b) **La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**. Se realizó la solicitud de autorización del ensayo clínico el 15 de febrero de 2011 y tras su evaluación se obtuvo la resolución de autorización con fecha 13 de mayo de 2011 (anexo 5).
- c) **12 Centros sanitarios participantes** en el ensayo clínico. Tras la aprobación de las autoridades reguladoras se procedió a gestionar con cada centro la aprobación de la realización en el centro y la aclaración de aspectos locales. Se obtuvo para cada hospital participante el documento de conformidad de la dirección (anexo 6). Conjuntamente, los aspectos de la ejecución del estudio, así como todos los relativos al ensayo clínico, se plasmaron en los contratos firmados en cada centro contando como partes firmantes con el promotor del ensayo, el investigador principal del centro, la Gerencia del hospital y la Dirección de la Fundación o Instituto gestor de la investigación correspondiente. Siendo el primer contrato firmado el 6 de mayo del 2011 en el Hospital Donostia y el último el 17 de noviembre de 2014 en el Hospital Vall d'Hebrón.

Además, el ensayo clínico fue registrado en el **registro de ensayos clínicos** de la Unión Europea <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> con número de EudraCT: 2010-024421-21, y en la base de datos de ensayos clínicos de *U.S. National Library of Medicine* <https://clinicaltrials.gov/> con el número NCT01418729.

El **protocolo final** del ensayo, incluida la versión final del **consentimiento informado**, fue aprobado por CEIC y AEMPS. Se proporcionó a cada paciente un formulario de información y consentimiento informado (CI) del paciente, ningún paciente fue incluido en el estudio si no había consentido expresamente una vez informado de todo lo establecido en la hoja de información al paciente (HIP). Los modelos de HIP y de CI se incluyen en los anexos 1 y 2. Cada paciente conserva una copia de ambos documentos.

III. Material y Métodos

Como promotores del ensayo clínico y según recoge la normativa,^{116,120,121,122} elaboramos el **archivo del promotor** (anexo 7) que contiene toda la información requerida y específica del ensayo clínico realizado ESTAHEP-2010.

Además, todo el ensayo clínico y el 100% de los datos de los pacientes fueron monitorizados por una empresa externa seleccionada tras la convocatoria de un **procedimiento público de contratación**, donde incluimos unas bases técnicas muy específicas emitidas por el Hospital Universitario Donostia para asegurar la independencia, objetividad, calidad y seguridad de los datos recogidos (Expediente nº: G/211/14/1/0766/O301/0000/052013).

IV. RESULTADOS

Se muestran a continuación los resultados en función de los objetivos planteados y en base al diseño experimental. Se describen en cada apartado los resultados en la población total seguidos por los resultados diferenciados por grupo de tratamiento (i.e., control y experimental).

1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

1.1. Pacientes incluidos en el ensayo

En el período comprendido entre octubre de 2011 (fecha de inicio del reclutamiento / apertura del primer centro) y febrero de 2016 (fecha de cierre del reclutamiento) fueron seleccionados en el estudio 35 pacientes provenientes de cinco de los doce centros participantes. De los 35 sujetos elegibles, 3 fueron fallos de selección y 32 cumplían los criterios de inclusión establecidos, por lo que fueron incluidos y aleatorizados en proporción 1:1 para recibir sorafenib + placebo (17 pacientes) o sorafenib + pravastatina (15 pacientes). De ellos, 1 no llegó a recibir ninguna dosis tras ser reevaluado su caso en el comité de tumores y ser indicada radiofrecuencia y no sorafenib. Por tanto, un total de 31 fueron incluidos en el análisis por intención de tratar. Un diagrama de la población del estudio se muestra en la Figura 18.

La población total (31 pacientes) cumplió el esquema de visitas del ensayo y no se perdió el seguimiento de ningún paciente. Un total de 10 (32,3%) pacientes llegaron a completar los 18 meses del estudio, 6 de ellos completando el tratamiento, y 21 (67,7%) pacientes fallecieron a lo largo del ensayo antes de completarlo por evolución de su patología de base.

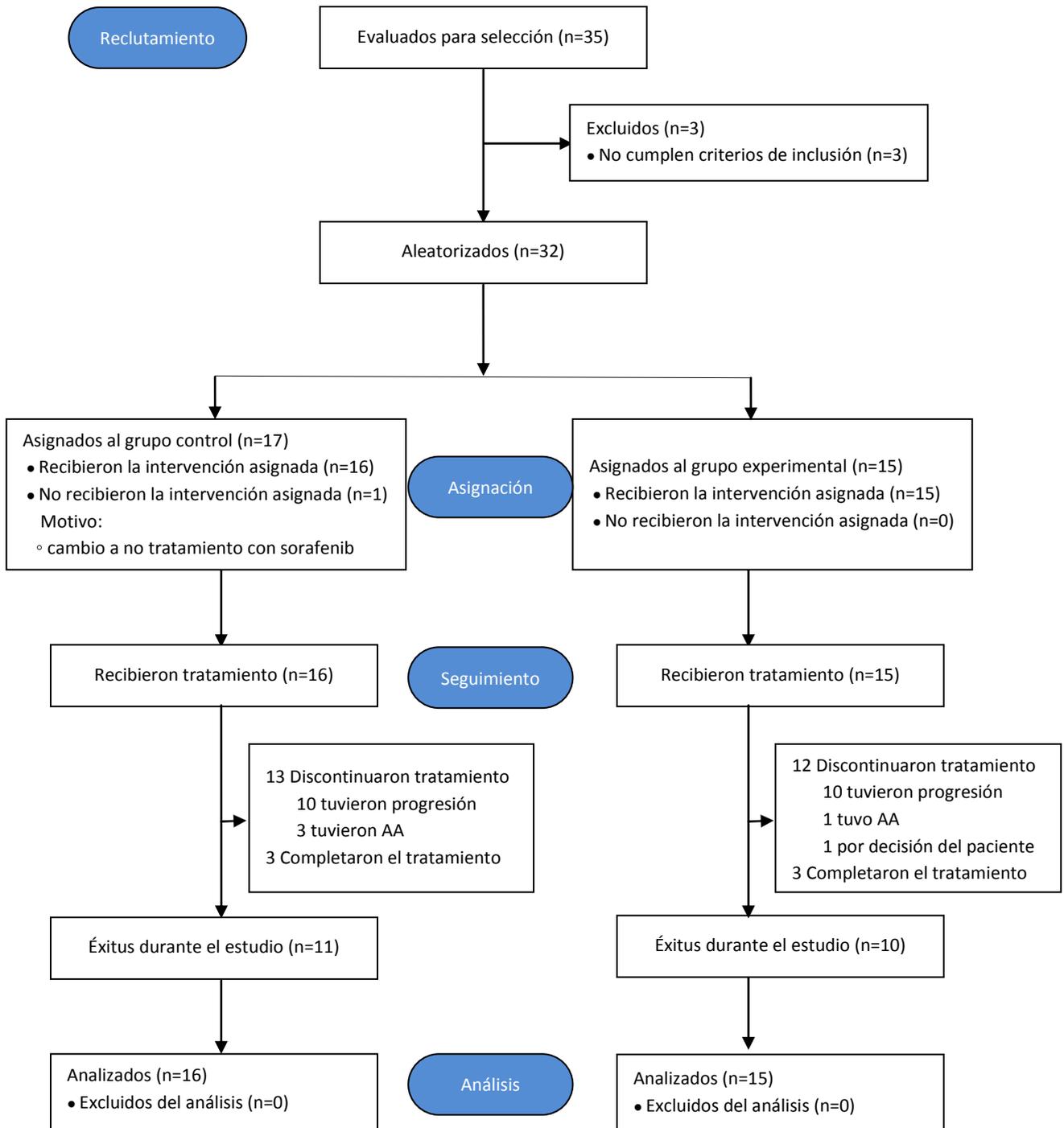


Figura 18. Diagrama de flujo de la población del estudio ESTAHEP-2010.

1.2. Características demográficas, clínicas y analíticas basales

Los datos demográficos, clínicos y analíticos basales de la población, definidos por grupo de tratamiento y en el total de la población del ensayo, se recogen en la Tabla 8. Se muestra también para cada variable el valor “p” obtenido mediante el test χ^2 para las variables categóricas y el test *U-Mann Whitney* para las variables continuas. Todos los valores “p” son mayores de 0,05 por lo que no existen diferencias estadísticamente significativas para las covariables entre ambos grupos de tratamiento, lo cual demuestra que las muestras son homogéneas y las características basales similares en ambos.

Como se puede observar en la Tabla 8, del total de 31 pacientes incluidos en el estudio, 29 fueron hombres (93,5%) y 2 mujeres (6,5%). La edad media fue de 61,42 años y la desviación estándar (DE) de 11,48 años en el total de la muestra. Al estudiar los parámetros analíticos, se observó que los valores medios de albúmina sérica, bilirrubina total y actividad protrombina se encuentran entre los valores característicos de pacientes con CHC. La mayoría de los pacientes en estudio presentaron una buena función hepática al inicio del ensayo, 28 de ellos con estadio Child-Pugh A (90,3% de la población del estudio). El 77,42% de los pacientes presentó un ECOG-PS de grado 0 al inicio del estudio. El 34,5% presentó niveles séricos de AFP dentro del rango de la normalidad (0-7 UI/mL) y un 41,4% superó las cifras de 100 UI/mL. Debido a que la AFP es un factor de mal pronóstico y rápida evolución del CHC, establecimos como punto de corte >100 UI/mL en la presentación de los resultados.

Se caracterizó la población en base a la presencia/ausencia de trombosis de la vena porta. Del total de 31 pacientes, 11 (35,5%) de ellos presentaban trombosis venosa portal, correspondiendo 6 al grupo control y 5 al grupo experimental. En relación a los factores de riesgo de respuesta al tratamiento definidos al inicio del estudio, 13 pacientes (41,9%) presentaron invasión vascular, 8 incluidos en el grupo control y 5 en el grupo experimental, y 12 pacientes (38,7%) metástasis extrahepáticas, distribuidos 6 en cada grupo de tratamiento.

Tabla 8. Análisis descriptivo de la población del estudio (variables continuas: valor medio \pm DE; variables categóricas: frecuencia absoluta y porcentaje)

Variable	G. control (n=16)	G. experimental (n=15)	Total (n=31)	valor "p"
Edad* (años)	59,94 \pm 12,57	63,00 \pm 10,39	61,42 \pm 11,48	0,654
Sexo (H/M)	14 (87,5%) / 2 (12,5%)	15 (100%) / 0 (0%)	29 (93,5%) / 2 (6,5%)	0,157
Albúmina*(g/L)	37,32 \pm 8,38	40,33 \pm 4,59	38,83 \pm 6,82	0,202
Actividad protrombina* (INR)	1,24 \pm 0,39	1,07 \pm 0,10	1,16 \pm 0,30	0,187
Plaquetas* (10e3/mcL)	180,62 \pm 81,38	127,53 \pm 64,90	154,93 \pm 77,49	0,06
Bilirrubina total*	1,07 \pm 0,59	1,24 \pm 0,70	1,16 \pm 0,64	0,595
$\leq 1,2$ mg/dL	11 (68,75%)	8 (53,33%)	19 (61,29%)	
$> 1,2$ mg/dL	4 (25%)	7 (46,66%)	11 (35,48%)	
sin dato	1 (6,25%)	0	1 (3,22%)	
AFP sérica*	2.710,18 \pm 4.093,59	1.315,08 \pm 3.584,00	2.012,63 \pm 3.841,57	0,329
≤ 100 UI/mL	6 (37,5%)	10 (66,66%)	16 (51,61%)	
>100 UI/mL	8 (50%)	4 (26,66%)	12 (38,71%)	
sin dato	2 (12,5%)	1 (6,66%)	3 (9,68%)	
Clasif. Child-Pugh: - Estadio A	13 (81,25%)	15 (100%)	28 (90,32%)	0,078
- Estadio B	3 (18,75%)	0	3 (9,68%)	
ECOG-PS: - Grado 0	12 (75%)	12 (80%)	24 (77,42%)	0,739
- Grado 1	4 (25%)	3 (20%)	7 (22,58%)	
Trombosis portal (SI/NO)	6 (37,5%) / 10 (62,5%)	5 (33,33%) / 10 (66,66%)	11 (35,48%) / 20 (64,52%)	0,809
Invasión vascular (SI/NO)	8 (50%) / 8 (50%)	5 (33,33%) / 10 (66,66%)	13 (41,94%) / 18 (58,06%)	0,347
Metástasis extrahepáticas (SI/NO)	6 (37,5%) / 10 (62,5%)	6 (40%) / 9 (60%)	12 (38,71%) / 19 (61,29%)	0,886

1.3. Factores de riesgo para el desarrollo de CHC

De los 31 pacientes incluidos en el estudio, la cirrosis estuvo presente en 28 pacientes (90,32%) del total (Figura 19). Otros factores de riesgo fueron las infecciones víricas (sola o en asociación con otros factores) presente en 19 pacientes (61,29%). Dentro de este grupo, la mayoría presentaba infecciones por VHC (16 pacientes; 51,61%) seguido de VHB (en 3 pacientes; 9,68%). El abuso excesivo de alcohol estaba implicado en 16 pacientes (51,61%). Por último, 4 pacientes no presentaban factores de riesgo víricos o alcohol, siendo su etiología desconocida.

Adicionalmente a los principales factores de riesgo etiológico descritos, la HTA estaba presente como patología concomitante al inicio del estudio en 11 (35,5%) de los 31 pacientes incluidos y la diabetes en 8 pacientes (25,8%).

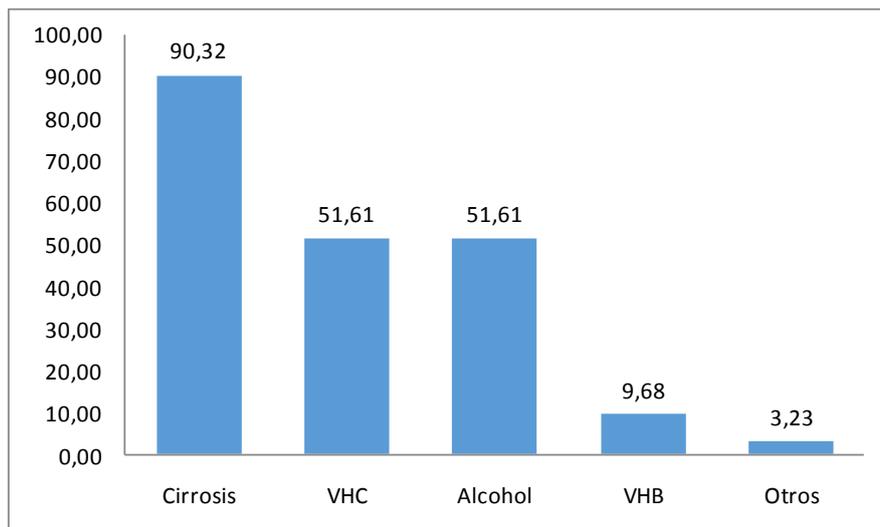


Figura 19. Distribución de los factores de riesgo.

1.4. Características tumorales

De los 31 pacientes del estudio, 4 (12,9%) presentaron CHC difuso y 27 (87,1%) CHC nodular (Tabla 9); de ellos, un total de 13 pacientes presentaron un nódulo único y los 14 restantes más de un nódulo tumoral, siendo la mayoría nódulos bien delimitados.

Tabla 9. Caracterización del tumor en la población del estudio.

Carcinoma Hepatocelular	Tratamiento		Total (n=31)
	G. control (n=16)	G. experimental (n=15)	
Difuso	1	3	4
Nodular	15	12	27
1 nódulo	9	4	13
2 nódulos	3	2	5
3 nódulos	0	1	1
4 nódulos	1	3	4
5 nódulos	1	1	2
múltiples	1	1	2

Todos los pacientes fueron aleatorizados en base a la caracterización del CHC por la ausencia/presencia de dos factores de riesgo de respuesta al tratamiento definidos en el estudio, invasión vascular y metástasis extrahepáticas, pudiendo mostrar ausencia de los dos, presencia de uno de ellos o de ambos.

La prevalencia de factores de riesgo fue de un 74,2% (23 pacientes) en la población total, 41,9% (13 pacientes) con invasión vascular y 38,7% (12 pacientes) con metástasis extrahepáticas en distintas localizaciones. Agrupando estas dos variables referentes a factores de riesgo, generamos una variable que muestra las cuatro posibilidades existentes y cuya distribución se muestra en la Tabla 10.

Tabla 10. Distribución de factores de riesgo, invasión vascular y metástasis extrahepáticas.

	Invasión vascular	Metástasis extrahepáticas	Nº de sujetos	Porcentaje
Grupo 1:	No	No	8	25,8%
Grupo 2:	Si	No	11	35,5%
Grupo 3:	No	Si	10	32,3%
Grupo 4:	Si	Si	2	6,5%

1.5. Estadificación del CHC

La estadificación de los pacientes se realizó básicamente a partir de sus características tumorales según el sistema BCLC. Los resultados del estado funcional se recogieron mediante la escala de clasificación ECOG y se muestran diferenciados por grupos de tratamiento en la Tabla 11.

Tabla 11. Clasificación de los pacientes según los sistemas BCLC y ECOG.

Variable		G. control (n=16)	G. experimental (n=15)	Total (n=31)
Estadificación sistema BCLC	Estadio B	3	4	7
	Estadio C	13	11	24
Estado funcional ECOG	Grado 0	12	12	24
	Grado 1	4	3	7

El 77,42% de la población del estudio (24 pacientes) presentó estadio tumoral C según el sistema BCLC, con una asignación balanceada entre ambos grupos de tratamiento. Un 22,58% del total (7 pacientes) tenían estadio tumoral B. La mayoría de los pacientes presentó un buen estado funcional al inicio del estudio, con un ECOG grado 0 en 24 pacientes, el 77,42% de la población del estudio.

1.6. Cumplimiento del tratamiento administrado

Los pacientes incluidos en el estudio presentaron una distribución equilibrada para los dos grupos de tratamiento, siendo el tratamiento del grupo control asignado a 16 pacientes (51,6%) y el grupo experimental a 15 pacientes (48,4%). De los 31 pacientes que iniciaron tratamiento, 25 (80,6%) pacientes interrumpieron el tratamiento anticipadamente, principalmente por progresión (20 casos) seguido de aparición de acontecimientos adversos (4) y por decisión del paciente (1). Completaron el tratamiento 6 (19,4%) pacientes con una duración de 18 meses. De estos 6 pacientes, 3 pertenecían al grupo control y 3 al grupo experimental, por lo que no hubo diferencias entre ambos grupos. Respecto a las características de los 6 pacientes que llegaron hasta

el final del tratamiento, ninguno de ellos tenía un CHC difuso, todos eran de tipo nodular, 4 pacientes (66,7%) con un único nódulo, otro con 4 nódulos y un último paciente con 5 nódulos en visita basal. En relación a los factores basales de invasión vascular y metástasis extrahepáticas, 5 pacientes (83,33%) presentaron alguno de ellos, 1 invasión vascular y 4 pacientes metástasis extrahepáticas.

Por otro lado, ninguno de los 6 pacientes que completaron el tratamiento presentaba **trombosis de la vena porta** (Tabla 12) por lo que se realizó el test Chi² a la población total, dando como resultado un valor p=0,043, lo que evidenció que existen diferencias estadísticamente significativas para el cumplimiento del tratamiento en función de si los pacientes tienen o no trombosis portal.

Tabla 12. Relación del cumplimiento del tratamiento y la trombosis portal.

		Cumplimiento_tto		Total
		NO	SI	
Trombosis_portal	No	14	6	20
	Si	11	0	11
Total		25	6	31

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,092 ^a	1	,043		
Corrección de continuidad ^b	2,396	1	,122		
Razón de verosimilitud	6,028	1	,014		
Prueba exacta de Fisher				,066	,053
N de casos válidos	31				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2,13.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

El análisis de los "**días de tratamiento**" (días desde la fecha de inicio de tratamiento hasta la fecha de fin de tratamiento de un paciente) para la población total del estudio mostró una media de 213,19 días con una desviación estándar de 176,98 y una mediana de 129 días de tratamiento recibido (Figura 20).

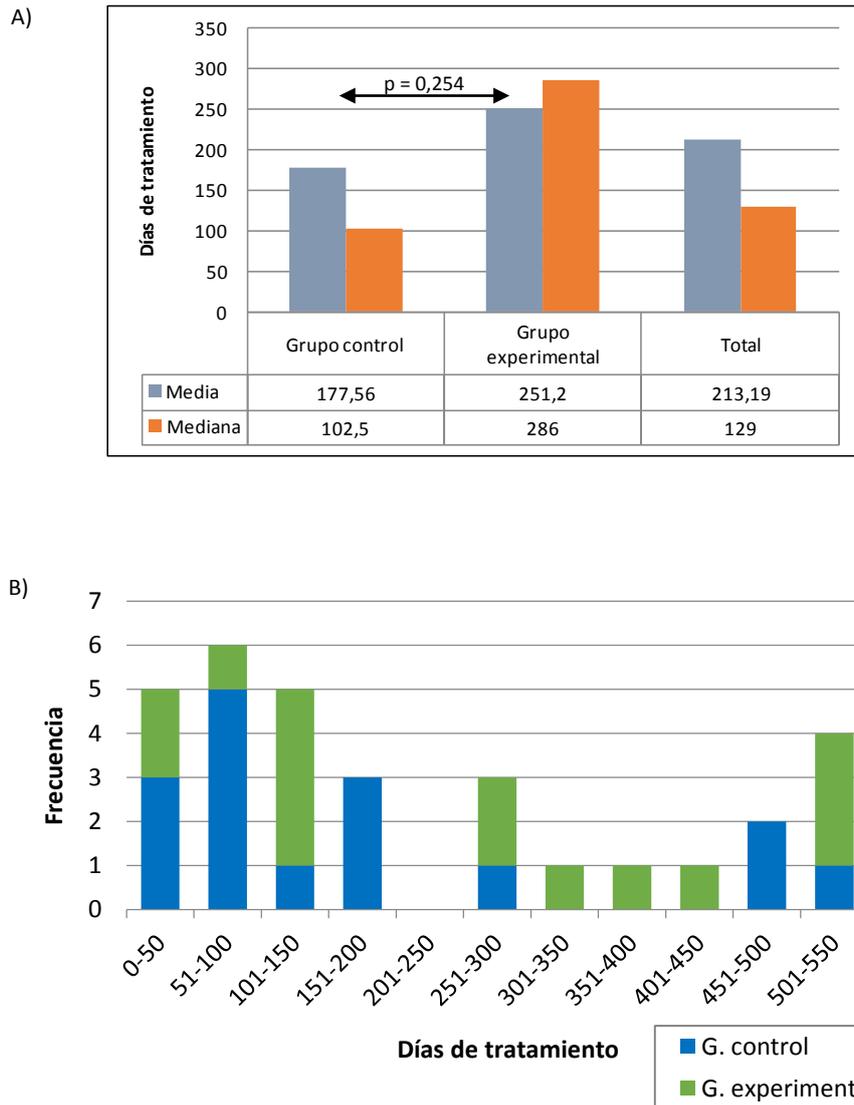


Figura 20. Distribución de la variable “días de tratamiento”. A) Días de toma de tratamiento (media y mediana) mostrados para grupo control, grupo experimental y en población total. B) Distribución de frecuencia de la variable “días de tratamiento” diferenciados por grupo de tratamiento recibido.

