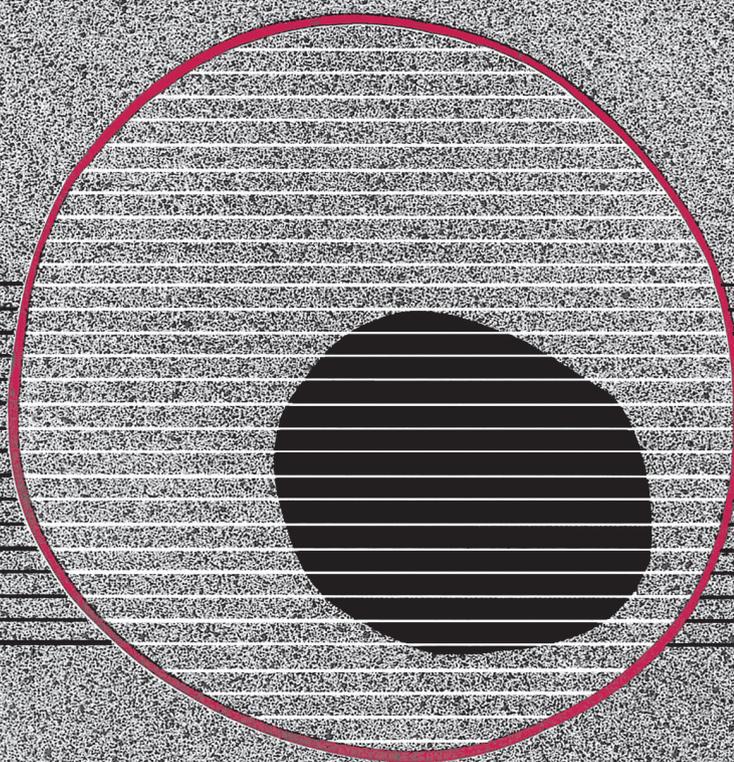


revisiones en

CANCER

METÁSTASIS HEPÁTICAS

VOL. 22, NUM. 1, 2008





*Como laboratorio líder en investigación y desarrollo,
trabajamos para aportar innovadoras vías de tratamiento
que mejoran los resultados.*

Wyeth Oncología

Wyeth

www.wyeth.es

revisiones en

CANCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Subdirector:

Dr. M. Martín Jiménez (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Prof. E. Aranda (Córdoba)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)
Prof. J. Estapé (Barcelona)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)
Prof. M. González Barón (Madrid)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)
Prof. J. Klasterky (Bruselas, Bélgica)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)

Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Prof. A. Matilla (Málaga)
Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Dr. A. Subías (Barcelona)
Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)

© Copyright 2008. ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.

Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.

Depósito Legal: M-19548-1987.

ARÁN EDICIONES, S.L.

28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com

Departamento de Editorial: Telf. 91 782 00 35 - e-mail: edita@grupoaran.com

08021 BARCELONA - Muntaner, 270, 4.º A - Telf.: 93 201 69 00 - Fax: 93 201 70 28

<http://www.grupoaran.com>



FICHA TÉCNICA



1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Dramorph® 2 mg/ml solución oral en unidosis.
Dramorph® 6 mg/ml solución oral en unidosis.
Dramorph® 20 mg/ml solución oral en unidosis.
Dramorph® 2 mg/ml solución oral en frasco.
Dramorph® 20 mg/ml solución oral en frasco.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada envase unidosis (5 ml) contiene:

	Dramorph® 2 mg/ml	Dramorph® 6 mg/ml	Dramorph® 20 mg/ml
Sulfato de morfina (D.O.E.)	10 mg (0,2 %)	30 mg (0,6 %)	100 mg (2,0 %)

Cada ml de solución del frasco contiene:

	Dramorph® 2 mg/ml	Dramorph® 20 mg/ml
Sulfato de morfina (D.O.E.)	2 mg (0,2 %)	20 mg (2,0 %)

(Para Dramorph® 20 mg/ml solución oral en frasco, 16 gotas equivalen a 1 ml) Lista de excipientes en el apartado 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento prolongado del dolor crónico intenso y para el alivio de los dolores post-operatorios.

4.2. Posología y forma de administración

Vía de administración: oral.
La dosis depende de la intensidad del dolor y del historial previo del paciente.

Se recomiendan las dosis siguientes:

- Adultos (mayores de 16 años):

La dosis inicial usual de sulfato de morfina es de 10-20 mg (1-2 unidades de Dramorph® 2 mg/ml solución oral en unidosis, 5-10 ml de Dramorph® 2 mg/ml solución oral en frasco), administrada cada 4-6 horas. Se podrán administrar 1-2 unidades de Dramorph® 6 mg/ml solución oral en unidosis o 1 unidad de Dramorph® 20 mg/ml solución oral en unidosis.

Dramorph® 20 mg/ml solución oral en frasco se utilizará para pacientes que requieran dosis más elevadas, también administrada en intervalos de 4-6 horas. El envase de 20 ml incluye gotero dosificador: 10 mg corresponden a 8 gotas y 20 mg corresponden a 16 gotas.

- Niños de 13 a 16 años:

La dosis inicial usual de sulfato de morfina es de 10-20 mg (1-2 unidades de Dramorph® 2 mg/ml solución oral en unidosis, 5-10 ml de Dramorph® 2 mg/ml solución oral en frasco) administrada cada 4-6 horas, o 1 unidad de Dramorph® 6 mg/ml solución oral en unidosis.

No se recomienda la administración de Dramorph® 20 mg/ml solución oral en unidosis en este grupo de edad. Dramorph® 20 mg/ml solución oral en frasco se utilizará para pacientes que requieran dosis más elevadas, también administrada en intervalos de 4-6 horas. El envase de 20 ml incluye gotero dosificador: 10 mg corresponden a 8 gotas y 20 mg corresponden a 16 gotas.

- Niños de 6 a 12 años:

La dosis máxima es de 5-10 mg de sulfato de morfina (1/2-1 unidad de Dramorph® 2 mg/ml solución oral en unidosis, 2,5-5 ml de Dramorph® 2 mg/ml solución oral en frasco), administrada cada 4 horas. No se recomienda la administración de Dramorph® 6 mg/ml y 20 mg/ml solución oral en unidosis en este grupo de edad.

- Niños de 1 a 6 años:

Dramorph® 2 mg/ml solución oral en unidosis debe administrarse con precaución en este grupo de edad, por ser difícil el ajuste de la dosis.

La dosis máxima es de 2,5-5 mg de sulfato de morfina (1/25-2,5 ml de Dramorph® 2 mg/ml solución oral en frasco), administrada cada 4 horas.

No se recomienda la administración de Dramorph® 6 mg/ml y 20 mg/ml solución oral en unidosis en este grupo de edad.

- Niños menores de 1 año:

No se recomienda su utilización en este grupo de edad.

- Ancianos:

Debe administrarse con precaución en los ancianos, ya que son especialmente sensibles a efectos adversos centrales (confusión) o gastrointestinales y su función renal se encuentra reducida fisiológicamente, por lo que se requiere una reducción de la dosis inicial.

La dosis puede aumentarse bajo control médico dependiendo de la gravedad del dolor y la historia previa de requerimientos analgésicos del paciente.

Se recomienda una reducción de la dosis en pacientes débiles.

La duración del tratamiento requerida por cada paciente es variable según la persistencia del dolor.

Cuando los pacientes son transferidos de un tratamiento con otros preparados de morfina a Dramorph® solución oral en unidosis o en frasco, se recomienda la valoración de la dosis. El sulfato de morfina es rápidamente absorbido en el tracto gastrointestinal después de la administración oral. Sin embargo, cuando se utiliza Dramorph® solución oral en unidosis o en frasco en lugar de morfina parenteral, se requiere como norma general un incremento del 50 al 100% de la dosis, con el fin de obtener el mismo grado de analgesia.

Instrucciones para la correcta administración del preparado:

Dramorph® solución oral en unidosis

Separar el envase unidosis de la tira y hacer girar la parte superior para abrirlo.

La dosis requerida puede añadirse a una bebida ligera inmediatamente antes de su administración.

Dramorph® solución oral en frasco

Dramorph® 2 mg/ml solución oral en frasco se puede ingerir directamente utilizando el vaso dosificador, sin dilución con otro líquido.

Dramorph® 20 mg/ml solución oral en frasco debe añadirse a una bebida ligera inmediatamente antes de su administración, mediante el gotero dosificador en el caso de la presentación de 20 ml o la jeringa dosificadora en el caso de la de 100 ml.

4.3. Contraindicaciones

El sulfato de morfina no debe administrarse en caso de:

- Hipersensibilidad conocida a la morfina o a cualquier otro componente de estos medicamentos.
- Insuficiencia o depresión respiratoria sin respiración asistida.
- Enfermedades obstructivas de las vías aéreas como por ejemplo asma bronquial agudo.
- Estados de presión intracraneal aumentada.
- Ileo paralítico, dolor abdominal agudo de etiología desconocida o entorpecimiento del vaciado gástrico.
- Enfermedad hepática grave.
- Trastornos convulsivos.
- Traumatismo craneal o cuando la presión intracraneal esté aumentada.
- En asociación con inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO), buprenorfina, nalbupina o pentazocina (ver apartado 4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).
- Niños menores de 1 año.
- Embarazo.
- Lactancia.
- La administración pre-operatoria o durante las primeras 24 horas del post-operatorio.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debe procederse con precaución en pacientes con:

- Trastornos convulsivos.
- Hipertensión intracraneal.
- Hipotensión con hipovolemia.
- Dependencia a los opioides.
- Enfermedad hepática aguda.
- Alcoholismo agudo.
- Enfermedad renal o hepática crónica.

- Hipotiroidismo.
 - Insuficiencia adrenocortical.
 - Otros estados que cursan con reserva respiratoria reducida, como son, cifosis, enfisema y obesidad severa.
 - Riesgo de ileo paralítico, enfermedad inflamatoria intestinal y estreñimiento crónico.
 - Obstrucción biliar, intestinal, pancreática, y trastornos urogenitales.
- La administración de morfina puede producir hipotensión grave en pacientes cuya capacidad para mantener la tensión arterial homeostática se ha visto comprometida por disminución del volumen sanguíneo o administración de fármacos como las lenitamicas o ciertos anestésicos.

Al igual que con todos los preparados de morfina, los pacientes que vayan a ser sometidos a cordotomía u a otros procedimientos quirúrgicos para el alivio del dolor, no deben recibir Dramorph® solución oral durante las 24 horas previas a la operación. Si posteriormente está indicado un tratamiento con Dramorph® solución oral, se deberá ajustar la dosis a los nuevos requerimientos post-operatorios.

Este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control del dopaje como positivo.

Uso en ancianos:

La administración simultánea de otros medicamentos, en particular antidepresivos tricíclicos, aumenta la posibilidad de aparición de efectos adversos como la confusión y el estreñimiento. La enfermedad uretroprostática, frecuente en esta población, aumenta el riesgo de retención urinaria. No obstante, estas consideraciones no deben restringir la utilización de morfina en los ancianos, si se tienen en cuenta estas precauciones.

Dependencia y tolerancia:

Un aumento de las dosis para controlar el dolor generalmente no implica un desarrollo de tolerancia.

Demandas insistentes y repetidas hacen necesaria una re-evaluación frecuente de la condición del paciente. En la mayoría de los casos, reflejan una legítima necesidad de analgésicos, lo que no debe confundirse con un comportamiento adicto.

La supresión brusca de la administración de morfina puede precipitar un síndrome de abstinencia cuya gravedad dependerá del individuo, la dosis y la frecuencia de administración y duración del tratamiento.

