



ORIGINAL

Decisiones terapéuticas en el tratamiento del carcinoma hepatocelular y patrones de uso de sorafenib. Resultados del estudio internacional observacional GIDEON en España



Juan Turnes^{a,*}, Roberto Díaz^b, Manuel Hernandez-Guerra^c, Mariano Gómez^d, Lluís Castells^e, Javier Bustamante^f, M. Dolores Espinosa^g, Javier Fernández-Castroagudín^h, Trinidad Serranoⁱ, Paloma Rendón^j, Raúl Andrade^k, Mercedes Salgado^l, Juan Arenas^m, Mercedes Vergaraⁿ, Margarita Sala^o, Benjamín Arturo Polo^p, Ignacio Martín Granizo^q, María Luisa González^r y Antonio Viudez^s

^a Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España

^b Servicio de Oncología Médica, Hospital La Fe, Valencia, España

^c Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias

^d Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Getafe

^e Servicio de Medicina Interna-Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^f Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Cruces

^g Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Virgen de las Nieves

^h Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

ⁱ Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico de Zaragoza

^j Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Puerta del Mar

^k Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Virgen de la Victoria

^l Servicio de Oncología Médica, Hospital Santa María de Nai

^m Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Donostia

ⁿ Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Parc Taulí

^o Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Germans Trias i Pujol

^p Servicio de Aparato Digestivo, Fundación Jiménez Díaz

^q Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España

^r Servicio de Oncología Médica, Hospital Virgen de la Arrixaca

^s Servicio de Oncología Médica, Hospital de Navarra

Recibido el 19 de junio de 2014; aceptado el 3 de noviembre de 2014

Disponible en Internet el 9 de enero de 2015

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jturnesv@gmail.com (J. Turnes).

PALABRAS CLAVE

Carcinoma
hepatocelular;
Sorafenib;
Seguridad;
Eficacia;
GIDEON

Resumen

Introducción: GIDEON es un estudio internacional prospectivo, no intervencionista, que evaluó la seguridad de sorafenib en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) no resecable en la práctica clínica diaria, incluidos pacientes Child-Pugh B.

Objetivos: Análisis de datos recogidos en España sobre seguridad y efectividad de sorafenib y los patrones de tratamiento.

Métodos: Se recogieron los datos demográficos y de la enfermedad, la dosis inicial usada, los acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (AA) y las modificaciones de dosis a lo largo del seguimiento. Se valoraron la supervivencia global y el tiempo hasta la progresión de la enfermedad. La eficacia y la seguridad se analizaron en función de la clasificación Child-Pugh y la dosis inicial.

Resultados: Se incluyó a 143 pacientes de 19 hospitales españoles. El 24,5% eran pacientes Child-Pugh B. El 90,9% de los pacientes recibió una dosis inicial de 400 mg/12 h. En pacientes Child-Pugh A se modificó más frecuentemente la dosis y la duración del tratamiento fue más larga. La incidencia de AA y de aquellos relacionados con el fármaco fue similar en los pacientes Child-Pugh A y B, aunque los AA graves fueron más frecuentes en los pacientes Child-Pugh B. Los más frecuentes fueron diarrea, fatiga y eritrodisestesia palmo-plantar. La mediana de supervivencia global fue de 384 días, y superior en pacientes Child-Pugh A (593 vs. 211 días en Child-Pugh B); la mediana hasta la progresión de la enfermedad fue de 177 días, similar en ambos subgrupos.

Conclusión: El perfil de seguridad de sorafenib en pacientes españoles con CHC no resecable es independiente de la función hepática. El estado Child-Pugh no parece influir en el enfoque de dosificación de sorafenib ni en el tiempo hasta la progresión, pero sí parece ser un fuerte predictor de la supervivencia.

© 2015 Publicado por Elsevier España, S.L.U.

KEYWORDS

Hepatocellular
carcinoma;
Sorafenib;
Safety;
Efficacy;
GIDEON

Therapeutic decisions in the treatment of hepatocellular carcinoma and patterns of sorafenib use. Results of the international observational GIDEON trial in Spain

Abstract

Introduction: GIDEON is a non-interventional, prospective, international study that evaluated the safety of sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) in daily clinical practice, including Child-Pugh B patients.

Objectives: To analyze data collected in Spain on the safety and efficacy of sorafenib and treatment patterns.

Methods: Data were collected during follow-up on demographic and disease characteristics, the initial dose used, treatment-emergent adverse events (AEs) and dose modifications. Overall survival was evaluated, as well as time to disease progression. Efficacy and safety were analyzed according to the Child-Pugh classification and the initial dose.

Results: We included 143 patients from 19 Spanish hospitals. A total of 24.5% of the patients were Child-Pugh B. An initial dose of 400 mg/12 h was used in 90.9% of patients. In Child-Pugh A patients, dose modifications occurred more frequently and the treatment duration was longer. The incidence of AEs and drug-related AEs were similar in Child-Pugh A and B patients, although serious AEs were more frequent in Child-Pugh B patients. The most common AEs were diarrhea, fatigue and hand-foot skin reactions. The median overall survival was 384 days and was higher in Child-Pugh A patients (593 vs 211 days in Child-Pugh B). The median time to disease progression was 177 days, similar in both subgroups.

Conclusion: The safety profile of sorafenib in Spanish patients with unresectable HCC is independent of liver function. Child-Pugh status does not seem to influence the approach to sorafenib dosage or time to progression but does seem to be a strong prognostic factor for survival.

© 2015 Published by Elsevier España, S.L.U.

Introducción

El cáncer hepático es, en nuestros días, la segunda causa de muerte por cáncer a nivel mundial¹. El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia primaria de hígado más frecuente². Su incidencia mundial es heterogénea, condicionada por la prevalencia de los factores de riesgo para desarrollar la cirrosis hepática sobre la que asienta el CHC en la mayoría de los casos². Aunque la incidencia es inferior en los países occidentales, se ha observado un aumento sostenido en las últimas décadas^{3,4}. La incidencia en el sur de Europa (incluida España) es más elevada que en otras zonas de Europa, con 9,8 casos por 100.000 habitantes frente a los 2,6 de Europa del norte y los 5,8 de Europa oriental y occidental⁵.

Se trata de una enfermedad compleja y con mal pronóstico, dado que más de un 70% de los pacientes son diagnosticados en fases avanzadas⁶, en las que no es posible aplicar tratamientos con intención curativa, como la resección quirúrgica, el trasplante de hígado o la ablación percutánea. Un estudio multicéntrico realizado en España mostró que únicamente el 49,5% de los pacientes se diagnosticaron en estadios iniciales del BCLC 0 o A⁷. Aquellos pacientes diagnosticados dentro de programas de cribado presentaron un estadio del BCLC significativamente inferior y una mayor aplicabilidad de tratamientos con intención curativa en comparación con los pacientes en los que el diagnóstico fue un hallazgo casual o se realizó debido a la aparición de síntomas del CHC. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes el diagnóstico se realizó fuera de programas de cribado de CHC, con una incidencia global de estadios del BCLC B-D del 69%⁷.

