

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO de INVESTIGACIÓN CLÍNICA.

Título del estudio: Estudio Multicéntrico de cohorte prospectivo sobre la sobrevida y progresión radiológica post tratamiento locorregional y sistémico de pacientes con hepatocarcinoma en estadio intermedio y avanzado en Argentina y Latinoamérica.

Director: Marcelo Silva

Versión Original.

26 de abril 2018

Nombre del Estudio:

Estudio Multicéntrico de cohorte prospectivo sobre la sobrevida y la progresión radiológica tumoral post tratamiento locorregional y sistémico de pacientes con hepatocarcinoma en estadio intermedio y avanzado en Argentina y Latinoamérica.

Investigador principal:

Dr Marcelo Silva.

Sub-investigador:

Dr.Federico Piñero¹.

Sitio coordinador:

¹Hospital Universitario Austral

Dirección: Av Pres Perón 1500, Derqui. Buenos Aires. Argentina.

Datos de contactos.

Federico Piñero.

Av. Presidente Perón 1500, (B1629HJ) Pilar, Buenos Aires, Argentina.

Telefono: +54 0230 448 2000. Fax: +54 0230 448 2236

E-mail: fpinero@[cas.austral.edu.ar](mailto:fpinero@cas.austral.edu.ar)

Síntesis del Proyecto de Investigación

La estadificación de la Clínica de Barcelona (BCLC) es la aceptada mundialmente para la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con hepatocarcinoma (HCC). Se distinguen cinco estadios, 0 y A llamados muy temprano y temprano con opción a tratamientos con intención curativa. Los estadios BCLC B o intermedio y C o avanzado integran opciones con intención paliativa. El estadio BCLC B o intermedio el tratamiento recomendado es la quimioembolización transarterial (TACE), mientras que el tratamiento sistémico de primer y segunda línea es el recomendado para pacientes en estadio BCLC C. En la región existe poca información acerca del manejo diario de los pacientes en estadio intermedio y avanzado. Es interesante evaluar la sobrevida y el impacto del tiempo a la progresión radiológica, el tipo de progresión y el acceso a los distintos tratamientos tanto en pacientes en estadio intermedio como avanzado en estudios de efectividad. El presente proyecto plantea responder la siguiente pregunta clínica de investigación: en los pacientes con hepatocarcinoma en estadio intermedio-avanzado, ¿cuál es la sobrevida luego del tratamiento locorregional o sistémico en la vida diaria? Por otro lado, nos proponemos evaluar la progresión radiológica tumoral y su impacto en la sobrevida pacientes en estadio intermedio y avanzado. Finalmente, evaluaremos barreras de acceso a los tratamientos recomendados en las guías de práctica clínica. Para responder esta pregunta, se realizará un estudio de cohorte longitudinal prospectiva de pacientes con o sin cirrosis y con diagnóstico de hepatocarcinoma de distintos países de Latino América. Se incluirá un mínimo de 183 pacientes con diagnóstico imagenológico o histológico de hepatocarcinoma en estadio intermedio o avanzado al momento de ser enrolados. Se completarán datos de manera primaria y de manera prospectiva a partir de un registro web.

Introducción.

La incidencia de hepatocarcinoma (HCC) se encuentra en ascenso año a año, siendo actualmente, el 5to cáncer más frecuente y la 2da causa de muerte por cáncer en el mundo [1]. La estadificación de la Clínica de Barcelona es la aceptada mundialmente para la toma de decisiones terapéuticas [2,3]. Se distinguen cinco estadios, 0 y A llamados muy temprano y temprano con opción a tratamientos con intención curativa. Los estadios BCLC B o intermedio y C o avanzado integran opciones con intención paliativa.

El estadio BCLC B o intermedio incluye pacientes cuyo tratamiento recomendado es la quimioembolización transarterial (TACE)[4]. El tratamiento sistémico de primera línea está indicado en pacientes con enfermedad avanzada, sea con invasión vascular o extrahepática. El sorafenib es la única opción en la actualidad disponible en nuestra región [5]. El lenvatinib ha sido aprobado recientemente como de primera línea en Asia en un estudio randomizado aleatorizado de no inferioridad [6]. En aquellos pacientes con progresión tumoral post tratamiento con sorafenib, el tratamiento de segunda línea con regorafenib ha demostrado resultados de mejora en la supervivencia respecto al uso de placebo [7]. Existen otras opciones de segunda línea post sorafenib, como lo son el cabozantinib o el nivolumab pero la única droga aprobada en segunda línea en la región en la actualidad es el regorafenib [8,9]. En pacientes en estadio intermedio y avanzado la progresión tumoral radiológica es un evento esperable pero que paradójicamente no va en paralelo a un impacto en la supervivencia. Esto se ha evaluado previamente y se ha demostrado que no toda progresión radiológica impacta en la supervivencia. Aquella progresión con nueva lesión o aumento de lesión extrahepática o nueva invasión vascular hepática presentan peor pronóstico [10]. En pacientes en estadio intermedio, la falla del control radiológico tumoral, sea valorada como tasa de control tumoral (disease control rate: enfermedad estable o respuesta parcial o respuesta completa) luego de dos sesiones de quimioembolización, es indicación de "progresión intratable" y es potencial indicación de inicio de tratamiento sistémico o eventualmente radioembolización transarterial. En caso de progresión radiológica luego del tratamiento con sorafenib, la indicación es iniciar tratamiento de segunda línea [3].

En la región existe poca información acerca del manejo diario de los pacientes en estadio intermedio y avanzado. Es interesante evaluar el tiempo a progresión radiológica, el tipo de progresión y el acceso a los distintos tratamientos tanto en pacientes en estadio intermedio como avanzado. La adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica en la práctica diaria y en el paciente individual resulta dificultosa. Esas dificultades en la adherencia a las guías se explican por las preferencias de los pacientes, la factibilidad técnica local y el acceso a los tratamientos.

