SOLICITUD DE PROYECTO DE INVESTIGACION

1. Datos del proyecto

Título del proyecto: Características clínicas del carcinoma hepatocelular en pacientes infectados por el virus de la hepatitis C.

Investigadores principales: Nicolás Merchante, Esperanza Merino, Francisco Rodríguez Arrondo.

Personal participante en el proyecto: 28 hospitales de Andalucía, Cataluña, Canarias, Comunidad Valenciana y País Vasco (Hospital de Valme, Hospital Virgen Macarena, Complejo Hospitalario de Huelva, Hospital Puerta del Mar, Hospital de La Línea, Hospital de Puerto Real, Hospital Virgen de la Victoria, Hospital Regional Carlos Haya, Hospital Reina Sofía, Complejo Hospitalario de Jaén, Hospital German Trias i Pujol, Hospital Universitario de Canarias, Hospital General Universitario de Alicante, Hospital Clínico Universitario de San Juan, Hospital Clínico de Valencia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Hospital General de Valencia, Hospital General de Castellón, Hospital General de Elche, Hospital Marina Baixa, Hospital de Orihuela, Hospital Universitario de Donostia, Hospital de Basurto, Hospital de Cruces, Hospital de Galdakao, Hospital de Txagorritxu, Hospital de San Pedro y Hospital de San Eloy). Abierto a todo el que quiera entrar.

2. Resumen del proyecto

Objetivos y metodología

Objetivos:

- Evaluar la incidencia de CHC en los pacientes con infección crónica por el VHC en España.
- Conocer las características clínicas y la supervivencia de los casos de CHC diagnosticados en pacientes con infección crónica por el VHC en España.
- Determinar si existen polimorfismos genéticos en el huésped asociados a un mayor riesgo de desarrollo de CHC.

Metodología: Estudio multicéntrico ambispectivo en el que se incluyen todos los casos de CHC diagnosticados en pacientes con infección crónica por el VHC en Unidades de Enfermedades Infecciosas y Medicina Interna que atienden a pacientes con hepatitis víricas. Se recogen las principales variables clínicas y epidemiológicas para su análisis posterior.

3. Memoria del proyecto

Justificación

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la sexta neoplasia más frecuente en el mundo y la principal causa de muerte en los pacientes con cirrosis (1). En nuestro medio la causa más frecuente de CHC es la cirrosis hepática por el virus de la hepatitis C (VHC). Datos recientes muestran que la incidencia de CHC está aumentando de forma rápida en España en los últimos años en algunas poblaciones de riesgo como los pacientes coinfectados por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (2). Así, en el primer análisis de la fase retrospectiva de este estudio, en el que se incluyeron casos de CHC en pacientes infectados por el VIH de 18 hospitales de Andalucía y la Comunidad Valenciana, de 82 casos diagnosticados entre 1999 y 2010, 74 (90%) de los casos fueron diagnosticados a partir del 2004 (2). De esta forma, la incidencia de CHC en pacientes coinfectados pasó de 0,2 a 2,8 casos por 1000-personas-año en el periodo 2000 al 2009. Por desgracia, el pronóstico del CHC sigue siendo en nuestro medio muy ominoso. En el caso de los pacientes coinfectados, la supervivencia en nuestra serie ha sido extremadamente baja y no ha sufrido variaciones significativas en la última década, con una mortalidad cercana al 80% de los casos y una supervivencia mediana global de sólo 3 meses (2).

La principal, y posiblemente única, medida de prevención frente al CHC en los pacientes coinfectados es el tratamiento de la hepatitis crónica C, dado que la erradicación del VHC con el tratamiento se ha asociado con una reducción del riesgo de CHC. Así, los datos de la cohorte GESIDA han demostrado que la consecución de respuesta viral sostenida (RVS) con el tratamiento frente al VHC se asocia con una reducción del riesgo de descompensaciones y de la mortalidad global y hepática (3). Sin embargo, la reducción del riesgo de CHC en los pacientes con RVS no parece absoluta. De hecho, en la fase retrospectiva de este proyecto, de los 167 casos de CHC diagnosticados en pacientes coinfectados antes del 31 de Diciembre de 2012, 13 (7.8%) de ellos se produjeron en pacientes que habían mostrado RVS previa (4). Además, la gran mayoría de estos casos se diagnosticaron más de 18 meses después de la fecha de consecución de la RVS, y en algunos de ellos, el periodo entre la consecución de la RVS y el diagnóstico fue superior a los 5 años (4).