Sorafenib es un inhibidor multicinasa capaz de reducir la angiogénesis y de ralentizar la proliferación tumoral^{8,9}. Dos estudios fase III controlados con placebo en pacientes con cirrosis hepática (estudios SHARP [n=602] y Asia-Pacífico [n=226]) han mostrado que sorafenib logra un aumento significativo de la supervivencia en pacientes con CHC avanzado^{10,11}. Sobre la base de estos resultados, sorafenib es el primer agente antitumoral sistémico indicado para el tratamiento de pacientes con CHC avanzado y actualmente es el tratamiento de elección². Sin embargo, quedan aún aspectos por explorar acerca de su uso potencial en estos pacientes. Se dispone de evidencia científica limitada acerca de su uso en pacientes Child-Pugh B dado que los estudios fase III evaluaron principalmente a pacientes con función hepática conservada (Child-Pugh A). Por otro lado, es necesario conocer su efectividad y seguridad en la práctica clínica real, normalmente alejada de las condiciones ideales de los ensayos clínicos.

Ambos aspectos han sido abordados en el estudio Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular Carcinoma and Of its Treatment with sorafenib (GIDEON)¹², el mayor estudio prospectivo, no intervencionista, realizado hasta el momento en pacientes con CHC no resecable en los que se ha tomado la decisión de tratar con sorafenib. Inicialmente, fue planteado como un estudio postautorización destinado a aportar evidencia sobre la seguridad de sorafenib en la práctica clínica diaria (objetivo primario), especialmente en pacientes Child-Pugh B, aunque también se han evaluado otros aspectos relevantes como la efectividad y los patrones de tratamiento en función de las

características del paciente (objetivos secundarios). El estudio ha analizado la seguridad en un total de 3.202 pacientes procedentes de 39 países. Cerca del 35% de estos pacientes (n=1.113) pertenece a países europeos, 143 de ellos a España. Los resultados de este estudio (2 interinos en 500 y 1.500 pacientes)^{13,14} y el final (> 3.000 pacientes)¹⁵ han confirmado la seguridad de sorafenib observada en los ensayos de registro fase III, sin observarse acontecimientos adversos inesperados. Por otro lado, ha desvelado diferencias regionales importantes en los aspectos abordados en los objetivos secundarios. En la presente publicación, presentamos los datos correspondientes a los pacientes incluidos en los 19 hospitales españoles participantes con el fin de aportar evidencia acerca del tratamiento de los pacientes con CHC avanzado en nuestra área geográfica.

Material y métodos

GIDEON fue un estudio fase IV, internacional, prospectivo, abierto, multicéntrico y no intervencionista realizado en pacientes con CHC no resecable en la práctica clínica diaria (número de identificación en clinicaltrials.org: NCT00812175). El reclutamiento se inició en enero del 2009 y finalizó en abril del 2011. El diseño y la metodología del estudio GIDEON han sido descritos con anterioridad¹², por lo que se describen brevemente a continuación. Los pacientes elegibles para el estudio fueron aquellos con CHC no resecable confirmado mediante histología o citología, con esperanza de vida > 8 semanas, candidatos a recibir terapia sistémica, en los que se hubiese tomado la decisión de tratar con sorafenib y que hubiesen firmado el consentimiento informado. Los criterios de exclusión se basaron en las contraindicaciones especificadas en la ficha técnica de producto. El estudio constó de una visita de reclutamiento (diagnóstico inicial y valoración del paciente), una visita inicial (de inicio del tratamiento con sorafenib), visitas de seguimiento que continuaron hasta la finalización del estudio (aunque se abandonase el medicamento) y una visita final (o fallecimiento). Su realización siguió la regulación y las recomendaciones de realización de estudios no intervencionistas, las normas de buena práctica clínica y lo establecido por las leyes, regulaciones y organizaciones pertinentes locales. El protocolo fue aprobado por los comités éticos/paneles de revisión institucionales correspondientes¹².

Recogida de datos y variables de estudio

Los datos del paciente recogidos en la visita de reclutamiento fueron: demográficos (edad y género), estado del paciente (historia médica, enfermedades concomitantes, alteraciones hepáticas [cirrosis, clasificación Child-Pugh], estado funcional valorado mediante la escala del Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG])¹⁶, estado del CHC (historia, extensión [estadio, características del tumor, presencia de metástasis] y etiología) y tratamientos previos. Se recogió además la especialidad del investigador. El estadio del CHC se valoró mediante el sistema Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)¹⁷ y Tumour Node Metastases

(TNM)¹⁸. En la visita de inicio de tratamiento, se recogieron los siguientes datos: estadio del CHC, peso, tensión arterial, estadio ECOG y clasificación Child-Pugh. Se anotaron la dosis inicial de sorafenib y el motivo para iniciar el tratamiento. Durante las visitas de seguimiento se recogieron además los acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (AA) y los tratamientos concomitantes (para CHC u otros), la evaluación de la respuesta al tratamiento mediante técnicas de imagen, y se evaluó la necesidad de modificación de dosis de sorafenib. En caso de abandono del tratamiento, se recogió además el motivo; en las visitas posteriores, también los tratamientos para el CHC recibidos. En la visita final, se recogieron además el estado de supervivencia y la razón para finalizar la observación del paciente, incluido su posible fallecimiento.

Las variables del estudio fueron: la seguridad (relación de AA, gravedad y grado según la versión 3.0 del Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTC])¹⁹, la eficacia (supervivencia global y tiempo hasta la progresión), los datos sobre el tratamiento (dosis y duración del tratamiento con sorafenib, motivos para el abandono, otros tratamientos anteriores o actuales) y la respuesta al tratamiento según los criterios Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v 1.0 (RECIST)²⁰. Se consideró «control de la enfermedad» la mejor tasa de respuesta documentada (respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable) mantenida al menos 28 días.

Análisis estadístico

El tamaño de muestra global (internacional) se calculó de forma que permitiese la evaluación de la seguridad de sorafenib. La tasa de incidencia de AA de interés observada en los 2 estudios previos fase III con sorafenib fue del 1-2%^{10,11}, por lo que la población incluida en el estudio global (> 3.000) ofreció un 84% de probabilidad de observar AA, con una incidencia del 1% en al menos 25 pacientes¹². La población de seguridad, constituida por los pacientes que recibieron al menos una dosis de sorafenib y que fueron evaluados al menos en una ocasión, fue de 3.202 pacientes. Los análisis de la pauta de administración de sorafenib y de eficacia se realizaron en la población por intención de tratar (ITT), constituida por los pacientes que tomaron al menos una dosis de sorafenib (n = 3.213).