Por grupos de tratamiento los datos son los que se presentan en la Figura 20, donde se muestra que los pacientes incluidos en el grupo experimental reciben durante más días de media y mediana el tratamiento del ensayo (aunque las diferencias entre grupos no son estadísticamente significativas). Esto implica que a los pacientes que están en el grupo experimental se les ha retirado más tarde el tratamiento del ensayo pese a partir de características iniciales homogéneas entre ambos grupos.

Además de la interrupción del tratamiento descrita anteriormente, durante el estudio se produjo **reducción de la dosis de tratamiento** en algunos pacientes, concretamente del sorafenib, a criterio del investigador y según ficha técnica. No hubo reducción de la dosis de pravastatina en ningún paciente. Las modificaciones de dosis de sorafenib afectaron a 10 pacientes (32,26%) durante el tratamiento (5 de cada grupo), pasando de recibir la dosis completa de 800 mg/día a 400 mg/día por toxicidad asociada. Así, recibieron el tratamiento a dosis completas 21 pacientes (67,74%), 11 del grupo control y 10 del experimental.

1.7. Análisis de correlación entre variables

Tras el análisis descriptivo se realizaron análisis de correlación entre las variables relevantes del ensayo para determinar posibles asociaciones. Las siguientes 4 variables fueron consideradas “relevantes” ya que podían aportar información sobre los objetivos del ensayo:

- Completa el tratamiento: Si/No (variable categórica).
- Grupo de tratamiento: Tratamiento placebo+sorafenib o pravastatina+sorafenib (variable categórica).
- Días de tratamiento: Días desde fecha de inicio del tratamiento hasta fecha de fin del tratamiento (variable cuantitativa).
- Completa el ensayo: Si/No (variable categórica).

Se estudió si estas cuatro variables estaban correlacionadas con alguna de las covariables descritas en este apartado, a través del coeficiente χ^2 de Pearson (si ambas variables eran categóricas) o de *Boxplot* (si una variables era categórica y otra cuantitativa). Dichos análisis mostraron algunas correlaciones significativas entre las covariables indicadas en la Tabla 13. En azul aquellos valores “p” menores que 0,05 y por lo tanto estadísticamente significativos; En negro los valores cercanos a la significación; Las correlaciones con resultado negativo no se muestran.

Tabla 13. Análisis de correlaciones.

	<i>Completa el tratamiento</i>	<i>Completa el estudio</i>	<i>Grupo de tratamiento</i>	<i>Días de tratamiento</i>
<i>Edad_grupos</i>		0,057		
<i>Child</i>			0,064	0,017
<i>Invasión Vascular</i>		0,088		0,038
<i>Trombosis vena porta</i>	0,043	0,041		
<i>VHC: factor etiológico</i>		0,097		
<i>Número AA_grupos</i>	0,069			
<i>Número medicación concomitante_grupos</i>	0,032	0,029		0,027

Estos resultados y correlaciones se valoraron individualmente y se tuvieron en cuenta más adelante en relación a los objetivos del estudio.

2. SUPERVIVENCIA

2.1. Supervivencia global

El seguimiento de los pacientes se realizó desde la primera visita hasta la finalización del estudio, fallecimiento del paciente, o último contacto. De la población total de 31 pacientes, 10 (32,3%) completaron el estudio y 21 (67,7%) fallecieron antes de llegar a la última visita. En cuanto a los 10 pacientes que completaron los 18 meses de estudio, estaban distribuidos 5 en cada grupo de tratamiento. La supervivencia global de los pacientes incluidos en el estudio, medida como proporción de casos que logran sobrevivir un tiempo preestablecido, se muestra en la Figura 21.

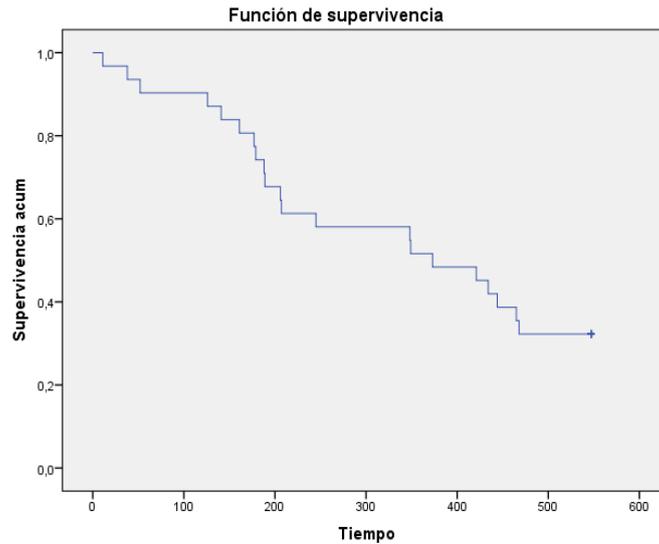


Figura 21. Supervivencia global de la población total a 18 meses.

La media de supervivencia global fue de 344,9 días con una desviación estándar de 32,7 (IC al 95%: 280,7 – 409,1 días). La mediana de supervivencia fue de 373,0 días (IC al 95%: 167 - 579 días). Por tanto, el tiempo de supervivencia media fue de 11,5 meses y la mediana de 12,4 meses, con una supervivencia global a 6, 12 y 18 meses de 74,2%, 51,6% y 32,3% respectivamente.

Los resultados del análisis de **supervivencia por grupos de tratamiento** (medias y medianas de supervivencia) se muestran en la Figura 22A. La media de supervivencia del grupo control fue de 341,6 días = 11,4 meses (IC al 95%: 249,6 – 433,7 días) y la del grupo experimental de 348,4 días = 11,6 meses (IC al 95%: 259,3 – 437,5 días). Por otro lado, la mediana en el grupo control fue de 349 días = 11,6 meses y en el grupo experimental de 373 días = 12,4 meses. Estos datos muestran que los valores de las medias y las medianas son ligeramente superiores para el grupo experimental aunque no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,922$). El gráfico de supervivencia de la Figura 22B muestra el resultado del análisis de supervivencia global en días, desde la fecha de aleatorización hasta la fecha del fallecimiento, de los dos grupos en estudio. Los pacientes vivos en el momento de la finalización del estudio son censurados en el análisis en la fecha de su último contacto.

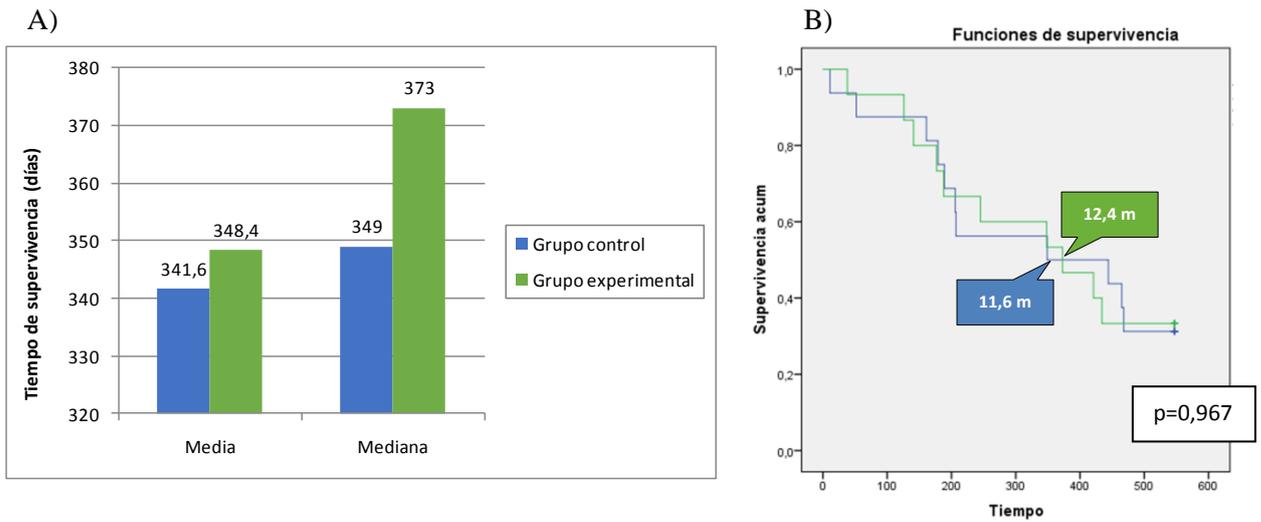


Figura 22. Supervivencia global por grupo de tratamiento.

2.1.1. Porcentaje de pacientes que sobreviven a los 6, 12 y 18 meses

Se realizó el análisis del porcentaje de pacientes que sobreviven en distintos momentos a lo largo del estudio. Los resultados obtenidos mostraron un porcentaje de pacientes vivos de 74,2% a los 6 meses, 51,6% a los 12 meses, y 32,3% a los 18 meses. La Figura 23 muestra los datos diferenciados según el grupo de tratamiento recibido.

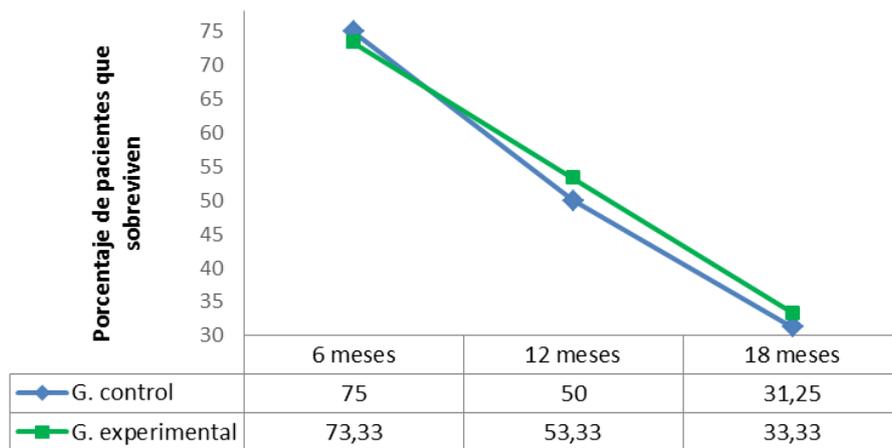


Figura 23. Porcentaje de pacientes que sobreviven a los 6, 12 y 18 meses de estudio.

2.2. Supervivencia global según diferentes variables

Para el análisis de los factores que afectaban a la supervivencia de la población en estudio se realizó un análisis de supervivencia de Cox, modelo usado para modelar los riesgos (covariables) que afectan a una población de sujetos. Los resultados de este análisis se muestran en la Tabla 14 donde aparecen los valores “p” de cada covariable. En naranja aquellos valores “p” menores que 0,05 y por lo tanto estadísticamente significativos. En naranja claro valores cercanos a la significación.

Tabla 14. Análisis de supervivencia de Cox.

Covariable	valor “p”	Covariable	valor “p”
Centro	0,048	Trombosis vena porta	0,043
Edad	0,044	Alcohol	0,501
Factores de riesgo	0,491	Cirrosis	0,958
Invasión vascular	0,080	VHB	0,174
Metástasis extrahepática	0,525	VHC	0,223
Factores riesgo (4 grupos)	0,370	Otros	0,440
Tipo CHC	0,102	Antecedentes patológicos	0,591
BCLC	0,905	Nº efectos adversos	0,856
Child	0,086	Nº medicación concomitante	0,057

El análisis de Cox confirmó la existencia de variables que influyen en la supervivencia y que se analizarán a continuación en detalle. En este sentido, se confirman las relaciones descritas en el apartado anterior mediante el análisis de correlaciones.

2.2.1. Supervivencia según días de tratamiento

El tratamiento fue interrumpido, previamente a los 18 meses del estudio, en 25 de los 31 pacientes incluidos, como consecuencia de la progresión de su enfermedad. Por ello se analizó la supervivencia tomando como referencia el valor de la mediana (129 días) calculada para los días de tratamiento recibido. En la Figura 24 se observa que la población que toma tratamiento por encima de la mediana presenta de manera notable una mayor supervivencia que la población que toma el tratamiento menos tiempo, por

debajo de la mediana. El análisis por grupos de tratamiento no mostró resultados significativos.

Válidos	Frecuencia (nº pacientes)	Porcentaje
< 129	15	48,4
≥ 129	16	51,6
Total	31	100,0

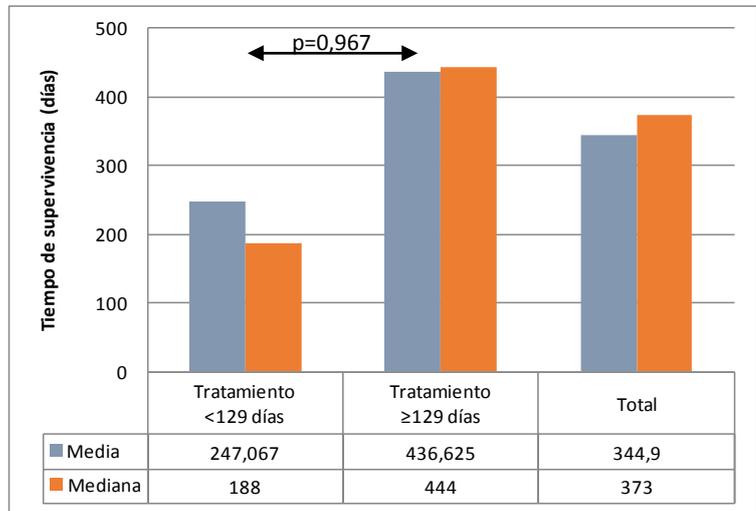


Figura 24. Supervivencia según días de tratamiento.

2.2.2. Supervivencia según reducción de dosis de tratamiento

El análisis de supervivencia teniendo en cuenta a aquellos pacientes que no han tenido reducción de dosis a lo largo del tratamiento (21 pacientes) no mostró diferencias significativas entre el grupo experimental (pravastatina + sorafenib) y el grupo control (placebo + sorafenib) (Figura 25). La media de supervivencia del grupo control presenta un valor de 328,5 días = 10,9 meses (IC 95%: 200,3 – 456,8 días), y la media del grupo experimental fue de 364,3 días = 12,1 meses (IC 95%: 243,6 – 485,0 días). Respecto a la mediana, en el grupo control fue de 349 días = 11,6 meses y en el grupo experimental de 373 días = 12,4 meses. Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (p=0,705).

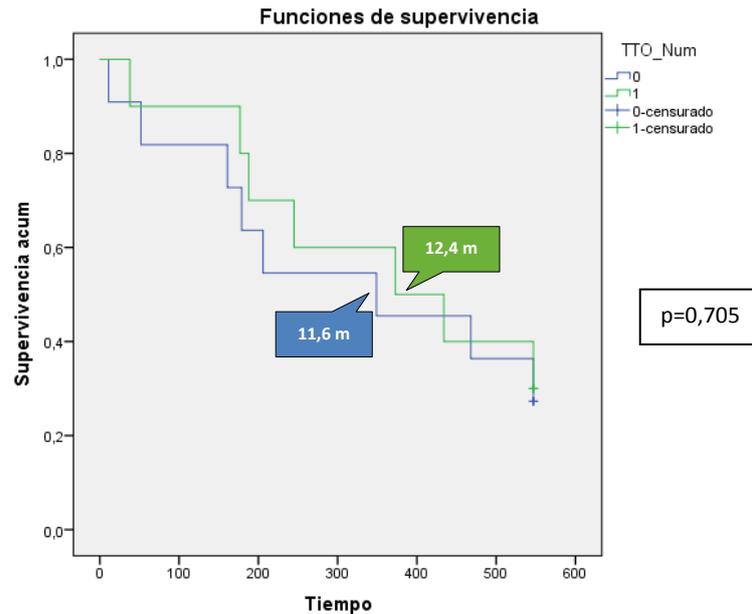


Figura 25. Análisis de supervivencia en pacientes sin reducción de dosis.

2.2.3. Supervivencia según la etiología del CHC

Como se comprobó en el análisis de correlaciones existe una tendencia a la asociación entre la etiología del CHC, concretamente el factor de riesgo VHC, y el hecho de que los pacientes finalicen el estudio ($p=0,097$) con un $\alpha = 0,1$. En cuanto a la etiología de la enfermedad hepática de base, se observaron menores valores de supervivencia media entre los pacientes con hepatopatía de origen vírico que entre aquellos en los que la hepatopatía era de cualquier otro origen, i.e., 239,3 días = 8,0 meses (IC95%: 30,5 - 448,2) para el VHB, 331,5 días = 11,0 meses (IC95%: 246,8 - 416,2) para el VHC y 360,5 días = 12,0 meses (IC95%: 271,6 - 449,4) para el alcohol. Se observaron diferencias en función del agente viral implicado encontrando que la participación del VHB en el origen de la enfermedad hepática (como causa única o en asociación con otros factores) ensombrece el pronóstico con un valor medio de supervivencia menor frente a pacientes en los que el VHB no está presente. Cada factor no mostró diferencias significativas entre grupos de tratamiento.

2.2.4. Supervivencia según el estadio Child-Pugh

Teniendo en cuenta los resultados de los análisis anteriores y por tanto la relación existente entre las variables relevantes y el estadio Child-Pugh, se profundizó en este análisis teniendo presente que la supervivencia global está condicionada por la función hepática.

Se comparó la supervivencia global según el estadio inicial Child-Pugh. La media de supervivencia fue de 367,7 días = 12,3 meses (IC al 95%: 382,9 – 432,5 días) para el estadio A, y de 132,0 = 4,4 meses (IC al 95%: 12,4 – 251,6 días) para el estadio B. La mediana de supervivencia global fue de 421,0 días = 14,0 meses (IC al 95%: 297,8 – 544,2 días) para el estadio A, y de 179,0 = 6,0 meses (IC al 95%: 0,0 – 447,9 días) para el estadio B. Se encontraron diferencias significativas entre los estadios A y B ($p=0,007$).

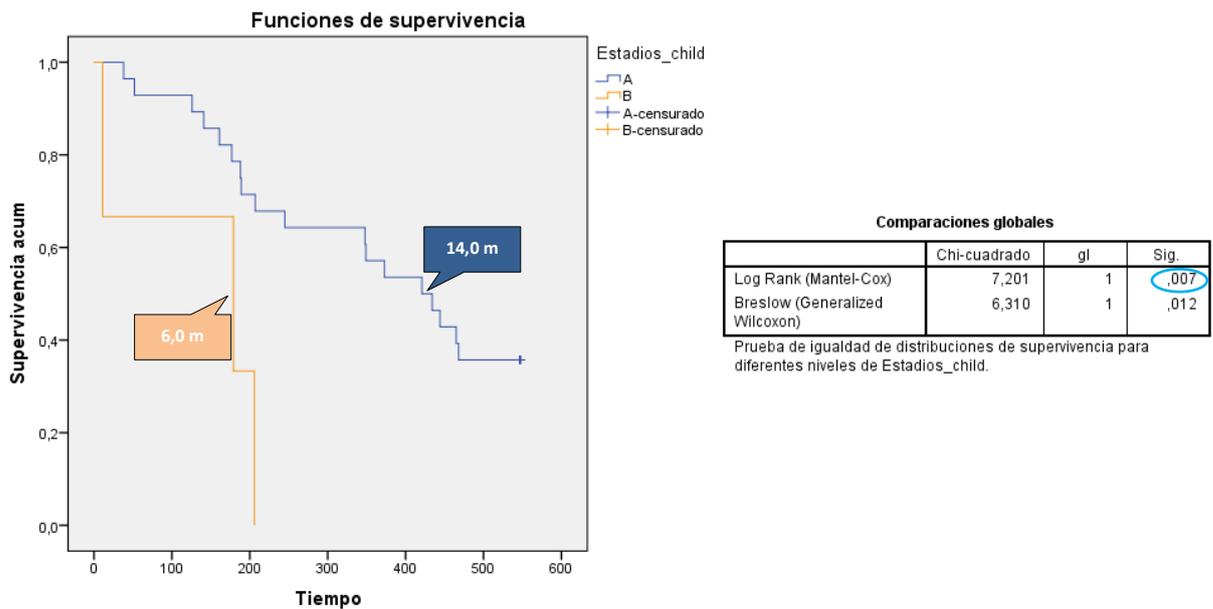
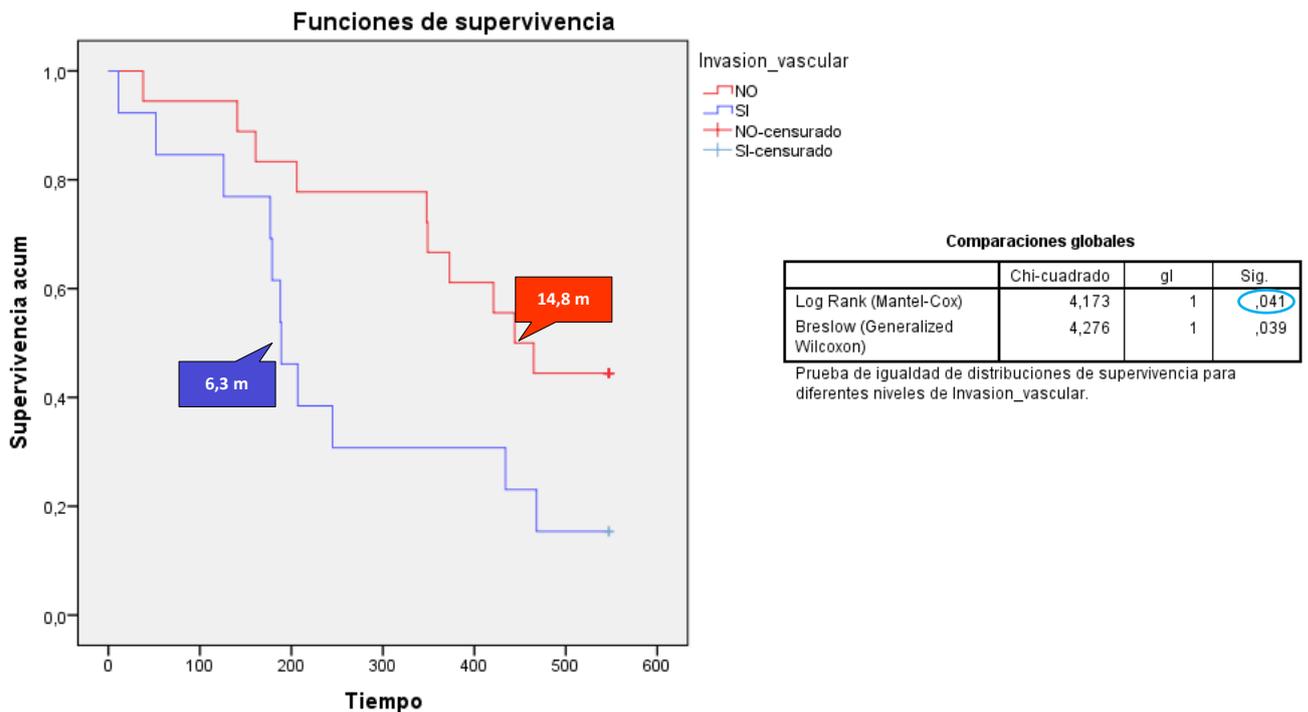


Figura 26. Supervivencia según estadio Child-Pugh.