En estudios observacionales de Argentina y Brasil se evaluó la adherencia a las guías de práctica clínica en la vida real [11,12]. Llamativamente, la adherencia al inicio de tratamiento sistémico de primera línea en pacientes con estadio avanzado fue inferior al 30% [11,12]. Existen importantes limitaciones de acceso tanto a los tratamientos locorregionales como sistémicos del HCC en nuestra región que explicarían esta baja adherencia. La demora en autorizaciones por parte de prestadores/pagadores impacta en la evolución de estos pacientes, que de por sí

presentan una limitada sobrevida. De hecho, en el estudio Argentino la mediana de sobrevida en pacientes con HCC en estadio intermedio o avanzado fueron inferiores a aquellos reportados en estudios de eficacia y de la vida real [11]. Por lo tanto, este impacto en la sobrevida podría deberse a un menor acceso en tiempo y forma de los tratamientos indicados en la práctica diaria.

Es por esto que, con el advenimiento de nuevos tratamientos locorregionales como la radioembolización y nuevas drogas para el tratamiento sistémico de primera y segunda línea o post sorafenib, como el regorafenib, cabozantinib o nivolumab, nos proponemos evaluar ¿cuál es la sobrevida en la vida diaria luego del tratamiento locorregional o sistémico de pacientes con HCC en estadio intermedio a avanzado en la región? Por otro lado, nos proponemos evaluar el tiempo a la progresión radiológica y su impacto en la sobrevida en pacientes con HCC en estadio intermedio y avanzado.

Objetivo Primario

- El objetivo de este estudio es evaluar la sobrevida post inicio de tratamientos locorregionales o sistémicos en pacientes adultos con hepatocarcinoma en estadio intermedio a avanzado.

Objetivos Secundarios

Los objetivos secundarios estarán relacionados a:

- Evaluar el tiempo a la progresión tumoral radiológica.
- Evaluar el tipo de progresión y su impacto en la sobrevida tanto para pacientes con estadio intermedio como avanzado.
- Tolerancia y efectos adversos del tratamiento sistémico de primera y segunda línea y su impacto en la sobrevida.
- Impacto de la adherencia a las recomendaciones de práctica clínica en la sobrevida de pacientes con HCC en estadio intermedio y avanzado.
- Evaluar el acceso al tratamiento locorregional y sistémico del HCC y su impacto en la sobrevida.

Hipótesis

Hipótesis nula: la sobrevida en pacientes con HCC en estadio intermedio y avanzado es similar a la reportada en cohortes históricas de la región [11,12].

Hipótesis alternativa: Existe una diferencia en la supervivencia de pacientes con HCC en estadio intermedio a avanzado comparadas con cohortes históricas.

Diseño del estudio

Estudio observacional de cohorte prospectiva de pacientes con hepatocarcinoma en estadio intermedio a avanzado.

Métodos.

El siguiente estudio se realizará siguiendo las recomendaciones internacionales para estudios observacionales guías STROBE [13].

Escenario y temporalidad.

Este estudio multicéntrico se desarrollará en Latinoamérica desde el 15/05/2018 (hasta que el último paciente enrolado complete el seguimiento mínimo de 2 años).

. Centro coordinador:

-Hospital Universitario Austral: Dr Marcelo Silva, Dr Federico Piñero.

. Se invitarán a distintos hepatólogos o gastroenterólogos principalmente de Argentina y de algunos países de Latinoamérica, incluidos: Uruguay, Chile, Brasil, Perú, México, Colombia, República Dominicana y Venezuela*.

*El fin de invitar a otros países a participar es evaluar y comparar datos nacionales con regionales de vida real.

Pacientes.

Se realizará un muestreo no probabilístico consecutivo de sujetos con diagnóstico clínico, histológico de HCC en estadio BCLC B o C. Sobre una cohorte de pacientes con estas características que cumplan con los siguientes criterios de elegibilidad, se realizará un seguimiento mínimo a 2 años.

Criterios de Inclusión.

Todos los siguientes criterios de inclusión deben cumplirse:

- Consentimiento informado (CI) firmado, obtenido antes de efectuar cualquier procedimiento específico del estudio. Los pacientes deben poder comprender el consentimiento informado por escrito y estar dispuestos a firmarlo (ANEXO).
- Hombres y mujeres de 18 años o más.

- Diagnóstico clínico o histológico de hepatocarcinoma, según criterios de guías internacionales [14]. Ante nódulos hepáticos mayores a 1 cm de diámetro, se realizará un estudio trifásico dinámico sea Tomografía Axial Computarizada (TAC) o Resonancia Magnética Nuclear (RNM), incluyendo fase sin contraste, fase arterial precoz, fase portal y portal tardía para la confirmación diagnóstica por imágenes de hepatocarcinoma. El diagnóstico corresponderá según los criterios estándares: nódulo con refuerzo arterial, lavado portal y/o cápsula en fase portal tardía [15-18]. Se especifica criterios de estándares tecnológicos de tomógrafo o resonador acorde a recomendaciones internacionales [15,16].
- Estadificación actual BCLC B o C. Se puede incluir pacientes con cualquier tratamientos previo estando en estadios BCLC 0-A y que hayan progresado a estadios intermedio o avanzado.
- Con o sin cirrosis o con o sin enfermedad hepática concomitante. Se permite la infección infección con HIV.

Criterios de Exclusión.

Los pacientes que reúnan alguno de los siguientes criterios serán excluidos del estudio:

- Diagnóstico de otros tumores malignos hepáticos primarios.
- Cáncer maligno de otro origen o de otra localización que impacten en la expectativa de vida.

Variables de evento principal y secundarios del estudio. *Todas las variables se incluirán de manera primaria prospectiva para evaluar el evento primario.*

Evento principal. Se realizará según análisis de sobrevida como evento final el fallecimiento (failure event) u observación censurada con fecha de último seguimiento (no fallecidos).