En el presente artículo se muestran los análisis de eficacia y seguridad realizados en los 143 pacientes de la muestra global tratados en centros españoles, tanto globales como en función de la clasificación Child-Pugh del paciente y de la dosis inicial de sorafenib. Los datos obtenidos se muestran mediante estadística descriptiva. Los resultados de eficacia se presentan mediante el estimador no paramétrico de la función de supervivencia Kaplan-Meier. En el análisis de eficacia se censuraron los datos de cualquier paciente del que se hubiese perdido el seguimiento, en el que no hubiese progresado la enfermedad o que hubiese fallecido sin progresión confirmada radiológicamente en el último día de evaluación. No se realizaron análisis estadísticos adicionales de subgrupos debido a las características del diseño del estudio y al bajo número de pacientes.

Resultados

Pacientes participantes. Características basales

En España, se reclutó a 144 pacientes, de los que uno no fue considerado válido para el análisis de seguridad ni por ITT por no haber sido tratado con sorafenib. El tamaño de las poblaciones de seguridad e ITT fue de 143 pacientes. La media de edad fue de 65 años; el 86% (n = 123) fueron varones. El 83,9% (n = 120) de los pacientes fue tratado en el Servicio de Hepatología/Gastroenterología; el 16,1% (n = 23) en el Servicio de Oncología Clínica. Las características demográficas y basales de los pacientes se muestran en la [tabla 1](#). Cerca de la mitad de los pacientes (53,1%) presentaba un estadio ECOG 0 y un tercio (28,1%), ECOG 1. Entre los tratamientos previos, los más frecuentes fueron los locorregionales (46,2%, n = 66); de estos, el 60,6% (n = 40) fue quimioembolización transarterial (TACE) en monoterapia. Al 49,1% de los pacientes se les había aplicado una sola sesión de TACE, a un 22,8% 2 sesiones y a un 21,1% 3 sesiones. En el 61,4% de los casos el agente utilizado fue doxorrubicina cargada en microsferas (DC Beads). La mediana de tiempo entre el diagnóstico del CHC y el inicio del tratamiento con sorafenib fue de 5 meses.

Características de la enfermedad

La [tabla 2](#) muestra las características y la extensión de la enfermedad en el momento del reclutamiento y en la visita inicial. En la visita inicial, el 67,1% de los pacientes se clasificó como Child-Pugh A y el 24,5% como Child-Pugh B. El 60,1% de los pacientes presentaba un estadio BCLC C y el 29,4%, un estadio BCLC B. El estadio TNM más frecuente fue el III (51,7%), seguido del IV (26,6%). El 86% presentaba una cirrosis hepática subyacente confirmada mediante clínica y/o pruebas histológicas y/o radiológicas.

Administración de sorafenib

La pauta de administración de sorafenib en la población total y en los pacientes Child-Pugh A y B (n = 96 y n = 35, respectivamente) se muestra en la [tabla 3](#). El 90,1% de los pacientes recibió una dosis inicial de 400 mg/12 h, siendo del 100% en los pacientes Child-Pugh B. Los pacientes Child-Pugh B recibieron dosis diarias superiores (mediana: 800,0 vs. 726,0 mg en los Child-Pugh A), aunque la duración del tratamiento fue inferior (mediana: 12,7 vs. 26,0 semanas). La duración de tratamiento fue también inferior en aquellos pacientes que recibieron la dosis inicial de 400 mg/12 h (mediana: 20,3 vs. 26,6 semanas con 200 mg/12 h). El tratamiento se interrumpió en el 21,7% de los pacientes, con más frecuencia en los pacientes Child-Pugh A que en los B (22,9% vs. 17,1%, respectivamente). El motivo más frecuente de interrupción fue la aparición de AA (19,6%), un motivo que fue algo más frecuente en los pacientes Child-Pugh A (20,8% vs. 17,1% en pacientes Child-Pugh B). Aproximadamente, en la mitad de los pacientes (49,0%) tuvo lugar una modificación de dosis, lo que sucedió más frecuentemente en pacientes Child-Pugh A (54,2% vs. 25,7% en Child-Pugh B). La reducción de dosis

Tabla 1 Características demográficas y basales de los pacientes (población ITT; n = 143)

Parámetro	
Edad, años, mediana (rango)	65 (41-84)
Varones, n (%)	123 (86)
Etiología, n (%)^a	
Hepatitis B	17 (11,9)
Hepatitis C	60 (42,0)
Alcohol	66 (46,2)
NASH	2 (1,4)
Metabólica	7 (4,9)
Ninguna	1 (0,7)
Desconocida	8 (5,6)
Otras afecciones hepatobiliares	1 (0,7)
Puntuación ECOG PS, n (%)	
0	76 (53,1)
1	41 (28,7)
2	12 (8,4)
3	1 (0,7)
Tratamientos previos, n (%)	
Quirúrgico	16 (11,2)
LRT, de los que:	66 (46,2)
TACE (monoterapia)	40 (28,0)
RFA + TACE	8 (5,6)
RFA	6 (4,2)
RFA + PEI + TACE	4 (2,8)
PEI + TACE	3 (2,1)
TACE + HAI	1 (0,7)
Otros	4 (2,8)
Tratamiento sistémico ^b	0 (0)
Otros tratamientos no sistémicos ^c	1 (0,7)
Tratamiento con TACE (n = 57)	
Número de TACE, (%)	
1	49,1
2	22,8
3	21,1
4	3,5
5	1,8
6	1,8
Tipo, (%)	
DC Beads	61,4
Lipiodol	42,1
Gelatina esponjosa	7,0
Microesferas	1,8
Alcohol polivinílico	1,8

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HAI: infusión arterial hepática; LRT: tratamiento locorreccional; NASH: esteatohepatitis no alcohólica; PEI: alcoholización percutánea; RFA: ablación por radiofrecuencia; TACE: quimioembolización transarterial.

^a Los pacientes podían presentar más de una etiología.

^b Quimioterapia, inmunoterapia u otros.

^c Radioterapia y otros LRT.