La gráfica confirma la relación existente entre la supervivencia y el estadio funcional inicial. Por otro lado, realizamos el análisis por grupo de tratamiento para el grupo de pacientes que tenían estadio Child A, ya que los pacientes con estadio Child B habían sido asignados todos al grupo control. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento para los pacientes que presentaban al inicio del estudio Child A ($p=0,557$).

2.2.5. Supervivencia según la presencia/ausencia de invasión vascular

Se analizó la influencia de la presencia inicial de invasión vascular en la supervivencia para la población en estudio. Se comparó la supervivencia global en función de si los pacientes presentaban o no invasión vascular, observándose diferencias estadísticamente significativas entre ambas poblaciones ($p=0,041$) en línea con los análisis de correlaciones realizados anteriormente. Así, los resultados mostraron una disminución en la supervivencia media en los pacientes con invasión vascular $259,2 \pm 47,9$ días, (IC95%: 165,3 - 353,2) = 8,6 meses respecto a los pacientes que no la presentan $406,8 \pm 38,4$ días (IC95%: 331,5 - 482,0) = 13,6 meses, y una mediana de 189 días = 6,3 meses y 444 días = 14,8 meses respectivamente (Figura 27). Estos datos (mediana) indican para los pacientes sin invasión vascular un incremento de la supervivencia del 135% respecto a la población con presencia de invasión vascular.



Invasión_vascular	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
NO	406,778	38,392	331,529	482,026	444,000	46,669	352,529	535,471
SI	259,231	47,927	165,293	353,169	189,000	16,776	156,119	221,881
Global	344,903	32,740	280,733	409,073	373,000	105,176	166,855	579,145

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Figura 27. Supervivencia según presencia/ausencia de invasión vascular.

El análisis de supervivencia diferenciando por grupo de tratamiento recibido en cada uno de los 2 subgrupos (i.e, invasión vascular NO vs invasión vascular SÍ) no mostró diferencias para el tratamiento recibido, obteniendo un valor $p=0,793$ entre grupos de tratamiento para la población sin invasión vascular y de $p=0,365$ para la población que sí la presentaba.

2.2.6. Supervivencia según la presencia/ausencia de trombosis venosa portal no tumoral

Los resultados anteriores de análisis de correlaciones evidencian la influencia de la trombosis venosa portal con la finalización del ensayo. Así, el grupo de pacientes sin trombosis venosa portal finalizó en mayor proporción el ensayo, y por tanto los 18 meses del estudio, en comparación con el grupo con trombosis venosa portal, presentándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,041$). En base a estos resultados se realizó el análisis de supervivencia separando la población en dos grupos:

- Grupo 1: pacientes con trombosis vena porta = NO.
- Grupo 2: pacientes con trombosis vena porta = SÍ.

Los resultados obtenidos (Figura 28) indican que los pacientes que no tienen trombosis venosa portal muestran mayores valores de supervivencia que los que sí presentan trombosis venosa portal con resultado estadísticamente significativo ($p=0,026$). Los pacientes sin trombosis venosa portal tuvieron una supervivencia media de 394,3 días = 13,1 meses (IC al 95%: 316,0 – 472,6 días) y una mediana de 444,0 días = 14,8 meses (IC al 95%: 347,6 – 540,4 días), con un porcentaje de supervivencia al final del estudio del 45%. Los pacientes que presentan trombosis de vena porta tuvieron una supervivencia media de 255,1 días = 8,5 meses (IC al 95%: 165,3 – 345,0 días) y una mediana de 189,0 días = 6,3 meses (IC al 95%: 158,8 – 219,2 días), presentando un porcentaje de supervivencia al final del estudio del 9% (0,9 de supervivencia acumulada en la gráfica).

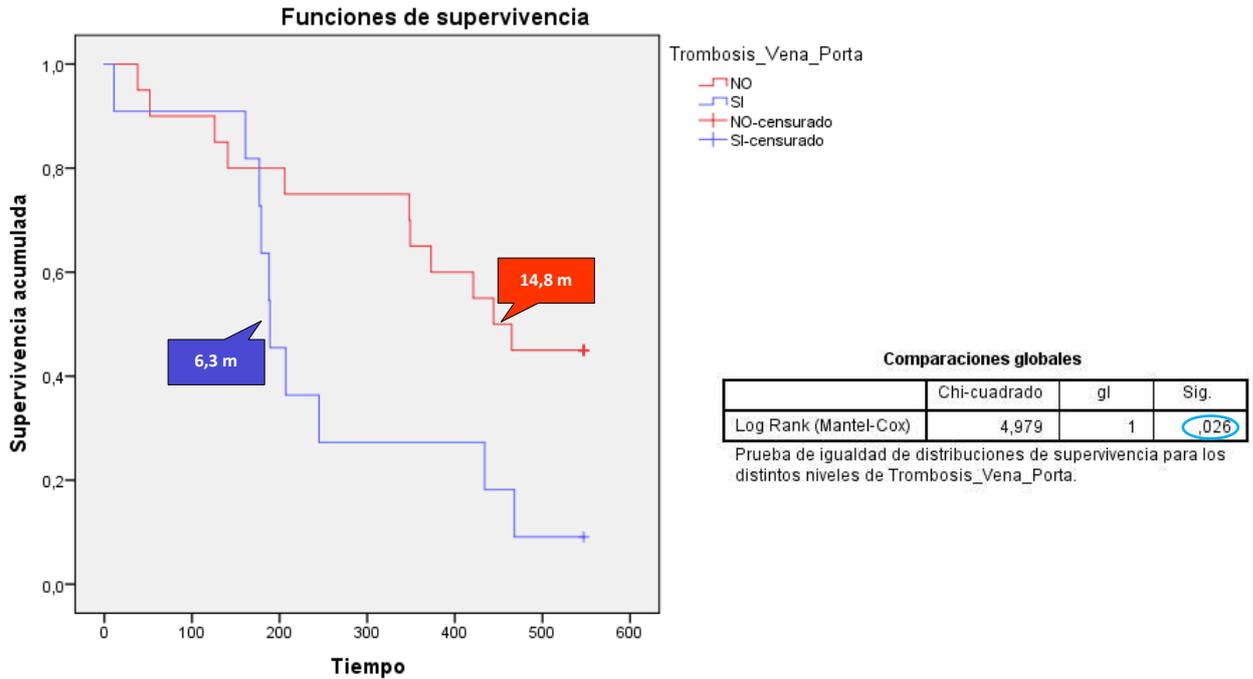


Figura 28. Supervivencia según presencia/ausencia de trombosis venosa portal.

Adicionando en ambos casos el tratamiento recibido por los pacientes para cada grupo, trombosis NO vs trombosis SÍ, no se aprecian diferencias significativas entre los pacientes que reciben el tratamiento del grupo control y aquellos pacientes del grupo experimental aunque sí puede apreciarse que en el grupo de pacientes con trombosis de vena porta el tratamiento del grupo experimental muestra valores de supervivencia superiores a los asignados al grupo control. Para la población con trombosis portal, el grupo control mostró una supervivencia media de 202,5 días = 6,75 meses y una mediana de 179,0 días = 6,0 meses, y el grupo experimental una supervivencia media de 318,2 días = 10,6 meses y una mediana de 245,0 días = 8,2 meses. El valor “p” obtenido es de 0,301, descartando la significación estadística en los 11 pacientes con trombosis portal.

2.3. Supervivencia a fin de tratamiento

La supervivencia a fin de tratamiento se midió como los días transcurridos desde la fecha de inicio del tratamiento hasta la fecha de fin de tratamiento, agrupándose a los pacientes en dos grupos: estado 0 para aquellos que terminaron el tratamiento y estado 1 para aquellos a los que se les retiró el tratamiento por evidencia de progresión, muerte u

otro motivo. El análisis de supervivencia a fin de tratamiento, en lugar de a los 18 meses de estudio (supervivencia global), indicó que los pacientes tratados con pravastatina en el grupo experimental tardaron más tiempo en retirarse o finalizar el tratamiento que los del grupo control, aunque dichas diferencias no fueron significativas con la prueba de log-rank ($p=0,362$) (Figura 29).

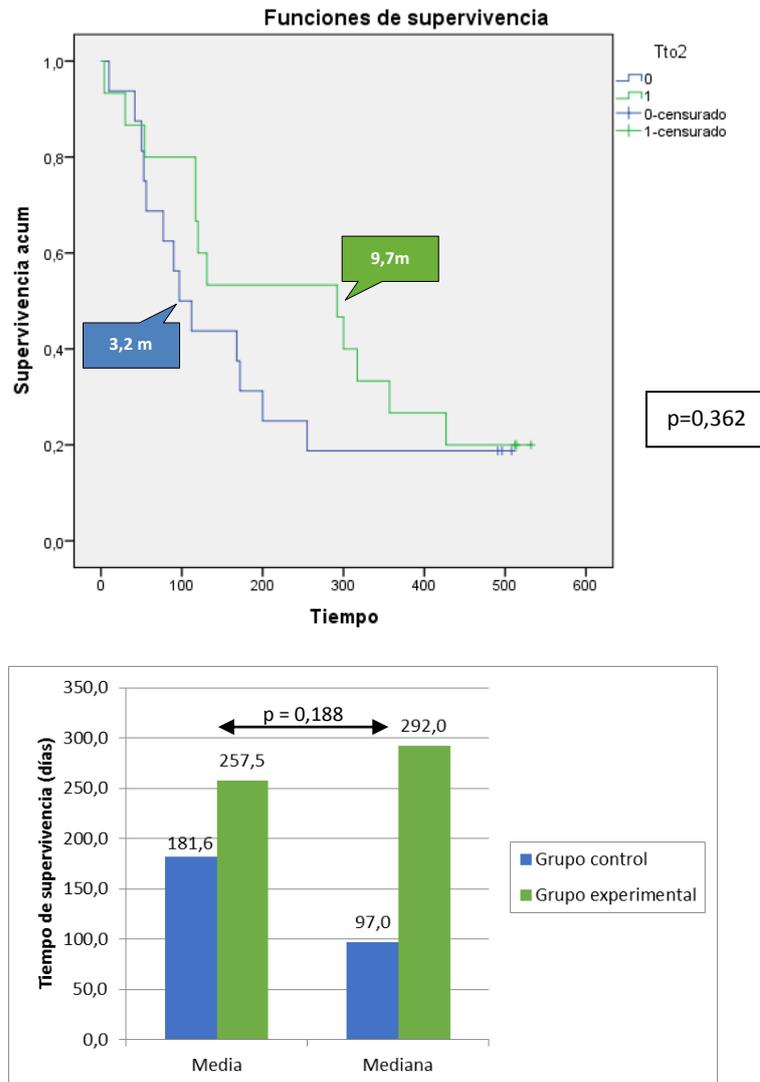


Figura 29. Supervivencia a fin de tratamiento.

Estos datos sugieren que el tiempo de tratamiento podría influir en la supervivencia de los pacientes. Además, a los pacientes del grupo experimental se les retiró el tratamiento más tarde, aunque dichas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,188$) según la prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes.

3. RESPUESTA TUMORAL

La respuesta tumoral fue evaluada mediante tomografía axial computarizada (TAC) o mediante resonancia magnética nuclear (RMN). Ambos estudios fueron realizados con contraste intravenoso y estudio dinámico con una fase arterial y otra fase venosa portal. El mismo método se utilizó para evaluar cada lesión en la visita de selección y en la visita final de retirada.

3.1. Tiempo hasta progresión (THP)

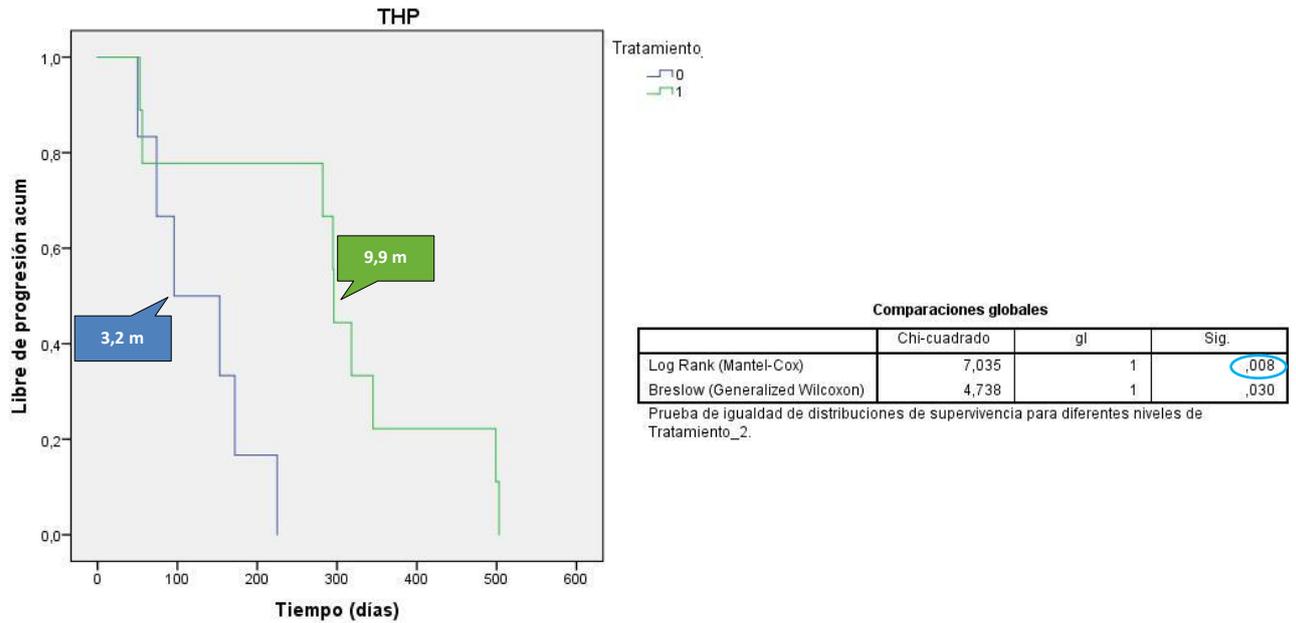
A lo largo del estudio apareció progresión radiológica en 15 de los 31 pacientes según se muestra en la Tabla 15, aunque fueron 28 los pacientes valorados ya que 3 no disponían de prueba radiológica realizada, debido fundamentalmente a que fueron retirados del estudio en un plazo de tiempo muy breve.

Tabla 15. Valoración de la progresión radiológica en la población del estudio.

	Valoración de Progresión			
		G. control (n=16)	G. experimental (n=15)	Total (n=31)
Progresión radiológica	NO	9	4	13
	SÍ	6	9	15
	No evaluable	1	2	3

El tiempo medio hasta progresión fue de $227,8 \pm 39,3$ días = 7,6 meses (IC al 95%: 150,7 – 304,9 días), con una mediana de $225 \pm 83,1$ días = 7,5 meses (IC al 95%: 62,2 – 387,8 días). El 58% de los pacientes estaban libres de progresión al año de iniciar el tratamiento.

El análisis por grupos de tratamiento mostró diferencias relevantes entre ambas terapias resultando estadísticamente significativas ($p=0,008$). Los resultados mostraron un mayor THP para los pacientes del grupo experimental, con una media de $294,1 \pm 53,2$ días = 9,8 meses y mediana de $296 \pm 1,5$ días = 9,9 meses; el grupo control presentó una media de supervivencia de $128,3 \pm 27,1$ días = 4,3 meses y una mediana de $96 \pm 48,4$ días = 3,2 meses.



Tratamiento_2	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
0	128,333	27,076	75,264	181,402	96,000	48,377	1,180	190,820
1	294,111	53,197	189,844	398,378	296,000	1,491	293,078	298,922
Global	227,800	39,321	150,731	304,869	225,000	83,084	62,156	387,844

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Figura 30. Análisis del tiempo hasta progresión radiológica.

3.2. Tiempo hasta progresión sintomática (THPS)

A lo largo del estudio apareció progresión sintomática en 21 de los 31 pacientes según se especifica en la Tabla:

Tabla 16. Valoración de la progresión sintomática en la población del estudio.

	Valoración de Progresión			
		G. control (n=16)	G. experimental (n=15)	Total (n=31)
Progresión sintomática	NO	5	5	10
	SI	11	10	21

El tiempo medio hasta progresión sintomática fue de $186,9 \pm 30,5$ días = 6,2 meses (IC al 95%: 127,1 – 246,7 días) y su mediana de $137 \pm 40,4$ días = 4,6 meses (IC al 95%: 57,75 – 216,25 días). No hubo diferencias estadísticamente significativas para el THPS

entre los grupos de tratamiento ($p=0,393$), con valores de media de 154,1 y de 223 días y de mediana de 111 y 137 días para el grupo control y experimental, respectivamente.

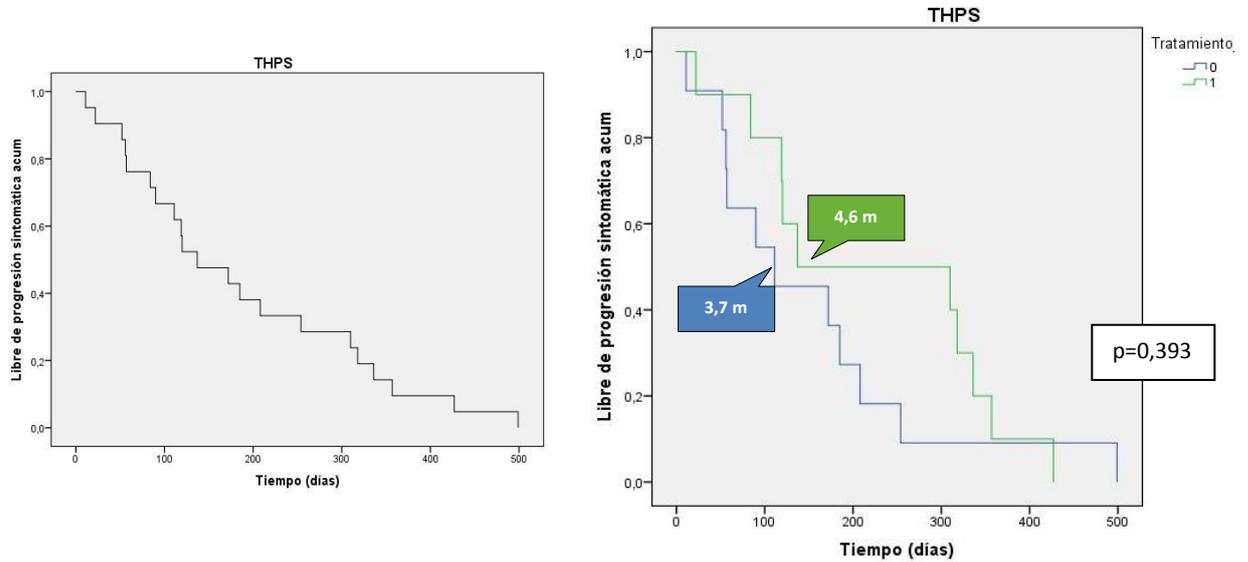


Figura 31. Análisis del tiempo hasta progresión sintomática.

3.3. Respuesta tumoral: nuevos nódulos y crecimiento del tumor

Se analizó la respuesta tumoral mediante la variación del número de nódulos y en los factores de riesgo contemplados en el estudio (i.e., invasión vascular, metástasis extrahepáticas). Se evaluó mediante criterios RECISTm teniendo en cuenta la variación en el tamaño y la necrosis tumoral. Se produjo un cambio en el número de nódulos en 11 pacientes y se mantuvo con respecto al inicial en 17 pacientes (60,7%) (Tabla 17).

Tabla 17. Variación del número de nódulos tumorales.

Variación en el nº de nódulos pre y post tratamiento			
	G. control (n=16)	G. experimental (n=15)	Total (n=31)
NO	9	8	17
SÍ	6	5	11
No evaluable	1	2	3

Se mantuvieron estables a lo largo del estudio los factores de riesgo (i.e., invasión vascular y metástasis extrahepáticas) en 21 pacientes, el 75% del total de 28 pacientes con dato disponible (Tabla 18).

Tabla 18. Variación en los factores de riesgo definidos en el estudio.

	G. control (n=16)	G.experimental (n=15)	Total (n=31)
NO	12	9	21
SÍ	3	4	7
Aparición metástasis	2	0	2
Aparición inv. vascular	0	2	2
Aparición ambos	0	2	2
Desaparición inv.vascular	1	0	1
No evaluable	1	2	3

3.4. Respuesta tumoral global según los criterios RECISTm

Al finalizar el tratamiento los pacientes fueron examinados para evaluar la respuesta tumoral global. El resultado se expresa según los criterios RECISTm (Tabla 19).

Tabla 19. Respuesta tumoral global de los pacientes según los criterios RECISTm.

Valoración de la respuesta tumoral global			
	G. control (n=16)	G. experimental (n=15)	Total (n=31)
RC	0	0	0
RP	1	1	2
EE	8	3	11
EP	6	9	15
No evaluable	1	2	3

RC (respuesta completa), RP (respuesta parcial), EE (enfermedad estable),
EP (enfermedad progresiva)

A 3 de los pacientes no se les realizó TAC de control a la retirada debido a su temprana retirada del ensayo. De los 28 pacientes en los que sí se disponía de TAC/RMN, la EP alcanzada fue del 53,57%, siendo la EE del 39,28% y la RP del 7,14%.