Eventos secundarios. A) Progresión radiológica tumoral: se definirá acorde a criterios mRECIST (ANEXO II) mediante evaluación radiológica cada 8 semanas tanto en estadio intermedio como avanzado. La evaluación se realizará inicialmente de manera local y en caso de confirmación de progresión radiológica se realizara de manera centralizada. Dichas imágenes se enviarán al centro coordinador para ser evaluadas mediante dos observadores expertos, ciegos e independientes a variables clínicas. B) Eventos adversos post tratamientos locorregionales o sistémicos. Se registrarán todos los eventos adversos relacionados a los tratamientos instaurados y se clasificarán acorde a los criterios CTCAE de NCI, versión 4.0 (ANEXO) [19]. C) Adherencia a guías de práctica clínica: se define como adherencia a la realización del tratamiento recomendado por guías de práctica clínica.

Variables de exposición.

1. Se registrarán los siguientes datos o antecedentes previos en cada sujeto enrolado. A) Datos demográficos. Se registrarán los siguientes datos demográficos basales: edad, sexo, peso y talla. Genotipo y subgenotipo de la HCV. Antecedentes clínicos de relevancia (incluyendo: hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad coronaria, enfermedad vascular isquémica/hemorrágica cerebral, enfermedad vascular periférica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica –clearance de creatinina <30 ml/min o diálisis); trasplante de órgano sólido, presencia de HIV, hepatitis B crónica. B) Evaluación de enfermedad hepática previa: etiología, grado de fibrosis (I-IV). Endoscopia digestiva alta: evaluación de presencia o ausencia de várices esófago-gástricas, gastropatía hipertensiva. Antecedentes relevantes de complicaciones de la cirrosis, score de Child Pugh. C) Fecha de diagnóstico de HCC. Estadificación BCLC al diagnóstico. Tratamientos del HCC realizados previamente. D) Laboratorio al diagnóstico de HCC: incluye valor de alfa-fetoproteína en suero (AFP) en ng/ml.

2. Se registrarán los siguientes datos en cada sujeto en estadio intermedio y avanzado. A) Fecha de inicio y fin de cada tratamiento. Modalidad, número de sesiones o ciclos, dosis, reducción de dosis, fecha de fin de tratamiento. B) Laboratorio pre tratamientos en estadio intermedio y avanzado, incluye valor de AFP.

Se dispondrá de una herramienta vía web de acceso gratuito a través de portal de internet de la red LALREAN (Latin American Liver Research Education and Awareness Network).

Adherencia y Seguimiento. Fin o suspensión de continuidad en el protocolo: todos los pacientes continuarán en el protocolo hasta el desarrollo del evento primario o hasta el fin del mismo, habiendo completado un seguimiento de 2 años. Se realizarán las siguientes medidas para reforzar la adherencia y estrategias para evitar la pérdida de seguimiento.

Estrategias a utilizar para evitar pérdidas de seguimiento. Las siguientes estrategias se implementarán con el fin evitar pérdidas de seguimiento luego de la inclusión de sujetos en el estudio:

- Se evitará enrolar a sujetos que planean mudarse a otra ciudad en la cual no tendrán contacto con el investigador principal que enroló a dicho individuo en el estudio y por lo tanto, no se asegure un seguimiento de acuerdo al protocolo de este estudio.
- Contacto clínico periódico acorde a estándares locales institucionales pero al menos cada 4 semanas.

Potenciales Sesgos y Variables confundidoras

- Sesgo de selección: Se incluirán pacientes con los criterios de selección antes mencionados, con un modo de muestreo no probabilístico consecutivo. Se registrarán las aceptaciones y declinaciones a participar en este estudio, con el fin de evitar sesgo de selección.
- Sesgos de información y selección: todos los eventos de progresión radiológica se confirmarán mediante evaluación centralizada.

Plan de análisis estadístico. Las variables binarias o dicotómicas se expresarán en frecuencias o proporciones y se compararán mediante test de Chi cuadrado o test de Fisher, según corresponda. Para las variables numéricas discretas y continuas se expresarán de acuerdo a su distribución como medias (desvío estándar) o medianas (rango intercuartilo), y se compararán mediante test T-Student o Mann Witney-U test, según corresponda. En caso de comparaciones múltiples, para variables continuas, se realizará un test paramétrico de ANOVA, con corrección por Bonferroni. Se realizará un análisis multivariado de regresión Cox, con cálculo de Hazard Ratios (HR) y respectivos intervalos de confianza del 95%, para la identificación de variables de riesgo para el desarrollo del evento primario con el fin de evaluar potenciales variables confundidoras y/o modificadores de efecto. Se evaluarán los hazards proporcionales para cada medida de efecto. Se realizará método de evaluación de riesgo competitivo (muerte) para el evento de progresión radiológica tumoral, con cálculo de Subhazard Ratios (SHR) y respectivos intervalos de confianza del 95%. *Cálculo de tamaño muestral.* Se calculó el tamaño muestral para proporciones para incluir una cohorte de seguimiento para una mortalidad esperada a 2 años de 50% y observada del 65% según lo antes mencionado en cohortes históricas de la región. Se tomó un valor estadístico a dos colas, error α o tipo I de 5% (valor de $p < 0.05$), un poder o error tipo II o β de 0.20 (poder de 80%). Tamaño muestral total de población a enrolar de mínimo de 183 pacientes. Todos los análisis estadísticos antes mencionados se realizarán mediante STATA versión 10.1.