Tabla 2 Características de la enfermedad en la visita de reclutamiento e inicial^a (población por intención de tratamiento; n = 143)

	Visita de reclutamiento (n = 143)	Visita inicial (n = 143)
Clasificación Child-Pugh, n (%)^b		
A	95 (66,4)	96 (67,1)
B	34 (23,8)	35 (24,5)
C	1 (0,7)	1 (0,7)
Estadio BCLC, n (%)^c		
A	41 (28,7)	3 (2,1)
B	44 (30,8)	42 (29,4)
C	44 (30,8)	86 (60,1)
D	1 (0,7)	3 (2,1)
Estadio TNM, n (%)^d		
I	35 (24,5)	4 (2,8)
II	27 (18,9)	18 (12,6)
III	57 (39,9)	74 (51,7)
IV	14 (9,8)	38 (26,6)
Cirrosis, n (%)^e		
Sí	123 (86,0)	No evaluado
No	17 (11,9)	No evaluado
	3 (2,1)	No evaluado
Desconocido		

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; TNM: Tumour Node Metastases.

^a Visita inicial: visita en la que se inicia el tratamiento con sorafenib (inicio del estudio).

^b Datos no evaluables para 13 pacientes en el reclutamiento y para 11 al inicio del estudio.

^c Datos desconocidos para 10 pacientes y perdidos para 3 pacientes en el reclutamiento; no evaluables para 8 y perdidos para un paciente al inicio del estudio.

^d Datos desconocidos para 7 pacientes y perdidos para 3 pacientes en el reclutamiento; no evaluables para 9 pacientes al inicio del estudio.

^e La valoración de la cirrosis incluye el diagnóstico clínico y/o histológico y radiológico.

fue más frecuente (43,4%) que el aumento de esta (19,6%), independientemente de la función hepática.

Evaluación de la seguridad

La [tabla 4](#) presenta la incidencia de AA en la población total y en función de la clasificación Child-Pugh y de la dosis inicial. El 97,9% de los pacientes experimentó al menos un AA, independientemente de la clasificación Child-Pugh o de la dosis inicial. El 74,1% de los AA se consideró relacionados con el fármaco y fueron más frecuentes en los pacientes Child-Pugh A (79,2% vs. 68,8% en Child-Pugh B), así como en pacientes con dosis inicial de 400 mg/12 h (75,4% vs. 61,5% con 200 mg/12 h). La incidencia de AA graves fue superior en los pacientes Child-Pugh B (77,1% vs. 53,1% en pacientes Child-Pugh A) y fue independiente de la dosis inicial. El mismo patrón se observó con los AA graves relacionados con el fármaco, que presentaron una tasa del 15,4%.

Tabla 3 Pauta de administración de sorafenib en la población total y por clasificación Child-Pugh en la visita inicial^a (población ITT; n = 143)

Parámetro	Total (n = 143)	Clasificación Child-Pugh	
		A (n = 96)	B (n = 35)
Dosis inicial, n (%)			
200 mg/12 h	13 (9,1)	11 (11,5)	0 (0)
400 mg/12 h	130 (90,9)	85 (88,5)	35 (100,0)
Dosis diaria^b			
Mediana, mg	787,0	726,0	800,0
Media, mg	669,6	672,2	761,5
Duración del tratamiento^{c,d}			
Mediana, semanas			
Total	22,6	26,0	12,7
Dosis inicial 400 mg/12 h (n = 129)	20,3	–	–
Dosis inicial 200 mg/12 h (n = 13)	26,6	–	–
Media, semanas			
Total	33,5	36,8	26,8
Dosis inicial 400 mg/12 h (n = 129)	33,6	–	–
Dosis inicial 200 mg/12 h (n = 13)	31,6	–	–
Número de semanas, n (%)			
≤ 4 semanas	23 (16,1)	14 (14,6)	6 (17,1)
> 4-8 semanas	16 (11,2)	6 (6,3)	9 (25,7)
> 8-12 semanas	9 (6,3)	8 (8,3)	1 (2,9)
> 12-16 semanas	8 (5,6)	5 (5,2)	3 (8,6)
> 16-20 semanas	11 (7,7)	9 (9,4)	1 (2,9)
> 20-24 semanas	7 (4,9)	3 (3,1)	1 (2,9)
> 24-28 semanas	9 (6,3)	7 (7,3)	1 (2,9)
> 28 semanas	59 (41,3)	44 (45,8)	12 (34,3)
Interrupción tratamiento, n (%)	31 (21,7)	22 (22,9)	6 (17,1)
Motivos, n (%) ^e			
Acontecimientos adversos	28 (19,6)	20 (20,8)	6 (17,1)
Decisión del paciente	2 (1,4)	2 (2,1)	0 (0)
Tratamiento concomitante	2 (1,4)	0 (0)	1 (2,9)
Progresión de la enfermedad	1 (0,7)	1 (1,0)	0 (0)
Tratamiento quirúrgico	1 (0,7)	1 (1,0)	0 (0)
Modificación de la dosis, n (%)	70 (49,0)	52 (54,2)	9 (25,7)
Incremento de dosis, n (%) ^f	28 (19,6)	23 (24,0)	2 (5,7)
Reducción de dosis, n (%) ^f	62 (43,4)	46 (47,9)	8 (22,9)

^a Visita inicial: visita en la que se inicia el tratamiento con sorafenib. No se pudo evaluar la categoría Child-Pugh en 11 pacientes (no evaluables) y un paciente se clasificó como Child-Pugh C.

^b n = 134; calculada por paciente basándose en los días de toma del fármaco, excluyendo interrupciones.

^c Datos perdidos para un paciente Child-Pugh B (población total = 142).

^d Tiempo en semanas desde la visita inicial hasta la fecha de la última dosis (para pacientes en tratamiento, hasta la fecha de la última visita) +1.

^e Los pacientes podían tener más de un motivo.

^f Calculada a partir de información acerca de la administración del medicamento en relación a la visita anterior (excluyendo interrupciones).

La incidencia de AA relacionados con el fármaco de grado 3 y 4 fue superior en pacientes con dosis inicial de 200 mg/12 h (30,8% vs. 20,8% y 7,7% vs. 3,1% con 400 mg/12 h). El 45,7% de los pacientes Child-Pugh B interrumpió permanentemente el tratamiento por aparición de AA, frente al 38,5% de los Child-Pugh A. La tasa de fallecimientos relacionados con el tratamiento fue también superior en los pacientes Child-Pugh B (tabla 4). Los AA relacionados con el fármaco más frecuentes fueron la diarrea, la fatiga, la eritrodismestesia palmo-plantar, la hipertensión

y el rash. La tabla 5 muestra la tasa de AA emergentes del tratamiento y los relacionados con el fármaco, señalándose aquellos de grado 3 o 4.