Por último, se desconoce si existen determinantes genéticos del huésped que predispongan a un mayor riesgo de aparición de CHC. La identificación de polimorfismos genéticos "de riesgo" podría seleccionar a un grupo de pacientes que pudieran beneficiarse de un programa de cribado de CHC más exhaustivo que el actualmente recomendado.

Referencias bibliográficas.

1. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet 2012; 379: 1245-1255.
2. Merchante N, Merino E, López-Aldeguer J, et al. Increasing incidence of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients in Spain. Clin Infect Dis 2013; 56: 143-150.
3. Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martín PM, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfected with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. Hepatology 2009; 50: 407–413.
4. Merchante N, Merino E, Rodríguez-Arrondo F, et al. HIV/hepatitis C virus coinfected who achieved sustained virological response are still at risk of developing hepatocellular carcinoma. AIDS 2013 (en prensa).
5. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2005; 42: 1208–1236.
6. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Semin Liver Dis 1999; 19: 328-338.

Hipótesis del estudio:

1. La incidencia de CHC está aumentando en los pacientes con infección crónica por el VHC en España.
2. Existen determinantes genéticos que condicionan la aparición y el pronóstico del CHC.

Objetivos principales del estudio:

- Evaluar la incidencia de CHC en los pacientes con infección crónica por el VHC en España.
- Conocer las características clínicas y la supervivencia de los casos de CHC diagnosticados en pacientes con infección crónica por el VHC en España.
- Determinar si existen polimorfismos genéticos en el huésped asociados a un mayor riesgo de desarrollo de CHC.

Breve descripción de la metodologia (diseño, sujetos, variables y recogida de datos)

Diseño: Estudio multicéntrico ambispectivo de cohortes.

Pacientes: Se incluirán todos los casos de CHC diagnosticados en Unidades de Enfermedades Infecciosas y de Medicina Interna que atienden a pacientes con infección crónica por el VHC. El diagnóstico de CHC se realizará de acuerdo a los criterios de la Asociación Americana para el Estudio del Hígado (5).

Hasta el momento hemos completado una primera fase retrospectiva en la que se han incluido los casos de CHC diagnosticados en pacientes infectados por el VIH en 28 hospitales de Andalucía, Cataluña, Canarias, Comunidad Valenciana y País Vasco. Esta fase retrospectiva se completará con la inclusión de los casos detectados en los hospitales que ahora se adhieran a este proyecto, así como los casos detectados en pacientes coinfectados por VIH y VHB, así como los observados en enfermos monoinfectados por virus de la hepatitis, siempre antes del 1 de Mayo 2014.

A partir del 1 de Mayo del 2014 se iniciará una inclusión prospectiva de los nuevos casos de CHC diagnosticados en pacientes infectados por el VHC, con y sin infección por el VIH, en los centros participantes.

Variables y recogida de datos:

Se recogerán las siguientes variables para su análisis posterior:

- Variables epidemiológicas: edad, sexo, consumo de alcohol, uso previo de drogas por vía parenteral, fecha de infección por el VHC.
- Variables relacionadas con el VHC: genotipo, carga viral, tratamiento frente al VHC y tipo de respuesta.
- Variables relacionadas con otras coinfecciones: marcadores serológicos del virus de la hepatitis B (VHB), carga viral del VHB, tratamiento frente al VHB, presencia de coinfección por el VIH, carga viral VIH, recuento de células CD4, tratamiento antirretroviral.
- Variables relacionadas con el tumor: modo de diagnóstico (radiológico ó histopatológico), número de nódulos y diámetro del nódulo de mayor tamaño, presencia de invasión vascular ó metastasis extrahepáticas.
- Variables relacionadas con la cirrosis hepatica: presencia de hipertension portal, estadio de Child-Turcotte-Pugh, índice MELD, rigidez hepática evaluada por elastometría hepática.
- Variables analíticas: niveles de alanino-aminotransferasa, aspartato-aminotransferasa, bilirrubina, plaquetas, creatinina, alfa-fetoproteína.
- Variables relacionadas con el cribado: realización de programa de cribado previo, tipo de estrategia de cribado, fecha de realización de la última ecografía previa al diagnostico de CHC.
- Variables relacionadas con el estadiaje: estadio según la clasificación Barcelona-Clinic Liver Cancer (6).
- Variables relacionadas con el tratamiento del CHC: fecha y tipo de tratamiento recibido.
- Variables relacionadas con el pronóstico: estado vital, causa y fecha de la muerte.

En los centros en los que se disponga de la posibilidad de almacenamiento de muestras se conservará una muestra de sangre total congelada como mínimo a -20ºC para la realización de los estudios genéticos.

Los datos serán recogidos de forma semestral en una base de datos específica para el estudio.