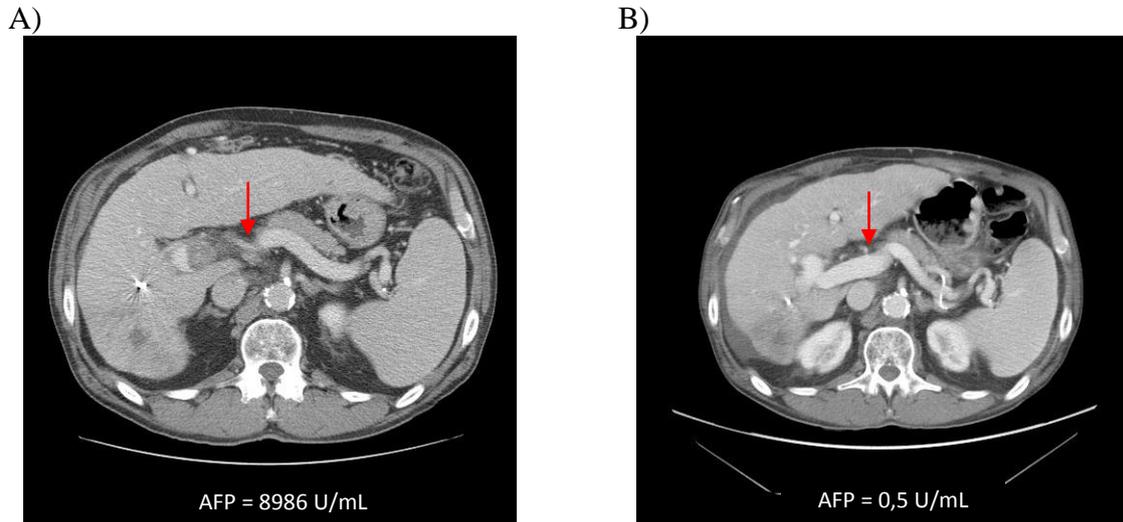


Figura 32. Imagen del hígado en un paciente con RP (pac. 01209). A) TAC en visita basal y B) TAC al final del estudio. Las imágenes muestran la desaparición de invasión portal entre los dos momentos, en la visita basal (A) donde se detecta la invasión portal y en la visita al final del tratamiento (B) donde se muestra el característico contraste de la vena porta y realce en la imagen cuando no hay invasión vascular.

3.5. Respuesta tumoral y supervivencia global

Se estudió la relación entre la respuesta tumoral obtenida según los criterios RECISTm y la supervivencia global asociada a cada tipo de respuesta. La media de supervivencia fue de 547 días = 18 meses para los pacientes con RP, de $277,6 \pm 57,1$ días = 9,2 meses en aquellos que tenían EE, y de $413,9 \pm 36,4$ días = 13,8 meses para los que mostraban EP. La mediana fue de 547, $189 \pm 16,0$ y $444 \pm 28,3$ días para los pacientes con respuesta tumoral RP, EE y EP, respectivamente. La Figura 33 muestra la supervivencia global en días de los 28 pacientes en los que se ha valorado la respuesta tumoral al tratamiento, realizando una agrupación entre los pacientes con RP, EE y EP, y obteniendo entre los tres grupos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia que mostraban ($p=0,009$).

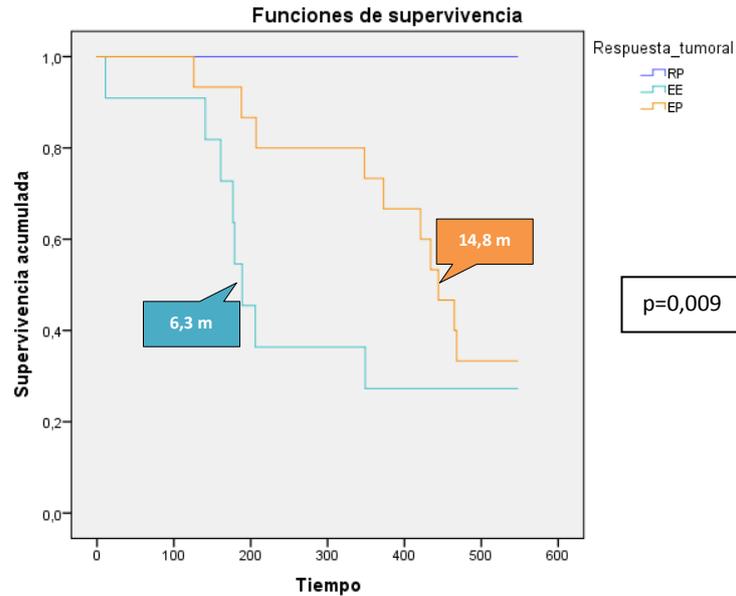


Figura 33. Supervivencia global según la respuesta al tratamiento por criterios RECISTm.

Si analizamos la relación entre respuesta al tratamiento y supervivencia global teniendo en cuenta el grupo de tratamiento, no se encontraron diferencias entre tratamientos ($p=0,650$).

4. TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO

La seguridad del tratamiento se valoró durante los 18 meses del estudio o visita de retirada en su caso, y hasta la visita de seguridad al mes de finalizar el tratamiento. Todos los pacientes experimentaron al menos un AA, independientemente del grupo de tratamiento al que fueron asignados. A lo largo del estudio se registraron 182 AA entre los que se encuentran aquellos definidos como graves, 19 AAG que corresponden al 10% del total de AA, y su incidencia fue independiente del estadio funcional Child y del estadio tumoral BCLC. Los fallecimientos producidos durante el estudio fueron debidos en su totalidad a la progresión del CHC, por lo que según lo especificado previamente no fueron documentados como AAG. No hubo ningún éxito relacionado con el tratamiento. La Tabla 20 presenta la incidencia de AA en la población total y distribuidos por grupos de tratamiento, clasificados según versión 3.0 del CTCAE.

Tabla 20. Acontecimientos adversos con incidencia $\geq 4\%$ registrados en la población total.

Acontecimiento adverso	Total, n (% del total)	G. control, n(%)	G.experimental, n(%)
Incidencia AA total	182	84 (46,2%)	98 (53,8%)
Incidencia AAG total	19 (10,4%)	12 (63,2%)	7 (36,8%)
Trastornos Gastrointestinales	66 (36,3%)	39 (59,1%)	27 (40,9%)
Diarrea	20	11 (55%)	9 (45%)
Dolor abdominal	14	6 (42,9%)	8 (57,1%)
Anorexia / Hiporexia	9	3 (33,3%)	6 (66,6%)
Ascitis	8	6 (75%)	2 (25%)
Hemorragia gastrointestinal	7	7 (100%)	0 (0%)
Trastornos generales	33 (18,1%)	15 (45,4%)	18 (54,6%)
Astenia	20	11 (55%)	9 (45%)
Pérdida de peso	8	2 (25%)	6 (75%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	30 (16,5%)	11 (36,7%)	19 (63,3%)
Sdr. mano-pie	9	5 (55,6%)	4 (44,4%)
Rash	8	1 (12,5%)	7 (87,5%)

Los AA que se presentaron durante el ensayo fueron en su mayoría trastornos gastrointestinales, generales y de la piel, concretamente diarrea que se mostró en un 11% de los episodios, astenia (11%), dolor abdominal (8%), síndrome mano-pie (5%), anorexia/hiporexia (5%), ascitis (4%), pérdida de peso (4%), erupción cutánea (*rash*) (4%) y hemorragia gastrointestinal (4%). Se produjeron otros episodios aunque con menor frecuencia de aparición y bajo número, entre los que destacan 6 episodios de dolor articular, 5 de prurito, 4 encefalopatías hepáticas, edemas, bronquitis y fiebre, y con una incidencia de 3 episodios candidiasis, disfonía, dolor anal, insomnio y náuseas.

Para analizar la frecuencia de aparición de cada uno de los AA por grupo de tratamiento, y dado que hablamos de episodios y no de pacientes, se cuantificó la diferencia en porcentaje entre ambos grupos asignando grados de fuerza y estableciendo como punto de corte una diferencia $> 30\%$ para ser considerada relevante. En base a ello se tuvo en cuenta aquellas diferencias superiores al 30% de variación entre la

incidencia de cada acontecimiento entre ambos grupos, evitando posibles sesgos debido al bajo número de AA existentes. Los resultados mostraron mayor frecuencia de casos de aparición de anorexia/hiporexia, pérdida de peso y erupción cutánea en el grupo experimental; sin embargo, se observaron menores casos de ascitis y hemorragia gastrointestinal (Tabla 20). Respecto a los episodios detallados anteriormente de menor valor de frecuencia de aparición se encontraron diferencias superiores al 30% entre grupos de tratamiento en dolor articular (1:5), prurito (1:4), encefalopatía hepática (4:0), edemas (4:0), bronquitis (3:1), candidiasis (0:3), e insomnio (0:3), observándose por tanto en el grupo experimental mayores valores de frecuencia de dolor articular, prurito, candidiasis, e insomnio, y con una incidencia menor que en el grupo control encefalopatía hepática, edemas y bronquitis.

El 52,2% de los AA, 95 episodios, se consideró que podían tener relación con el tratamiento, valorada como posible o probable. De estos AA relacionados el 96,8% (92) se vincularon con el sorafenib, el 2,1% (2) con la pravastatina, y el 1,1% (1) con ambos. Por tanto, las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el tratamiento fueron diarrea, astenia, anorexia / hiporexia, pérdida de peso, síndrome mano-pie, *rash* o erupciones cutáneas, y prurito.

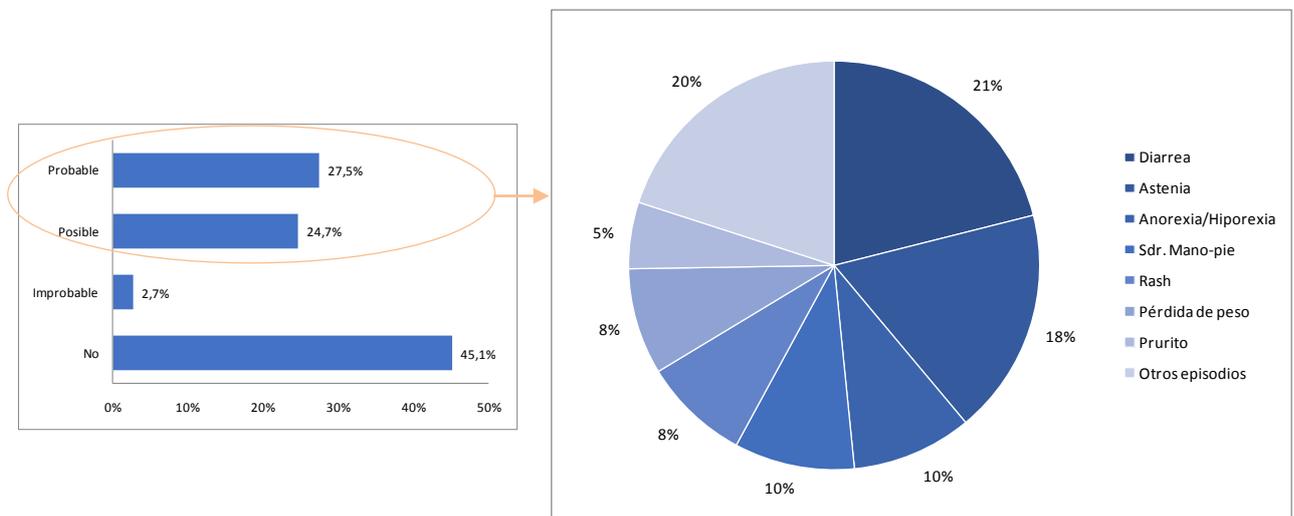


Figura 34. Acontecimientos adversos con posible o probable relación con el tratamiento.

De los 31 pacientes, 4 discontinuaron el tratamiento por AA, 3 del grupo control a causa de astenia dos de ellos y de diarrea y esofagitis el tercero, y 1 del grupo experimental debido a anorexia y dolor abdominal.

En relación a los 19 AAG registrados durante el ensayo, su incidencia fue mayor en los pacientes que recibían el tratamiento del grupo control (63,16%) respecto a aquellos producidos en pacientes del grupo experimental (36,84%), aunque las diferencias no fueron significativas. De ellos, sólo 3 se relacionaron con el tratamiento, todos con el sorafenib, lo que implica que en el estudio no hubo eventos adversos graves relacionados con el fármaco en estudio.

Tabla 21. Acontecimientos adversos graves registrados en el ensayo.

Acontecimiento Adverso Grave	Clasificación CTCAE	Relación medicación	Si relacionado, especificar
Hemorragia gastrointestinal	Trastornos gastrointestinales	no	NA
Encefalopatía hepática	Trastorno neurológicos	no	NA
Ascitis	Trastornos gastrointestinales	no	NA
Dolor articular	Trastornos músculo-esqueléticos, del tejido conjuntivo y del hueso	probable	sorafenib
Ictericia	Trastornos hepato-biliares	probable	sorafenib
Dolor abdominal	Trastornos gastrointestinales	no	NA
Edema	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	no	NA
Ascitis	Trastornos gastrointestinales	no	NA
Encefalopatía hepática	Trastornos neurológicos	no	NA
Encefalopatía hepática	Trastornos neurológicos	no	NA
Encefalopatía hepática	Trastornos neurológicos	no	NA
Ascitis	Trastornos gastrointestinales	no	NA
Astenia	Trastornos generales	probable	sorafenib
Insuficiencia hepática y renal secundario a neumonía adquirida en la comunidad	Trastornos hepato-biliares	no	NA
Trombosis venosa profunda en miembro inferior izquierdo	Trastornos vasculares	no	NA
Insuficiencia hepática	Trastornos hepato-biliares	no	NA
Trombosis VSH	Trastornos vasculares	no	NA
Flutter auricular	Trastornos cardíacos	no	NA
Astenia	Trastornos generales	no	NA

4.1. Toxicidad dermatológica

El 51,6% de los pacientes presentaron toxicidad dermatológica en algún momento del estudio, con gravedad variable desde grado 1 a grado 3. Principalmente se produjeron

episodios de síndrome mano-pie, erupción cutánea y prurito, y con menor frecuencia de aparición alopecia, edemas cutáneos y xerosis.

Se distribuyeron los pacientes en dos grupos en función de si habían experimentado o no al menos un episodio de toxicidad dermatológica y se analizó la supervivencia de los pacientes en ambos grupos encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,049$). El grupo de pacientes sin toxicidad dermatológica presentó una supervivencia media de 277,9 días = 9,3 meses (IC al 95%: 179,4 – 376,3 días) y una mediana de 206 días \equiv 6,9 meses (IC al 95%: 122,7 – 289,3 días), con un porcentaje de supervivencia al final del estudio del 27%. Los pacientes que presentaron toxicidad dermatológica mostraron una supervivencia media de 407,7 días = 13,6 meses (IC al 95%: 337,2 – 478,3 días) y una mediana de 434 días = 14,5 meses (IC al 95%: 347,8 – 520,2 días), presentando un porcentaje de supervivencia al final del estudio del 38%. Se confirma por tanto la relación positiva descrita^{123,124} entre la aparición de acontecimientos adversos dermatológicos y la mayor supervivencia de los pacientes como se aprecia en la Figura 35.

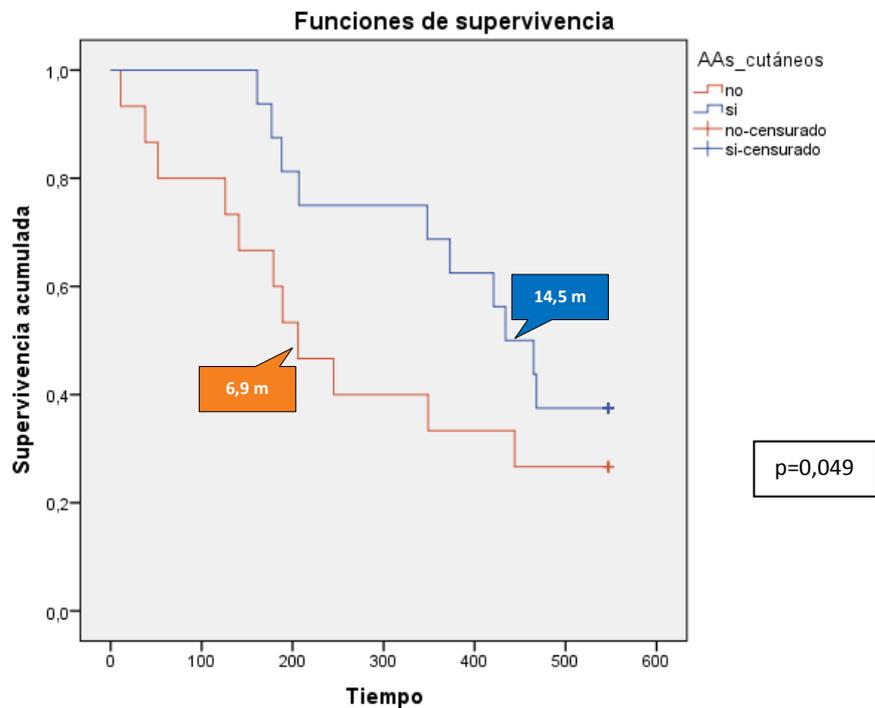


Figura 35. Supervivencia global según toxicidad dermatológica.

Estos datos (mediana) indican para los pacientes con toxicidad dermatológica un incremento de la supervivencia del 110% respecto a la población que no presentó ningún episodio de toxicidad dermatológica. Respecto a los grupos de tratamiento control y experimental, la frecuencia de aparición de AA englobados en la categoría trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (30 episodios) fue de 36,7% para el grupo control y de 63,3% para el grupo experimental. Tras analizar la supervivencia asociada a toxicidad cutánea entre grupos de tratamiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas vinculadas al tratamiento recibido en cada subpoblación ($p=0,396$ sin toxicidad; $p=0,245$ con toxicidad dermatológica).

■ RESUMEN DE RESULTADOS DE SUPERVIVENCIA

Con el objetivo de mostrar de manera clara y en un único elemento los resultados de supervivencia de las variables principales analizadas en el apartado de Resultados, se presenta a continuación un resumen de los mismos (Tabla 22).

Tabla 22. Resumen de resultados de supervivencia de las variables principales.

	Variable	n	Media de supervivencia (meses)	Mediana de supervivencia (meses)	Valor "p"
Población total	Supervivencia global	31	11,5	12,4	na
	Tiempo hasta progresión	28	7,6	7,5	na
	Tiempo hasta progresión sintomática	31	6,2	4,6	na
	Días de tratamiento: <129 vs ≥129 días	15; 16	8,2 vs 14,6	6,3 vs 14,8	0,003
	Estadio Child-Pugh: A vs B	28; 3	12,3 vs 4,4	14,0 vs 6,0	0,007
	Invasión vascular: SI vs NO	13; 18	8,6 vs 13,6	6,3 vs 14,8	0,041
	Trombosis venosa portal: SI vs NO	11; 20	8,5 vs 13,1	6,3 vs 14,8	0,026
	Etiología VHC vs VHB vs Alcohol	16; 3; 16	11,0 vs 8,0 vs 12,0	11,6 vs 8,2 vs 14,0	nd
	Respuesta tumoral: RP vs EE vs EP	2; 11; 15	18 vs 9,2 vs 13,8	18 vs 6,3 vs 14,8	0,009
	Toxicidad dermatológica: SI vs NO	16; 15	13,6 vs 9,3	14,5 vs 6,9	0,049
Grupos de tratamiento: sorafenib+placebo vs sorafenib+pravastatina	Supervivencia global: sor+plac vs sor+prav	16; 15	11,4 vs 11,6	11,6 vs 12,4	0,922
	Supervivencia a fin de tratamiento: sor+plac vs sor+prav	16; 15	6,1 vs 8,6	3,2 vs 9,7	0,188
	THP: sor+plac vs sor+prav	16; 15	4,3 vs 9,8	3,2 vs 9,9	0,008
	THPS: sor+plac vs sor+prav	16; 15	5,1 vs 7,4	3,7 vs 4,6	0,393
	Trombosis venosa portal SI: sor+plac vs sor+prav	6;5	6,75 vs 10,6	6,0 vs 8,2	0,301
	Reducción de dosis NO: sor+plac vs sor+prav	11; 10	10,9 vs 12,1	11,6 vs 12,4	0,705

na, no aplica; nd, no disponible.

V. DISCUSIÓN

El **carcinoma hepatocelular (CHC)** es un cáncer altamente letal con una tasa de supervivencia a 5 años de aproximadamente 5%.^{63,125} Factores como el diagnóstico tardío, la disfunción hepática subyacente y una biología tumoral agresiva y heterogénea se han identificado como motivos de estos malos resultados. Además, el pronóstico se ve todavía más comprometido debido a la baja efectividad de los tratamientos disponibles, lo que pone de manifiesto la necesidad de terapias más efectivas frente al CHC. Este hecho, unido al aumento de su incidencia global hace inevitable afrontar el objetivo de disminuir la progresión de la enfermedad y aumentar la supervivencia en pacientes diagnosticados de CHC mediante el diseño de nuevas estrategias terapéuticas. La aprobación regulatoria de sorafenib representó un gran avance y desafió el concepto de CHC avanzado como cáncer que no era tratable farmacológicamente, pero sigue siendo uno de los pocos tumores sólidos con solo una terapia sistémica de primera línea disponible hasta fechas recientes, completándose con una segunda opción terapéutica aprobada en agosto de 2018.

Estudios previos han investigado la relación existente entre las **estatinas y su potencial antitumoral**. Además de su efecto sobre la biosíntesis del colesterol, las estatinas también tienen propiedades antineoplásicas a través de efectos anti-proliferativos, pro-apoptóticos, anti-angiogénicos, inmuno-moduladores y anti-infecciosos.^{96,97,98} Estudios en células y modelos animales de CHC han descrito que las estatinas inhiben el crecimiento de las células cancerosas a través de la inhibición del ciclo celular y la inducción de la apoptosis.^{98,108} Por otro lado, varios estudios epidemiológicos han constatado una disminución en el riesgo de desarrollar diversas neoplasias, incluyendo colon, mama, páncreas y próstata,¹⁰³ y estudios observacionales de amplias cohortes han demostrado una asociación protectora en pacientes con uso regular de estatinas frente al desarrollo de CHC.¹⁰⁴⁻¹⁰⁷ En particular, la pravastatina es capaz de reducir la progresión y metástasis del CHC en modelos experimentales *in vivo*.¹⁰⁸ Además, un estudio realizado por nuestro grupo utilizando un modelo de CHC inducido por la administración de DEN en ratas, en el que se evaluó la administración de sorafenib y pravastatina en tres grupos (pravastatina, sorafenib, pravastatina + sorafenib), indicó que la administración combinada de sorafenib y pravastatina es más efectiva en la inhibición del desarrollo y crecimiento tumoral que la administración de sorafenib solo.¹⁰⁹ Debido a que pravastatina y sorafenib se dirigen a diferentes vías de

señalización intracelular, su tratamiento combinado podría tener efectos inhibidores aditivos o sinérgicos sobre el crecimiento tumoral por lo que planteamos la hipótesis de que la pravastatina en combinación con sorafenib podría aumentar la supervivencia y el periodo libre de progresión en pacientes con CHC avanzado, siendo además un tratamiento seguro y bien tolerado.

Para explorar dicha hipótesis se diseñó y desarrolló un protocolo que nos permitió afrontar los objetivos. El primer aspecto importante a destacar en nuestro trabajo es su **diseño**, ya que planteamos un **ensayo clínico** fase II aleatorizado, doble ciego, que incluyera como grupo control la terapia estándar consistente en sorafenib, al que añadimos placebo, y otro grupo experimental que incluía sorafenib más pravastatina.