Evaluación de la eficacia

Se consideró que se había conseguido una «tasa de control de la enfermedad» (véase Métodos) en el 28,7% de los pacientes, mientras que en el 42,7% de los pacientes se informó de

Tabla 4 Acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (AA) en la población total, por estadio Child-Pugh en la visita inicial^a y por dosis inicial de sorafenib (población de seguridad; n = 143)

Parámetro, n (%)	Total (n = 143)	Clasificación Child-Pugh		Dosis inicial de sorafenib	
		A (n = 96)	B (n = 35)	200 mg/12 h (n = 13)	400 mg/12 h (n = 130)
AA (todos los grados incl. fallecimientos no calificados AA)	142 (99,3)	95 (99,0)	35 (100)	13 (100)	129 (99,2)
AA (todos los grados)	140 (97,9)	94 (97,9)	34 (97,1)	13 (100)	127 (97,7)
AA relacionados con el fármaco (todos los grados)	106 (74,1)	76 (79,2)	24 (68,8)	8 (61,5)	98 (75,4)
AA graves (todos los grados)	86 (60,1)	51 (53,1)	27 (77,1)	8 (61,5)	78 (60,0)
AA graves relacionados con el fármaco (todos los grados)	22 (15,4)	14 (14,6)	7 (20,0)	2 (15,4)	20 (15,4)
AA (grados 3 y 4)	53 (37,1)	34 (35,4)	14 (40,0)	4 (30,8)	49 (37,7)
AA grados 3 y 4 relacionados con el fármaco	36 (25,2)	24 (25,0)	9 (25,8)	5 (38,5)	31 (23,9)
AA que resultaron en la interrupción del tratamiento	56 (39,2)	37 (38,5)	16 (45,7)	5 (38,5)	51 (39,2)
Fallecimientos ^b	47 (32,9)	26 (27,1)	16 (45,7)	4 (30,8)	43 (33,1)

^a Visita inicial: visita en la que se inicia el tratamiento con sorafenib. De la población total ITT no se pudo establecer la clasificación Child-Pugh en 11 pacientes (no evaluables) y un paciente se clasificó como Child-Pugh C.

^b Fallecimientos que ocurrieron durante el tratamiento con sorafenib o en los 30 días tras la última dosis.

una progresión de la enfermedad que se especificó solo en 22 de los 61 pacientes (11 como progresión clínica, 3 radiológica y 8 ambas) (tabla 6). La mediana de tiempo hasta la progresión de la enfermedad en la población global fue de 177 días (fig. 1), siendo inferior en los pacientes Child-Pugh B (158 vs. 177 días en los pacientes Child-Pugh A) e independiente de la dosis inicial. La mediana de supervivencia global fue de 384 días en la población global (fig. 2), siendo superior con la dosis inicial de 400/12 h mg (412 vs. 384 días con 200 mg/12 h) y en los pacientes Child-Pugh A (593 vs. 211 días en pacientes Child-Pugh B).

Discusión

Los datos del estudio GIDEON recogidos en España, al igual que los resultados de la cohorte de GIDEON internacional¹³⁻¹⁵, confirman que sorafenib se usa habitualmente en la práctica clínica diaria en un grupo heterogéneo de pacientes, incluyendo aquellos con función hepática alterada (Child-Pugh B). Estos datos aportan también valiosa información acerca del perfil de los pacientes con CHC avanzado en nuestro país, así como de los patrones de tratamiento con sorafenib y de la seguridad y la efectividad de

Tabla 5 Acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (AA) con incidencia $\geq 5\%$ en la población (población de seguridad; n = 143) clasificados según NCI CTC v3.0

	AA totales, n (%)		AA relacionados con el fármaco, n (%)	
	Todos los grados	Grados 3 o 4	Todos los grados	Grados 3 o 4
Diarrea	63 (44,1)	11 (7,7)	56 (39,2)	10 (7,0)
Fatiga	48 (33,6)	15 (10,5)	28 (19,6)	8 (5,6)
EPP	26 (18,2)	11 (7,7)	22 (15,4)	9 (6,3)
Disfunción hepática	26 (18,2)	6 (4,2)	5 (3,5)	2 (1,4)
Anorexia	13 (9,1)	1 (0,7)	8 (5,6)	1 (0,7)
Dolor abdominal ^a	17 (11,9)	2 (1,4)	5 (3,5)	0 (0)
Ascitis	24 (16,8)	12 (8,4)	4 (2,8)	2 (1,4)
Pérdida de peso	15 (10,5)	3 (2,1)	8 (5,6)	2 (1,4)
Rash/descamación	11 (7,7)	0 (0)	10 (7,0)	0 (0)
Hipertensión	13 (9,1)	1 (0,7)	13 (9,1)	1 (0,7)
Encefalopatía	25 (17,5)	7 (4,9)	4 (2,8)	2 (1,4)
Vómitos	8 (5,6)	0 (0)	5 (3,5)	0 (0)
Cambios en la voz	11 (7,7)	0 (0)	9 (6,3)	0 (0)
Fallo renal	10 (7,0)	6 (4,2)	0 (0)	0 (0)

EPP: eritrodismetasia palmo-plantar o síndrome de mano-pie; NCI CTC v3: versión 3 del Common Terminology Criteria for Adverse Events.

^a No especificado en otra categoría

Tabla 6 Mejor respuesta según valoración del investigador basada en criterios RECIST v 1.0 (población por intención de tratamiento, ITT; n=143)

Parámetro	n	Tasa (%)	IC del 90%
CR	3	2,1	0,57-5,33
PR	9	6,3	3,32-10,73
Respuesta objetiva (CR + PR)	12	8,4	[4,91-13,24]
SD	53	37,1	[30,32-44,21]
PD	61	42,7	[35,67-49,88]
No valorable	17	11,9	[7,72-17,30]
Control de la enfermedad (DCR)	41	28,7	[22,48-35,54]

CR: respuesta completa; CR/PR: respondedores confirmados; DCR: proporción de pacientes con la mejor tasa de respuesta documentada (CR, PR o SD) que se mantiene al menos 28 días; SD: enfermedad estable, pacientes con la mejor respuesta global de SD al menos 6 semanas tras la primera dosis de sorafenib; PD: progresión de la enfermedad, pacientes con la mejor respuesta global (radiológica o clínica); PR: respuesta parcial.