Consideraciones Éticas. El protocolo del estudio ha sido desarrollado según normas nacionales previstas para requisitos éticos, legales y jurídicos, establecidos en las disposiciones internacionales acorde a las guías CONSORT y según criterios éticos de la Declaración de Helsinki 2008 y sus modificaciones, código de Núremberg, Declaración Universal sobre Genoma Humano y Derechos Humanos aprobada por la Conferencia General de la UNESCO 1997. Así como también según estándares de GCP ("Good Clinical Practice" o Buenas Prácticas Clínicas). Los tres principios éticos para estudios en seres humanos serán respetados, incluyendo: *Respeto a las personas:* se mantendrá estrictamente la confidencialidad de todos los datos de cada individuo mediante las siguientes estrategias: se evitará el enrolamiento del nombre o documento de identidad, se reemplazará y se asignarán iniciales con código numérico para la identificación de las consecuentes metodologías de acuerdo a este protocolo. *Principio de beneficencia:* el racional científico para el desarrollo de este protocolo se encuentra bien desarrollado en la introducción, demuestra un potencial beneficio que es mayor a los potenciales daños de cada individuo en relación a la intervención en este protocolo. Por otro lado, este estudio no requiere de ningún estudio diagnóstico o terapéutico de carácter invasivo no contemplado en la práctica diaria. *Principio de Justicia:* Se evitará el enrolamiento de población vulnerable (embarazadas, niños, déficit mentales), o con falta de cobertura médica pública o privada y que en los cuales se vea de manera subjetiva un beneficio del siguiente protocolo en cuanto al seguimiento y la atención médica que de este protocolo se desprenda. No se realizará ningún pago o beneficio económico alguno a los participantes o individuos que sean enrolados en el estudio.

En segundo lugar, este protocolo debe ser aprobado por los marcos regulatorios correspondientes y por el Comité de Investigación de Estudios Clínicos Institucionales habiendo determinado que: El riesgo a los participantes de este estudio haya sido minimizado, los riesgos hayan sido razonables en relación a los potenciales beneficios que se esperan con los resultados de este estudio, la selección de los participantes de este estudio es justa y equitativa y el Consentimiento informado firmado por los participantes o representante legal para ser incluidos en el estudio.

Mantenimiento de la Confidencialidad. La Ley 25.326 de Protección de Datos personales establece que: Los datos objeto de tratamiento no pueden ser utilizados para finalidades distintas o incompatibles con aquellas que motivaron su obtención. Los datos deben ser destruidos cuando hayan dejado de ser necesarios o pertinentes a los fines para los cuales hubiesen sido recolectados. El tratamiento de datos personales es ilícito cuando el titular no hubiere prestado su consentimiento libre, expreso e informado, el que deberá constar por escrito o por otro medio que permita que se le equipare de acuerdo a las circunstancias. Cuando se recaben datos personales se deberá informar previamente a sus titulares en forma expresa y clara: La finalidad para la que serán tratados y quienes pueden ser sus destinatarios, la existencia del archivo, registro, banco de datos, electrónico o de cualquier otro tipo y la identidad y el domicilio de su responsable, la posibilidad del interesado de ejercer los derechos de acceso, rectificación y supresión de los datos.

Los datos sensibles pueden ser tratados con finalidades estadísticas o científicas cuando no puedan ser identificados sus titulares. Queda prohibida la formación de archivos, bancos o registros que almacenen información que directa o indirectamente revele datos sensibles. Los establecimientos sanitarios públicos o privados y los profesionales vinculados a las ciencias de la salud, pueden recolectar y tratar los datos personales relativos a la salud física o mental de los pacientes que acudan a los mismos, o que estén o hubieran estado bajo tratamiento de aquellos, respetando los principios del secreto profesional. Queda prohibido registrar datos personales en archivos, registros o bancos que no reúnan condiciones técnicas de integridad y seguridad. Los datos personales sólo pueden ser cedidos con el previo consentimiento del titular de los datos, al que se le debe informar sobre la finalidad de la cesión e identificar al cesionario.

En tercer lugar, los investigadores principales y sub-investigadores de este estudio deberán tener las siguientes responsabilidades: no inducir u obligar a cualquier sujeto a ser enrolado en el presente estudio sea por cualquier otro beneficio que no esté incluido en el siguiente protocolo, respetar los principios éticos antes mencionados para cualquier individuo, publicar oral o de forma escrita, resultados preliminares o finales de este estudio, sin la previa autorización correspondiente, alterar la confidencialidad de cada individuo participante, evitar la falsificación de los datos o resultados incluidos en este estudio.

Conflictos de Interés: un autor o investigador o sub-investigador del presente estudio no podrá ser al mismo tiempo un individuo participante del mismo. Segundo, todos los conflictos de interés financieros serán publicados por cada investigador y sub-investigador.

Finalmente, un comité científico e independiente a este protocolo será el encargado de asegurar que no haya conflictos de interés, que se respete el protocolo y que los resultados u observaciones no sean alterados.

Fin o suspensión de continuidad en el protocolo: todos los pacientes continuarán en el protocolo hasta el desarrollo del evento primario o hasta el fin del mismo, habiendo completado un seguimiento de 2 años.

Cronograma de actividades.

Duración del estudio.

1) Cronograma de actividades inherentes al estudio:

- Fase de reclutamiento de 36 meses. Dicha fase comprende reclutamiento de pacientes, firma del CI y medición de variables basales.

- Fase de seguimiento de 24 meses como mínimo en cada paciente hasta el desarrollo del evento primario.
- Fase de evaluación de resultados: Fin del estudio y mediciones de variables finales en agosto 2021 (se realizarán antes subanálisis interinos).

Resultados esperados. Dado que no se han publicado estudios previos relacionados a la implementación y resultados de los tratamientos realizados en pacientes con hepatocarcinoma en estadio intermedio y avanzado, tanto la resultante del hallazgo de una diferencia cuali o cuantitativa o de incluso no haberla, es relevante clínicamente. Es relevante por otro lado, que este estudio será el primer estudio de cohorte prospectiva en relación a la evaluación de sobrevida y progresión radiológica del HCC en estadio intermedio y avanzado en Latinoamérica.