El estudio aborda el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de sorafenib y pravastatina en pacientes con CHC avanzado. En este sentido, consideramos que el diseño del estudio es apropiado ya que incluye entre otros objetivos la evaluación de la supervivencia global (SG), el tiempo hasta progresión (THP), la respuesta tumoral según criterios RECISTm, y la seguridad, y no otras posibles variables como la supervivencia libre de progresión que se considera subóptima para la evaluación del CHC debido al efecto de confusión de la cirrosis subyacente.^{117,126} Estos objetivos están en concordancia con publicaciones recientes que apuntan a una falta de correlación entre el THP y la SG, y cuyos datos sugieren la necesidad de una evaluación simultánea de ambos objetivos y otras variables como las descritas en este estudio.^{127,128,129} Este estudio fue diseñado para evaluar los beneficios de una combinación de tratamiento potencialmente eficaz. Dado que el CHC se desarrolla principalmente en pacientes con cirrosis, fue fundamental seleccionar pacientes con función hepática bien conservada (Child A o B7) para no enmascarar la actividad de la pravastatina. Además, los pacientes fueron aleatorizados de manera estratificada, por centro y por la presencia/ausencia de invasión vascular y metástasis extrahepáticas, lo que permitía asegurar una distribución equitativa entre ambos grupos de tratamiento e hizo que ambos incluyeran pacientes con características basales homogéneas y se evitaran sesgos en el resultado, como se ha sugerido recientemente en algunas publicaciones como óptimo en el proceso de aleatorización.¹²⁷

No hay hasta la fecha ningún ensayo clínico publicado que utilice tratamiento sistémico con estatinas y sorafenib como estrategia terapéutica en pacientes con CHC avanzado. Sin embargo, existen 3 **ensayos clínicos publicados que utilizan la pravastatina en el tratamiento del CHC**. En orden cronológico, el primero de ellos combina la quimioembolización con la pravastatina en pacientes con CHC avanzado (n=91), mostrando el doble de supervivencia que el grupo control (p=0,0006).¹¹⁰ En otro ensayo más reciente, se administró pravastatina tras tratamiento con octreótido (n=20), no prolongando la supervivencia de los pacientes con CHC en comparación con los grupos control informados por otros autores en publicaciones previas, aunque los resultados de supervivencia fueron mayores respecto a los otros dos grupos de tratamiento en el estudio, octreótido y gemcitabina.¹¹¹ En el último de los ensayos publicados en pacientes con CHC (n=183), la supervivencia de los pacientes tratados con quimioembolización y pravastatina fue de 21 meses frente a 12 meses de los pacientes tratados sólo con quimioembolización (p=0,003).⁹⁷ Es importante indicar que son cuatro, incluyendo este trabajo, los ensayos clínicos registrados^{130,131,132} que están explorando esta línea de investigación comparando sorafenib *vs* sorafenib más pravastatina, si bien no hay ningún resultado publicado hasta la fecha. Estos estudios, a pesar de tener todos como objetivo primario la SG, presentan algunas diferencias en el diseño y en los criterios de selección. Además, ninguno de los otros 3 ensayos clínicos incluye placebo en su grupo control y no son doble ciego sino abiertos.

El CHC tiene un comportamiento biológico variable, con ritmos de crecimiento dispares y con diferencias histopatológicas. Estos **factores** biológicos son importantes, **condicionando el pronóstico y la respuesta al tratamiento**. Se han descrito varios factores que podrían interactuar en la evolución del CHC como son el BCLC, ECOG-PS y Child-Pugh, los cuales son considerados predictores independientes del resultado del paciente.^{87,133} Un meta-análisis publicado recientemente que agrupa los ensayos SHARP y Asia-Pacífico mostró que otros parámetros basales como la invasión vascular, la alfa-fetoproteína elevada y la relación neutrófilos-linfocitos elevados (NLR) eran pronósticos de una peor supervivencia global en pacientes tratados con sorafenib, mientras que un mayor beneficio de sorafenib se observó en pacientes con enfermedad confinada en el hígado, virus de la hepatitis C y bajo NLR.¹³⁴ En este sentido, el análisis

de nuestra población confirmó la asociación entre algunos de dichos factores y la supervivencia de los pacientes.

Tras el análisis de supervivencia de Cox se identificaron distintos **factores** relacionados con los resultados de supervivencia. En cuanto a la **etiología** del CHC se observaron menores valores de supervivencia entre los pacientes con hepatopatía de origen vírico. En particular, la participación del VHB en el origen de la enfermedad hepática ensombrece el pronóstico con un valor de mediana de supervivencia de 8,2 meses frente a aquellos pacientes que presentaban como factor etiológico el alcohol, con 14 meses. La relación existente entre la mejora de la supervivencia y la etiología de la enfermedad sigue sin estar clara para los pacientes tratados con sorafenib cuyo factor etiológico es el VHB.¹³⁴ Sin embargo, nuestros resultados son coincidentes con los datos publicados recientemente en un meta-análisis de tres grandes ensayos aleatorizados prospectivos en los que sorafenib era el brazo de control, donde se concluye que no hubo evidencia de ningún efecto positivo en la SG debido a sorafenib en pacientes VHB positivo.¹³⁵

Nuestros resultados mostraron que la situación funcional del paciente tiene una clara influencia en la evolución a largo plazo, tal y como sugieren otros trabajos,¹³³ ya que encontramos diferencias en la supervivencia alcanzada en función del **estadio funcional Child-Pugh**. Nuestros resultados confirman que la mediana de supervivencia en pacientes con Child A fue significativamente mayor (14 meses) que en pacientes con Child B (6 meses) ($p=0,007$). Estos resultados están en concordancia con datos que han sido descritos en otros estudios como el estudio prospectivo GIDEON,¹³⁶ en el que participó nuestro grupo, que mostró una mediana de SG en pacientes Child-Pugh clase B de 5,2 meses y en Child A de 13,6 meses.

La mayoría de las series coinciden en que la presencia de **invasión vascular** es otro de los principales factores que afectan la supervivencia. Este hecho está en concordancia con los datos obtenidos en nuestro estudio donde los resultados mostraron una disminución significativa en la mediana de supervivencia en los pacientes con invasión vascular (6,3 meses) respecto a los pacientes que no la presentan (14,8 meses). Estos datos muestran un incremento de la supervivencia del 135% en los pacientes sin invasión vascular respecto a la población con presencia de invasión vascular. Coincidiendo con observaciones previas, comprobamos que la presencia de invasión

vascular es un factor pronóstico importante, condicionando de manera significativa la supervivencia.

Es especialmente destacable el hecho de que el grupo de pacientes sin **trombosis venosa portal** (TVP) finalizó en mayor proporción el ensayo siendo el porcentaje de supervivencia al final del estudio del 45% frente al 9% en el grupo con TVP. Los pacientes que no presentan TVP muestran mayores valores de supervivencia que los que sí la presentan (14,8 vs 6,3 meses; $p=0,026$). Hay que remarcar el hecho de que el análisis por grupo de tratamiento arroja resultados diferentes en función del hecho de tener o no TVP. Para los pacientes sin TVP no existen diferencias entre grupos de tratamiento pero en el caso de los pacientes con TVP el tratamiento del grupo experimental muestra valores de supervivencia superiores a los asignados al grupo control (8,2 vs 6 meses). La relación de la trombosis venosa portal con la supervivencia de pacientes con CHC ha sido poco explorada previamente, y basada en análisis retrospectivos,^{137,138} aunque existen datos que indican que los pacientes con TVP y descompensación clínica tienen un mayor riesgo de complicaciones infecciosas y muerte.¹³⁹

Uno de los principales objetivos del estudio era evaluar la **seguridad** de la nueva combinación pravastatina+sorafenib. El análisis y valoración de los acontecimientos adversos (AA) surgidos durante el estudio permite afirmar que la utilización de la terapia combinada de pravastatina y sorafenib es un tratamiento seguro, ya que los AA registrados han sido mayoritariamente de grado 1 y 2 según los criterios CTCAE, y sólo 3 episodios han sido valorados como con posible relación con la pravastatina. Los resultados mostraron mayor frecuencia de episodios de anorexia/hiporexia, pérdida de peso y erupción cutánea en el grupo experimental. Sin embargo, se observaron menos casos de ascitis y hemorragia gastrointestinal. Además, hay que remarcar el hecho de que no hubo AA graves relacionados con el tratamiento en estudio, y la incidencia de AAG registrada en la población total fue mayor en los pacientes que recibían el tratamiento del grupo control (63,16%) respecto a aquellos producidos en pacientes del grupo experimental (36,84%).

El hecho de que la combinación pravastatina+sorafenib sea un tratamiento seguro y de baja toxicidad es muy relevante debido a la importancia que tiene poder

mantener el tratamiento en los pacientes para optimizar su posible eficacia. Estudios recientes han mostrado la influencia que tiene la aparición de AA en la supervivencia, tanto en su reducción por ser causa de interrupción del tratamiento (20% según el estudio en práctica real con sorafenib GIDEON)¹³⁶ como la relación existente entre el tipo de AA desarrollados y la supervivencia.⁸⁴

Los efectos adversos asociados al tratamiento han sido tradicionalmente considerados como un aspecto negativo del tratamiento. Sin embargo, se han publicado algunos estudios que demuestran que los pacientes que desarrollaron efectos adversos dermatológicos dentro de los 60 días después del inicio del tratamiento con sorafenib presentaban mejor SG que aquellos que no presentaron esta complicación.⁸¹ El análisis de supervivencia en nuestra población indicó que los pacientes que no habían presentado ningún episodio de **toxicidad dermatológica** mostraron una mediana de supervivencia menor y un porcentaje de supervivencia al final del estudio más bajo (6,9 vs 14,5 meses; p=0,049). Nuestros resultados muestran que de los 30 episodios de toxicidad dermatológica registrados, el 87% se produjo dentro del periodo de 60 días descrito y únicamente 4 episodios se produjeron entre el 3º y 4º mes de tratamiento. Por tanto, se confirma que la aparición de episodios de toxicidad dermatológica se asocia a la respuesta al tratamiento y a la SG lo que hace imperativo un seguimiento estrecho de los pacientes y ajustar la dosis si fuera necesario para evitar la interrupción innecesaria del medicamento en un paciente probablemente respondedor.

Las tasas de supervivencia son los indicadores más directos de la gravedad del cáncer y del impacto del tratamiento. Nuestros resultados indican que el tratamiento combinado sorafenib+pravastatina durante 18 meses no produjo un incremento significativo de la **supervivencia global** (SG), siendo la mediana de supervivencia de 11,6 meses en el grupo placebo+sorafenib frente a 12,4 meses en el grupo pravastatina+sorafenib. Estos resultados muestran una mayor supervivencia en el grupo experimental (12,4 meses) que la publicada en otros ensayos clínicos aleatorizados que exploran terapias sistémicas en pacientes con CHC avanzado, como son el BRISK-FL (brivanib vs sorafenib; 9,5 vs 9,9),¹⁴⁰ LIGHT (linifanib vs sorafenib; 9,1 vs 9,8),¹⁴¹ SUN1170 (sunitinib vs sorafenib; 7,9 vs 10,2),¹⁴² SEARCH (sorafenib+erlotinib vs sorafenib+placebo; 9,5 vs 8,5)¹⁴³ o el ALLIANCE (sorafenib+doxorrubicina vs

sorafenib; 8,9 vs 10,5).¹⁴⁴ Con la única excepción del ensayo REFLECT con lenvatinib publicado en 2018 (lenvatinib vs sorafenib; 13,6 vs 12,3).¹⁴⁵ Hemos de ser cuidadosos al realizar la comparación de resultados de eficacia con los ensayos publicados, ya que a pesar de ser bastante homogéneos, existe variabilidad en los criterios de selección de pacientes, las características basales de los mismos, el tipo de tratamiento e incluso el periodo de seguimiento. La SG obtenida en pacientes con CHC avanzado tratados con pravastatina no podemos tomarla como referencia ya que en ambos estudios publicados los pacientes fueron sometidos a quimioembolización previa y se evaluó la eficacia del tratamiento global.^{97,110}

El análisis de los días de tratamiento recibido para la población total en nuestro estudio muestra que los pacientes incluidos en el grupo experimental recibieron durante más días de media y mediana el tratamiento del ensayo. Esto implica que a los pacientes que están en el grupo pravastatina+sorafenib se les ha retirado más tarde el tratamiento del ensayo y por tanto han permanecido durante más tiempo activos en cuanto a la administración del fármaco, pese a partir de características iniciales homogéneas entre ambos grupos y de ser un ensayo doble ciego que evita sesgos. Este hecho está en concordancia con los datos de **supervivencia a fin de tratamiento**, en lugar de a los 18 meses de estudio, donde la gráfica que muestra la función de supervivencia a fin de tratamiento en distintos puntos para ambos grupos así lo indica. Además, el análisis de supervivencia en función de los días de tratamiento recibido reveló que aquellos pacientes que tomaron el tratamiento del ensayo (control y experimental) por encima de la mediana de 129 días mostraron una supervivencia significativamente mayor ($p=0,003$) de 14,8 meses frente a 6,3 meses. Estos datos sugieren que el tiempo de tratamiento podría influir más de lo descrito en la supervivencia de los pacientes, y el abandono del tratamiento parece estar afectando a la efectividad del estudio en la variable principal. Estos interesantes resultados deberán ser validados y tenidos en cuenta en futuros ensayos clínicos, ya que hasta ahora se han remarcado aspectos clave como la dosis¹³⁶ pero parece necesario comprobar la existencia de un tiempo mínimo a tener en cuenta para optimizar la eficacia del tratamiento recibido.

Los resultados obtenidos de **respuesta tumoral** revelaron un efecto significativamente beneficioso del tratamiento combinado pravastatina+sorafenib en cuanto al **tiempo hasta progresión** (THP). La terapia con pravastatina elevó el THP de

3,2 meses en el grupo control hasta 9,9 meses en combinación con sorafenib. Según los datos publicados,¹⁴⁶ la mayoría de los pacientes tratados con sorafenib muestran progresión de la enfermedad, incluso después de una respuesta inicial satisfactoria; estos pacientes muestran un pronóstico desfavorable con una supervivencia reducida a medida que progresa el tumor. Este hecho se explica por el desarrollo de mecanismos de quimiorresistencia a sorafenib mediante la activación de la vía de señalización RAF/MEK/ERK.⁸⁹ En el tratamiento combinado con pravastatina podría esperarse un efecto anti-proliferativo y pro-apoptótico a través de las vías de señalización RAF-MAPK-ERK y la supresión del crecimiento tumoral a través de una ruta dependiente de HMG-CoA reductasa lo que favorecería la inhibición de la progresión del tumor. Estos y otros mecanismos moleculares involucrados en los efectos beneficiosos de la combinación con sorafenib más pravastatina sobre la progresión del CHC deberán ser investigados en detalle en el futuro.

Un punto importante de discusión en este trabajo es porqué la pravastatina no logró aumentar el tiempo de supervivencia global en nuestra población de estudio pero sí mostró un aumento significativo del tiempo hasta progresión. La SG es la variable utilizada por las agencias reguladoras para evaluar la autorización de un fármaco oncológico actualmente¹⁴⁷ y es el objetivo más importante en investigación en oncología y en CHC. Sin embargo, existe actualmente controversia acerca de si la SG puede recomendarse como objetivo primario en estudios de fase II en casos avanzados ya que podría no captar el alcance de la eficacia antitumoral. Al igual que en nuestro ensayo, THP ha sido utilizado como objetivo secundario en otros ensayos clínicos en CHC,^{57,70,142,143,148} siendo controvertida la correlación entre SG y THP. Recientemente, ha sido publicado un meta-análisis¹⁴⁹ donde se evaluó específicamente la relación entre estas dos variables, así como el posible valor del THP como sustitutivo de la SG, concluyendo que existe una correlación de fuerza media entre ambos objetivos y sugiriendo la utilización de THP en ensayos clínicos con CHC avanzado. En base a nuestros datos es esencial preguntarse si el THP es un resultado de los efectos de la terapia tal y como parece, y resulta pertinente sugerir la utilización del THP en ensayos clínicos fase II que testan terapias en CHC para capturar los posibles beneficios antitumorales que sirvan de base en la decisión de avanzar a ensayos clínicos fase III. El hecho de que la progresión sea valorada mediante criterios RECISTm,¹²⁸ da robustez a

los resultados y permite evaluar con precisión el retraso en la progresión. La mejora significativa en nuestra población del tiempo hasta progresión podría indicar, como en algunos otros tumores, la aparición de un marco más amplio en cuanto a la evaluación del tratamiento en el CHC avanzado.¹⁵⁰

Todos estos datos indican que los pacientes incluidos en nuestro ensayo clínico tuvieron una respuesta terapéutica positiva frente sorafenib, la cual fue similar a la descrita en diversos estudios previos, y presentaron similares respuestas en base a importantes factores pronósticos descritos. Además, la pravastatina demostró eficacia terapéutica, en combinación con sorafenib, en la mejora del THP.

Hay varias **limitaciones** que deben tenerse en cuenta en la interpretación de los resultados de este ensayo clínico. En primer lugar, el tamaño muestral. Pese a que algunos análisis que comparan grupos de tratamiento para las diferentes variables presentan ciertas tendencias positivas y resultados prometedores (THPS, SG, supervivencia con TVP positiva), no alcanzan la significación estadística con la excepción del THP. Este hecho podría ser debido a que la muestra total fuera insuficiente para detectar diferencias significativas (baja potencia). El número de pacientes reclutados no permite el análisis estadístico con la suficiente potencia de algunas diferencias observadas pero aportan información muy valiosa sobre el posible efecto del tratamiento de pravastatina+sorafenib. Se intentó dar solución a este aspecto y potenciar el reclutamiento, prolongando el periodo de reclutamiento respecto a la previsión inicial, incorporando nuevos centros al estudio, y consultando la posibilidad de incorporar el *modelling* al estudio, solución ésta desestimada por la AEMPS al ser un ensayo en curso. Otros factores ya definidos en la literatura que afectan al desarrollo de los ensayos,¹⁵¹ como la limitación de tiempo a dedicar, falta de personal, falta de experiencia en ensayos clínicos, preocupación por el impacto en su relación con los pacientes, y falta de recompensa, reconocimiento o interés en la pregunta de investigación, podrían haber ocurrido en algunos de los centros participantes pero se escapaban a nuestro control.

Es importante también destacar el ámbito en el que se ha desarrollado nuestro ensayo clínico. Se trata de un ensayo clínico multicéntrico. Los ensayos clínicos multicéntricos que evalúan la efectividad de intervenciones farmacológicas, suelen

necesitar para su desarrollo, además de financiación, de un número elevado de investigadores y colaboradores, normalmente profesionales asistenciales, sin los cuales es imposible conseguir los objetivos planteados. Ello implica la valoración de los pacientes por grupos de médicos y radiólogos diferentes por lo que es indispensable definir, como hemos hecho en el protocolo, todos los procedimientos y desarrollo del ensayo así como seleccionar herramientas y criterios homogéneos como los criterios RECISTm consensuados, para el seguimiento de los pacientes.

Se trata además de un ensayo totalmente académico financiado mediante una ayuda competitiva de la Acción Estratégica en Salud (ISCIII). La escasa financiación que reciben estos proyectos unido a lo comentado anteriormente, hace que resulte complejo llevar a cabo estudios multicéntricos que consigan un adecuado tamaño muestral. Al ser ensayos clínicos no comerciales compiten en cuanto a reclutamiento de pacientes y dedicación con los ensayos de la industria realizados en los mismos centros. Este tipo de ensayos se han de realizar por la vía académica ya que ningún laboratorio va a destinar fondos a la realización del ensayo clínico para utilizar una molécula que además tiene genéricos. No solo se trata de diseñar estudios metodológicamente correctos como recomienda el grupo CONSORT,¹⁵² lo realmente complicado es ponerlos en marcha y cerrarlos con éxito.

A pesar de las limitaciones derivadas del tamaño muestral, este estudio aporta información muy valiosa sobre eficacia y seguridad de la terapia combinada de pravastatina y sorafenib en el tratamiento del CHC avanzado, las cuales deberán ser confirmadas en estudios clínicos futuros que incluyan mayor tamaño muestral.

Durante los últimos 10 años se ha vivido una etapa en la cual no ha habido nuevos tratamientos que demostraran su eficacia en el CHC avanzado. Desde la autorización de sorafenib se han realizado distintos ensayos clínicos que testaron nuevas moléculas con escaso éxito. Sin embargo, 2017 y 2018 han sido dos años de novedades en este ámbito con la autorización de nuevos tratamientos en primera y segunda línea. Estas nuevas terapias, debido a la inversión necesaria para testarlas, salen al mercado a un coste elevado para el sistema nacional de salud, lo que nos hace plantearnos la necesidad de explorar la eficacia de la pravastatina y los aspectos relacionados con el coste-efectividad. Asimismo, sería interesante explorar en el futuro otras dosis de

pravastatina con un adecuado balance entre los efectos en la supresión del tumor y la seguridad. La dosis utilizada en el ensayo ESTAHEP ha sido de 40 mg, la cual es la dosis habitual para el control de la hipercolesterolemia. No se utilizaron dosis más altas en el ensayo actual dada la preocupación con respecto a la tolerabilidad y seguridad. Sin embargo, dado el bajo perfil de toxicidad, sería adecuado investigar otras pautas de tratamiento (mayores dosis, tratamientos más prolongados y/o con otras combinaciones) como las exploradas en otros tumores como la leucemia mieloide aguda^{153,154} y cáncer de pulmón¹⁵⁵ fundamentalmente.

Por otro lado, en base a los resultados obtenidos y a estudios previos, postulamos que el tratamiento con pravastatina es seguro y podría aportar cierto beneficio terapéutico en la disminución del riesgo de desarrollar CHC.

Numerosos estudios epidemiológicos publicados han demostrado la eficacia de las estatinas y de la pravastatina disminuyendo el riesgo de desarrollar diversas neoplasias, incluyendo colon, mama, páncreas y próstata¹⁰³, y estudios observacionales de amplias cohortes han demostrado una asociación protectora en pacientes con uso regular de estatinas para el desarrollo de CHC.¹⁰⁴⁻¹⁰⁷ Por todo ello, creemos que el tratamiento con pravastatina podría tener valor en pacientes con cirrosis con el objetivo de evitar la aparición del CHC, lo cual deberá ser estudiado en el futuro. El CHC es el resultado de una enfermedad hepática subyacente y bien definida en la mayoría de los pacientes por lo que es potencialmente prevenible. La creciente incidencia de CHC en la mayoría de los países europeos sugiere una conciencia insuficiente de la enfermedad hepática en general, y exige políticas de salud pública que pretendan prevenir, y por tanto no sólo orientadas al tratamiento del CHC. En este contexto, prevenir la aparición de CHC con terapias neoadyuvantes efectivas o prevenir la recurrencia mediante terapias adyuvantes particularmente en aquellos pacientes con mayor riesgo de recurrencia, representa una importante necesidad no satisfecha en el CHC.

En resumen, este ensayo explora por primera vez la eficacia y seguridad de la pravastatina en combinación con sorafenib para el tratamiento del CHC avanzado. Los resultados muestran datos que indican su seguridad y sugieren cierto valor terapéutico, abriendo las puertas a su implementación y validación en futuros ensayos clínicos.