Los síntomas del síndrome de abstinencia comienzan generalmente a las pocas horas alcanzando un máximo a las 36-72 horas y remitiendo gradualmente con posterioridad. Los síntomas incluyen bostezos, midriasis, lagrimeo, náusea, estornudos, temblores musculares, cefaleas, debilidad, sudoración, ansiedad, irritabilidad, alteración del sueño o insomnio, desajuste orquímico, anorexia, náuseas, vómitos, pérdida de peso, diarrea, deshidratación, dolor óseo, calambres abdominales y musculares, aumento de la frecuencia cardíaca, de la frecuencia respiratoria, de la presión sanguínea y de la temperatura y alteraciones vasomotoras.

La morfina es un narcótico que podría interferir con fines no previstos (mal uso, abuso); en este contexto, el uso crónico podría conducir a una dependencia y tolerancia física y mental.

No obstante, la morfina puede ser prescrita en pacientes con historial de adicción a la morfina, en caso de absoluta necesidad, para el tratamiento del dolor.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración conjunta de morfina y otros fármacos depresores del sistema nervioso central, como por ej. anestésicos, hipnóticos, sedantes, antidepresivos tricíclicos, lenitamicas, otros derivados morfínicos (analgésicos y antitúxicos), antihistamínicos H1 sedantes, antihipertensivos, benzodiazepinas u otros ansiolíticos, antipsicóticos y sustancias relacionadas, y alcohol puede agravar los efectos secundarios de la morfina y, en particular, aumentar la depresión central con inhibición de la función respiratoria.

En pacientes a los que se les administraron inhibidores de la MAO en las dos semanas anteriores a la administración del opiáceo, no pueden excluirse interacciones que pueden poner en peligro la vida del paciente y que afectan al sistema nervioso central, respiratorio y la función circulatoria. La morfina puede potenciar el efecto de los relajantes musculares.

Los agonistas/antagonistas de la morfina (buprenorfina, nalbupina, pentazocina) no deben administrarse conjuntamente con la morfina ya que reducen su efecto analgésico por bloqueo competitivo de los receptores, con riesgo de que se produzca síndrome de abstinencia.

4.6. Embarazo y lactancia

No se ha establecido su inocuidad durante la gestación y la lactancia. Debido a que la morfina atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche materna, puede provocar depresión respiratoria en el recién nacido. Si aparece, debe administrarse Naloxona.

Si la madre ha sido tratada con morfina de forma crónica durante los últimos tres meses de embarazo, el recién nacido puede presentar síndrome de abstinencia, caracterizado por irritabilidad, vómitos, convulsiones y un aumento de la mortalidad.

Dramorph® no debe utilizarse durante el embarazo y debido a que se excreta en la leche materna, no debe utilizarse durante el período de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Incluso cuando el preparado se administra a las dosis prescritas, puede modificar las reacciones de tal manera que la capacidad de conducir o manejar maquinaria esté disminuida, en mayor medida si se administra conjuntamente con alcohol o depresores del SNC.

4.8. Reacciones adversas

A dosis normales, los efectos secundarios más comunes son náuseas, vómitos, estreñimiento y somnolencia. Bajo tratamiento crónico la morfina y los opiáceos relacionados pueden producir un amplio espectro de efectos secundarios que incluyen: depresión respiratoria, náuseas, vómitos, mareos, confusión mental, distorsión, estreñimiento, presión del tracto biliar aumentada, retención urinaria, hipotensión, somnolencia, sedación, euforia, pesadillas (particularmente en ancianos) con posibilidad de alucinaciones, aumento de la presión intracraneal, urticaria y otros tipos de erupciones cutáneas.

4.9. Sobredosis

Los signos de sobredosisación leve o moderada por morfina consisten en letargo, pupilas puntiformes, hipotensión, hipotermia y disminución de la frecuencia cardíaca. Con dosis más altas, el coma viene acompañado de depresión respiratoria y apnea, que pueden ser fatales. La aparición de somnolencia es un síntoma precoz de depresión respiratoria.

Tratamiento:

La naloxona, antagonista opioide específico, es el antídoto de elección: 0,4-2 mg i.v. es la dosis inicial que puede repetirse cada 2-3 minutos si no se consigue la respuesta, hasta un total de 10-20 mg.

La duración del efecto de la naloxona (2-3 horas) puede ser inferior a la duración del efecto de la sobredosis de morfina. Por tanto, el paciente que ha recuperado la consciencia después del tratamiento con naloxona, debe seguir bajo vigilancia durante al menos 3-4 horas más, después de haberse eliminado la última dosis de naloxona.

Debe monitorizarse el mantenimiento de las vías respiratorias, ya que puede ser necesaria la respiración asistida mecánicamente. Puede ser necesaria la administración de oxígeno, fluidos i.v., vasopresores y otras medidas de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico (Código ATC): N02A Analgésicos narcóticos

5.1. Propiedades farmacodinámicas

La morfina actúa como agonista de los receptores de opiáceos en el SNC, especialmente en los receptores mu y en menor grado en los kappa. Se piensa que los receptores mu son los mediadores de la analgesia supraespinal, depresión respiratoria y euforia, y que los kappa intervienen en la analgesia espinal, miosis y sedación. La morfina también ejerce un efecto directo sobre el plexo nervioso de la pared intestinal, causando estreñimiento.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración oral en forma de solución, la morfina es absorbida en el tracto gastrointestinal

con una biodisponibilidad absoluta de aprox. el 25%. Después de la dosificación, las concentraciones plasmáticas máximas de morfina de 8,3 ± 5,4 ng/ml se alcanzan al cabo de 1,1 h. La administración de 15 mg de monodosis de morfina a pacientes con cáncer, 4 veces al día, tuvo como resultado concentraciones máximas de 13,62 ± 3,2 ng/ml y concentraciones valle de 4,7 ± 2,0 ng/ml.

La morfina se distribuye por todo el organismo, con concentraciones elevadas en riñón, hígado, pulmón y bazo, encontrándose en concentraciones inferiores en el cerebro. El volumen de distribución se encuentra entre 1,0 y 4,7 l/kg. El metabolismo en intestino e hígado, conduce predominantemente a glucuronidos de morfina. La morfina 6-glucurónido se considera farmacológicamente activa. La morfina inalterada se elimina con una vida media dominante de 2 h, que corresponde a un aclaramiento de 21-27 ml/min/kg.

Los pacientes ancianos, a menudo muestran una función excretoria alterada con concentraciones plasmáticas de morfina superiores. Los pacientes con las funciones renales deterioradas muestran concentraciones incrementadas de glucuronidos de morfina en plasma. La insuficiencia hepática puede reducir el metabolismo de la morfina.

La morfina atraviesa la barrera placentaria y está presente en la leche materna.

Se espera que se produzca acumulación en los lactantes.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La morfina ha sido utilizada como analgésico durante siglos y ha estado comercialmente disponible durante muchos años. En vista de su utilización continuada en medicina, y las considerables bases de datos clínicas con respecto a su eficacia y seguridad, no se han llevado a cabo estudios de toxicidad formales. Además, muchos de los estudios preclínicos disponibles, en los que la toxicidad no es siempre el principal objetivo, se completaron antes de que las normativas reguladoras oficiales aparecieran.

Los estudios de toxicidad aguda han sido llevados a cabo en rata, ratón y hamster, por vía oral, i.v., i.p., s.c. e intraventricular. Los efectos observados incluyeron coma de Straub, convulsiones tónicas y clónicas. La dosis letal 50 (DL50) fue de aprox. 500 mg/kg en la mayoría de los estudios.

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas fueron realizados en ratones, ratas y gatos, durante períodos de hasta 60, 15 y 43 días, respectivamente. No se llevaron a cabo monitorizaciones hematológicas ni bioquímicas. En el ratón, el tratamiento crónico con morfina (10 mg/kg diario de forma s.c.) prolongó el estereotipo de la anfetamina, mientras que en la rata, se observaron lesiones en los animales que recibieron 8 mg/kg, al día. En el gato, se produjo un aumento de la actividad condicionada, cuando se administró una dosis de 0,2 mg/kg durante 5-12 días, y se observó desarrollo de tolerancia en el comportamiento.

En los animales con interrupción de la exposición crónica apareció síndrome de abstinencia, que se divide en tres tipos básicos: autonómico (tensión arterial, pulso, diarrea, frecuencia respiratoria, diámetro de la pupila, temperatura corporal), somatomotor (reflejos neuromusculares varios, cola de Straub, convulsiones) y de comportamiento (irritabilidad, sueño, alimentación y bebida).

Se han publicado diversos estudios en los cuales se investigaron los efectos de la morfina sobre la fertilidad y la gestación, en ratones y ratas. A pesar de que los estudios no se realizaron según las actuales exigencias reguladoras, demostraron que la morfina posee algunos efectos sobre el proceso reproductivo, tanto en animales macho como en las hembras. No se ha informado sobre efectos teratogénicos a las dosis terapéuticas, aunque dosis elevadas produjeron exencefalía y defectos esqueléticos en ratones, y craneosquisis en hamsters.

La frecuencia aumentada de la escisión cromosómica y de los micronúcleos, indica un potencial mutagénico. Investigaciones publicadas recientemente demostraron una supresión de la síntesis dependiente de varios parámetros inmunes. La relevancia clínica de estos datos se encuentra todavía sin establecer.

No se dispone de estudios formales ni publicados sobre carcinogenicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Dramorph® solución oral en unidosis:
Eletato de disodio
Acido cítrico
Agua purificada

Dramorph® 2 mg/ml solución oral en frasco:
Sacarosa 300 mg, jarabe de maíz (jarabe de glucosa) 100 mg, parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo, etanol y agua purificada

Dramorph® 20 mg/ml solución oral en frasco:
Eletato de disodio, benzoato de sodio, ácido cítrico y agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Período de validez

3 años

Dramorph® solución oral en frasco:

Una vez abierto el frasco, las soluciones tienen un plazo de validez de 90 días.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar protegido de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Dramorph® solución oral en unidosis
Viales de polietileno de baja densidad en una caja de cartón que contiene 30 unidades.

Dramorph® solución oral en frasco:
Frascos de vidrio topacio, con tapón de seguridad y vaso dosificador, que contienen 100 ó 250 ml de Dramorph® 2 mg/ml solución oral en frasco.

Frascos de vidrio topacio con tapón de seguridad, que contienen 20 ó 100 ml de Dramorph® 20 mg/ml solución oral en frasco. El envase de 20 ml incluye un gotero dosificador (16 gotas=1 ml) y el envase de 100 ml una jeringa dosificadora.

6.6. Instrucciones de uso, manipulación y eliminación (en su caso)

En el envase del producto se incluye un folleto explicativo para el paciente.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

L. Molteni & C. de. F.I.R. Alitri Società di Esercizio S.p.A.
Strada Statale 67 Fraz. Granatieri, 50018 Scandicci (Firenze)
Italia.

8. NUMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Dramorph® 2 mg/ml solución oral en unidosis: 62.047
Dramorph® 6 mg/ml solución oral en unidosis: 62.048
Dramorph® 20 mg/ml solución oral en unidosis: 62.049
Dramorph® 2 mg/ml solución oral en frasco: 62.039
Dramorph® 20 mg/ml solución oral en frasco: 62.040

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN O DE LA RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Septiembre de 2003

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre de 2003

ORAMORPH[®]



Morfina Oral Líquida

Rápido Preciso Sencillo



Por encima del dolor





UN PASO ADELANTE
EN EL CONTROL
DE LA ANEMIA

EPREX[®] 40.000 UI

EPREX[®] proporciona un control rápido y eficaz de la anemia inducida por quimioterapia, mejorando la calidad de vida del paciente oncológico.¹



 JANSSEN-CILAG
www.janssen-cilag.es

revisiones en

CANCER

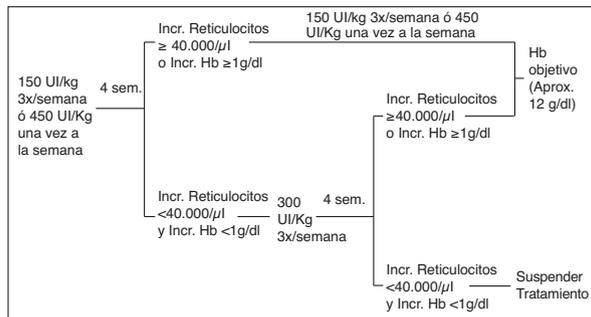
SUMARIO

VOL. 22

NÚM. 1

Epidemiología y diagnóstico de las metástasis hepáticas J. M. Artigas Martín, V. Alonso Orduña, A. Serrablo Requejo, R. Larrosa López, J. Martín Cuartero	1
Enfoque terapéutico global de las metástasis hepáticas por tumores sólidos J. Buxó, E. Casado, S. Catot, I. Guasch, A. Miguel, M. Domènech	14
Cirugía de las metástasis hepáticas de origen colorrectal J. Figueras, H. D. González	19
Cirugía de metástasis hepáticas de tumor primario no digestivo L. Díez Valladares, E. Pérez Aguirre, A. García Botella	28
Termocoagulación mediante radiofrecuencia de las metástasis hepáticas E. Santos Martín, M. J. Ciudad Fernández, E. Crespo Vallejo	39
Quimioterapia neoadyuvante en metástasis hepáticas por cáncer colorrectal A. Abad, N. González, J. L. Manzano	46