Difusión de resultados. Se espera difundir este resultado en congresos médicos de jerarquía como el de la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AAEEH), la Asociación Latinoamericana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (ALEH) y otras regionales. Asimismo, los resultados se presentarán en idioma inglés en los siguientes encuentros científicos de relevancia: congreso anual de Hepatología de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AASLD), congreso Internacional-Europeo de Hígado de la Asociación Europea para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (EASL) y congreso Panamericano de Gastroenterología. Los métodos de difusión serán según sean aceptados en formato póster y oral, según corresponda. Todos los investigadores principales tendrán un rol participativo en la presentación de los resultados.

Lugar de trabajo y recursos. El lugar principal de gestión, organización, administración de datos, será en el Hospital Universitario Austral, Unidad de Hígado y Trasplante Hepático, cuyo director es el Dr Marcelo Silva. Por otro lado, otros centros hospitalarios, tanto público como privados, de alto flujo de pacientes, serán invitados a participar en el estudio (ver sección "Escenario y temporalidad").

Estimación de recursos y necesidades. Todos los recursos que se mencionarán a continuación se contemplarán en el marco del seguimiento rutinario habitual de estos pacientes. No se incluirán ningún estudio adicional no contemplado en las recomendaciones de seguimiento habitual. No se contemplarán los costos inherentes a todas las prácticas y medicamentos que se realizan en la práctica diaria y que están recomendadas en el seguimiento de pacientes con HCC.

ANEXO I. Evaluación Radiológica Criterios mRECIST [15-18].

1-Evaluación basal.

En todos los sujetos incluidos en el estudio deberá enviarse las siguientes imágenes basales realizadas con una antigüedad no superior a 6 semanas desde la fecha de realización del estudio a la fecha de la firma del consentimiento informado.

. TAC de tórax sin contraste endovenoso.

. TAC o RNM de abdomen y pelvis trifásica dinámica con contraste endovenoso.

. Centellograma óseo corporal total.

Estos estudios se enviarán junto con los informes, mediante un sistema web-digital para evaluación central.

2-Seguimiento:

En todos los sujetos incluidos en el estudio deberá enviarse las siguientes imágenes cada 12 semanas desde la inclusión del sujeto en el estudio*.

a-Estadio Intermedio:

. Primer opción ideal post tratamientos locorregionales: TAC de tórax sin contraste endovenoso + RNM de abdomen y pelvis trifásica dinámica con gadolinio, o

. Segunda opción post tratamientos locorregionales: TAC de tórax, abdomen y pelvis trifásica dinámica con contraste endovenoso.

*De ser el paciente tratado con tratamientos locorregionales, sea RFA, TACE o TARE, la evaluación de la respuesta radiológica deberá realizarse entre las 5-6 semanas post tratamiento. La evaluación de la respuesta deberá ser acorde a criterios mRECIST.

b-Estadio Avanzado:

. Para pacientes en estadio avanzado, la evaluación radiológica recomendada será cada 12 semanas con el fin de evaluar progresión radiológica y eventual posibilidad de inicio de tratamiento sistémico de segunda línea, acorde a criterios mRECIST e idealmente con TAC de tórax, abdomen y pelvis trifásica dinámica con contraste endovenoso.

3- Evaluación local y central mediante criterios mRECIST.

Mediante criterios mRECIST se evaluará la progresión radiológica de manera local. De presentar el evento primario, se deberá enviar las imágenes para confirmación central de la progresión radiológica. Se deberá enviar el par de imágenes comparativas para confirmar la progresión radiológica (en caso de ser la imagen basal con la subsiguiente, no es necesario re-enviar la imagen basal).

4-Criterios de respuesta tumoral mRECIST.

Las mediciones deben realizarse sobre el diámetro mayor de áreas con refuerzo en fase arterial acorde a recomendaciones internacionales [15-18].

Enfermedad medible o mensurable: las lesiones de HCC medibles son aquellas que presentan un diámetro mayor o igual a 10 mm (debe registrarse su diámetro mayor) en TAC o RNM trifásica dinámica. En caso de ganglios linfáticos malignos debe considerarse como tal patológicamente aumentado de tamaño cuando su diámetro menor supere

los 15 mm de diámetro. Deben evaluarse lesiones extrahepáticas tanto en tejidos blandos como sólidos, lesiones líticas o blásticas óseas.

Todas las lesiones se medirán en **milímetros (mm)**.

.Enfermedad no medible o mensurable: todas las demás lesiones (<10 mm diámetro mayor, ganglios patológicos con diámetro menor inferior a los 15 mm) se consideran no mensurables. La ascitis o derrame pleural son no mensurables en caso de HCC.

.Lesiones diana o target: son todas las lesiones mensurables en todos los órganos afectados las cuales han sido sujetas a tratamiento locorregional o sistémico. Se calculará la suma del diámetro de todas las lesiones mensurables o diana. La suma inicial de los diámetros se usará como valor basal de referencia comparativa para caracterizar cualquier progresión, regresión o enfermedad estable.

.Lesiones no diana o no target: Son aquellas no sujetas a tratamiento locorregional.

.Respuesta post tratamiento locorregional o sistémico: se clasificará la MEJOR RESPUESTA de todos los pacientes durante el estudio acorde al protocolo de seguimiento. La respuesta debe valorarse el diámetro tumoral vital con refuerzo arterial y lavado en fase portal tardía.

a-Respuesta completa (CR): desaparición de todas las evidencias radiológicas del tumor (tanto lesiones diana como no diana).

b-Respuesta parcial (PR): al menos reducción o disminución de un 30% de la suma de todos los diámetros de las lesiones diana, tomando como de referencia la suma de diámetros inicial, sin progresión indudable de las lesiones no diana existentes y sin aparición de nuevas lesiones.

c-Enfermedad estable (SD): No hay reducción suficiente para considerar RP ni aumento para considerar como progresión radiológica (PD) tanto en las lesiones diana como no diana existentes ni aparición de nuevas lesiones.

d-Progresión radiológica (PD): Al menos un 20% de aumento en la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la suma más pequeña registrada. Además del aumento de la suma de los diámetros debe haber un incremento absoluto de al menos 5 mm en la suma total de diámetros. La progresión de lesiones no diana existentes o la aparición de uno o más lesiones nuevas también constituye enfermedad progresiva.