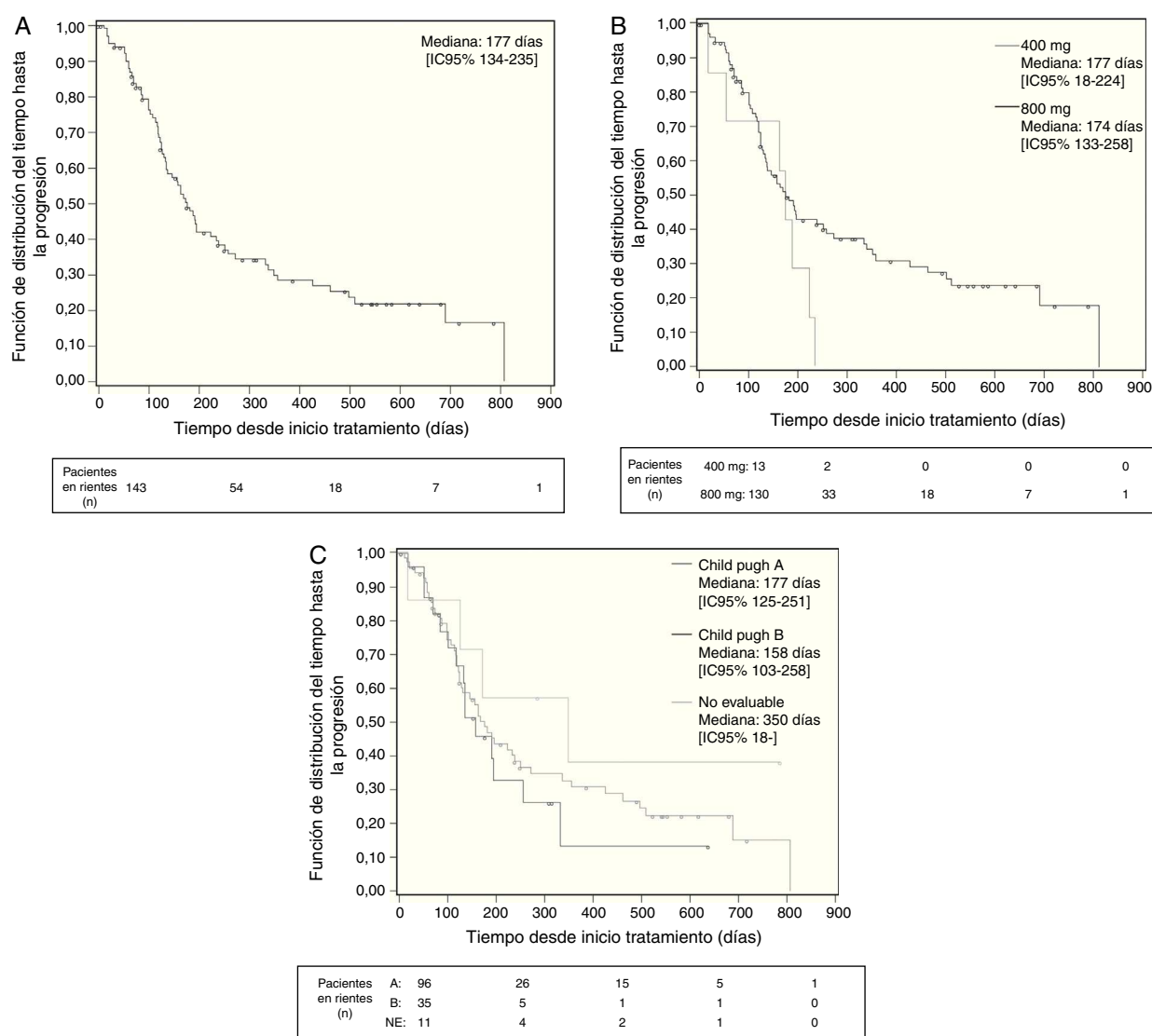


Figura 1 Tiempo hasta la progresión de la enfermedad desde la visita inicial (días). Datos globales (A), en función de la dosis inicial (B) y de la función hepática (C) (curva de Kaplan-Meier. Población ITT. Análisis final).
Visita inicial: visita en la que se inicia el tratamiento con sorafenib.