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. EPREX 40.000 UI/ml solución inyectable en jeringas precargadas. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Epopoína alfa 40.000 UI o 336 microgramos por ml. Una jeringa precargada de 0,5 ml contiene 20.000 UI o 168 microgramos de epopoína alfa. Una jeringa precargada de 1,0 ml contiene 40.000 UI o 336 microgramos de epopoína alfa. Epopoína alfa es producida en células de ovario de hamster chino mediante tecnología de ADN recombinante. Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable en jeringas precargadas. Solución transparente e incolora. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** – Tratamiento de la anemia y reducción de los requerimientos transfusionales en pacientes adultos que reciben quimioterapia para el tratamiento de tumores sólidos, linfoma maligno o mieloma múltiple y en los que la valoración del estado general (ej. estado cardiovascular, anemia previa al inicio de la quimioterapia) indique riesgo de transfusión. – EPREX se puede utilizar para aumentar la producción de sangre autóloga en pacientes incluidos en un programa de predonación. Su uso en esta indicación debe ser supervisado frente al riesgo conocido de eventos tromboembólicos. El tratamiento sólo se deberá administrar a pacientes con anemia moderada (Hb 10-13 g/dl, [6,2-8,1 mmol/l], sin déficit de hierro) si no se dispone de técnicas para la conservación de la sangre o son insuficientes en caso de cirugía mayor electiva programada que requiera un gran volumen de sangre (4 o más unidades para las mujeres o 5 o más unidades para los varones). – EPREX se puede utilizar para disminuir la exposición a las transfusiones de sangre alogénica en pacientes adultos sin déficit de hierro antes de una cirugía mayor ortopédica electiva, en los que se considere que existe un riesgo elevado de complicaciones transfusionales. Su uso deberá estar limitado a los pacientes con anemia moderada (p.ej. Hb 10-13 g/dl) para quienes no esté disponible un programa de predonación de sangre autóloga y en los que se espera una pérdida de sangre moderada (300 a 1800 ml). Se deberán utilizar siempre unas buenas prácticas de control sanguíneo en el ámbito quirúrgico. **4.2. Posología y forma de administración. Forma de administración.** Como con cualquier otro producto inyectable, se comprobará que no existen partículas en la solución o cambios de color. a) inyección intravenosa: durante un período mínimo de uno a cinco minutos, dependiendo de la dosis total. Es preferible utilizar una inyección más lenta en pacientes que presentan síntomas gipales como reacción al tratamiento. No administrar en perfusión intravenosa, o mezclada con otros medicamentos. b) inyección subcutánea: por lo general no deberá excederse de un volumen máximo de 1 ml en el lugar de inyección. En caso de volúmenes superiores, se elegirá más de un lugar para administrar la inyección. Las inyecciones se administran en las extremidades o en la pared abdominal anterior. **Pacientes adultos con cáncer con anemia sintomática que reciben quimioterapia:** Se deberá utilizar la vía subcutánea. La terapia con epopoína alfa deberá administrarse a pacientes con anemia (p.ej. Hb \leq 11 g/dl [6,8 mmol/l]). La concentración de hemoglobina objetivo que pretende alcanzarse es aproximadamente de 12 g/dl (7,5 mmol/l). El nivel de hemoglobina no debería exceder 13 g/dl (8,1 mmol/l) (ver Sección 5.1). La terapia con epopoína alfa deberá continuar hasta un mes después del final de la quimioterapia. La dosis inicial es de 150 UI/kg administrada por vía subcutánea 3 veces por semana. Alternativamente, EPREX puede ser administrado con una dosis inicial de 450 UI/kg subcutáneamente una vez a la semana. Si después de 4 semanas de tratamiento, la hemoglobina ha aumentado por lo menos 1 g/dl (0,62 mmol/l) o el recuento de reticulocitos ha aumentado \geq 40.000 células/ μ l por encima de los valores basales, la dosis deberá mantenerse en 150 UI/kg 3 veces a la semana o 450 UI/kg una vez a la semana. Si el aumento de la hemoglobina es $<$ 1 g/dl ($<$ 0,62 mmol/l) y el recuento de reticulocitos ha aumentado $<$ 40.000 células/ μ l por encima de los valores basales, se incrementará la dosis a 300 UI/kg 3 veces por semana. Si después de 4 semanas adicionales de tratamiento con la dosis de 300 UI/kg 3 veces por semana, la hemoglobina ha aumentado \geq 1 g/dl (\geq 0,62 mmol/l) o el recuento de reticulocitos se ha incrementado \geq 40.000 células/ μ l, la dosis deberá mantenerse en 300 UI/kg 3 veces por semana. Sin embargo, si la hemoglobina ha aumentado \geq 1 g/dl ($<$ 0,62 mmol/l) y el recuento de reticulocitos se ha incrementado $<$ 40.000 células/ μ l por encima de los valores basales, es poco probable que se produzca una respuesta y se debería interrumpir el tratamiento. El régimen de dosificación recomendado se describe en el siguiente diagrama: **Ajuste de dosis:** Si la hemoglobina aumenta por encima de 2 g/dl (1,25 mmol/l) al mes, reducir la dosis de epopoína alfa en un 25-50%. Si la hemoglobina excede de 13 g/dl (8,1 mmol/l), interrumpir el tratamiento hasta que disminuya a 12 g/dl (7,5 mmol/l) y después volver a administrar el tratamiento con epopoína alfa con una dosis un 25% inferior a la dosis previa. **Pacientes adultos quirúrgicos incluidos en un programa de predonación autóloga:** Se deberá utilizar la vía de administración intravenosa. Cuando llegue el momento de la donación de sangre, epopoína alfa se deberá administrar una vez finalizado el procedimiento de la donación de sangre. Los pacientes con anemia leve (hematocrito de 33-39%) que necesiten un predepósito \geq 4 unidades de sangre deberán ser tratados con epopoína alfa a la dosis de 600 UI/kg 2 veces por semana durante las 3 semanas anteriores a la cirugía. Utilizando este régimen, fue posible extraer \geq 4 unidades de sangre en el 81% de los pacientes tratados con epopoína alfa en comparación con el 37% de los pacientes que recibieron placebo. La terapia con epopoína alfa disminuyó el riesgo de exposición a sangre humana en un 50% en comparación con los pacientes que no recibieron epopoína alfa. Todos los pacientes que estén siendo tratados con epopoína alfa deberán recibir un suplemento adecuado de hierro (p.ej. 200 mg diarios de hierro elemental por vía oral) durante el curso del tratamiento con epopoína alfa. El suplemento de hierro deberá iniciarse lo antes posible, incluso varias semanas antes de que comience la predonación de sangre autóloga, con el fin de conseguir unas reservas elevadas de hierro antes de comenzar la terapia con epopoína alfa. **Pacientes adultos programados para cirugía ortopédica mayor electiva.** Se deberá utilizar la vía de administración subcutánea. El régimen de dosificación recomendado es de 600 UI/kg de epopoína alfa, administrado semanalmente durante tres semanas (días -21, -14 y -7) antes de la intervención quirúrgica y el día de la cirugía. Si por necesidades médicas, el tiempo previo antes de la cirugía se reduce a menos de tres semanas, se administrarán 300 UI/kg de epopoína alfa diariamente durante 10 días consecutivos antes de la cirugía, el día de la cirugía y los cuatro días inmediatamente posteriores. Si al realizar evaluaciones hematológicas durante el período preoperatorio, el nivel de hemoglobina alcanza 15 g/dl, o superior, se interrumpirá la administración de epopoína alfa y no se administrarán las dosis posteriores. Se deberá tener en cuenta que los pacientes no presentan deficiencia de hierro al comienzo del tratamiento. Todos los pacientes en tratamiento con epopoína alfa deberán recibir un suplemento adecuado de hierro (p.ej. 200 mg diarios de hierro elemental por vía oral) durante el tratamiento con epopoína alfa. Si es posible, se administrará el suplemento de hierro antes de iniciar la terapia con epopoína alfa, para alcanzar unas reservas de hierro adecuadas. **4.3. Contraindicaciones.** Los pacientes que desarrollen alergia pura de células rojas (APCR) siguiendo un tratamiento con cualquier eritropoyetina, no deberán recibir EPREX o cualquier otra eritropoyetina (ver sección 4.4 – Aplasia Pura de Células Rojas). Hipertensión no controlada. Todas las contraindicaciones asociadas con los programas de predonación de sangre autóloga deberán ser respetadas en los pacientes que reciben epopoína alfa. Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. El uso de epopoína alfa en pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva y que no estén participando en un programa de predonación de sangre autóloga está contraindicado en pacientes con coronariopatías, arteriopatías periféricas, enfermedades de las arterias carótidas o cerebrovasculares de carácter grave, incluidos los pacientes que hayan sufrido recientemente infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. Pacientes que por algún motivo no puedan recibir un tratamiento profiláctico antitrombótico adecuado. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo. General.** En pacientes con insuficiencia renal crónica y cáncer que estén recibiendo epopoína alfa, se deberán determinar los niveles de hemoglobina hasta alcanzar un nivel estable, y posteriormente de forma periódica. En todos los pacientes tratados con epopoína alfa, la tensión arterial deberá ser minuciosamente monitorizada y controlada necesariamente. Epopoína alfa deberá utilizarse con precaución en los casos de hipertensión no tratada, inadecuadamente tratada o mal controlada. Puede ser necesario añadir o aumentar el tratamiento antihipertensivo. Si no puede controlarse la tensión arterial, se deberá interrumpir el tratamiento con epopoína alfa. Epopoína alfa debe utilizarse también con precaución en los casos de epilepsia y de insuficiencia hepática crónica. Durante el tratamiento con epopoína alfa puede producirse un aumento moderado dosis-dependiente en el recuento plaquetario dentro del rango normal. Este aumento remitirá durante el curso del tratamiento continuado. Se recomienda controlar regularmente el recuento de plaquetas durante las primeras 8 semanas de tratamiento. Se deben tener en cuenta y tratarse antes de iniciar el tratamiento con epopoína alfa otras causas de anemia (deficiencia de hierro, hemolisis, pérdida de sangre, deficiencias de vitamina B₁₂ o folato). En la mayoría de los casos, los valores de ferritina en suero descendiendo simultáneamente con el aumento del hematocrito. Con el fin de asegurar la respuesta óptima a epopoína alfa se deben asegurar unos depósitos de hierro adecuados: • En pacientes con cáncer cuya saturación de transferrina está por debajo del 20% se recomienda un suplemento de hierro oral de 200-300 mg/día. También, deberían considerarse todos estos factores adicionales de anemia cuando se decide aumentar la dosis de epopoína alfa en los pacientes oncológicos. **Aplasia Pura de Células Rojas.** Se ha notificado muy raramente aplasia pura de células rojas (APCR) mediada por anticuerpos tras meses a años de tratamiento subcutáneo con epopoína. En pacientes que desarrollen repentinamente una pérdida de eficacia definida como una disminución en hemoglobina (1 a 2 g/dl por mes) con un aumento de la necesidad de transfusiones, debe realizarse un recuento de reticulocitos e investigarse las causas habituales de falta de respuesta (por ej. déficit de hierro, de folato o de vitamina B₁₂, intoxicación por aluminio, infección o inflamación, pérdida de sangre y hemólisis). Si el recuento de reticulocitos corregido para anemia (es decir, el 'índice' de reticulocitos) es bajo ($<$ 20.000/ μ l o $<$ 20.000/microlitro o $<$ 0,5%), los recuentos de plaquetas y de glóbulos blancos son normales, y si no se ha encontrado ninguna otra causa de falta de eficacia, se deberán determinar los anticuerpos frente a eritropoyetina y se deberá considerar un examen de médula ósea para el diagnóstico de APCR. Si se sospecha de APCR mediada por anticuerpos anti-eritropoyetina, deberá suspenderse el tratamiento con EPREX inmediatamente. No se debería comenzar otra terapia eritropoyética debido al riesgo de una reacción cruzada. Cuando esté indicado pueden administrarse los tratamientos necesarios tal como la realización de transfusiones sanguíneas. **Pacientes adultos con cáncer con anemia sintomática recibiendo quimioterapia.** Cuando se valora en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, si el tratamiento con epopoína alfa es apropiado (pacientes con riesgo de ser transfundidos), se debe tener en cuenta una posible demora de 2-3 semanas entre la administración de eritropoyetina y la aparición de los hematíes inducidos por la misma. Para minimizar el riesgo potencial de efectos tromboticos en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia y cuyo incremento medio de hemoglobina excede de 2 g/dl (1,25 mmol/l) por mes o el nivel de hemoglobina excede de 13 g/dl (8,1 mmol/l) se debería seguir minuciosamente el ajuste de la dosis detallada en la sección 4.2. **Pacientes adultos con cáncer con anemia sintomática que reciben quimioterapia – Ajuste de dosis.** Como se ha observado un aumento de la incidencia de acontecimientos tromboticos vasculares (ATVs) en pacientes con cáncer recibiendo agentes eritropoyéticos (ver sección 4.8 Efectos adversos), el riesgo deberá ser cuidadosamente sopesado frente al beneficio derivado del tratamiento (con epopoína alfa) particularmente en pacientes con cáncer con un mayor riesgo de acontecimientos tromboticos vasculares, tales como obesidad y pacientes con una historia anterior de ATVs (p.ej. trombosis de las venas profundas o embolismo pulmonar). **Pacientes quirúrgicos incluidos en programas de predonación de sangre autóloga.** Se deberán respetar todas las advertencias y precauciones especiales asociadas con los programas de predonación autóloga, especialmente las relacionadas con la sustitución nutricional del volumen. **Pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva.** En pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva se deberá delimitar y tratar, si es posible, la causa de la anemia antes de instaurar tratamiento con epopoína alfa. Los sucesos tromboticos pueden constituir un riesgo en esta población por lo que deberá sopesarse cuidadosamente esta posibilidad frente al beneficio derivado del tratamiento en este grupo de pacientes. Los pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía ortopédica mayor electiva deberán recibir un tratamiento profiláctico antitrombótico adecuado, ante la posibilidad de trombosis y sucesos vasculares en los pacientes quirúrgicos, especialmente los que padecen enfermedad cardiovascular subyacente. Además, se recomienda una precaución especial en pacientes con predisposición a desarrollar TVPs. Además, en pacientes con una hemoglobina basal $>$ 13 g/dl, no puede excluirse la posibilidad de que el tratamiento con epopoína alfa esté asociado con un mayor riesgo de sucesos tromboticos/vasculares en el postoperatorio. Por consiguiente, no deberá utilizarse en pacientes con un nivel de hemoglobina basal $>$ 13 g/dl. **Pacientes con insuficiencia renal crónica.