ANEXO II. Criterios CTCAE de NCI, versión 4.0

Grado	Comentario
0	No se detecta ninguna anomalía
1	Leve, asintomático o síntomas leves. Diagnóstico clínico, no se indica ninguna intervención.
2	Moderado, mínimo, local o intervención no invasiva.
3	Severo, que requiere tratamiento médico o de intervención, pero que no conlleva riesgo de vida, hospitalización o secuelas.
4	Compromete la vida o riesgo de muerte, consecuencias severas, urgente intervención indicada.
5	Muerte relacionada a evento adverso.

Referencias.

- [1] Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA-R, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:1972–8. doi:10.1002/hep.23527.
- [2] Bruix J, Reig M, Sherman M. Accepted Manuscript. *Ygast* 2016:1–46. doi:10.1053/j.gastro.2015.12.041.
- [3] MD AF, MD MR, MD PJB. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018:1–14. doi:10.1016/S0140-6736(18)30010-2.
- [4] Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734–9. doi:10.1016/S0140-6736(02)08649-X.
- [5] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378–90. doi:10.1056/NEJMoa0708857.
- [6] MD PMK, MD RSF, MD PSQ, MD PK-HH, MD KI, MD PFP, et al. Articles Lenvatinib versus sorafenib in rst-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1163–73. doi:10.1016/S0140-6736(18)30207-1.
- [7] MD DJB, MD PSQ, MD PPM, MD AG, MD PY-HH, MD GRB, et al. Articles Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled,

phase 3 trial. Lancet 2016;1–11. doi:10.1016/S0140-6736(16)32453-9.

- [8] Kelley RK, Verslype C, Cohn AL, Yang T-S, Su WC, Burris H, et al. Cabozantinib in hepatocellular carcinoma: results of a phase 2 placebo-controlled randomized discontinuation study. Annals of Oncology 2017;28:528–34. doi:10.1002/jcph.714.
- [9] MD DABE-K, MD BS, MD TY, MD TSC, MD MK, MD CH, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. Lancet 2017;1–11. doi:10.1016/S0140-6736(17)31046-2.
- [10] Reig M, Rimola J, Torres F, Darnell A, Rodríguez-Lope C, Forner A, et al. Postprogression survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: Rationale for second-line trial design. Hepatology 2013;58:2023–31. doi:10.1002/hep.26586.
- [11] Piñero F, Marciano S, Fernández N, Silva J, Zambelo Y, Cobos M, et al. Adherence to Barcelona Clinic Liver Cancer therapeutic algorithm for hepatocellular carcinoma in the daily practice. Eur J Gastroenterol Hepatol 2018;30:376–83. doi:10.1097/MEG.0000000000001049.
- [12] Kikuchi L, Chagas AL, Alencar RS, Tani C, Diniz MA, D'Albuquerque LA, et al. Adherence to BCLC recommendations for the treatment of hepatocellular carcinoma: impact on survival according to stage. Clinics 2017;72:454–60. doi:10.6061/clinics/2017(08)01.
- [13] Elm von E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Lancet 2007;370:1453–7. doi:10.1016/S0140-6736(07)61602-X.
- [14] Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: An update. Hepatology 2009;49:2087–107. doi:10.1002/hep.22853.
- [15] Ayuso C, Rimola J, Vilana R, Burrel M, Darnell A, García-Criado Á, et al. Accepted Manuscript. European Journal of Radiology 2018;1–46. doi:10.1016/j.ejrad.2018.01.025.
- [16] Tang A, Bashir MR, Corwin MT, Cruite I, Dietrich CF, Do RKG, et al. Evidence Supporting LI-RADS Major Features for CT- and MR Imaging–based Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. Radiology 2018;286:29–48. doi:10.1148/radiol.2017170554.
- [17] Liver EAFTSOT, Cancer EOFRATO. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology 2012;56:908–43. doi:10.1016/j.jhep.2011.12.001.
- [18] Heimbach J, Kulik LM, Finn R, Sirlin CB, Abecassis M, Roberts LR, et al. Aasld guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2017. doi:10.1002/hep.29086.
- [19] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 2010:1–196.

ANEXO III.

Solicitud de Aprobación de Uso de Datos de Historia Clínica para la creación de un registro de datos de salud con fines de investigación clínica.

.Título: “Estudio Multicéntrico de cohorte prospectivo sobre la progresión radiológica tumoral post tratamiento locorregional y sistémico de pacientes con hepatocarcinoma en estadio intermedio y avanzado en Argentina y Latinoamérica”.

.Nombre del responsable o coordinador general:

Federico Piñero. MD, MSCE.

Av. Presidente Perón 1500, (B1629HJ) Pilar, Buenos Aires, Argentina.

Telefono: +54 0230 448 2000. Fax: +54 0230 448 2236. E-mail: fpinerof@cas.austral.edu.ar

.Fecha: 28-APR-2018

.Propósito: Se desea realizar un estudio de cohorte prospectiva con datos de la Historia Clínica u otras fuentes de información sobre pacientes que presentan Hepatocarcinoma (HCC) en estadio intermedio a avanzado de la clasificación de la Clínica de Barcelona o BCLC. Dado por naturaleza de este estudio, observacional de cohorte prospectivo, en el cual no se realizará ninguna intervención médica más allá de la realizada en la práctica diaria, solicitamos la aprobación por el CIE institucional, sabiendo que realizaremos todas las medidas necesarias para el mantenimiento de la confidencialidad de los datos. El estudio tiene como objetivo evaluar la sobrevida de pacientes en estadios BCLC intermedio a avanzado.