VI. CONCLUSIONES

Los resultados presentados permiten concluir que:

1. Los pacientes con CHC de origen vírico presentaron menores valores de supervivencia que aquellos con otras etiologías, destacando el VHB como factor que ensombrece el pronóstico de supervivencia.
2. El estadio Child-Pugh A se relacionó con mayor supervivencia global tras tratamiento.
3. La supervivencia global fue significativamente mayor en pacientes sin invasión vascular.
4. La ausencia de trombosis venosa portal aumentó la supervivencia tras tratamiento.
5. Los factores etiológicos, estadio Child-Pugh, invasión vascular y trombosis venosa portal son predictores de evolución de la enfermedad y supervivencia global, confirmándose su valor como marcadores pronóstico basales.
6. La supervivencia global de los pacientes que presentaron toxicidad dermatológica fue mayor que en los pacientes sin episodios de toxicidad, confirmándose su valor como marcadores pronóstico de respuesta a tratamiento.
7. El tratamiento combinado pravastatina+sorafenib prolongó el tiempo hasta progresión radiológica (3,2 vs 9,9 meses).
8. La pravastatina asociada a sorafenib no mejoró significativamente la supervivencia global respecto al tratamiento estándar de sorafenib en pacientes con CHC avanzado (12,4 vs 11,6 meses).
9. Los pacientes incluidos en el grupo experimental presentaron mayores valores de supervivencia a fin de tratamiento que el grupo control (9,7 vs 3,2 meses).
10. La terapia pravastatina+sorafenib fue un tratamiento seguro y bien tolerado en los pacientes con CHC avanzado, con reacciones de grado 1-2 y sin eventos adversos graves relacionados con el fármaco en estudio.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Fact Sheets by Population. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx. Accessed February 6, 2018.
2. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1264-1273.e1. doi:10.1053/j.gastro.2011.12.061
3. Armengol C, Sarrias MR, Sala M. Carcinoma hepatocelular: presente y futuro. *Med Clínica*. 2018;150(10):390-397. doi:10.1016/j.medcli.2017.08.010
4. Lopez-Abente G, Nuñez O, Perez-Gomez B, Aragones N, Pollan M. *La Situación Del Cáncer En España: Informe 2015 (The Situation of Cancer in Spain: Report 2015)*. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2015. <https://papers.ssrn.com/abstract=2863882>. Accessed October 3, 2018.
5. Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf. https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf. Accessed June 9, 2018.
6. Ariadna. <http://ariadna.cne.isciii.es/>. Accessed February 8, 2018.
7. Zhang DY, Friedman SL. Fibrosis-Dependent Mechanisms of Hepatocarcinogenesis. *Hepatology*. 2012;56(2):769-775. doi:10.1002/hep.25670
8. Sala M, Varela M, Forner A, Bruix J. Diagnóstico temprano del cáncer de hígado. *Gastroenterol Hepatol*.:292-297. doi:10.1157/13074066
9. Schütte K, Bornschein J, Malfertheiner P. Hepatocellular carcinoma--epidemiological trends and risk factors. *Dig Dis Basel Switz*. 2009;27(2):80-92. doi:10.1159/000218339
10. Agosti P, Sabbà C, Mazzocca A. Emerging metabolic risk factors in hepatocellular carcinoma and their influence on the liver microenvironment. *Biochim Biophys Acta*. 2018;1864(2):607-617. doi:10.1016/j.bbadis.2017.11.026
11. Nault J-C, Datta S, Imbeaud S, et al. Recurrent AAV2-related insertional mutagenesis in human hepatocellular carcinomas. *Nat Genet*. 2015;47(10):1187-1193. doi:10.1038/ng.3389
12. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*. 2006;43(6):1303-1310. doi:10.1002/hep.21176
13. Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2007;5(8):938-945. doi:10.1016/j.cgh.2007.02.039
14. Galle PR, Forner A, Llovet JM, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.019

VII. Bibliografía

15. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127(5):S35-S50. doi:10.1053/j.gastro.2004.09.014
16. Ghouri YA, Mian I, Rowe JH. Review of hepatocellular carcinoma: Epidemiology, etiology, and carcinogenesis. *J Carcinog*. 2017;16. doi:10.4103/jcar.JCar_9_16
17. Bruguera M, Forns X. Hepatitis C en España. *Med Clínica*. 2006;127(3):113-117. doi:10.1157/13090276
18. Merchante N, Merino E, López-Aldeguer J, et al. Increasing Incidence of Hepatocellular Carcinoma in HIV-Infected Patients in Spain. *Clin Infect Dis*. 2013;56(1):143-150. doi:10.1093/cid/cis777
19. Ioannou GN, Bryson CL, Weiss NS, Miller R, Scott JD, Boyko EJ. The prevalence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with human immunodeficiency virus infection. *Hepatology*. 2013;57(1):249-257. doi:10.1002/hep.25800
20. Dika IE, Harding JJ, Abou-Alfa GK. Hepatocellular carcinoma in patients with HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017;12(1):20. doi:10.1097/COH.0000000000000335
21. Grewal P, Viswanathan VA. Liver Cancer and Alcohol. *Clin Liver Dis*. 2012;16(4):839-850. doi:10.1016/j.cld.2012.08.011
22. WHO | By category | Consumption of pure alcohol by type of beverage - Data by country. WHO. <http://apps.who.int/gho/data/view.main.CPATBv>. Accessed March 24, 2018.
23. Ledro Cano D, Rebollo Bernárdez J, Torres Domínguez Y, et al. [Descriptive study of ambulatory patients with alcohol-related liver disease in our setting]. *An Med Interna Madr Spain* 1984. 2001;18(11):569-572.
24. Loomba R, Yang H-I, Su J, et al. Synergism Between Obesity and Alcohol in Increasing the Risk of Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2013;177(4):333-342. doi:10.1093/aje/kws252
25. Wang Y, Wang B, Shen F, Fan J, Cao H. Body Mass Index and Risk of Primary Liver Cancer: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *The Oncologist*. 2012;17(11):1461-1468. doi:10.1634/theoncologist.2012-0066
26. Wong LL, Limm WM, Severino R, Wong LM. Improved survival with screening for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2000;6(3):320-325. doi:10.1053/lv.2000.4875
27. Forner A, Reig M, Varela M, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Med Clínica*. 2016;146(11):511.e1-511.e22. doi:10.1016/j.medcli.2016.01.028
28. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018;67(1):358-380. doi:10.1002/hep.29086
29. Carrión JA. Utilidad del Fibroscan[®] para evaluar la fibrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol*.:415-423. doi:10.1016/j.gastrohep.2009.01.178

30. Gomaa AI, Khan SA, Leen EL, Waked I, Taylor-Robinson SD. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol WJG*. 2009;15(11):1301-1314. doi:10.3748/wjg.15.1301
31. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016;150(4):835-853. doi:10.1053/j.gastro.2015.12.041
32. Características clínicas del carcinoma hepatocelular en España. Comparación con el período 2008-2009 y análisis de las causas del diagnóstico fuera de cribado. Estudio de 686 casos en 73 centros- ClinicalKey. <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0025775317300969>. Accessed March 8, 2018.
33. Heimbach_et_al-2017-Hepatology.pdf. https://www.aasld.org/sites/default/files/guideline_documents/Heimbach_et_al-2017-Hepatology.pdf. Accessed February 10, 2018.
34. Forner A, Reig M, Varela M, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update consensus document from the AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI and SETH. *Med Clínica Engl Ed*. 2016;146(11):511.e1-511.e22. doi:10.1016/j.medcle.2016.07.013
35. Ayuso C, Rimola J, García-Criado Á. Imaging of HCC. *Abdom Imaging*. 2012;37(2):215-230. doi:10.1007/s00261-011-9794-x
36. Lee YJ, Lee JM, Lee JS, et al. Hepatocellular Carcinoma: Diagnostic Performance of Multidetector CT and MR Imaging—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*. 2015;275(1):97-109. doi:10.1148/radiol.14140690
37. Clark T, Maximin S, Meier J, Pokharel S, Bhargava P. Hepatocellular Carcinoma: Review of Epidemiology, Screening, Imaging Diagnosis, Response Assessment, and Treatment. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2015;44(6):479-486. doi:10.1067/j.cpradiol.2015.04.004
38. Hanna RF, Miloushev VZ, Tang A, et al. Comparative 13-year meta-analysis of the sensitivity and positive predictive value of ultrasound, CT, and MRI for detecting hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol*. 2016;41(1):71-90. doi:10.1007/s00261-015-0592-8
39. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical Management of Hepatocellular Carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *J Hepatol*. 2001;35(3):421-430. doi:10.1016/S0168-8278(01)00130-1
40. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;56(4):908-943. doi:10.1016/j.jhep.2011.12.001
41. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649.
42. ECOG Performance Status. ECOG-ACRIN. <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>. Accessed February 13, 2018.

43. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999;19(3):329-338. doi:10.1055/s-2007-1007122
44. Forner A, Vilana R, Ayuso C, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2008;47(1):97-104. doi:10.1002/hep.21966
45. Khalili K, Kim TK, Jang H-J, et al. Optimization of imaging diagnosis of 1–2cm hepatocellular carcinoma: An analysis of diagnostic performance and resource utilization. *J Hepatol.* 2011;54(4):723-728. doi:10.1016/j.jhep.2010.07.025
46. Kim SE, Lee HC, Shim JH, et al. Noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma in hepatic masses >2 cm in a hepatitis B virus-endemic area. *Liver Int.* 2011;31(10):1468-1476. doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02529.x
47. Dhanasekaran R, Bandoh S, Roberts LR. Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma and impact of therapeutic advances. *F1000Research.* 2016;5:879. doi:10.12688/f1000research.6946.1
48. Schulze K, Imbeaud S, Letouzé E, et al. Exome sequencing of hepatocellular carcinomas identifies new mutational signatures and potential therapeutic targets. *Nat Genet.* 2015;47(5):505-511. doi:10.1038/ng.3252
49. Fujimoto A, Furuta M, Totoki Y, et al. Whole-genome mutational landscape and characterization of noncoding and structural mutations in liver cancer. *Nat Genet.* 2016;48(5):500-509. doi:10.1038/ng.3547
50. Calderaro J, Couchy G, Imbeaud S, et al. Histological subtypes of hepatocellular carcinoma are related to gene mutations and molecular tumour classification. *J Hepatol.* May 2017. doi:10.1016/j.jhep.2017.05.014
51. Ally A, Balasundaram M, Carlsen R, et al. Comprehensive and Integrative Genomic Characterization of Hepatocellular Carcinoma. *Cell.* 2017;169(7):1327-1341.e23. doi:10.1016/j.cell.2017.05.046
52. Schulze K, Nault J-C, Villanueva A. Genetic profiling of hepatocellular carcinoma using next-generation sequencing. *J Hepatol.* 2016;65(5):1031-1042. doi:10.1016/j.jhep.2016.05.035
53. Nault J-C, Zucman-Rossi J. Genetics of hepatocellular carcinoma: The next generation. *J Hepatol.* 2014;60(1):224-226. doi:10.1016/j.jhep.2013.08.019
54. Horwitz E, Stein I, Andreozzi M, et al. Human and Mouse VEGFA-Amplified Hepatocellular Carcinomas Are Highly Sensitive to Sorafenib Treatment. *Cancer Discov.* 2014;4(6):730-743. doi:10.1158/2159-8290.CD-13-0782
55. Zucman-Rossi J, Villanueva A, Nault J-C, Llovet JM. Genetic Landscape and Biomarkers of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 2015;149(5):1226-1239.e4. doi:10.1053/j.gastro.2015.05.061
56. Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primer.* 2016;2:16018. doi:10.1038/nrdp.2016.18

57. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378-390. doi:10.1056/NEJMoa0708857
58. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(1):25-34. doi:10.1016/S1470-2045(08)70285-7
59. Llovet JM, Villanueva A, Lachenmayer A, Finn RS. Advances in targeted therapies for hepatocellular carcinoma in the genomic era. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(7):408-424. doi:10.1038/nrclinonc.2015.103
60. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*. 2018;391(10126):1163-1173. doi:10.1016/S0140-6736(18)30207-1
61. Giannini EG, Farinati F, Ciccarese F, et al. Prognosis of untreated hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2015;61(1):184-190. doi:10.1002/hep.27443
62. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxì A, Cammà C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2010;51(4):1274-1283. doi:10.1002/hep.23485
63. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet*. January 2018. doi:10.1016/S0140-6736(18)30010-2
64. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334(11):693-700. doi:10.1056/NEJM199603143341104
65. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgrò G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2010;52(3):380-388. doi:10.1016/j.jhep.2009.12.004
66. Sangro B, Rodriguez M. Radioembolization for hepatocellular carcinoma: gaining insight on a personalized approach. *Liver Int*. 2017;37(1):32-34. doi:10.1111/liv.13300
67. Yang Y, Si T. Yttrium-90 transarterial radioembolization versus conventional transarterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Biol Med*. 2018;15(3):299-310. doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2017.0177
68. Schlachterman A, Craft Jr WW, Hilgenfeldt E, Mitra A, Cabrera R. Current and future treatments for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol WJG*. 2015;21(28):8478-8491. doi:10.3748/wjg.v21.i28.8478
69. Finn RS, Zhu AX, Farah W, et al. Therapies for advanced stage hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion or metastatic disease: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2018;67(1):422-435. doi:10.1002/hep.29486

VII. Bibliografía

70. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2017;389(10064):56-66. doi:10.1016/S0140-6736(16)32453-9
71. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - La AEMPS Informa - Boletín mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano del mes de junio de 2017. <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2017/junio/boletin-junio.htm>. Accessed August 27, 2018.
72. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - La AEMPS Informa - Boletín mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano del mes de junio de 2018. <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2018/junio/boletin-junio.htm>. Accessed August 27, 2018.
73. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(3):205-216.
74. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) Assessment for Hepatocellular Carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010;30(01):052-060. doi:10.1055/s-0030-1247132
75. Cervera Deval J. RECIST y el radiólogo. *Radiología*. 2014;56(3):193-205. doi:10.1016/j.rx.2012.03.010
76. European Medicines Agency - Find medicine - Nexavar. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000690/human_med_000929.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed March 18, 2018.
77. 021923s004,s005,s006,s007.pdf. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2007/021923s004,s005,s006,s007.pdf. Accessed March 18, 2018.
78. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(1):25-34. doi:10.1016/S1470-2045(08)70285-7
79. Walko CM, Grande C. Management of Common Adverse Events in Patients Treated With Sorafenib: Nurse and Pharmacist Perspective. *Semin Oncol*. 2014;41:S17-S28. doi:10.1053/j.seminoncol.2014.01.002
80. Vincenzi B, Santini D, Russo A, et al. Early Skin Toxicity as a Predictive Factor for Tumor Control in Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Sorafenib. *The Oncologist*. 2010;15(1):85-92. doi:10.1634/theoncologist.2009-0143
81. Reig M, Torres F, Rodriguez-Lope C, et al. Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib. *J Hepatol*. 2014;61(2):318-324. doi:10.1016/j.jhep.2014.03.030

VII. Bibliografía

82. Koschny R, Gotthardt D, Koehler C, Jaeger D, Stremmel W, Ganten TM. Diarrhea Is a Positive Outcome Predictor for Sorafenib Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Oncology*. 2013;84(1):6-13. doi:10.1159/000342425
83. Estfan B, Byrne M, Kim R. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma: Hypertension as a Potential Surrogate Marker for Efficacy. *Am J Clin Oncol*. 2013;36(4):319-324. doi:10.1097/COC.0b013e3182468039
84. Branco F, Alencar RSM, Volt F, et al. The Impact of Early Dermatologic Events in the Survival of Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated with Sorafenib. *Ann Hepatol*. 2017;16(2):263-268. doi:10.5604/16652681.1231585
85. Pinter M, Sieghart W, Graziadei I, et al. Sorafenib in Unresectable Hepatocellular Carcinoma from Mild to Advanced Stage Liver Cirrhosis. *The Oncologist*. 2009;14(1):70-76. doi:10.1634/theoncologist.2008-0191
86. Lencioni R, Kudo M, Ye S-L, et al. GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNib): second interim analysis. *Int J Clin Pract*. 2014;68(5):609-617. doi:10.1111/ijcp.12352
87. Reig Maria, Rimola Jordi, Torres Ferran, et al. Postprogression survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: Rationale for second-line trial design. *Hepatology*. 2013;58(6):2023-2031. doi:10.1002/hep.26586
88. Iavarone Massimo, Cabibbo Giuseppe, Biolato Marco, et al. Predictors of survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma who permanently discontinued sorafenib. *Hepatology*. 2015;62(3):784-791. doi:10.1002/hep.27729
89. Nishida N, Kitano M, Sakurai T, Kudo M. Molecular Mechanism and Prediction of Sorafenib Chemoresistance in Human Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis*. 2015;33(6):771-779. doi:10.1159/000439102
90. medicines-use-and-spending-in-the-us.pdf. <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/medicines-use-and-spending-in-the-us.pdf>. Accessed March 24, 2018.
91. FICHA TECNICA PRAVASTATINA KORHISPANA 40 mg COMPRIMIDOS EFG. https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/70375/FichaTecnica_70375.html. Accessed June 12, 2018.
92. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An Assessment of Statin Safety by Hepatologists. *Am J Cardiol*. 2006;97(8):S77-S81. doi:10.1016/j.amjcard.2005.12.014
93. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology*. 2004;126(5):1287-1292. doi:10.1053/j.gastro.2004.02.015
94. Bays H, Cohen DE, Chalasani N, Harrison SA. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3):S47-S57. doi:10.1016/j.jacl.2014.02.011

VII. Bibliografia

95. Kubatka P, Kruzliak P, Rotrekl V, Jelinkova S, Mladosevicova B. Statins in oncological research: From experimental studies to clinical practice. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;92(3):296-311. doi:10.1016/j.critrevonc.2014.08.002
96. Demierre M-F, Higgins PDR, Gruber SB, Hawk E, Lippman SM. Statins and cancer prevention. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(12):930-942. doi:10.1038/nrc1751
97. Graf H, Jüngst C, Straub G, et al. Chemoembolization Combined with Pravastatin Improves Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Digestion*. 2008;78(1):34-38. doi:10.1159/000156702
98. Sutter AP, Maaser K, Höpfner M, Huether A, Schuppan D, Scherübl H. Cell cycle arrest and apoptosis induction in hepatocellular carcinoma cells by HMG-CoA reductase inhibitors. Synergistic antiproliferative action with ligands of the peripheral benzodiazepine receptor. *J Hepatol*. 2005;43(5):808-816. doi:10.1016/j.jhep.2005.04.010
99. Fujiwara D, Tsubaki M, Takeda T, et al. Statins induce apoptosis through inhibition of Ras signaling pathways and enhancement of Bim and p27 expression in human hematopoietic tumor cells. *Tumor Biol*. 2017;39(10):1010428317734947. doi:10.1177/1010428317734947
100. Tatsuta M, Iishi H, Baba M, et al. Suppression by pravastatin, an inhibitor of p21ras isoprenylation, of hepatocarcinogenesis induced by N-nitrosomorpholine in Sprague-Dawley rats. *Br J Cancer*. 1998;77(4):581-587.
101. Singh S, Singh PP, Roberts LR, Sanchez W. Chemopreventive strategies in hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(1):45-54. doi:10.1038/nrgastro.2013.143
102. Farazi PA, DePinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(9):674-687. doi:10.1038/nrc1934
103. Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Statins Are Associated With a Reduced Risk of Hepatocellular Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013;144(2):323-332. doi:10.1053/j.gastro.2012.10.005
104. Tsan Y-T, Lee C-H, Ho W-C, Lin M-H, Wang J-D, Chen P-C. Statins and the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Hepatitis C Virus Infection. *J Clin Oncol*. 2013;31(12):1514-1521. doi:10.1200/JCO.2012.44.6831
105. El-Serag HB, Johnson ML, Hachem C, Morgan RO. Statins Are Associated with a Reduced Risk of Hepatocellular Carcinoma in a Large Cohort of Patients with Diabetes. *Gastroenterology*. 2009;136(5):1601-1608. doi:10.1053/j.gastro.2009.01.053
106. Chiu H-F, Ho S-C, Chen C-C, Yang C-Y. Statin Use and the Risk of Liver Cancer: A Population-Based Case-Control Study. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(5):894-898. doi:10.1038/ajg.2010.475
107. Zhou Y-Y, Zhu G-Q, Wang Y, et al. Systematic review with network meta-analysis: statins and risk of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2016;7(16):21753-21762. doi:10.18632/oncotarget.7832

108. Taras D, Blanc J-F, Rullier A, et al. Pravastatin reduces lung metastasis of rat hepatocellular carcinoma via a coordinated decrease of MMP expression and activity. *J Hepatol.* 2007;46(1):69-76. doi:10.1016/j.jhep.2006.06.015
109. Hijona E, Banales JM, Hijona L, et al. Pravastatin inhibits cell proliferation and increased MAT1A expression in hepatocarcinoma cells and in vivo models. *Cancer Cell Int.* 2012;12:5. doi:10.1186/1475-2867-12-5
110. Kawata S, Yamasaki E, Nagase T, et al. Effect of pravastatin on survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma. A randomized controlled trial. *Br J Cancer.* 2001;84(7):886-891. doi:10.1054/bjoc.2000.1716
111. Lersch C, Schmelz R, Erdmann J, et al. Treatment of HCC with pravastatin, octreotide, or gemcitabine--a critical evaluation. *Hepatogastroenterology.* 2004;51(58):1099-1103.
112. Menter DG, Ramsauer VP, Harirforoosh S, et al. Differential effects of pravastatin and simvastatin on the growth of tumor cells from different organ sites. *PLoS One.* 2011;6(12):e28813. doi:10.1371/journal.pone.0028813
113. Shimoyama S. Statins are logical candidates for overcoming limitations of targeting therapies on malignancy: their potential application to gastrointestinal cancers. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;67(4):729-739. doi:10.1007/s00280-011-1583-2
114. Germershausen JI, Hunt VM, Bostedor RG, Bailey PJ, Karkas JD, Alberts AW. Tissue selectivity of the cholesterol-lowering agents lovastatin, simvastatin and pravastatin in rats in vivo. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;158(3):667-675. doi:10.1016/0006-291X(89)92773-3
115. Koga T, Shimada Y, Kuroda M, Tsujita Y, Hasegawa K, Yamazaki M. Tissue-selective inhibition of cholesterol synthesis in vivo by pravastatin sodium, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *Biochim Biophys Acta BBA - Lipids Lipid Metab.* 1990;1045(2):115-120. doi:10.1016/0005-2760(90)90139-O
116. guia-BPC_octubre-2008.pdf.
https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC_octubre-2008.pdf.
Accessed March 16, 2018.
117. Llovet JM, Bisceglie D, M A, et al. Design and Endpoints of Clinical Trials in Hepatocellular Carcinoma. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2008;100(10):698-711. doi:10.1093/jnci/djn134
118. Di Maio M, Daniele B, Gallo C, Perrone F. Re: Design and Endpoints of Clinical Trials in Hepatocellular Carcinoma. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2008;100(21):1557-1557. doi:10.1093/jnci/djn341
119. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) Assessment for Hepatocellular Carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2010;30(01):052-060. doi:10.1055/s-0030-1247132
120. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. :28.