** Los pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con EPREX por vía subcutánea deberán ser monitorizados regularmente para detectar falta de eficacia, definida como ausencia o disminución de la respuesta al tratamiento con EPREX en pacientes que previamente respondían a esa terapia. Esta está caracterizada por una disminución mantenida de hemoglobina aunque se aumente la dosis de EPREX. **Potencial de crecimiento tumoral.** Las eritropoyetinas son factores de crecimiento que estimulan principalmente la producción de hematíes. Los receptores de eritropoyetinas pueden expresarse en la superficie de una variedad de células tumorales. Como con todos los factores de crecimiento, hay una preocupación sobre si las eritropoyetinas pudieran estimular el crecimiento de cualquier tipo de tumor maligno. Dos estudios clínicos controlados en los que las eritropoyetinas fueron administradas a pacientes con varios tipos de cáncer incluyendo cáncer de cabeza y cuello y cáncer de mama, han mostrado un inexplicable exceso de mortalidad. (ver sección 5.1). **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No existe evidencia que indique que el tratamiento con epopoína alfa altere el metabolismo de otros fármacos. Sin embargo, dado que la ciclosiprina se une a los glóbulos rojos existe la posibilidad de interacción con este medicamento. Si epopoína alfa se administra concomitantemente con ciclosiprina, se deberán controlar los niveles de ciclosiprina en sangre y se ajustará la dosis de la ciclosiprina a medida que aumenta el hematocrito. No existe evidencia de interacción entre epopoína alfa y G-CSF o GM-CSF con respecto a la diferenciación hematológica o proliferación tumoral *in vitro* en las muestras de biopsias. **4.6. Embarazo y lactancia.** No existen estudios adecuados y debidamente controlados en mujeres embarazadas. En estudios en animales se ha observado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). Por consiguiente, en pacientes quirúrgicas embarazadas o en período de lactancia que participen en un programa de predonación de sangre autóloga, el uso de epopoína alfa no está recomendado. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No procede. **4.8. Reacciones adversas. Generales.** Se han descrito reacciones cutáneas inespecíficas en asociación con epopoína alfa. Pueden ocurrir síntomas gipales, tales como cefaleas, dolores articulares, sensación de debilidad, mareo y cansancio, especialmente al comienzo del tratamiento. Se ha observado trombocitosis aunque su aparición es muy poco frecuente. Consultar la Sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de empleo. En pacientes que utilizan agentes eritropoyéticos, incluyendo epopoína alfa, se han notificado acontecimientos tromboticos/vasculares, tales como isquemia del miocardio, infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares (hemorragia cerebral e infarto cerebral), ataques isquémicos transitorios, trombosis de las venas profundas, trombosis arterial, embolia pulmonar, aneurisma, trombosis retiniana y coagulación de un riñón artificial. Se han notificado raramente reacciones de hipersensibilidad con epopoína alfa, incluyendo casos aislados de angioedema y reacciones anafilácticas. Se han notificado casos de aplasia pura de células rojas mediada por anticuerpos (eritroblastopenia) tras meses a años de tratamiento con EPREX (ver secciones 4.3 y 4.4 – Aplasia Pura de Células Rojas). **Pacientes adultos con cáncer con anemia sintomática sometidos a quimioterapia.** Puede aparecer hipertensión en los pacientes tratados con epopoína alfa. Por consiguiente, se deberán controlar minuciosamente los niveles de hemoglobina y la presión sanguínea. En pacientes que reciben agentes eritropoyéticos, se ha observado un aumento de la incidencia de acontecimientos tromboticos vasculares (ver secciones 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y 4.8 – General). **Pacientes quirúrgicos en programas de predonación de sangre autóloga.** Independientemente del tratamiento con epopoína alfa, pueden aparecer sucesos tromboticos y vasculares en pacientes quirúrgicos con enfermedad cardiovascular subyacente tras procedimientos repetidos de flebotomía. Por tanto, estos pacientes deberán ser sometidos de forma rutinaria a una sustitución del volumen sanguíneo. **Pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva.** En pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva, con una hemoglobina basal de 10 a 13 g/dl, la incidencia de sucesos tromboticos/vasculares (TVPs en su mayoría), en la población total de pacientes incluidos en ensayos clínicos, fue al parecer similar entre los distintos grupos de dosificación de epopoína alfa y el grupo placebo, aunque la experiencia clínica es limitada. Además, en pacientes con una hemoglobina basal $>$ 13 g/dl, no puede excluirse la posibilidad de que el tratamiento con epopoína alfa esté asociado con un mayor riesgo de sucesos tromboticos/vasculares en el post-operatorio. **4.9. Sobredosis.** El margen terapéutico de epopoína alfa es muy amplio. La sobredosificación con epopoína alfa podría producir efectos que son extensión de los efectos farmacológicos de la hormona. En caso de un aumento excesivo de los niveles de hemoglobina, se podría realizar una flebotomía. Se aplicarán también las medidas de apoyo que sean necesarias. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Clasificación ATC: B03XA01. La eritropoyetina es una glicoproteína que estimula, como factor hormonal de estimulación miélica y diferenciación, la formación de eritrocitos a partir de los precursores del compartimento de células progenitoras. El peso molecular aparente de la eritropoyetina es de 32.000 a 40.000 daltons. La fracción proteica de la molécula es aproximadamente del 58% y consta de 165 aminoácidos. Las cuatro cadenas de carbohidratos están unidas a la proteína mediante tres enlaces N-glicosídicos y un enlace O-glicosídico. La epopoína alfa obtenida por tecnología genética es glicosilada y la composición de aminoácidos y carbohidratos es idéntica a la de la eritropoyetina endógena humana aislada de la orina de pacientes anémicos. Epopoína alfa tiene la pureza más alta que es posible obtener según el estado actual de la tecnología. En particular, en las concentraciones del principio activo que se utilizan en humanos no se detectan residuos de la línea celular utilizada en la producción. La eficacia biológica de epopoína alfa se ha demostrado *in vivo* en varios modelos de animales (ratas normales y anémicas, ratones policitemicos). Después de la administración de epopoína alfa, aumenta el número de eritrocitos, los valores de Hb y el recuento de reticulocitos, así como la tasa de incorporación de Fe⁵⁹. Tras la incubación con epopoína alfa se ha encontrado *in vitro* (cultivo de células del bazo de ratón) un incremento de la incorporación del H³-timidina en las células eritroides nucleadas del bazo. Con la ayuda de cultivos de células de médula ósea de humanos se ha podido demostrar que epopoína alfa estimula específicamente la eritropoyesis y no afecta a la leucopoyesis. No se han detectado acciones citotóxicas de epopoína alfa en las células de la médula ósea. En tres estudios controlados con placebo se incluyeron 721 pacientes con cáncer que recibieron quimioterapia sin platino; 389 pacientes presentaban tumores malignos hematológicos (221 de mieloma múltiple, 144 de linfoma no-Hodgkin y 24 de otros tipos de tumores malignos hematológicos) y 332 con tumores sólidos (172 de mama, 64 ginecológicos, 23 de pulmón, 22 de próstata, 21 gastrointestinales y 30 de otros tipos de tumores). En dos ensayos estudios abiertos se incluyeron 2897 pacientes con cáncer que recibieron quimioterapia sin platino; 1895 con tumores sólidos (683 de mama, 260 de pulmón, 174 ginecológicos, 300 gastrointestinales y 478 de otros tipos de tumores) y 802 con tumores malignos hematológicos. En un estudio prospectivo, aleatorizado, doble-ciego y controlado con placebo realizado en 375 pacientes anémicos con cánceres no mieloides y en tratamiento con quimioterapia sin platino, se observó una disminución significativa de las secuelas relacionadas con la anemia (ej.: fatiga, disminución de la energía y reducción de la actividad) medidas con los siguientes instrumentos y escalas: Escala general 'Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia' (FACT-An), escala de fatiga FACT-An y escala Lineal Analógica del Cáncer (CLAS). Otros dos ensayos más pequeños, aleatorios y controlados con placebo resultaron insuficientes para mostrar mejoras significativas en los parámetros de calidad de vida medidos con las escalas EORTC-QLQ-C30 o CLAS, respectivamente. Eritropoyetina es un factor del crecimiento que estimula principalmente la producción de hematíes. Los receptores de eritropoyetina pueden expresarse en la superficie de una variedad de células tumorales. No hay información suficiente para establecer si la utilización de los productos eritropoyéticos produce un efecto negativo en el tiempo de progresión tumoral o en la supervivencia libre de progresión. Dos estudios investigaron el efecto de las eritropoyetinas en la supervivencia *in vivo* progresión tumoral administrando eritropoyetinas exógenas con niveles más altos de la hemoglobina que se pretendía alcanzar. En un estudio aleatorizado controlado con placebo utilizando epopoína alfa en 939 pacientes con cáncer de mama metastatizado, el fármaco de estudio fue administrado con el fin de intentar mantener los niveles de hemoglobina entre 12 y 14 g/dl. En el cuarto mes, las muertes atribuidas a la progresión de la enfermedad fueron superiores (6% vs. 3%) en las mujeres que recibieron epopoína alfa. La mortalidad global fue significativamente superior en el brazo de epopoína alfa. En otro estudio controlado con placebo utilizando epopoína beta en 351 pacientes con cáncer de cabeza y cuello, el fármaco del estudio fue administrado con el fin de mantener los niveles de hemoglobina en 14 g/dl en mujeres y 15 g/dl en hombres. La supervivencia libre de progresión lo-corregional fue significativamente más corta en pacientes recibiendo epopoína beta. Los resultados de estos estudios estaban sesgados por las diferencias entre los grupos de tratamiento (más alta puntuación ECOG, mayor extensión de la enfermedad al comienzo del estudio para el ensayo que utiliza epopoína alfa; localización tumoral, condición de tumorador, heterogeneidad de la población de estudio en el ensayo que utiliza epopoína beta). Además, varios estudios han mostrado una tendencia de mejora en la supervivencia que sugiere que la eritropoyetina no tiene un efecto negativo en la progresión tumoral. **5.2. Propiedades farmacocinéticas.** Vía IV. La determinación de epopoína alfa tras la administración intravenosa de dosis múltiples muestra una semi-vida de aproximadamente 4 horas en voluntarios normales y una semi-vida algo más prolongada en pacientes con insuficiencia renal, de 5 horas aproximadamente. En niños se ha comunicado una semi-vida de 6 horas aproximadamente. Vía S.C. Después de la inyección subcutánea, los niveles séricos de epopoína alfa son muy inferiores a los niveles alcanzados tras la inyección i.v., aumentando lentamente y alcanzando un pico entre 12 y 18 horas después de la dosis. El pico es siempre bastante más bajo que el conseguido por vía i.v. (aproximadamente 1/20 del valor). No hay acumulación: los niveles siguen siendo iguales, independientemente de que se determinen 24 horas después de la primera inyección o 24 horas después de la última inyección. La vida media resulta difícil de evaluar para la vía subcutánea y se estima en unas 24 horas. La biodisponibilidad de la inyección subcutánea de epopoína alfa es muy inferior con respecto a la administración del fármaco por vía intravenosa: el 20% aproximadamente. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** En algunos estudios toxicológicos preclínicos en perros y ratas, aunque no en monos, la terapia con epopoína alfa se asoció con fibrosis sub-clínica de médula ósea (la fibrosis de médula ósea es una complicación conocida de la insuficiencia renal crónica en humanos, y puede estar relacionada con hiperparatiroidismo secundario o factores desconocidos). La incidencia de fibrosis de médula ósea no se vio aumentada en un estudio de pacientes en hemodialisis que fueron tratados con epopoína alfa durante 3 años en comparación con un grupo control equiparable de pacientes en diálisis que no recibieron tratamiento con epopoína alfa. En estudios realizados con animales se ha observado que epopoína alfa disminuye el peso fetal, retrasa la osificación y aumenta la mortalidad cuando se administra en dosis semanales 20 veces superiores aproximadamente a la dosis semanal recomendada en humanos. Se cree que estos cambios son secundarios con respecto a un menor aumento del peso corporal de la madre. Epopoína alfa no mostró ningún cambio en los tests de mutagenicidad en cultivos de células bacterianas y mamarias y en test de micronúcleos *in vivo* en ratones. No se han llevado a cabo estudios de carcinogénesis a largo plazo. En la bibliografía, existen informes conflictivos sobre si las eritropoyetinas podrían actuar como proliferadores de tumores. Estos informes están basados en hallazgos *in vitro* de muestras de tumores humanos, pero su importancia clínica es dudosa. **6. DATOS FARMACOLÓGICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Fosfato de sodio monobásico dihidratado. Fosfato de sodio dibásico dihidratado. Cloruro de sodio. Glicina. Polisorbato 80. Agua para inyección. **6.2. Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos. **6.3. Período de validez.** 18 meses. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Almacena entre 2° y 8°C. Este intervalo de temperatura debe de mantenerse de forma rigurosa hasta la administración al paciente. Conservar en el envase original para preservar de la luz. No congelar ni agitar. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** 0,5 ml (20000 UI) de solución en jeringas precargadas (vidrio tipo 1) con émbolo (tapón de caucho recubierto de teflón) y aguja- envase de 1, 4 o 6. Puede que no todos los formatos estén comercializados. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** No administrar por perfusión intravenosa o conjuntamente con otras soluciones medicamentosas. El producto es para un único uso. El producto no debe ser utilizado, y debe ser desechado si: - el precinto está roto, - el líquido tiene color o se ven partículas flotando en él, - sabe o cree que puede haber sido congelado accidentalmente, - sabe o sospecha que EPREX ha permanecido a temperatura ambiente más de 60 minutos antes de la inyección, - se ha producido una avería en el frigorífico. La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** JANSSEN-CILAG, S.A. Paseo de Las Dos Estrellas, 5-7, 28042 Madrid. **8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** N° de registro: 67.861. 9. PRESENTACIONES Y PRECIOS: 1) jeringa 40.000 UI/ml de epopoína alfa: P.V.P + IVA 394,10€. 1) jeringa 20.000 UI/0,5 ml de epopoína alfa: P.V.P + IVA 220,67€. **10. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACION:** Con receta médica. Uso hospitalario. **11. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Junio de 2006. **12. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Abril de 2007.