Se realizarán dos análisis:

- Un análisis clínico-epidemiológico en el que se evaluará la incidencia, características clínicas y supervivencia de los casos recogidos.
- Un análisis genético, ya sea por genotipado masivo de genes candidatos o por GWAS, que se realizará según la financiación recibida.

Duración estimada del proyecto:
El proyecto está planteado como creación de una cohorte prospectiva de CHC en pacientes con infección por el VHC de duración indefinida**.**

4. Financiación del proyecto (concedida o prevista solicitar)

No se dispone de financiación actual.
Se solicitará financiación a agencias públicas nacionales (FIS, Consejería de Salud de la Junta de Andalucía) y a la Industria Farmacéutica.

¿El proyecto ha pasado el Comité de Ética de la Investigación Clínica?

Si ☐ **No** ■

5. Producción científica esperada

Comunicación a Congreso	■
Artículo científico	■
Tesis Doctoral	☐
Otros (especificar)	☐

6. Firma de los investigadores		
Coordinador		
Nombre y apellidos: Nicolás Merchante	**Centro de trabajo** Hospital Universitario de Valme	**Firma:**
Investigador responsable de otros centros*		
Nombre y apellidos Esperanza Merino	**Centro de trabajo** Hospital General Universitario de Alicante	**Firma** ……
Nombre y apellidos Cristina Tural	**Centro de trabajo** Hospital German Trias i Pujol	**Firma** ……
Nombre y apellidos Francisco Rodríguez Arrondo	**Centro de trabajo** Hospital Universitario de Donostia	**Firma** ……
Nombre y apellidos: Josefa Muñoz	**Centro de trabajo** Hospital de Basurto	**Firma:**
Nombre y apellidos Marcial Delgado Fernández	**Centro de trabajo** Hospital Regional Carlos Haya	**Firma** ……

Nombre y apellidos Francisco Jover	**Centro de trabajo** Hospital Clínico Universitario de San Juan	**Firma** ……
Nombre y apellidos Maria J. Galindo	**Centro de trabajo** Hospital Clínico de Valencia	**Firma** ……
Nombre y apellidos: Antonio Rivero	**Centro de trabajo** Hospital Universitario Reina Sofía	**Firma:**
Nombre y apellidos José López Aldeguer	**Centro de trabajo** Hospital Universitario y Politécnico La Fe	**Firma** ……
Nombre y apellidos Koldo Aguirrebengoa	**Centro de trabajo** Hospital de Cruces	**Firma** ……
Nombre y apellidos Alberto Romero Palacios	**Centro de trabajo** Hospital Universitario de Puerto Real	**Firma** ……
Nombre y apellidos: Eduardo Martínez	**Centro de trabajo** Hospital de Galdakao	**Firma:**

Nombre y apellidos Francisco Téllez	**Centro de trabajo** Hospital de La Línea de la Concepción	**Firma** ……
Nombre y apellidos Manuel Márquez Solero	**Centro de trabajo** Hospital Universitario Virgen de la Victoria	**Firma** ……
Nombre y apellidos Maria J. Ríos Villegas	**Centro de trabajo** Hospital UniversitarioVirgen Macarena	**Firma** ……
Nombre y apellidos: Enrique Ortega	**Centro de trabajo** Hospital General de Valencia	**Firma:**
Nombre y apellidos Carlos Mínguez	**Centro de trabajo** Hospital General de Castellón	**Firma** ……
Nombre y apellidos Sergio Padilla	**Centro de trabajo** Hospital General de Elche	**Firma** ……
Nombre y apellidos Concepción Amador	**Centro de trabajo** Hospital Marina Baixa	**Firma** ……

Nombre y apellidos: Joan Gregori	**Centro de trabajo** Hospital de Orihuela	**Firma:**
Nombre y apellidos Joseba Portu	**Centro de trabajo** Hospital de Txagorritxu	**Firma** ……
Nombre y apellidos Luis Metola	**Centro de trabajo** Hospital de San Pedro	**Firma** ……
Nombre y apellidos Rafael Silvariño	**Centro de trabajo** Hospital de San Eloy	**Firma** ……
Nombre y apellidos: Juan Luis Gómez Sirvent	**Centro de trabajo** Hospital Universitario de Canarias	**Firma:**
Nombre y apellidos Mohamed Omar	**Centro de trabajo** Complejo Hospitalario de Jaén	**Firma** ……
Nombre y apellidos José A. Girón González	**Centro de trabajo** Hospital Universitario Puerta del Mar	**Firma** ……

Nombre y apellidos	**Centro de trabajo**	**Firma**
Dolores Merino	Complejo Hospitalario de Huelva	……

* Un investigador responsable por centro