.Datos que se recolectarán: Edad, sexo, laboratorio y estadificación BCLC al diagnóstico del HCC. Fecha de diagnóstico número y diámetro de todos los nódulos de HCC, valor de AFP fecha y tratamientos realizados (e.g: Quimioembolización transarterial). Evaluación de respuesta radiológica durante el tratamiento mediante criterios RECIST 1.1. Tratamiento y modalidad de tratamientos realizados en pacientes con estadio intermedio y avanzado del HCC. Fecha de fallecimiento o de último seguimiento.

.Mantenimiento de la Confidencialidad de los datos: Todos los datos de identidad, así como también, los resultados obtenidos, serán mantenidos en absoluta confidencialidad. Al momento del ingreso en el registro de la base de datos del estudio (que se realizará a través de una página web previamente confeccionada), se le asignará un número a cada sujeto enrolado de tal manera que su nombre no sea dado a conocer en ningún momento. Todos los datos serán recolectados también mantenidos en confidencialidad. No se recolectarán datos de documento de identidad, iniciales, apellido, nombre ni fecha de nacimiento.

De acuerdo a lo establecido en el artículo 14, inciso 3 de la Ley N° 25.326. La DIRECCION NACIONAL DE PROTECCION DE DATOS PERSONALES, Órgano de Control de la Ley N° 25.326, tiene la atribución de atender las denuncias y reclamos que se interpongan con relación al incumplimiento de las normas sobre protección de datos personales.

.Acceso a los datos: Las únicas personas que podrán tener acceso a su información de salud son los investigadores intervinientes en este estudio y los miembros del Comité de Ética. El listado completo de cada co-investigador será enviado de manera sucesiva al CIE del Hospital Universitario Austral y de cada Comité Institucional de cada centro participante.

PÁGINA DE FIRMAS.

Nombre del Estudio: "Estudio Multicéntrico de cohorte prospectivo sobre la sobrevida y la progresión radiológica tumoral post tratamiento locorregional y sistémico de pacientes con hepatocarcinoma en estadio intermedio y avanzado en Argentina y Latinoamérica".

INVESTIGADOR RESPONSABLE. Datos de contacto.

Federico Piñero. MD, MSCE.

Av. Presidente Perón 1500, (B1629HJ) Pilar, Buenos Aires, Argentina.

Telefono: +54 0230 448 2000. Fax: +54 0230 448 2236

E-mail: fpinerof@cas.austral.edu.ar

Consentimiento Informado, Versión Original

26 de abril 2018

DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR RESPONSABLE DEL CENTRO

He leído y discutido los procedimientos en este estudio.

Entiendo que podré realizar consultas sobre el presente estudio al Dr. Federico Piñero al TE +54 9116 418 1650, y al Presidente del Comité de Ética de Protocolos de Investigación de Facultad de Ciencias Biomédicas de la Universidad Austral, **Dra. Corina Busso al teléfono +54 0230-4482617.**

Comprendo que mi participación es voluntaria y que tengo la obligación de mantener todos los datos bajo confidencialidad.

El presente trabajo de investigación ha sido evaluado y autorizado por el Comité Institucional de Evaluación (CIE) de la Facultad de Ciencias Biomédicas de la Universidad Austral, inscripto en el Registro Provincial de Comités de Ética en Investigación, dependiente del Comité de Ética Central en Investigación - Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires con fecha 4 de junio de 2010, bajo el N° 005/2010, Folio 35 del Libro de Actas N° 1.

Si Usted tiene alguna pregunta relacionada como co-investigador del estudio puede contactarse con el Comité Institucional de Evaluación, Presidente: **Dra. Corina Busso al teléfono +54 0230-4482617**

El Comité Institucional de Evaluación (CIE) de la Facultad de Ciencias Biomédicas de la Universidad Austral, que es un grupo de personas independiente del investigador y del patrocinador, que evalúa y monitorea el estudio desde su inicio hasta su finalización, y cuya función es asegurar que el bienestar del participante sea preservado y sus derechos respetados.

He sido plenamente informado sobre los procedimientos del estudio descrito. Entiendo que como investigador participante de este estudio, los datos relacionados a la investigación serán mantenidos confidenciales.

FIRMA DEL PROFESIONAL

FECHA

ANEXO III: CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del Estudio:

“Estudio Multicéntrico de cohorte prospectivo sobre la progresión radiológica tumoral post tratamiento locorregional y sistémico de pacientes con hepatocarcinoma en estadio intermedio y avanzado en Argentina y Latinoamérica”.

Investigadores:

Dr Marcelo Silva¹, Dr.Federico Piñero¹.

Sitio:

¹Hospital Universitario Austral

Dirección: Av Pres Perón 1500, Derqui. Buenos Aires. Argentina.

Usted ha sido invitado a participar del presente estudio de investigación clínica a desarrollarse en Latinoamérica, en el Hospital porque tiene un tumor llamado hepatocarcinoma en estadio intermedio o avanzado. Su médico le ha explicado en qué consisten estos estadios clínicos. Los tratamientos para su cáncer dependen del estadio tumoral y otras variables o preferencias suyas que usted ha discutido con su médico tratante. Asimismo, estudios recientes han demostrado que a pesar del tratamiento para el tumor, el crecimiento del mismo puede suceder en el tiempo.

Si bien existen estudios sobre el efecto de los tratamientos anti tumorales y su beneficio en cuanto a la expectativa de vida, hay pocos datos en cuanto al efecto de estos tratamientos en la vida diaria en nuestra región. Por todo lo anterior, queremos conocer y estudiar más profundamente acerca del beneficio de estos tratamiento y al desarrollo del avance del hepatocarcinoma en pacientes en estadio intermedio o avanzado.

Usted debe saber que el presente es un estudio totalmente voluntario y usted tiene el derecho de participar o no del mismo.

ASPECTOS GENERALES

Si usted acepta participar se le realizarán estudios habituales de sangre, de imágenes (tomografía o resonancia magnética) y clínicos que se son habituales en la práctica diaria.

PROCEDIMIENTO

Si usted acepta participar en el presente estudio, se le solicitará la autorización para poder analizar sus datos y publicar resultados en el ambiente médico. Los investigadores, también necesitarán algunos datos de su historia clínica.