normal. Este aumento remitirá durante el curso del tratamiento continuado. Se recomienda controlar regularmente el recuento de plaquetas durante las primeras 8 semanas de tratamiento. Se deben tener en cuenta y tratarse antes de iniciar el tratamiento con epopoína alfa otras causas de anemia (deficiencia de hierro, hemolisis, pérdida de sangre, deficiencias de vitamina B₁₂ o folato). En la mayoría de los casos, los valores de ferritina en suero descendiendo simultáneamente con el aumento del hematocrito. Con el fin de asegurar la respuesta óptima a epopoína alfa se deben asegurar unos depósitos de hierro adecuados: • En pacientes con cáncer cuya saturación de transferrina está por debajo del 20% se recomienda un suplemento de hierro oral de 200-300 mg/día. También, deberían considerarse todos estos factores adicionales de anemia cuando se decide aumentar la dosis de epopoína alfa en los pacientes oncológicos. **Aplasia Pura de Células Rojas.** Se ha notificado muy raramente aplasia pura de células rojas (APCR) mediada por anticuerpos tras meses a años de tratamiento subcutáneo con epopoína. En pacientes que desarrollen repentinamente una pérdida de eficacia definida como una disminución en hemoglobina (1 a 2 g/dl por mes) con un aumento de la necesidad de transfusiones, debe realizarse un recuento de reticulocitos e investigarse las causas habituales de falta de respuesta (por ej. déficit de hierro, de folato o de vitamina B₁₂, intoxicación por aluminio, infección o inflamación, pérdida de sangre y hemólisis). Si el recuento de reticulocitos corregido para anemia (es decir, el 'índice' de reticulocitos) es bajo ($<$ 20.000/ μ l o $<$ 20.000/microlitro o $<$ 0,5%), los recuentos de plaquetas y de glóbulos blancos son normales, y si no se ha encontrado ninguna otra causa de falta de eficacia, se deberán determinar los anticuerpos frente a eritropoyetina y se deberá considerar un examen de médula ósea para el diagnóstico de APCR. Si se sospecha de APCR mediada por anticuerpos anti-eritropoyetina, deberá suspenderse el tratamiento con EPREX inmediatamente. No se debería comenzar otra terapia eritropoyética debido al riesgo de una reacción cruzada. Cuando esté indicado pueden administrarse los tratamientos necesarios tal como la realización de transfusiones sanguíneas. **Pacientes adultos con cáncer con anemia sintomática recibiendo quimioterapia.** Cuando se valora en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, si el tratamiento con epopoína alfa es apropiado (pacientes con riesgo de ser transfundidos), se debe tener en cuenta una posible demora de 2-3 semanas entre la administración de eritropoyetina y la aparición de los hematíes inducidos por la misma. Para minimizar el riesgo potencial de efectos tromboticos en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia y cuyo incremento medio de hemoglobina excede de 2 g/dl (1,25 mmol/l) por mes o el nivel de hemoglobina excede de 13 g/dl (8,1 mmol/l) se debería seguir minuciosamente el ajuste de la dosis detallada en la sección 4.2. **Pacientes adultos con cáncer con anemia sintomática que reciben quimioterapia – Ajuste de dosis.** Como se ha observado un aumento de la incidencia de acontecimientos tromboticos vasculares (ATVs) en pacientes con cáncer recibiendo agentes eritropoyéticos (ver sección 4.8 Efectos adversos), el riesgo deberá ser cuidadosamente sopesado frente al beneficio derivado del tratamiento (con epopoína alfa) particularmente en pacientes con cáncer con un mayor riesgo de acontecimientos tromboticos vasculares, tales como obesidad y pacientes con una historia anterior de ATVs (p.ej. trombosis de las venas profundas o embolismo pulmonar). **Pacientes quirúrgicos incluidos en programas de predonación de sangre autóloga.** Se deberán respetar todas las advertencias y precauciones especiales asociadas con los programas de predonación autóloga, especialmente las relacionadas con la sustitución nutricional del volumen. **Pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva.** En pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva se deberá delimitar y tratar, si es posible, la causa de la anemia antes de instaurar tratamiento con epopoína alfa. Los sucesos tromboticos pueden constituir un riesgo en esta población por lo que deberá sopesarse cuidadosamente esta posibilidad frente al beneficio derivado del tratamiento en este grupo de pacientes. Los pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía ortopédica mayor electiva deberán recibir un tratamiento profiláctico antitrombótico adecuado, ante la posibilidad de trombosis y sucesos vasculares en los pacientes quirúrgicos, especialmente los que padecen enfermedad cardiovascular subyacente. Además, se recomienda una precaución especial en pacientes con predisposición a desarrollar TVPs. Además, en pacientes con una hemoglobina basal $>$ 13 g/dl, no puede excluirse la posibilidad de que el tratamiento con epopoína alfa esté asociado con un mayor riesgo de sucesos tromboticos/vasculares en el postoperatorio. Por consiguiente, no deberá utilizarse en pacientes con un nivel de hemoglobina basal $>$ 13 g/dl. **Pacientes con insuficiencia renal crónica.** Los pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con EPREX por vía subcutánea deberán ser monitorizados regularmente para detectar falta de eficacia, definida como ausencia o disminución de la respuesta al tratamiento con EPREX en pacientes que previamente respondían a esa terapia. Esta está caracterizada por una disminución mantenida de hemoglobina aunque se aumente la dosis de EPREX. **Potencial de crecimiento tumoral.** Las eritropoyetinas son factores de crecimiento que estimulan principalmente la producción de hematíes. Los receptores de eritropoyetinas pueden expresarse en la superficie de una variedad de células tumorales. Como con todos los factores de crecimiento, hay una preocupación sobre si las eritropoyetinas pudieran estimular el crecimiento de cualquier tipo de tumor maligno. Dos estudios clínicos controlados en los que las eritropoyetinas fueron administradas a pacientes con varios tipos de cáncer incluyendo cáncer de cabeza y cuello y cáncer de mama, han mostrado un inexplicable exceso de mortalidad. (ver sección 5.1). **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No existe evidencia que indique que el tratamiento con epopoína alfa altere el metabolismo de otros fármacos. Sin embargo, dado que la ciclosiprina se une a los glóbulos rojos existe la posibilidad de interacción con este medicamento. Si epopoína alfa se administra concomitantemente con ciclosiprina, se deberán controlar los niveles de ciclosiprina en sangre y se ajustará la dosis de la ciclosiprina a medida que aumenta el hematocrito. No existe evidencia de interacción entre epopoína alfa y G-CSF o GM-CSF con respecto a la diferenciación hematológica o proliferación tumoral *in vitro* en las muestras de biopsias. **4.6. Embarazo y lactancia.** No existen estudios adecuados y debidamente controlados en mujeres embarazadas. En estudios en animales se ha observado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). Por consiguiente, en pacientes quirúrgicas embarazadas o en período de lactancia que participen en un programa de predonación de sangre autóloga, el uso de epopoína alfa no está recomendado. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No procede. **4.8. Reacciones adversas. Generales.** Se han descrito reacciones cutáneas inespecíficas en asociación con epopoína alfa. Pueden ocurrir síntomas gipales, tales como cefaleas, dolores articulares, sensación de debilidad, mareo y cansancio, especialmente al comienzo del tratamiento. Se ha observado trombocitosis aunque su aparición es muy poco frecuente. Consultar la Sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de empleo. En pacientes que utilizan agentes eritropoyéticos, incluyendo epopoína alfa, se han notificado acontecimientos tromboticos/vasculares, tales como isquemia del miocardio, infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares (hemorragia cerebral e infarto cerebral), ataques isquémicos transitorios, trombosis de las venas profundas, trombosis arterial, embolia pulmonar, aneurisma, trombosis retiniana y coagulación de un riñón artificial. Se han notificado raramente reacciones de hipersensibilidad con epopoína alfa, incluyendo casos aislados de angioedema y reacciones anafilácticas. Se han notificado casos de aplasia pura de células rojas mediada por anticuerpos (eritroblastopenia) tras meses a años de tratamiento con EPREX (ver secciones 4.3 y 4.4 – Aplasia Pura de Células Rojas). **Pacientes adultos con cáncer con anemia sintomática sometidos a quimioterapia.** Puede aparecer hipertensión en los pacientes tratados con epopoína alfa. Por consiguiente, se deberán controlar minuciosamente los niveles de hemoglobina y la presión sanguínea. En pacientes que reciben agentes eritropoyéticos, se ha observado un aumento de la incidencia de acontecimientos tromboticos vasculares (ver secciones 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y 4.8 – General). **Pacientes quirúrgicos en programas de predonación de sangre autóloga.** Independientemente del tratamiento con epopoína alfa, pueden aparecer sucesos tromboticos y vasculares en pacientes quirúrgicos con enfermedad cardiovascular subyacente tras procedimientos repetidos de flebotomía. Por tanto, estos pacientes deberán ser sometidos de forma rutinaria a una sustitución del volumen sanguíneo. **Pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva.** En pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva, con una hemoglobina basal de 10 a 13 g/dl, la incidencia de sucesos tromboticos/vasculares (TVPs en su mayoría), en la población total de pacientes incluidos en ensayos clínicos, fue al parecer similar entre los distintos grupos de dosificación de epopoína alfa y el grupo placebo, aunque la experiencia clínica es limitada. Además, en pacientes con una hemoglobina basal $>$ 13 g/dl, no puede excluirse la posibilidad de que el tratamiento con epopoína alfa esté asociado con un mayor riesgo de sucesos tromboticos/vasculares en el post-operatorio. **4.9. Sobredosis.** El margen terapéutico de epopoína alfa es muy amplio. La sobredosificación con epopoína alfa podría producir efectos que son extensión de los efectos farmacológicos de la hormona. En caso de un aumento excesivo de los niveles de hemoglobina, se podría realizar una flebotomía. Se aplicarán también las medidas de apoyo que sean necesarias. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Clasificación ATC: B03XA01. La eritropoyetina es una glicoproteína que estimula, como factor hormonal de estimulación miélica y diferenciación, la formación de eritrocitos a partir de los precursores del compartimento de células progenitoras. El peso molecular aparente de la eritropoyetina es de 32.000 a 40.000 daltons. La fracción proteica de la molécula es aproximadamente del 58% y consta de 165 aminoácidos. Las cuatro cadenas de carbohidratos están unidas a la proteína mediante tres enlaces N-glicosídicos y un enlace O-glicosídico. La epopoína alfa obtenida por tecnología genética es glicosilada y la composición de aminoácidos y carbohidratos es idéntica a la de la eritropoyetina endógena humana aislada de la orina de pacientes anémicos. Epopoína alfa tiene la pureza más alta que es posible obtener según el estado actual de la tecnología. En particular, en las concentraciones del principio activo que se utilizan en humanos no se detectan residuos de la línea celular utilizada en la producción. La eficacia biológica de epopoína alfa se ha demostrado *in vivo* en varios modelos de animales (ratas normales y anémicas, ratones policitemicos). Después de la administración de epopoína alfa, aumenta el número de eritrocitos, los valores de Hb y el recuento de reticulocitos, así como la tasa de incorporación de Fe⁵⁹. Tras la incubación con epopoína alfa se ha encontrado *in vitro* (cultivo de células del bazo de ratón) un incremento de la incorporación del H³-timidina en las células eritroides nucleadas del bazo. Con la ayuda de cultivos de células de médula ósea de humanos se ha podido demostrar que epopoína alfa estimula específicamente la eritropoyesis y no afecta a la leucopoyesis. No se han detectado acciones citotóxicas de epopoína alfa en las células de la médula ósea. En tres estudios controlados con placebo se incluyeron 721 pacientes con cáncer que recibieron quimioterapia sin platino; 389 pacientes presentaban tumores malignos hematológicos (221 de mieloma múltiple, 144 de linfoma no-Hodgkin y 24 de otros tipos de tumores malignos hematológicos) y 332 con tumores sólidos (172 de mama, 64 ginecológicos, 23 de pulmón, 22 de próstata, 21 gastrointestinales y 30 de otros tipos de tumores). En dos ensayos estudios abiertos se incluyeron 2897 pacientes con cáncer que recibieron quimioterapia sin platino; 1895 con tumores sólidos (683 de mama, 260 de pulmón, 174 ginecológicos, 300 gastrointestinales y 478 de otros tipos de tumores) y 802 con tumores malignos hematológicos. En un estudio prospectivo, aleatorizado, doble-ciego y controlado con placebo realizado en 375 pacientes anémicos con cánceres no mieloides y en tratamiento con quimioterapia sin platino, se observó una disminución significativa de las secuelas relacionadas con la anemia (ej.: fatiga, disminución de la energía y reducción de la actividad) medidas con los siguientes instrumentos y escalas: Escala general 'Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia' (FACT-An), escala de fatiga FACT-An y escala Lineal Analógica del Cáncer (CLAS). Otros dos ensayos más pequeños, aleatorios y controlados con placebo resultaron insuficientes para mostrar mejoras significativas en los parámetros de calidad de vida medidos con las escalas EORTC-QLQ-C30 o CLAS, respectivamente. Eritropoyetina es un factor del crecimiento que estimula principalmente la producción de hematíes. Los receptores de eritropoyetina pueden expresarse en la superficie de una variedad de células tumorales. No hay información suficiente para establecer si la utilización de los productos eritropoyéticos produce un efecto negativo en el tiempo de progresión tumoral o en la supervivencia libre de progresión. Dos estudios investigaron el efecto de las eritropoyetinas en la supervivencia *in vivo* progresión tumoral administrando eritropoyetinas exógenas con niveles más altos de la hemoglobina que se pretendía alcanzar. En un estudio aleatorizado controlado con placebo utilizando epopoína alfa en 939 pacientes con cáncer de mama metastatizado, el fármaco de estudio fue administrado con el fin de intentar mantener los niveles de hemoglobina entre 12 y 14 g/dl. En el cuarto mes, las muertes atribuidas a la progresión de la enfermedad fueron superiores (6% vs. 3%) en las mujeres que recibieron epopoína alfa. La mortalidad global fue significativamente superior en el brazo de epopoína alfa. En otro estudio controlado con placebo utilizando epopoína beta en 351 pacientes con cáncer de cabeza y cuello, el fármaco del estudio fue administrado con el fin de mantener los niveles de hemoglobina en 14 g/dl en mujeres y 15 g/dl en hombres. La supervivencia libre de progresión lo-corregional fue significativamente más corta en pacientes recibiendo epopoína beta. Los resultados de estos estudios estaban sesgados por las diferencias entre los grupos de tratamiento (más alta puntuación ECOG, mayor extensión de la enfermedad al comienzo del estudio para el ensayo que utiliza epopoína alfa; localización tumoral, condición de tumorador, heterogeneidad de la población de estudio en el ensayo que utiliza epopoína beta). Además, varios estudios han mostrado una tendencia de mejora en la supervivencia que sugiere que la eritropoyetina no tiene un efecto negativo en la progresión tumoral. **5.2. Propiedades farmacocinéticas.** Vía IV. La determinación de epopoína alfa tras la administración intravenosa de dosis múltiples muestra una semi-vida de aproximadamente 4 horas en voluntarios normales y una semi