VII. Bibliografía

121. BOE.es - Documento BOE-A-2015-14082. http://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-14082. Accessed August 18, 2018.
122. *Reglamento (UE) n °536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE Texto pertinente a efectos del EEE*. Vol 158.; 2014. <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/536/oj/spa>. Accessed August 18, 2018.
123. Reig M, Torres F, Rodríguez-Lope C, et al. Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib. *J Hepatol*. 2014;61(2):318-324. doi:10.1016/j.jhep.2014.03.030
124. Rimola J, Díaz-González Á, Darnell A, et al. Complete response under sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma: Relationship with dermatologic adverse events. *Hepatology*. 2018;67(2):612-622. doi:10.1002/hep.29515
125. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Across Five Continents: Defining Priorities to Reduce Cancer Disparities in Different Geographic Regions of the World. *J Clin Oncol*. 2006;24(14):2137-2150. doi:10.1200/JCO.2005.05.2308
126. Llovet JM, Bruix J. Testing Molecular Therapies in Hepatocellular Carcinoma: The Need for Randomized Phase II Trials. *J Clin Oncol*. 2009;27(6):833-835. doi:10.1200/JCO.2008.19.1973
127. Reig M, Fonseca LG da, Faivre S. New trials and results in systemic treatment of HCC. *J Hepatol*. 2018;69(2):525-533. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.028
128. Lencioni R, Montal R, Torres F, et al. Objective response by mRECIST as a predictor and potential surrogate end-point of overall survival in advanced HCC. *J Hepatol*. 2017;66(6):1166-1172. doi:10.1016/j.jhep.2017.01.012
129. Le Tourneau C, Paoletti X, Coquan E, Sablin M-P, Zoubir M, Tannock IF. Critical evaluation of disease stabilization as a measure of activity of systemic therapy: lessons from trials with arms in which patients do not receive active treatment. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014;32(3):260-263. doi:10.1200/JCO.2013.53.5518
130. Sorafenib Tosylate With or Without Pravastatin in Treating Patients With Liver Cancer and Cirrhosis - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01075555>. Accessed August 17, 2018.
131. Randomized Trial Sorafenib-Pravastatin Versus Sorafenib Alone for the Palliative Treatment of Child-Pugh A Hepatocellular Carcinoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01903694>. Accessed August 17, 2018.
132. Palliative Treatment of Hepatocellular Carcinoma in Patient With CHILD B Cirrhosis - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01357486>. Accessed August 17, 2018.

133. Marrero JA, Kudo M, Venook AP, et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. *J Hepatol.* 2016;65(6):1140-1147. doi:10.1016/j.jhep.2016.07.020
134. Bruix J, Cheng A-L, Meinhardt G, Nakajima K, De Sanctis Y, Llovet J. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies. *J Hepatol.* 2017;67(5):999-1008. doi:10.1016/j.jhep.2017.06.026
135. Jackson R, Psarelli E-E, Berhane S, Khan H, Johnson P. Impact of Viral Status on Survival in Patients Receiving Sorafenib for Advanced Hepatocellular Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Phase III Trials. *J Clin Oncol.* 2017;35(6):622-628. doi:10.1200/JCO.2016.69.5197
136. Turnes J, Díaz R, Hernandez-Guerra M, et al. Decisiones terapéuticas en el tratamiento del carcinoma hepatocelular y patrones de uso de sorafenib. Resultados del estudio internacional observacional GIDEON en España. *Gastroenterol Hepatol.* 2015;38(4):263-273. doi:10.1016/j.gastrohep.2014.11.001
137. Ye S-L, Chen X, Yang J, et al. Evaluation of sorafenib in Chinese unresectable hepatocellular carcinoma patients with prior surgery and portal vein tumor thrombosis: A subset analysis of GIDEON study data. *Tumor Biol.* 2017;39(3):1010428317695030. doi:10.1177/1010428317695030
138. Zhou L, Li J, Ai D-L, et al. Enhanced Therapeutic Efficacy of Combined Use of Sorafenib and Transcatheter Arterial Chemoembolization for Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2014;44(8):711-717. doi:10.1093/jjco/hyu068
139. Englesbe MJ, Kubus J, Muhammad W, et al. Portal vein thrombosis and survival in patients with cirrhosis. *Liver Transpl.* 2010;16(1):83-90. doi:10.1002/lt.21941
140. Johnson PJ, Qin S, Park J-W, et al. Brivanib Versus Sorafenib As First-Line Therapy in Patients With Unresectable, Advanced Hepatocellular Carcinoma: Results From the Randomized Phase III BRISK-FL Study. *J Clin Oncol.* 2013;31(28):3517-3524. doi:10.1200/JCO.2012.48.4410
141. Cainap C, Qin S, Huang W-T, et al. Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2015;33(2):172-179. doi:10.1200/JCO.2013.54.3298
142. Cheng A-L, Kang Y-K, Lin D-Y, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2013;31(32):4067-4075. doi:10.1200/JCO.2012.45.8372
143. Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TRJ, et al. SEARCH: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Sorafenib Plus Erlotinib in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):559-566. doi:10.1200/JCO.2013.53.7746
144. Abou-Alfa GK, Niedzwieski D, Knox JJ, et al. Phase III randomized study of sorafenib plus doxorubicin versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CALGB 80802 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2016;34(4_suppl):192-192. doi:10.1200/jco.2016.34.4_suppl.192

145. David H. Ilson MD. First-Line Lenvatinib vs. Sorafenib for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM J Watch*. 2018;2018. doi:10.1056/nejm-jw.NA46129
146. Okuyama H, Ikeda M, Kuwahara A, et al. Prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma refractory or intolerant to sorafenib. *Oncology*. 2015;88(4):241-246. doi:10.1159/000369351
147. Fleming TR. Surrogate Endpoints And FDA's Accelerated Approval Process. *Health Aff (Millwood)*. 2005;24(1):67-78. doi:10.1377/hlthaff.24.1.67
148. Cheng A-L, Guan Z, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma according to baseline status: Subset analyses of the phase III Sorafenib Asia-Pacific trial. *Eur J Cancer*. 2012;48(10):1452-1465. doi:10.1016/j.ejca.2011.12.006
149. Lee D-W, Jang M-J, Lee K-H, et al. TTP as a surrogate endpoint in advanced hepatocellular carcinoma treated with molecular targeted therapy: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Cancer*. 2016;115(10):1201-1205. doi:10.1038/bjc.2016.322
150. Oxnard GR, Morris MJ, Hodi FS, et al. When progressive disease does not mean treatment failure: reconsidering the criteria for progression. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(20):1534-1541. doi:10.1093/jnci/djs353
151. Kasenda B, von Elm EB, You J, et al. Learning from failure - rationale and design for a study about discontinuation of randomized trials (DISCO study). *BMC Med Res Methodol*. 2012;12:131. doi:10.1186/1471-2288-12-131
152. Cobos-Carbó A, Augustovski F. Declaración CONSORT 2010: actualización de la lista de comprobación para informar ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos. *Med Clínica*. 2011;137(5):213-215. doi:10.1016/j.medcli.2010.09.034
153. Kornblau SM, Banker DE, Stirewalt D, et al. Blockade of adaptive defensive changes in cholesterol uptake and synthesis in AML by the addition of pravastatin to idarubicin + high-dose Ara-C: a phase 1 study. *Blood*. 2007;109(7):2999-3006. doi:10.1182/blood-2006-08-044446
154. Advani AS, McDonough S, Copelan E, et al. SWOG0919: A Phase 2 Study of Idarubicin and Cytarabine in Combination with Pravastatin for Relapsed Acute Myeloid Leukaemia. *Br J Haematol*. 2014;167(2):233-237. doi:10.1111/bjh.13035
155. Seckl MJ, Ottensmeier CH, Cullen M, et al. Multicenter, Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pravastatin Added to First-Line Standard Chemotherapy in Small-Cell Lung Cancer (LUNGSTAR). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017;35(14):1506-1514. doi:10.1200/JCO.2016.69.7391

VIII. ANEXOS

ANEXO 1: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ENSAYO CLÍNICO

Estudio en fase II-III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos para comparar la eficacia y seguridad de sorafenib más pravastatina frente a sorafenib más placebo en pacientes con hepatocarcinoma avanzado.

Código del protocolo: ESTAHEP-2010

EUDRACT Nº: 2010-024421-21

INTRODUCCIÓN

Estimado paciente:

Su médico le ofrece la posibilidad de participar en este estudio para el tratamiento del carcinoma hepatocelular en estadio avanzado. Antes de que tome su decisión, es necesario que entienda el motivo por el que se realiza la investigación y lo que implica para usted. Su médico le ha explicado que usted padece hepatocarcinoma y está considerando su participación en un estudio de investigación clínica (también conocido como “ensayo clínico”).

El ensayo se está llevando a cabo en varios hospitales de España, y se espera la participación de más de 200 pacientes en el marco de un estudio de investigación aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero de 2004, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos y la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

El presente documento pretende proporcionarle la información correcta suficiente para que usted comprenda los posibles riesgos y beneficios que puede conllevar su participación en este ensayo clínico. Para ello lea esta hoja informativa con atención y pregunte a su médico cualquier duda que le pueda surgir después de la explicación.

DESARROLLO DEL ESTUDIO

Recientemente ha surgido una nueva terapia para tratar a pacientes con hepatocarcinoma (HCC) avanzado. El Sorafenib, ha sido el primer fármaco que ha demostrado aumentar la supervivencia y la enfermedad libre de síntomas en pacientes con HCC avanzado. Sin embargo, necesitamos nuevas moléculas o tratamientos adyuvantes al que disponemos en la actualidad.

Estudios realizados en los últimos años muestran indicios de que aquellos pacientes que consumen estatinas, entre ellas la pravastatina, tienen menor incidencia de hepatocarcinoma. Datos experimentales así como observaciones indirectas en humanos, sugieren que las estatinas reducen la progresión en el hepatocarcinoma.

Los resultados de estos estudios hasta la fecha son muy esperanzadores, con claro beneficio de las estatinas sobre la disminución del crecimiento tumoral.

Además, no hay que olvidar que las estatinas se emplean habitualmente para disminuir el colesterol principalmente y son miles los estudios que se han realizado en torno a ellas y cientos de millones los pacientes que han tomado estos medicamentos por lo que hay un amplio conocimiento de la seguridad de este fármaco.

La pravastatina es un medicamento que puede hacer más lento el crecimiento de las células cancerígenas. Este estudio se está realizando para determinar la efectividad de pravastatina cuando se asocia con el sorafenib. La pravastatina y el sorafenib tienen mecanismos de acción diferentes y se espera que esta asociación de medicamentos hará más lenta o reducirá sus lesiones en el hígado. No obstante esto no puede garantizarse. En cualquier caso su médico controlará cuidadosamente su evolución a lo largo del estudio.

Por todo ello nos planteamos la posibilidad de utilizar la pravastatina como tratamiento en combinación al sorafenib en pacientes con cáncer hepático avanzado para obtener datos de eficacia y seguridad en pacientes con hepatocarcinoma avanzado, además de evaluar el periodo libre de síntomas de la enfermedad.

Si usted acepta participar en este estudio, será necesario realizarle algunas pruebas que son habituales en este tipo de enfermedad y que serán indispensables para determinar si sus características cumplen los requisitos del estudio.

- Su médico le hará una exploración física completa.
- Una revisión de su historial médico.
- Se extraerá una muestra de sangre.
- Se valorará su hepatocarcinoma por tomografía computarizada (TAC) o resonancia magnética nuclear (RMN).
- Se realizará una prueba de embarazo en caso de que exista riesgo de que esté embarazada.

Si cumple con los requisitos del estudio comenzará el tratamiento y a lo largo de éste serán necesarias nuevas pruebas para el control de su enfermedad y comprobar su evolución; para ello se le extraerá una muestra de sangre en cada visita y se le realizará una prueba radiológica (TAC o RMN) cada 2 visitas para valorar la progresión de la enfermedad. Las visitas se realizarán cada 2 meses aproximadamente y siempre que el médico lo considere necesario. Los datos se recogerán de acuerdo con su programa de visitas personales.

Se seguirá indefinidamente a todos los pacientes de este estudio, o bien hasta que se determine que dejen de participar en el mismo por cualquier motivo.

Debe saber además que, si decide participar en el estudio, en ningún caso el tratamiento recibido supondrá gasto adicional para usted respecto al tratamiento estándar.

Medicación el estudio: La PRAVASTATINA se administrará por vía oral en un comprimido único de 40mg una vez al día, sin tener en cuenta la ingesta de alimentos, durante el tiempo que dure el tratamiento, 18 meses máximo.

El SORAFENIB se administrará por vía oral cada 12h: 400 mg (dos comprimidos de 200 mg), tomados dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 800 mg). La toma de este medicamento se mantendrá el tiempo que se prolongue el tratamiento, un máximo de 18 meses.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Es posible que de su participación en este estudio no obtenga un beneficio directo. Sin embargo su colaboración nos ayudará a conocer mejor la enfermedad, y esperamos que esta información nos sirva para ayudar a personas que desarrollen la enfermedad en los próximos años.

Su enfermedad podrá mejorar ó no en este ensayo, aunque en cualquier caso, no experimentará ningún empeoramiento de su condición clínica ni ningún retraso en el tiempo que habitualmente se requiere en casos parecidos para controlar los síntomas con respecto a la terapia estándar.

Posibles acontecimientos adversos

La reacción de cada persona al tratamiento es diferente. Algunas personas experimentan efectos secundarios muy escasos, mientras que otras pueden experimentar más. Las reacciones adversas descritas en esta sección no afectarán a todas las personas.

Los siguientes son los efectos secundarios más frecuentes de cada uno de los fármacos empleados en este estudio. Estos efectos podrían ser o no más severos cuando los fármacos se administran juntos. Existen efectos secundarios que conocemos en este momento. Sin embargo, puesto que este es un estudio sobre nuevos tratamientos podrían existir otros efectos secundarios que desconocemos todavía. Por tanto, es muy importante que usted informe inmediatamente a su médico acerca de cualquier síntoma inusual.

Los acontecimientos adversos comunicados en las pruebas clínicas de PRAVASTATINA aparecen con una frecuencia calificada como poco frecuentes y son: mareo, cefalea, insomnio, visión borrosa y doble, ardor de estómago, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, flatulencia, prurito, exantema, urticaria, problemas para orinar, alteraciones sexuales, fatiga, dolor músculo-esquelético, y elevación de transaminasas hepáticas.

Estos efectos adversos son los descritos en la ficha técnica del medicamento.

SORAFENIB es un fármaco aprobado para el tratamiento del carcinoma hepatocelular y del carcinoma de células renales. Los efectos secundarios comunicados más frecuentes son la reacción cutánea mano-pie (enrojecimiento, dolor, inflamación o ampollas en las plantas de manos o pies) y el exantema. Dichos síntomas suelen ser de grado leve y, en general, aparecen durante las primeras seis semanas del tratamiento con sorafenib. Estos síntomas se pueden controlar con tratamiento tópico para el alivio sintomático, interrupción temporal del tratamiento y/o modificación de la dosis de sorafenib o, en casos graves o persistentes, la interrupción permanente.

Además se han comunicado los siguientes posibles efectos adversos aunque con menor frecuencia: Hipertensión, isquemia cardíaca o infarto, y hemorragia.

Es importante que contacte con su médico en caso de que experimente efectos secundarios que alteren su vida cotidiana o si experimenta signos o síntomas no habituales. Estos efectos secundarios descritos podrían ser pequeños inconvenientes o podrían ser severos, pero su médico le vigilará de cerca y si ocurriera algo decidirá ajustar su dosis o parar el tratamiento. En el caso de que se suspendiera el tratamiento, se le ofrecería a usted el tratamiento estándar. La toma de un medicamento nuevo siempre entraña un riesgo, pero se tomarán todas las precauciones posibles, y se le anima a que comunique cualquier cosa que le preocupe.

CARÁCTER VOLUNTARIO DE SU PARTICIPACIÓN

Si decide participar, pero posteriormente cambia de opinión, es libre de hacerlo y no tiene que aducir ningún motivo. Sin embargo, debe informar a su médico de su decisión, de manera que pueda indicarle el procedimiento que se debe seguir para evaluar adecuadamente su patología clínica y, a continuación, proseguir con los cuidados médicos. La asistencia médica que reciba de su médico no se verá afectada por su decisión.

Depende de usted tomar la decisión de si quiere o no participar en este estudio. Por favor, lea este formulario de consentimiento y tómese su tiempo para decidir. Le animamos a que hable con su médico y su familia antes de tomar una decisión.

No debe tomar parte en este estudio si piensa que está embarazada o que existe la posibilidad de que pueda quedarse embarazada durante el estudio. Por consiguiente, antes de iniciar el tratamiento, su médico comprobará que está utilizando un método anticonceptivo eficaz.

Su médico puede decidir su exclusión del estudio si es perjudicial para usted, si no sigue las instrucciones del tratamiento, se descubre que no cumple los requisitos del ensayo o si se suspende el estudio.

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS DISPONIBLES

Si decide no tomar parte en el estudio o declina su consentimiento, esto no modificará la relación con su médico que decidirá el mejor tratamiento para su enfermedad. Su médico le explicará las posibles alternativas de tratamiento y los riesgos y beneficios asociados.

Actualmente no hay ningún tratamiento asociado al sorafenib que haya demostrado eficacia en el hepatocarcinoma avanzado.

SEGURO DEL ESTUDIO

Para el caso de que se le ocasione algún problema de salud derivado de su participación en el estudio, debe saber que el promotor de este estudio, el Dr. Arenas Ruiz-Tapiador, médico del Servicio de Digestivo del Hospital Donostia, se ha asegurado de que usted quede cubierto por el seguro contratado por el hospital donde se le atiende, que cubre la responsabilidad civil de los investigadores principales y sus colaboradores así como del titular del Hospital o Centro en los términos que se establecen en el Real Decreto 223/2004, que regula la realización de ensayos clínicos con medicamentos en España.

CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos de los pacientes participantes en el estudio, sólo tendrán acceso a los mismos el investigador y su equipo de colaboradores, la persona que realice las tareas de monitorización, el auditor en caso de que el estudio se sometiese a una auditoría, el Comité Ético de Investigación Clínica y las Autoridades Sanitarias.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los pacientes participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio y sus colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sus registros médicos originales podrán ser analizados durante o después del estudio por los investigadores o personal designado, las autoridades sanitarias y los representantes del Comité Ético local.

El investigador principal podrá enviar los resultados a las autoridades sanitarias, comunicarlos en reuniones médicas, o publicarlos en revistas especializadas, para que otros médicos los conozcan, sin embargo se mantendrá una estricta confidencialidad sobre la identidad de los pacientes. Si abandona el estudio, seguirá utilizándose la información recopilada sobre usted hasta ese momento.

El acceso a su información personal por tanto, quedará restringido al médico del estudio y colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Cualquier nueva información referente al tratamiento utilizado en el estudio y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por el tratamiento en estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad.

En el caso de que se plantee algún problema o pregunta con relación a este estudio, sus derechos como participante en una investigación clínica o cualquier perjuicio relacionado con la investigación, debe contactar con:

Dr:.....**Tel:**.....

ANEXO 2: FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE POR ESCRITO

Estudio en fase II, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos para comparar la eficacia y seguridad de sorafenib más pravastatina frente a sorafenib más placebo en pacientes con hepatocarcinoma avanzado.

Código del protocolo: ESTAHEP-2010

Yo _____ (nombre y apellidos),.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.
He podido hacer preguntas sobre el estudio.
He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.
He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con el Dr _____ (nombre y apellidos),
.....

Comprendo que mi participación es voluntaria.
Comprendo que puedo retirarme del estudio:
1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Autorizo a que el personal profesional del ensayo clínico ESTAHEP-2010, las Autoridades Sanitarias o los Organismos internacionales pertinentes, revisen mis datos clínicos y personales, relacionados con mi participación en este ensayo clínico.

He sido informado que puedo revocar en cualquier momento la autorización para que se revisen mis personales y de salud.

Presto libremente mi conformidad para participar en el ensayo clínico.

Fecha:/...../..... Firma _____ del participante:.....

Fecha:/...../..... Firma _____ del investigador:.....