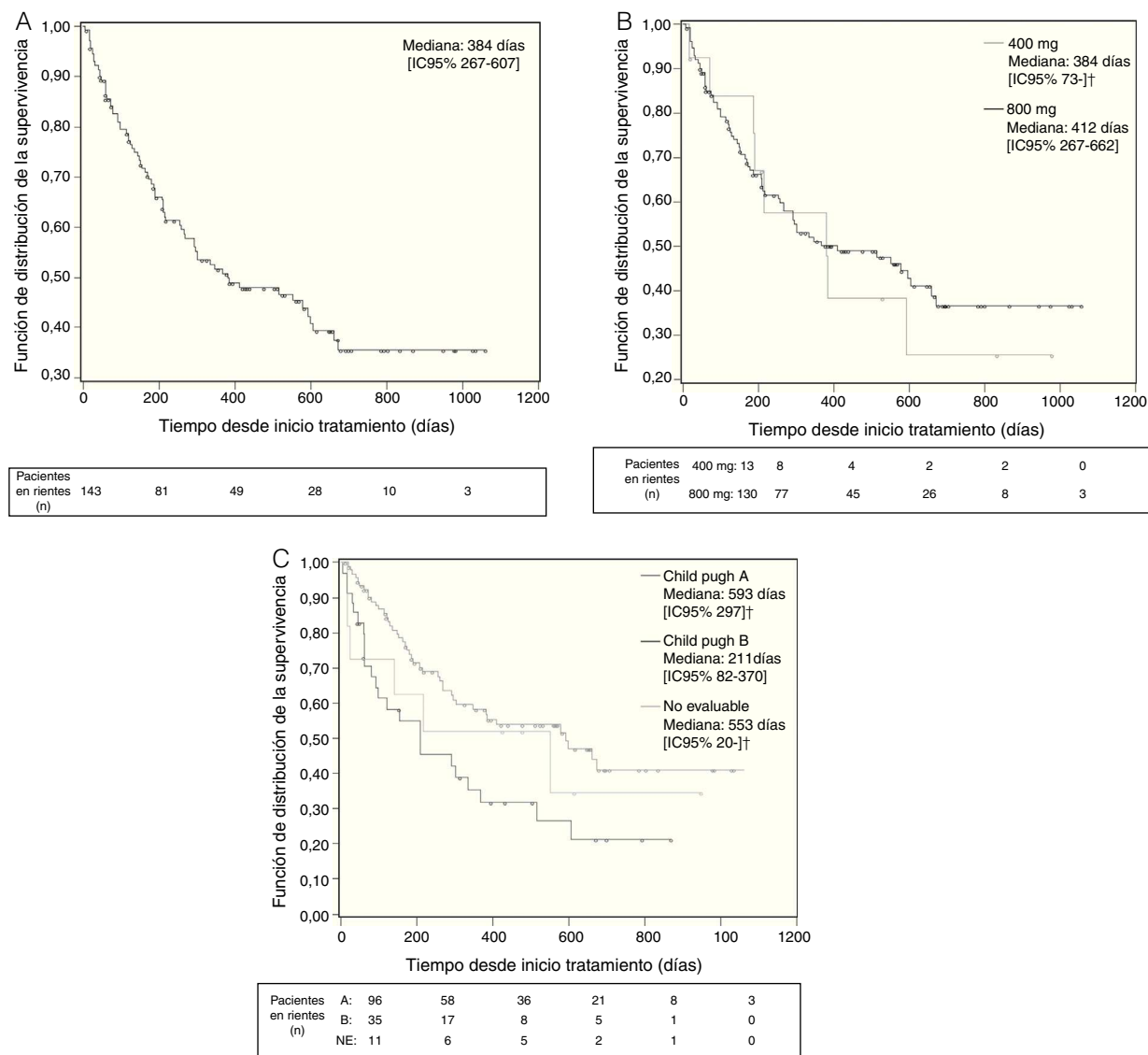


Figura 2 Supervivencia global desde la visita inicial (días). Datos globales (A), en función de la dosis inicial (B) y de la función hepática (C) (curva de Kaplan-Meier. Población ITT. Análisis final).
Visita inicial: visita en la que se inicia el tratamiento con sorafenib.
* No es posible calcular el IC del 95% debido a los datos censurados para el análisis de Kaplan-Meier (véase Métodos).

este agente lejos de las condiciones ideales de los ensayos clínicos.

Al igual que en otros países industrializados, el consumo crónico de alcohol y la infección crónica por el virus de la hepatitis C fueron las causas más frecuentes de la cirrosis hepática sobre la que se presentó el CHC (~45%)². Cerca del 25% de los pacientes incluidos fueron clasificados como Child-Pugh B, un colectivo del que se disponía de escasa información sobre la eficacia y la seguridad de sorafenib, dado que presentar esta alteración de la función hepática era un criterio de exclusión en los estudios fase III. Este porcentaje es algo superior al observado en el estudio internacional (20,8%)¹⁵ y en un subanálisis realizado en la cohorte de pacientes europeos (19,9%)²¹. Los resultados observados a nivel europeo tienen el interés de corresponder a un entorno cercano al nuestro, por lo que merece

la pena resaltar algunas similitudes y diferencias observadas.

El estadio BCLC C (avanzado) fue el predominante en ambos casos (60% en la cohorte española y 53% en la cohorte europea), lo que refleja el alto porcentaje de pacientes que son diagnosticados de CHC en fases avanzadas. Este hecho parece ser más acusado en nuestro país, dado que el porcentaje de pacientes con estadio BCLC A (temprano) fue muy inferior (2,1% vs. 8,5%). La pauta inicial de sorafenib usada mayoritariamente (90,9% de los casos) fue la dosis plena recomendada en ficha técnica (400 mg/12 h)²², lo que ocurrió con más frecuencia que a nivel europeo (82,4%), sin observarse en ningún caso diferencias significativas en función del grado de función hepática. En nuestro caso, se inició el tratamiento a dosis plena en el 100% de los pacientes en estadio de Child-Pugh B. Cabe destacar que las

modificaciones de dosis durante el seguimiento fueron muy frecuentes, reduciéndose en casi la mitad de los pacientes Child-Pugh A y en un tercio de los pacientes Child-Pugh B. Además, hasta en una cuarta parte de los pacientes Child-Pugh A se produjo un aumento de dosis. Aunque no se informó acerca de los motivos para estos cambios, parece lógico pensar que la aparición de AA haya sido la causa de la mayoría de reducciones de dosis observadas, mientras que una buena tolerabilidad del fármaco tras iniciar el tratamiento con la dosis inferior puede haber facilitado el aumento de dosis diaria. La duración del tratamiento fue casi el doble en los pacientes Child-Pugh A (26,0 vs. 12,7 semanas en los pacientes Child-Pugh B), un patrón que también se observó a nivel europeo²¹ y a nivel internacional¹⁵. Sin embargo, en nuestro país la media de duración del tratamiento fue superior a la observada a nivel internacional (22 vs. 17 semanas). En los centros españoles participantes, hasta un 41,3% de los pacientes recibió tratamiento con sorafenib durante más de 28 semanas, siendo este porcentaje superior en los pacientes Child-Pugh A.

La incidencia y el tipo de AA observados a nivel internacional y en el presente subanálisis fueron consistentes con lo observado en estudios de registro fase III^{10,11}. El 74,1% de los AA se atribuyeron al fármaco, un porcentaje más elevado que el observado en Europa (69%), lo que puede reflejar una mayor exigencia en la declaración de AA en nuestro país. La incidencia de AA fue algo superior en los pacientes Child-Pugh A, posiblemente por estar expuestos al medicamento durante más tiempo. Con el fin de evaluar el impacto real de los AA relacionados con el fármaco, en la cohorte de GIDEON internacional se calculó la incidencia por paciente y año, observándose una incidencia de AA ajustada similar (1,17 vs. 1,55 por paciente-año en pacientes Child-Pugh A y B, respectivamente)¹⁵. Se carece de este cálculo en el subanálisis de datos españoles. La incidencia de AA relacionados con el fármaco también fue superior en los pacientes que recibieron una dosis inicial plena, aunque es difícil extraer conclusiones sobre este aspecto dadas las modificaciones de dosis realizadas. Por el contrario, la incidencia de AA graves relacionados con el fármaco fue superior en los pacientes Child-Pugh B, donde llevó con más frecuencia a la interrupción permanente del tratamiento y se observó una mayor tasa de fallecimientos. Los AA relacionados con el fármaco observados con más frecuencia fueron los ya descritos en los estudios fase III, como la diarrea, la fatiga, la eritrodiseptesia palmo-plantar, la hipertensión y el rash. Los AA fueron la causa de interrupción del tratamiento en el 39,2% de los casos. La disfunción hepática, con una incidencia del 18%, no se relacionó con la administración del fármaco. No se analizaron las diferencias en la incidencia de cada uno de los AA en función del grado de función hepática o de la dosis inicial. La identificación de los factores predictivos para su aparición requeriría de un análisis multivariado.