revisiones en

CANCER

SUMMARY

VOL. 22

No. 1

Epidemiology and diagnosis of liver metastases J. M. Artigas Martín, V. Alonso Orduña, A. Serrablo Requejo, R. Larrosa López, J. Martín Cuartero	1
Therapeutic approach of solid tumors liver metastases J. Buxó, E. Casado, S. Catot, I. Guasch, A. Miguel, M. Domènech	14
Surgery of liver metastases of colorectal cancer J. Figueras, H. D. González	19
Surgery of liver metastases of non-digestive origin L. Díez Valladares, E. Pérez Aguirre, A. García Botella	28
Radiofrequency ablation of hepatic metastases E. Santos Martín, M. J. Ciudad Fernández, E. Crespo Vallejo	39
Neoadjuvant chemotherapy for colorectal liver metastases A. Abad, N. González, J. L. Manzano	46

DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO. SUTENT 12,5 mg; 25 mg o 50 mg cápsulas duras. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada cápsula contiene malato de sunitinib, equivalente a 12,5 mg; 25 mg o 50 mg de sunitinib, respectivamente. Excipientes(s): 80,0 mg; 39,663 mg o 79,326 mg de manitol, respectivamente. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección *Lista de Excipientes*. **FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsulas duras. SUTENT 12,5 mg: cápsulas de gelatina con tapa naranja y cuerpo naranja, con "Pfizer" impreso en tinta blanca en la tapa y "STN 12,5 mg" en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja. SUTENT 25 mg: Cápsulas de gelatina con tapa color caramelo y cuerpo naranja, con "Pfizer" impreso en tinta blanca en la tapa y "STN 25 mg" en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja. SUTENT 50 mg: Cápsulas de gelatina con tapa color caramelo y cuerpo color caramelo, con "Pfizer" impreso en tinta blanca en la tapa y "STN 50 mg" en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas. Tumor del estroma gastrointestinal (GIST):** SUTENT está indicado para el tratamiento de tumores malignos no resecables y/o metastásicos del estroma gastrointestinal (GIST) después del fracaso o intolerancia. **Carcinoma de células renales metastásico (CCRM):** SUTENT está indicado para el tratamiento del cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (CCRM). **Posología y forma de administración.** El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer de células renales o de GIST. La dosis recomendada de SUTENT es una dosis de 50 mg por vía oral, una vez al día durante un periodo de 4 semanas consecutivas, seguido por un periodo de 2 semanas de descanso (régimen 4/2) para cumplimentar un ciclo completo de 6 semanas. *Ajuste de dosis. Seguridad y tolerabilidad.* Se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis diaria no debe exceder de 75 mg ni estar por debajo de 25 mg. *Inhibidores/inductores del CYP3A4.* La administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, debe evitarse (ver secciones *Advertencias y precauciones especiales de empleo e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar las dosis de SUTENT con incrementos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día) basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad. La administración concomitante de SUTENT con inhibidores potentes del CYP3A4, como el ketoconazol, debe evitarse (ver secciones *Advertencias y precauciones especiales de empleo e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir las dosis de SUTENT hasta un mínimo de 37,5 mg al día, basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad. Se debe considerar la elección de un medicamento alternativo para administración concomitante que no tenga o que tenga un potencial mínimo para inducir o inhibir el CYP3A4. *Uso pediátrico:* No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de SUTENT en pacientes pediátricos. No debe administrarse SUTENT en población pediátrica hasta que no haya más datos disponibles. *Uso en pacientes ancianos:* Aproximadamente un 34% de los sujetos en los estudios clínicos con SUTENT tenían 65 o más años de edad. No se observaron diferencias significativas ni en seguridad ni en eficacia entre los pacientes más jóvenes y los más mayores. *Insuficiencia hepática:* No es necesario realizar ajuste de dosis cuando se administra SUTENT a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh Clases A y B). SUTENT no ha sido estudiado en sujetos con insuficiencia hepática Child-Pugh Clase C. *Insuficiencia renal:* No se han realizado estudios clínicos en pacientes con deterioro de la función renal. SUTENT puede tomarse con o sin alimentos. Si el paciente olvida tomar una dosis no se le debe administrar una dosis adicional. El paciente debe tomar la dosis prescrita habitual al día siguiente. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al malato de sunitinib o a alguno de los excipientes. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** La administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, puede reducir las

Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los estudios de GIST

Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Anemia	33 (12,8%)	13 (5,1%)	1 (0,4%)
	Frecuente	Neutropenia	24 (9,3%)	15 (5,8%)	1 (0,4%)
	Frecuente	Trombocitopenia	23 (8,9%)	6 (2,3%)	1 (0,4%)
Trastornos endocrinos	Frecuente	Hipotiroidismo	15 (5,8%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Anorexia	44 (17,1%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Disgeusia	48 (18,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Cefalea	27 (10,5%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipertensión	43 (16,7%)	18 (7,0%)	0 (0,0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Epistaxis	17 (6,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Cromaturia	13 (5,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea	90 (35,0%)	13 (5,1%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Náuseas	69 (26,8%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Estomatitis	49 (19,1%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Vómitos	46 (17,9%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Dispepsia	32 (12,5%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Dolor abdominal*	30 (11,7%)	5 (1,9%)	1 (0,4%)
	Frecuente	Glosodinia	17 (6,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Estreñimiento	13 (5,1%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Dolor bucal	16 (6,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Flatulencia	15 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Sequedad de boca	15 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Enfermedad de reflujo gastro-esofágico	15 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Decoloración de la piel	65 (25,3%)	0 (0,0%)
Muy frecuente		Síndrome de eritodisestesia palmo-plantar	55 (21,4%)	14 (5,4%)	0 (0,0%)
Muy frecuente		Erupción***	39 (15,2%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Cambio de coloración del pelo	22 (8,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Sequedad de piel	15 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Dolor en las extremidades	21 (8,2%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Artralgia	15 (5,8%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Mialgia	13 (5,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Fatiga/astenia	135 (52,5%)	25 (9,7%)	0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas	30 (11,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Edema**	21 (8,2%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Disminución de la hemoglobina	16 (6,2%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Frecuente	Creatinina fosfoquinasa sanguínea elevada	14 (5,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Disminución de la fracción de eyeción	13 (5,1%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Lipasa elevada	13 (5,1%)	5 (1,9%)	4 (1,6%)
	Frecuente	Disminución del recuento de plaquetas	13 (5,1%)	2 (0,8%)	1 (0,4%)
	Frecuente	Cualquier acontecimiento adverso	222 (86,4%)	88 (34,2%)	24 (9,3%)

*Se han combinado los siguientes términos: dolor abdominal, dolor abdominal alto y dolor abdominal bajo.