(persona que solicita el consentimiento)

ANEXO 3: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS DEL ENSAYO

**ESTUDIO EN FASE II, MULTICÉNTRICO,
ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO DE GRUPOS
PARALELOS PARA COMPARAR EFICACIA Y
SEGURIDAD DE SORAFENIB MÁS PRAVASTATINA
FRENTE A SORAFENIB MÁS PLACEBO EN
PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA AVANZADO**

E S T A H E P

**CUADERNO DE RECOGIDA
DE DATOS (CRD)**

Versión 1 – 31 de Enero 2011

INSTRUCCIONES GENERALES

- Asegúrese de que el paciente cumple los criterios de inclusión y ninguno de exclusión del estudio
- Colocar la cartulina separadora debajo de cada conjunto de original y copia de cada página antes de efectuar ningún registro en el cuaderno. Evitará que se calque en las páginas siguientes
- Escriba con letras MAYÚSCULAS de forma clara y legible
- Utilice una casilla para cada marca o carácter de imprenta en los casos en que proceda
- Firmar en cada lugar destinado a tal efecto
- Al hacer una corrección, tache con una línea horizontal el dato erróneo, introduzca el dato correcto cerca de la entrada original y autentifique la corrección con sus iniciales y la fecha en que se realiza. **NO BORRE NI UTILICE LÍQUIDO CORRECTOR**

NORMAS DE CUMPLIMENTACIÓN DEL CRD

- Cumplimente la identificación del paciente (Nº de paciente) en la parte superior de todas las hojas del CRD
- En el caso de valores numéricos las comas decimales aparecen ya indicadas donde corresponda. Escriba sólo una marca o número por casilla
- Registre todas las fechas según el siguiente formato:día/mes/año
- Introduzca ND si desconoce algún dato (Ej. ND / 05 / 2003)
- Puede emplear las siguientes siglas cuando lo considere necesario: NR (no realizado), NA (no aplicable) y ND (no disponible)

ESTAHEP-2010	Fecha de visita	Código de paciente
Visita de Selección	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

Visita de Selección

(día -7)

- **Entrega de la hoja de información al paciente**
- **Entrega y firma del consentimiento informado**
- **Datos demográficos**
- **Criterios de inclusión**
- **Criterios de exclusión**
- **Historia médica**
- **Medicación concomitante**
- **Características del Hepatocarcinoma**
- **Función hepática: Child-Pugh**
- **Estado funcional ECOG**
- **Examen físico (signos vitales, peso, altura, exploración)**
- **Electrocardiograma**
- **Analítica: hematología, bioquímica, coagulación, AFP**
- **Test de embarazo**
- **Prueba radiológica: TAC/RMN**
- **Aleatorización**

ESTAHEP-2010	Fecha de visita	Código de paciente
Visita de Selección	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

Entrega de documentación al paciente

¿Se ha entregado la hoja de información al paciente? No Sí

¿Se ha entregado el consentimiento informado al paciente? No Sí

Fecha de obtención: ___ / ___ / ___

Datos Demográficos**Datos Demográficos**

SEXO

 Varón Mujer

FECHA DE NACIMIENTO

___ / ___ / ___
Día Mes Año

EL PACIENTE DEBE CUMPLIR TODOS LOS CRITERIOS PARA SER INCLUIDO**Criterios de inclusión**

	SI	NO
1. Paciente con diagnóstico de Hepatocarcinoma (HCC)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. El paciente es mayor de 18 años	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. El paciente no ha recibido previamente tratamiento con sorafenib	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Presenta un ECOG inferior o igual a 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Función hepática Child A y B7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Expectativa de vida superior a 12 semanas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Concentración de creatinina sérica menor o igual a 1,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. El paciente ha firmado consentimiento informado por escrito antes de iniciar cualquier procedimiento incluida la aleatorización	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ESTAHEP-2010	Fecha de visita	Código de paciente
Visita de Selección	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

**EL PACIENTE NO DEBE CUMPLIR NINGUNO DE LOS CRITERIOS SIGUIENTES
PARA PODER SER INCLUIDO EN EL ESTUDIO**

<i>Criterios de exclusión</i>		
	<i>SI</i>	<i>NO</i>
1. El paciente toma más de 3 días por semana algún tipo de estatina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. El paciente presenta hipersensibilidad a las estatinas o alguna contraindicación para su uso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. La paciente está embarazada o en fase de lactancia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. El paciente presenta una neuropatía periférica grado 2 o mayor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. El paciente ha sido diagnosticados en los 5 años previos de otro tipo de tumor excepto cáncer de la piel que no sea melanoma o carcinoma in situ de cervix o vejiga	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. El paciente recibe quimioterapia o radioterapia por otro tipo de tumor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. El paciente presenta una insuficiencia cardiaca superior al grado II de NYHA, HTA no controlada con medicación, arritmias no controladas o IAM en los seis meses anteriores.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. El paciente tiene antecedentes de perforación o hemorragia por ulcus gastroduodenal en el último mes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. El paciente ha presentado una enfermedad hemorrágica mayor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. El paciente es asmático no controlado con medicación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. El paciente presenta incapacidad física o psíquica para participar en el ensayo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ESTAHEP-2010	Fecha de visita	Código de paciente
Visita de Selección	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

NINGUNO <input type="checkbox"/>	<i>Historia médica</i>			
ENFERMEDAD/SINDROME (especificar)	FECHA INICIO	FECHA FIN	EN CURSO	DESCRIPCION (incluir tratamiento quirúrgico)
	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año	<input type="checkbox"/>	
	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año	<input type="checkbox"/>	
	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año	<input type="checkbox"/>	
	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año	<input type="checkbox"/>	
	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año	<input type="checkbox"/>	
	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año	<input type="checkbox"/>	
	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año	<input type="checkbox"/>	
	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año	<input type="checkbox"/>	
	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año	<input type="checkbox"/>	
	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año	<input type="checkbox"/>	
	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año	<input type="checkbox"/>	
	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año	<input type="checkbox"/>	
	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año	<input type="checkbox"/>	
	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año	<input type="checkbox"/>	

ESTAHEP-2010	Fecha de visita	Código de paciente
Visita de Selección	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

NINGUNO <input type="checkbox"/>	<i>Tratamiento concomitante en el momento de inclusión en el ensayo</i>	
Nombre genérico y comercial	Psología	Fecha de inicio
		<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año
		<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año
		<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año
		<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año
		<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año
		<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año
		<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año

Características de la Hepatopatía

Alcohol:

VHC:

VHB:

Otros: Especificar:

¿Ha recibido el paciente tratamiento antiviral previo?

No Sí ; especificar

Cirrosis:

No Sí

ESTAHEP-2010	Fecha de visita	Código de paciente
Visita de Selección	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

Características del HCC

Número de nódulos	
Tamaño de los nódulos	
Segmentos afectos	
Invasión vascular	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Metástasis extrahepáticas	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Localización	Pulmon <input type="checkbox"/> óseas <input type="checkbox"/> Ganglios <input type="checkbox"/>
Método diagnóstico empleado	TAC <input type="checkbox"/> RMN <input type="checkbox"/>

ESTADIO DE CHILD

ESTADO FUNCIONAL ECOG

Examen Físico

<i>Signos clínicos</i>	
FRECUENCIA CARDÍACA	PRESIÓN ARTERIAL
_____ ppm	PAS _____ mmHg PAD _____ mmHg

Peso _____ kg

Altura _____ cm

ORGANO	NORMAL	ANORMAL	NO REALIZADA	DESCRIPCION DE LAS ALTERACIONES
Boca	■	■	■	
Pulmón	■	■	■	
Corazón	■	■	■	
Abdomen	■	■	■	
Extremidades	■	■	■	
Piel	■	■	■	
Otros (especificar):				

ECG: describir alteraciones

VIII. Anexos

ESTAHEP-2010	Fecha de visita	Código de paciente
Visita de Selección	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

NINGUNO <input type="checkbox"/>	<i>Tratamiento concomitante visita selección</i>	
Nombre genérico y comercial	Psología	Fecha de inicio
		<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año
		<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año
		<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año
		<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año
		<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año
		<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año
		<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año

ESTAHEP-2010	Fecha de visita	Código de paciente
Visita de Selección	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

Datos de Laboratorio

Fecha de extracción: ____ / ____ / ____
Día Mes Año

NO REALIZADO <input type="checkbox"/>	<i>Hematología</i>		
DETERMINACION	VALOR	UNIDAD	NO REALIZADO
Hemoglobina			<input type="checkbox"/>
Hematocrito			<input type="checkbox"/>
Eritrocitos			<input type="checkbox"/>
Plaquetas			<input type="checkbox"/>
Leucocitos			<input type="checkbox"/>
Neutrófilos			<input type="checkbox"/>
Linfocitos			<input type="checkbox"/>
Monocitos			<input type="checkbox"/>
Eosinófilos			<input type="checkbox"/>
Basófilos			<input type="checkbox"/>

ESTAHEP-2010	Fecha de visita	Código de paciente
Visita de Selección	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Día Mes Año	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

NO REALIZADO <input type="checkbox"/>	<i>Bioquímica</i>		
DETERMINACION	VALOR	UNIDAD	NO REALIZADO
AST-GOT			<input type="checkbox"/>
ALT-GPT			<input type="checkbox"/>
GGT			<input type="checkbox"/>
Fosfatasa alcalina			<input type="checkbox"/>
Bilirrubina total			<input type="checkbox"/>
Bilirrubina directa			<input type="checkbox"/>
Creatinina sérica			<input type="checkbox"/>
Urea			<input type="checkbox"/>
Colesterol total			<input type="checkbox"/>
Triglicéridos			<input type="checkbox"/>
HDL			<input type="checkbox"/>
LDL			<input type="checkbox"/>
Glucosa			<input type="checkbox"/>
Sodio			<input type="checkbox"/>
Potasio			<input type="checkbox"/>
Proteínas totales			<input type="checkbox"/>
Albumina			<input type="checkbox"/>
AFP			<input type="checkbox"/>
TSH/T4			<input type="checkbox"/>

NO REALIZADO <input type="checkbox"/>	<i>Coagulación</i>		
DETERMINACION	VALOR	UNIDAD	NO REALIZADO
Tiempo de protrombina			<input type="checkbox"/>
Tiempo de tromboplastina parcial			<input type="checkbox"/>

ANEXO 4: DICTAMEN CEIC-E




**DICTAMEN DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA DE EUSKADI
(CEIC-E)**

Dra. Iciar Alfonso Farnós como Secretaria del CEIC de la Comunidad Autónoma de País Vasco (CEIC-E)

CERTIFICA

Que este Comité, que reúne los requisitos establecidos en el R.D 223/2004, de 6 de Febrero por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, ha evaluado la propuesta del promotor: **Dr. Juan Arenas Ruiz Tapiador (Hospital de Donostia)**, para que se realice el ensayo clínico Código Promotor: **ESTAHEP-2010**, Nº EUDRACT: **2010-024421-21**, de Título: **"Estudio fase II, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos para comparar la eficacia y seguridad de sorafenib más pravastatina frente a sorafenib más placebo en pacientes con hepatocarcinoma avanzado."**

Versión del Protocolo: versión 2 de 09/03/2011
Versión Hoja Información al Paciente y Consentimiento Informado: versión 2 de 15/03/2011

Considera que,

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Este Comité Ético de Investigación Clínica, tanto en su composición como en los Procedimientos normalizados de Trabajo, cumple con las normas de buena práctica clínica (CPMP/ ICH/135/95) conforme a lo establecido en el capítulo VIII del Real Decreto 223/2004, de 6 de Febrero.

Y que este Comité reunido el día 30 de Marzo de 2011 (recogido en acta 03/2011) ha decidido emitir **informe favorable** a que dicho ensayo sea realizado por los siguientes Investigadores:

- Dr. Juan Arenas Ruiz Tapiador (*Digestivo*) Hospital de Donostia
- Dra. Trinidad Serrano Aullo Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa
- Dra. Sonia Blanco Sampredro (*Digestivo*) Hospital de Basurto
- Dr. Javier Bustamante Scheneider (*Digestivo*) Hospital de Cruces
- Dra. Mercedes Iñarrairaegui Bastarrica Clínica Universitaria de Navarra

Lo que firmo en Vitoria-Gasteiz, a 26 de abril de 2011



Dra. Iciar Alfonso Farnós
Secretaria del CEIC de la Comunidad Autónoma del País Vasco (CEIC-E)



26 ABR 2011

Euskadiko Itzeri-eta Klinikoezarako Batzorde Etikoa
Comité Ético de Investigación Clínica de Euskadi (CEIC-E)

Secretaría del Comité Ético de Investigación Clínica de Euskadi (CEIC-E) - T. 945 019 303 - F. 945 019 200 - ceic.eaa@ej-gv.es

ANEXO 5: RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN DE LA AEMPS

20. May 2011 13:35	AEMPS SGMUH AREA ENS CLINICOS	Nº9093 P. 1/3
		SUBDIRECCIÓN GENERAL DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO
REFERENCIA: MUH/CLIN	FECHA: 13/05/2011	
ASUNTO: RESOLUCION DE AUTORIZACIÓN DE ENSAYO CLINICO		
DESTINATARIO:	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"><p>D^a Ioana Riaño Fernández Instituto Blodonostia. Hospital Donostia P^o Dr. Beguiristain s/n 20014 San Sebastián España</p></div>	
<p>Adjunto se remite la resolución sobre el ensayo clínico titulado "Estudio fase II, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos para comparar la eficacia y seguridad de sorafenib más pravastatina frente a sorafenib más placebo en pacientes con hepatocarcinoma avanzado", N^o EudraCT "2010-024421-21".</p> <p>El promotor o solicitante nombrado por éste deberá remitir la información pertinente o solicitar autorización a la AEMPS- según proceda y de acuerdo con lo que establece el Real Decreto 223/2004, de las modificaciones relevantes a la documentación del ensayo, informes de seguimiento, sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas, finalización del ensayo y demás circunstancias que establezca la legislación vigente.</p>		
 CORREO ELECTRÓNICO		
aeceaem@aemps.es	C/ CAMPEZO, 1 28022 MADRID TEL: 91 8225174 / 5215 FAX: 91 8225076	

20. May 2011 13:35

AEMPS SGMUH AREA ENS CLINICOS

Nº9093 P. 2/3



DIRECCION DE LA
AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

Referencia: MUH/CLIN

Fecha: 13/05/2011

RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN DEL ENSAYO CLINICO Nº EudraCT 2010-024421-21

DESTINATARIO: Dr. Juan Ignacio Arenas Ruiz-Tapiador
Hospital Donostia. Servicio de Digestivo
Pº Dr. Beguiristain s/n
20014 San Sebastián
España

Vista la solicitud formulada por Dª Ioana Riaño Fernández para la realización del ensayo clínico número EudraCT 2010-024421-21 titulado "Estudio fase II, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos para comparar la eficacia y seguridad de sorafenib más pravastatina frente a sorafenib más placebo en pacientes con hepatocarcinoma avanzado", código de protocolo del promotor ESTAHEP-2010, cuyo promotor es Dr. Juan Ignacio Arenas Ruiz-Tapiador se emite resolución a tenor de los siguientes

ANTECEDENTES DE HECHO

PRIMERO: Con fecha 15/02/2011 presenta solicitud de autorización de ensayo clínico.

A estos antecedentes de hechos le son de aplicación los siguientes:

FUNDAMENTOS DE DERECHO:

Único. Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, modificada por la Ley 4/1999, de 13 de enero; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 520/1999, de 26 de marzo, por el que se aprueba el Estatuto de la Agencia Española del Medicamento, y demás normas aplicables,

MINISTERIO
DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL
E IGUALDAD
Agencia Española de
Medicamentos y Productos
Sanitarios

20. May 2011 13:35

AEMPS SGMUH AREA ENS CLINICOS

Nº9093 P. 3/3



DIRECCION DE LA
AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

Así, del expediente se deduce que se cumplen los requisitos establecidos para su autorización de acuerdo con el Artículo 22 del Real Decreto 223/2004.

Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias **RESUELVE:**

1º.- **AUTORIZAR** la realización de este ensayo clínico número EudraCT 2010-024421-21,

Contra esta Resolución, que pone fin a la vía administrativa, puede interponerse potestativamente Recurso de Reposición ante el/la Director/a de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo de un mes, conforme a lo dispuesto en el artículo 116 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones públicas y del Procedimiento Administrativo Común, o interponerse Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la recepción de la presente notificación, conforme a lo dispuesto en la Ley Reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa de 13 de julio de 1998, y sin perjuicio de cualquier otro recurso que pudiera interponerse.

LA DIRECTORA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

am agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios
Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad

D.ª. Belén Crespo Sánchez-Eznarriaga

MINISTERIO
DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL
E IGUALDAD
Agencia española de
Medicamentos y Productos
Sanitarios

ANEXO 6: CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

Hospital
Donostia
Ospitalea

CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

D. CARLOS ZULUETA GURIDI, Director Gerente del Hospital Donostia,

CERTIFICA:

Que conoce la propuesta realizada por **Juan Ignacio Arenas Ruíz-Tapiador**, para que sea realizado en este Centro el ensayo clínico, código de protocolo **ESTAHEP-2010 N° EUDRACT: 2010-024421-21**, y titulado "**Estudio en fase II, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos para comparar la eficacia y seguridad de sorafenib más pravastatina frente a sorafenib más placebo en pacientes con hepatocarcinoma avanzado**", y que será realizado por Juan Ignacio Arenas, como investigador principal.

Versión Protocolo: versión 2 del 9 de Marzo 2011.

Versión Hoja Información al Paciente y Consentimiento Informado: Versión 2 del 15 de marzo de 2011

Que está de acuerdo con el contrato firmado entre el Centro y el promotor en el que se especifican todos los aspectos económicos de este ensayo clínico.

Que acepta la realización de dicho ensayo en este Centro.

Lo que firma en San Sebastián, a 20 de Abril de 2011

Firmado. :

D. Carlos Zulueta

Director Gerente del Hospital Donostia

ANEXO 7: ÍNDICE DEL ARCHIVO MAESTRO ESTAHEP-2010**ESTAHEP-2010**

Sección Archivo	Lista de Documentos	No Aplica	Comentarios
0. Promotor	1. Listado Contactos Estudio	<input type="checkbox"/>	
	2. Herramienta de Evaluación de la ejecución del ensayo	<input type="checkbox"/>	
	3. Minutas (Reuniones y Hojas de Firmas de Asistencia)	<input type="checkbox"/>	
	3. Documentación Promotor (Datos fiscales; aceptación modelo contrato;...)	<input type="checkbox"/>	
	4. Correspondencia Interna (electrónica)	<input type="checkbox"/>	
1. Protocolo	1. Protocolo / Enmiendas al Protocolo	<input type="checkbox"/>	
	2. Hoja de firmas del Protocolo / de Enmiendas (Original)	<input type="checkbox"/>	
	3. Registro Desviaciones/Violaciones al Protocolo (Log of protocol Violation Deviations)	<input type="checkbox"/>	
	4. Presentaciones del estudio	<input type="checkbox"/>	
	5. Certificado de Traducción	<input type="checkbox"/>	
2. HIP y CI	1. Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado (blanco)	<input type="checkbox"/>	
	2. Cualquier otra información dada al Paciente. (Tarjeta identificativa...)	<input type="checkbox"/>	
3. Manual del Investigador	1. Manual de Investigador/Ficha técnica del producto	<input type="checkbox"/>	
	2. Acuse de recibo de las actualizaciones del Manual de Investigador	<input type="checkbox"/>	
4. CRD	1. Modelo del CRD, Diarios de Medicación y Cuestionarios de Calidad de Vida	<input type="checkbox"/>	
	2. Guía utilización CRD	<input type="checkbox"/>	
	3. Cuaderno de Recogida de Datos, Diarios de Medicación y Cuestionarios de Calidad de Vida	<input type="checkbox"/>	
	4. CRDs (queries, monitor initiated discrepancy forms, 'self-evident corrections', log de non-substantial discrepancies)	<input type="checkbox"/>	
	5. Revisión estadística y análisis provisional de datos	<input type="checkbox"/>	
	6. Presentación Resultados Estudio/Informe Final	<input type="checkbox"/>	

CÓDIGO ESTUDIO: 2010-024421-21

PNT GIND 001

ESTAHEP-2010

Sección Archivo	Lista de Documentos	No Aplica	Comentarios
5. AEMPS	1. Documentación Autorización/Inicio/Enmiendas/Fin: (Carta presentación; Solicitud; Aclaraciones; CTA form; Justificación enmiendas; ...)	<input type="checkbox"/>	
	2. Informes Anuales o de Seguridad y Notificación Violación grave del protocolo.	<input type="checkbox"/>	
	3. Correspondencia	<input type="checkbox"/>	
6. CEICs	1. Documentación Dictamen/Inicio/Enmiendas/Fin: (Carta presentación; Solicitud; Aclaraciones; CTA form; Justificación enmiendas; ...)	<input type="checkbox"/>	
	2. Informes anuales e Informe Final	<input type="checkbox"/>	
	3. Correspondencia	<input type="checkbox"/>	
7. Contrato, Seguro y CDC	1. Contrato/Acuerdo Centros: Investigador/Fundación-Promotor; Farmacia, Laboratorio, Etiquetado, CRO	<input type="checkbox"/>	
	2. Conformidad Dirección del Centro.	<input type="checkbox"/>	
	3. Pólizas de Seguro de Responsabilidad Civil del ensayo	<input type="checkbox"/>	
	4. Correspondencia	<input type="checkbox"/>	
8. Documentación del Personal del Centro	1. Formulario de delegación/Reparto de tareas (Delegation Form)	<input type="checkbox"/>	
	2. Documentación: Compromiso IP, Idoneidad, Informe IP...	<input type="checkbox"/>	
	3. CV de Investigadores Principales y staff	<input type="checkbox"/>	
	4. Correspondencia por Centro	<input type="checkbox"/>	
	5. Newsletter	<input type="checkbox"/>	
9. Financiación	1. Solicitud y Concesión de financiación, aceptación de ampliación del periodo para la realización del Estudio	<input type="checkbox"/>	
	2. Solicitud de cambio y Cambio de Partidas	<input type="checkbox"/>	
	3. Informe anual de financiación	<input type="checkbox"/>	

Sección Archivo	Lista de Documentos	No Aplica	Comentarios
10. Laboratorio	1. Valores normales/Rangos de laboratorio	<input type="checkbox"/>	
	2. Certificada/Acreditación Laboratorio	<input type="checkbox"/>	
	3. Formularios Envío/Seguimiento Muestras	<input type="checkbox"/>	
	4. Documentación /Registros Recepción/Envío Material Lab. (Externo)	<input type="checkbox"/>	
	5. Etiquetas de las muestra	<input type="checkbox"/>	
	6. Correspondencia	<input type="checkbox"/>	
11. Farmacia: Producto en Investigación (PI)	1. Instrucciones manejo medicamentos en Investigación y Materiales Ensayo	<input type="checkbox"/>	
	2. Informe de Farmacia Visita Pre-Estudio; Inicio; Monitorización y Cierre	<input type="checkbox"/>	
	3. Registro de Visitas al centro en Farmacia (Monitoring Log)	<input type="checkbox"/>	
	4. Formulario de Registro, Dispensación Contabilidad de PI	<input type="checkbox"/>	
	5. Documentación/Registro Recepción/Envío PI y materiales del estudio	<input type="checkbox"/>	
	6. Formulario Registro Temperatura	<input type="checkbox"/>	
	7. Modelo de etiqueta del PI	<input type="checkbox"/>	
	8. Certificado del Análisis del PI enviado	<input type="checkbox"/>	
	9. Certificado Destrucción del PI	<input type="checkbox"/>	
	10. Correspondencia	<input type="checkbox"/>	
12. Inclusión de Sujetos	1. Registro de Inclusión de Sujetos	<input type="checkbox"/>	
	2. Hoja Notificación de Reclutamiento	<input type="checkbox"/>	
	3. Lista Maestra Aleatorización	<input type="checkbox"/>	
	4. Documentación de la Asignación de Tratamiento	<input type="checkbox"/>	
	5. Formulario Registro desenmascaramiento/Rotura ciego	<input type="checkbox"/>	
	6. Instrucciones registro, asignación tratamiento y de codificación	<input type="checkbox"/>	

Sección Archivo	Lista de Documentos	No Aplica	Comentarios
13. Monitorización	1. Informe Visita Pre-Estudio; Inicio; Monitorización y Cierre	<input type="checkbox"/>	
	2. Registro de Visitas al centro (Monitoring Log)	<input type="checkbox"/>	
	3. Plan de Monitorización	<input type="checkbox"/>	
14. Farmacovigilancia	1. Notificación de Acontecimientos Adversos Graves.(Iniciales y de Seguimiento)	<input type="checkbox"/>	
	2. Notificación de Reacciones Adversas Graves e Inesperadas (AEMPS y CEIC)	<input type="checkbox"/>	
	3. Instrucciones para completar y enviar los informes de notificación de Acontecimientos Adversos Graves	<input type="checkbox"/>	
	4. Correspondencia	<input type="checkbox"/>	
15. Auditorias / Inspecciones	1. Notificación Auditoria /Inspección	<input type="checkbox"/>	
	2. Informe Auditoria/Certificado Inspección al Promotor/Centro	<input type="checkbox"/>	
	3. Informe Inspección AEMPS	<input type="checkbox"/>	
	4. Correspondencia	<input type="checkbox"/>	
16. Miscelánea	1. Proveedores (albaranes)	<input type="checkbox"/>	
17. Legislación	1. ICH	<input type="checkbox"/>	
	2. BPC	<input type="checkbox"/>	
	3. RD 223/2004	<input type="checkbox"/>	