El tratamiento permitió mantener la enfermedad estable en el 37,1% de los pacientes, mientras que se informó acerca de una progresión de la misma en el 42,7%. La mediana de supervivencia global fue de 12,6 meses y, como era de esperar, fue casi 3 veces superior en los pacientes Child-Pugh A que en los Child-Pugh B (19,4 vs. 6,9 meses). La supervivencia global de los pacientes tratados con sorafenib es similar a la observada en un estudio prospectivo en pacientes tratados con sorafenib realizado recientemente en nuestro

país (mediana de 12,5 meses)²³ y en el estudio observacional SOFIA, realizado en Italia (mediana de 10,5 meses)²⁴. En este último estudio, los pacientes que recibieron durante > 70% del tiempo la mitad de dosis mostraron una supervivencia superior a los que durante el mismo periodo habían recibido la dosis completa. En nuestro caso, aunque la supervivencia fue un 10% superior en pacientes que recibieron una dosis inicial plena, las frecuentes modificaciones de dosis experimentadas durante el periodo de seguimiento imposibilitan analizar el efecto de la dosis sobre la supervivencia. Contrariamente a la supervivencia, el tiempo hasta la progresión de la enfermedad fue similar en los pacientes Child-Pugh A y B (5,8 vs. 5,2 días), e independiente de la dosis inicial.

Los estudios observacionales tienen ciertas limitaciones y, por tanto, los resultados han de ser interpretados con cautela. La falta de aleatorización a tratamientos y de un grupo control con placebo limita la evaluación de los resultados de eficacia y seguridad, pero por el contrario, permiten la evaluación de otros aspectos relacionados con la práctica clínica diaria que influye también en la efectividad de los tratamientos. El bajo número de pacientes reclutados en España no permite el análisis estadístico de algunas diferencias observadas, pero aportan información muy valiosa acerca de la experiencia con sorafenib en un número considerable de pacientes con disfunción hepática moderada (Child-Pugh B). Sin embargo, es importante tener en cuenta que la clasificación Child-Pugh B engloba a un grupo heterogéneo de pacientes dada la diversidad de parámetros usados en esta clasificación (ascitis, bilirrubina, albúmina, tiempo de protrombina y encefalopatía). Se desconoce si algunos de los pacientes englobados en esta categoría presentarían resultados de supervivencia más cercanos a los pacientes Child-Pugh A.

Conclusión

Los pacientes con CHC no resecable son tratados con sorafenib en la práctica clínica diaria, independientemente del grado de disfunción hepática (Child-Pugh A o B). El tratamiento con sorafenib se inicia mayoritariamente a dosis plena en todos los pacientes. La duración del tratamiento es inferior en pacientes Child-Pugh B, donde se observa una mayor incidencia de AA graves relacionados con el fármaco y una mayor interrupción del tratamiento debido a los AA. El perfil de seguridad de sorafenib es consistente con el observado en los ensayos clínicos previos e independiente del grado de disfunción hepática. La clasificación Child-Pugh no influyó en el tiempo hasta la progresión, pero sí parece ser un fuerte predictor de la supervivencia de los pacientes con CHC avanzado en tratamiento con sorafenib.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiación

El presente estudio ha sido financiado por Bayer Healthcare Pharmaceuticals y Onix Pharmaceuticals.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración de los médicos participantes en el estudio GIDEON en España. También agradecen a Beatriz Viejo, PhD, su contribución en la redacción y edición del manuscrito.

Bibliografía

1. Globocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Liver cancer [consultado 24 Ene 2014]. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/factsheets_cancer.aspx
2. Forner A, Ayuso C, Isabel Real M, Sastre J, Robles R, Sangro B, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:272–87.
3. Parkin, D.M., Whelan, S.L., Ferlay, J., Teppo, L., and Thomas, D.B., eds. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VIII. Lyon:IARC Scientific Publications, No. 155;2002.
4. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R. Primary liver cancer: World-wide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004;127 5 Suppl 1:S5–16.
5. Ferlay JBF, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2000 (Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, Version 1.0). Lyon: IARC Press; 2001.
6. Thomas MB, Jaffe D, Choti MM, Belghiti J, Curley S, Fong Y, et al. Hepatocellular carcinoma: Consensus recommendations of the National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting. *J Clin Oncol*. 2010;28:3994–4005.
7. Varela M, Reig M, de la Mata M, Matilla A, Bustamante J, Pascual S, et al. Tratamiento del carcinoma hepatocelular en España. Análisis de 705 casos en 62 centros. *Med Clin (Barc)*. 2010;134:569–76.
8. Wilhelm S, Carter C, Lynch M, Lowinger T, Dumas J, Smith RA, et al. Discovery and development of sorafenib: A multikinase inhibitor for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5:835–44.
9. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res*. 2004;64:7099–109.
10. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359:378–90.
11. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, 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;10:25–34.
12. Lencioni R, Marrero J, Venook A, Ye SL, Kudo M. Design and rationale for the non-interventional Global Investigation of Therapeutic DEcisions in Hepatocellular Carcinoma and Of its Treatment with Sorafenib (GIDEON) study. *Int J Clin Pract*. 2010;64:1034–41.
13. Lencioni R, Kudo M, Ye SL, Bronowicki JP, Chen XP, Dagher L, et al. First interim analysis of the GIDEON (Global Investigation of therapeutic decisions in hepatocellular carcinoma and of its treatment with sorafenib) non-interventional study. *Int J Clin Pract*. 2012;66:675–83.
14. Lencioni R, Kudo M, Ye SL, Bronowicki JP, Chen XP, Dagher 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;68:609–17.
15. Marrero J, Lencioni R, Ye S-Y, Kudo M, Bronowicki J-P, Chen X-P, et al. Final analysis of GIDEON (Global Investigation of Therapeutic Decisions in Hepatocellular Carcinoma [HCC] and of Its Treatment with Sorafenib [Sor]) in > 3000 Sor-treated patients (pts): Clinical findings in pts with liver dysfunction. Poster presented at the ASCO Annual Meeting, Chicago, USA, May 31-June 4 2013.
16. Eastern Cooperative Oncology Group [consultado 9 Oct 2013]. Disponible en: <http://ecog.dfci.harvard.edu>
17. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19:329–38.
18. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Stageing Manual, 7th ed. New York: Springer; 2010.
19. National Cancer Institute. Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 3.0. DCTD, NCI, NIH, DHHS. August 2006 [consultado 9 Oct 2013]. Disponible en: <http://ctep.cancer.gov>
20. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumours. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:205–16.
21. Bronowicki JP, Mathurin P, Serejo F, Stal PI, Vazquez JT, Ratzlue Vlad, et al. Final analysis of European subset of GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafenib) in sorafenib-treated patients: Clinical findings in patients with liver dysfunction. Poster presented at the 48th EASL Annual Meeting, Amsterdam, The Netherlands, Apr 24-28 2013.
22. Ficha técnica Nevaxar® [consultado 12 Oct 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf
23. Reig M, Rimola J, Torres F, Damell A, Rodriguez-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.
24. Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F, Zavaglia C, Grieco A, Villa E, et al. SOFIA (SOraFenib Italian Assessment) study Group. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: A prospective multicenter study in Italy. *Hepatology*. 2011;54:2055–63.