CONFIDENCIALIDAD

Todos los datos de identidad, así como también, los resultados obtenidos, serán mantenidos en absoluta confidencialidad. Al momento en que usted ingrese al estudio, se le asignará un número, de tal manera que su nombre no será dado a conocer en ningún momento.

Las únicas personas que podrán tener acceso a su información de salud son los investigadores y los miembros del Comité de Ética de cada institución.

Como participante de este estudio usted tiene derecho, de acuerdo a la ley 25.326 (en ARG), al acceso de su información personal, solicitar rectificaciones en caso de errores y que en caso de retirar el consentimiento no se tratarán más datos a futuro, salvo los almacenados hasta el momento del retiro.

BENEFICIOS POTENCIALES

Dado que en el presente estudio se evaluará la sobrevida de pacientes con hepatocarcinoma en estadio intermedio y avanzado en la vida real, es posible que usted no obtenga ningún beneficio directo por la participación en este estudio. El conocimiento que se obtenga de su participación en este estudio podrá beneficiar indirectamente a otras personas en futuros estudios de investigación clínica.

RIESGOS

Dado que el procedimiento no contempla estudios invasivos, los riesgos de su participación en el estudio son los mismos que los procedimientos habituales en la práctica diaria. Aquellos procedimientos de tratamiento o diagnóstico invasivos y no-invasivos corresponden a los que se realizan en la práctica diaria.

Si bien el riesgo de la pérdida de la confidencialidad es factible, o sea que la información de su enfermedad sea conocida por personas que no forman parte del equipo de investigación, esto es muy poco probable ya que tomaremos todas las medidas necesarias para preservar la confidencialidad de sus datos y su identidad.

Usted puede pedir que se le informe el resultado de este estudio. Infórmese al Investigador.

COSTOS

Su participación en el presente estudio de investigación no implica ningún costo para usted ni para su cobertura de salud distintas a las prácticas habituales. Los investigadores no recibirán ninguna remuneración o pago para el desarrollo de este estudio.

ALTERNATIVAS

Su decisión de participar o no del presente estudio no modificará las pautas generales de seguimiento y tratamiento que se le brindan habitualmente. Usted no cede ninguno de sus derechos por participar.

Consentimiento Informado, Versión Original

1 de mayo 2018.

CONSENTIMIENTO INFORMADO. PÁGINA DE FIRMAS.

“Estudio Multicéntrico de cohorte prospectivo sobre la progresión radiológica tumoral post tratamiento locorregional y sistémico de pacientes con hepatocarcinoma en estadio intermedio y avanzado en Latinoamérica”.

Investigadores: Dr Marcelo Silva¹, Dr.Federico Piñero¹.

Sitio: Hospital Universitario Austral. Dirección: Av Pres Perón 1500, Derqui. Buenos Aires. Argentina.

Declaración del Participante

He leído y discutido los procedimientos en este consentimiento. Me han dado la oportunidad para realizar preguntas, las que han sido respondidas a mi entera satisfacción. Entiendo que cualquier pregunta que me surja en el futuro será respondida verbalmente o, si llegara a requerirlo, en forma escrita.

Entiendo que podré realizar consultas sobre el presente estudio al Dr. Federico Piñero al TE +54 9 116 418 1650, y

consultas acerca de mis derechos como sujeto de investigación al Presidente del Comité de Ética de Protocolos de Investigación de Facultad de Ciencias Biomédicas de la Universidad Austral, **Dra. Corina Busso al teléfono 0230-4482617.**

Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo rehusarme a participar en este estudio. También entiendo que si por cualquier motivo, deseo discontinuar mi participación en el estudio en cualquier momento, seré libre de hacerlo, y esto no tendrá ningún efecto sobre mi atención médica actual o futura por parte de los médicos o del Centro de Salud donde recibo atención.

El presente trabajo de investigación ha sido evaluado y autorizado por el Comité Institucional de Evaluación (CIE) de la Facultad de Ciencias Biomédicas de la Universidad Austral, inscripto en el Registro Provincial de Comités de Ética en Investigación, dependiente del Comité de Ética Central en Investigación - Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, Argentina con fecha 4 de junio de 2010, bajo el N° 005/2010, Folio 35 del Libro de Actas N° 1. Si Usted tiene alguna pregunta relacionada con sus derechos como participante en la investigación puede contactarse con el Comité Institucional de Evaluación, Presidente: **Dra. Corina Busso al teléfono 0230-4482617**

El Comité Institucional de Evaluación (CIE) de la Facultad de Ciencias Biomédicas de la Universidad Austral, que es un grupo de personas independiente del investigador y del patrocinador, que evalúa y monitorea el estudio desde su inicio hasta su finalización, y cuya función es asegurar que el bienestar del participante sea preservado y sus derechos respetados.

He sido plenamente informado sobre los riesgos y beneficios del estudio descrito y por lo tanto consiento para que se me realicen los procedimientos descriptos.

Entiendo que como participante de este estudio, mi identidad y mi historia clínica, así como los datos relacionados a la investigación son confidenciales.

He entendido los conceptos que figuran en este escrito y todo lo que se detalla. Acepto libremente participar del estudio.

FIRMA del voluntario o participante

ACLARACIÓN

FECHA

DNI

He explicado al firmante los conceptos que figuran en este escrito. Considero que entendió el contenido y que la persona es competente para dar este consentimiento.

FIRMA DEL PROFESIONAL ACLARACIÓN

FECHA

DNI

He entendido los conceptos que figuran en este escrito. Considero que el participante entiende el contenido y que la persona es competente para dar este consentimiento.

FIRMA DEL TESTIGO

ACLARACIÓN

FECHA

DNI

De acuerdo con la disposición 06/2008 emitida por la Dirección Nacional de Protección de Datos Personales (DNPDP), a usted se lo podrá contactar para que brinde información respecto del procedimiento de consentimiento informado.