**Se han combinado los siguientes términos: edema y edema periférico.

***Se han combinado los siguientes términos: erupción, erupción eritematosa, erupción macular y erupción escamosa.

concentraciones plasmáticas de sunitinib. Por tanto, debe evitarse la combinación con inductores. Si esto no es posible, puede que tenga que aumentarse la dosis de SUTENT (ver secciones *Posología y forma de administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). La administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 como el ketoconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib. Se recomienda la elección de medicación concomitante alternativa con potencial de inhibición enzimática nulo o mínimo. Si esto no es posible, puede que sea necesario una reducción de la dosis de SUTENT (ver secciones *Posología y forma de administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). *Piel y tejidos.* La decoloración de la piel, posiblemente debido al color del principio activo (amarillo) es un acontecimiento adverso frecuente relacionado con el tratamiento que ocurre en aproximadamente el 30% de los pacientes. Se debe advertir a los pacientes que la despigmentación del pelo o la piel también puede ocurrir durante el tratamiento con SUTENT. Otros efectos dermatológicos posibles pueden incluir sequedad, engrosamiento o agrietamiento de la piel, ampollas o erupción ocasional en las palmas de las manos y las plantas de los pies. Se notificó dolor/irritación bucal en aproximadamente el 14% de los pacientes. Se notificó disgeusia (alteración del sentido del gusto) en aproximadamente el 28% de los pacientes. Los acontecimientos mencionados anteriormente no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. *Hemorragia.* La hemorragia tumoral relacionada con el tratamiento ocurrió en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST. Estos acontecimientos pueden ocurrir de forma repentina, y en el caso de los tumores pulmonares, pueden presentarse como hemoptisis grave y amenazante para la vida o como hemorragia pulmonar. En dos pacientes que recibían SUTENT en un ensayo clínico en pacientes con cáncer no microcítico de pulmón (NSCLC) metastásico se produjo hemorragia pulmonar fatal. Ambos pacientes tenían histología celular escamosa. SUTENT no está aprobado para el uso en pacientes con NSCLC. En un ensayo de GIST en fase 3 se notificaron acontecimientos hemorrágicos en el 18% de los pacientes tratados con SUTENT, en comparación con el 17% de los pacientes que recibieron placebo. De los pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada y que recibían SUTENT, el 28% tuvo acontecimientos hemorrágicos en comparación con el 7% de los pacientes que recibieron interferón alfa. Siete pacientes (1,9%) en tratamiento con malato de sunitinib versus el 0% de pacientes que recibieron interferón alfa presentaron hemorragias de grado 3 o superiores relacionadas con el tratamiento. El 26% de los pacientes en tratamiento con malato de sunitinib para el CCRM resistente a citoquinas, presentaron hemorragias. La valoración rutinaria de este acontecimiento debe incluir recuentos sanguíneos completos y un reconocimiento físico. La epistaxis fue el acontecimiento adverso hemorrágico más frecuente relacionado con el tratamiento, habiendo sido notificado en aproximadamente la mitad de los pacientes con tumores sólidos que experimentaron acontecimientos hemorrágicos. Alguno de estos acontecimientos fue grave, si bien muy raramente fatales. *Acontecimientos gastrointestinales.* Los acontecimientos gastrointestinales relacionados con el tratamiento que se notificaron más frecuentemente fueron náuseas, diarrea, estomatitis, dispepsia y vómitos. El tratamiento de soporte de los acontecimientos adversos gastrointestinales que requieren tratamiento puede incluir medicación con antieméticos o antidiarreicos. *Tracto gastrointestinal.* Raramente se han producido complicaciones gastrointestinales graves, algunas veces fatales, incluyendo perforación intestinal, en paciente con tumores intra-abdominales tratados con SUTENT. En el ensayo en fase 3 de GIST, el 0,5% de los pacientes que recibieron placebo presentaron hemorragia gastrointestinal fatal relacionada con el tratamiento. *Hipertensión.* Se notificó hipertensión relacionada con el tratamiento en aproximadamente el 16% de los pacientes con tumores sólidos. La dosis de SUTENT fue reducida o retrasada temporalmente en aproximadamente el 2,7% de esta población de pacientes. No se interrumpió el tratamiento con SUTENT en ninguno de estos pacientes. En el 4,7% de esta población de pacientes se produjo hipertensión severa (>200 mmHg sistólico o 110 mmHg diastólico). En el estudio de CCRM en pacientes que no habían con el tratamiento. Esta fue grave en el 5% de los pacientes que recibieron malato de sunitinib sin tratamiento previo y en el 1% de los pacientes con IFN- α . Se debe someter a los pacientes a un seguimiento y control adecuado de la tensión arterial. Se recomienda la suspensión temporal del tratamiento en pacientes que presenten hipertensión grave no controlada mediante intervención médica. Se puede reanudar el tratamiento una vez que la hipertensión esté adecuadamente controlada. *Hematología.* Se notificaron recuentos de neutrófilos absolutos disminuidos, de intensidad de grado 3 y 4, en el 13,1% y en el 0,9% de los pacientes, respectivamente. Se comunicaron recuentos disminuidos de plaquetas de intensidad de grado 3 y 4, en el 4% y en el 0,5% de los pacientes, respectivamente. Los acontecimientos mencionados no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Se deben realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento con SUTENT. *Cardiovascular.* Se produjeron disminuciones en la fracción de eyeción del ventrículo izquierdo (LVEF) de $\geq 20\%$ y por debajo del límite inferior normal en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST tratados con SUTENT y en el 4% de los pacientes con CCRM resistente a citoquinas y en el 2% de los pacientes tratados con placebo. No parece que estas disminuciones en la LVEF hayan sido progresivas y en muchas ocasiones mejoraron durante la continuación del tratamiento. En el ensayo en pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada, el 21% de los pacientes tratados con SUTENT y el 12% de los tratados con interferón- α (IFN- α), tuvieron unos valores de LVEF por debajo del límite inferior del valor normal. A un paciente (<1% que recibió SUTENT se le diagnosticó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento de 'insuficiencia cardíaca', 'insuficiencia cardíaca congestiva' o 'insuficiencia ventricular izquierda' se notificaron en el 0,7% de los pacientes con tumores sólidos y en el 1% de los pacientes tratados con placebo. Todos los pacientes tenían GIST. En el ensayo en fase 3 de GIST (n=312), hubo un 1% de acontecimientos cardíacos fatales relacionados con el tratamiento en cada uno de los brazos del ensayo (es decir, tanto en el brazo de SUTENT como en el brazo placebo). En un ensayo en fase 2 en pacientes con CCRM resistente a citoquinas, el 0,9% de pacientes experimentaron infarto de miocardio fatal relacionado con el tratamiento, y en el ensayo en fase 3 en pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada presentaron acontecimientos cardíacos fatales el 0,6% de los pacientes en el brazo de IFN- α y 0 pacientes en el brazo de SUTENT. La relación, si la hay, entre la inhibición del receptor de tirosina quinasa (RTK) y la función cardíaca no está clara. Fueron excluidos de los ensayos clínicos con SUTENT los pacientes que presentaron acontecimientos cardíacos dentro de los 12 meses previos a la administración de SUTENT, tales como infarto de miocardio (incluyendo angina grave/inestable), bypass arterial coronario/periférico, insuficiencia cardíaca congestiva sintomática (ICC), accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, o embolismo pulmonar. Se desconoce si los pacientes con estas patologías concomitantes podrían tener mayor riesgo de desarrollar disfunción ventricular izquierda relacionada con el tratamiento. Se aconseja a los médicos que valoren este riesgo frente a los beneficios potenciales del medicamento. Estos pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados en relación con los signos clínicos y síntomas de ICC mientras reciben SUTENT. Deben considerarse evaluaciones basales y periódicas de la LVEF mientras el paciente está recibiendo SUTENT. En pacientes sin factores de riesgo cardíacos, debe considerarse una evaluación basal de la fracción de eyeción. En presencia de manifestaciones clínicas de ICC, se recomienda la suspensión de SUTENT. La dosis de SUTENT debe interrumpirse y/o reducirse en pacientes sin evidencia clínica de ICC pero con una fracción de eyeción <50% y >20% por debajo del nivel basal. Prolongación del intervalo QT. Se estudió la prolongación del intervalo QT en un ensayo en 24 pacientes, de edad comprendida entre 20-87 años, con tumores avanzados. Se ha observado que, a aproximadamente dos veces las concentraciones terapéuticas, SUTENT prolonga el intervalo QTcF (Corrección de Frederica). No hubo ningún paciente con prolongación del intervalo QT/QTc mayor de grado 2 (CTCAE v3.0) ni con arritmia cardíaca. La prolongación del intervalo QT puede provocar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo *Torsade de pointes*. Se han observado *Torsade de pointes* en <0,1% de los pacientes expuestos a SUTENT. SUTENT debe utilizarse con precaución en pacientes con historial conocido de prolongación del intervalo QT, en pacientes que están en tratamiento con antiarrítmicos, o en pacientes con enfermedad cardíaca relevante preexistente, bradicardia o alteraciones electrofisiológicas. El tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 podría incrementar las concentraciones plasmáticas de sunitinib, por lo que debe ser utilizado con precaución y reducirse la dosis de SUTENT (ver secciones *Posología y forma de administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). *Acontecimientos tromboembólicos venosos.* Siete pacientes (3%) en el brazo de SUTENT y ninguno en el brazo placebo en el ensayo en fase 3 de GIST experimentaron acontecimientos tromboembólicos venosos; cinco de los siete sufrieron trombosis venosa profunda (TVP) de grado 3, y dos de grado 1 ó 2. Cuatro de estos siete pacientes de GIST interrumpieron el tratamiento tras la primera observación de TVP. Siete pacientes (2%) en tratamiento con SUTENT para CCRM no tratado previamente y cuatro pacientes (2%) en los dos ensayos de CCRM resistente a citoquinas notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos. Seis de estos pacientes sufrieron embolismo pulmonar, uno de grado 3 y cinco de grado 4, y cinco pacientes tuvieron TVP, uno de grado 1, otro de grado 2 y tres de grado 3. Se interrumpió la dosificación en uno de estos casos. En los pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada y en tratamiento con IFN- α , seis (2%) tuvieron acontecimientos tromboembólicos venosos; un paciente (<1%) experimentó un TVP de grado 3 y cinco pacientes (1%) sufrieron embolismo pulmonar, uno de grado 1 y cuatro de grado 4. *Embolicismo pulmonar.* Se notificó embolicismo pulmonar relacionado con el tratamiento en aproximadamente el 1,1% de los pacientes con tumores sólidos que recibieron SUTENT. Ninguno de estos acontecimientos motivó la suspensión del tratamiento con SUTENT en ningún paciente; no obstante, en algunos casos se produjo una reducción de la dosis o un retraso temporal en el tratamiento. No hubo más casos de embolicismo pulmonar en estos pacientes después de reanudar el tratamiento. *Hipotiroidismo.* Se recomienda realizar la analítica basal de la función tiroidea y tratar a aquellos pacientes con hipotiroidismo conforme a la práctica médica habitual antes de iniciar el tratamiento con sunitinib. Todos los

Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los estudios de CCRM resistente a citoquinas y sin tratamiento previo para la enfermedad avanzada

Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones Adversas	Todos los Grados n(%)	Grado 3 n(%)	Grado 4 n(%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Trombocitopenia	74 (14%)	30 (6%)	4 (1%)	
	Muy frecuente	Neutropenia	71 (13%)	34 (6%)	3 (1%)	
	Frecuente	Leucopenia	35 (6%)	11 (2%)	0 (0%)	
	Frecuente	Anemia	34 (6%)	8 (2%)	0 (0%)	
Trastornos oculares	Frecuente	Aumento del lagrimeo	29 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Anorexia	146 (27%)	5 (1%)	0 (0%)	
	Frecuente	Pérdida de apetito	33 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Deshidratación	31 (6%)	8 (2%)	1 (<1%)	
	Frecuente	Disgeusia	210 (39%)	0 (0%)	0 (0%)	
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea	61 (11%)	2 (<1%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Mareos	29 (5%)	2 (<1%)	0 (0%)	
	Frecuente	Hipertensión	115 (21%)	37 (7%)	0 (0%)	
	Frecuente	Epistaxis	63 (12%)	3 (1%)	0 (0%)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Disnea	39 (7%)	4 (1%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Diarrea	295 (54%)	23 (4%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Náuseas	257 (47%)	14 (3%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Dispepsia	165 (30%)	3 (1%)	0 (0%)	
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Estomatitis	165 (30%)	11 (2%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Vómitos	122 (22%)	13 (2%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Estreñimiento	68 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Glosodinia	60 (11%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Dolor abdominal*	55 (10%)	5 (1%)	0 (0%)	
	Frecuente	Secuedad de boca	51 (9%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Flatulencia	45 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Dolor bucal	44 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Enfermedad de reflujo gastroesofágico	38 (7%)	1 (<1%)	0 (0%)	
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Erupción**	118 (22%)	1 (<1%)	1 (<1%)
		Muy frecuente	Decoloración de la piel	112 (21%)	0 (0%)	0 (0%)
		Muy frecuente	Síndrome de eritrodismesia palmo-plantar	107 (20%)	31 (6%)	0 (0%)
		Muy frecuente	Secuedad de piel	86 (16%)	1 (<1%)	0 (0%)
		Muy frecuente	Cambio de coloración del pelo	79 (15%)	0 (0%)	0 (0%)
Frecuente		Alopecia	45 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	
Frecuente		Eritema	38 (7%)	1 (<1%)	0 (0%)	
Frecuente		Dermatitis exfoliativa	34 (6%)	2 (<1%)	0 (0%)	
Frecuente		Prurito	31 (6%)	2 (<1%)	0 (0%)	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Muy frecuente	Dolor en las extremidades	70 (13%)	3 (1%)	0 (0%)
	Frecuente	Artralgia	40 (7%)	1 (<1%)	0 (0%)	
	Frecuente	Mialgia	36 (7%)	2 (<1%)	0 (0%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Fatiga/astenia	365 (67%)	66 (12%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas	100 (18%)	7 (1%)	0 (0%)	
	Frecuente	Edema***	37 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Pirexia	33 (6%)	3 (1%)	0 (0%)	
Exploraciones complementarias	Frecuente	Escalofríos	30 (6%)	2 (<1%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Disminución de la fracción de eyección	52 (10%)	12 (2%)	0 (0%)	
	Frecuente	Disminución del peso	46 (9%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Disminución del recuento de plaquetas	36 (7%)	13 (2%)	2 (<1%)	
	Frecuente	Lipasa elevada	31 (6%)	15 (3%)	11 (2%)	
		Cualquier acontecimiento adverso	522 (96%)	256 (47%)	48 (9%)	

* Dolor abdominal alto incluido.

** Se han combinado los siguientes términos: erupción, erupción eritematosa, erupción exfoliativa, erupción folicular, erupción papular, erupción prurítica, erupción macular-papular y erupción en forma de psoriasis.

*** Se han combinado los siguientes términos: edema y edema periférico.

hasta un mínimo de 37,5 mg al día, basándose en la cuidadosa monitorización de la tolerabilidad (ver sección *Posología y forma de administración*). Fármacos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sunitinib: El uso concomitante de SUTENT con el inductor del CYP3A4, rifampicina, ocasionó una disminución del 23% y del 46% en los valores de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ del complejo [sunitinib + metabolito principal], respectivamente, tras la administración de una única dosis en voluntarios sanos. La administración de SUTENT con inductores potentes de la familia de CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o *Hypericum perforatum* también conocida como Hierba de San Juan) puede reducir las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inductores o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial inductor del CYP3A4. Si esto no es posible, puede ser necesario aumentar la dosis de SUTENT con incrementos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día), basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad (ver sección *Posología y forma de administración*). Para mantener las concentraciones adecuadas de sunitinib, se debe considerar la elección de medicaciones concomitantes con menor potencial de inducción enzimática. Si esto no es posible, puede ser necesario ajustar la dosis de SUTENT (ver sección *Posología y forma de administración*). Raramente se ha observado hemorragia en pacientes tratados con SUTENT (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticoagulantes (por ejemplo warfarina; acenocumarol) pueden ser monitorizados periódicamente mediante el recuento sanguíneo completo (plaquetas), los factores de coagulación (PT/INR) y un examen físico. **Embarazo y lactancia.** Embarazo. No hay estudios en mujeres embarazadas tratadas con SUTENT. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo malformaciones fetales. SUTENT no debe utilizarse durante el embarazo ni en mujeres que no estén utilizando métodos anticonceptivos adecuados a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto. Si se utiliza el medicamento durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras recibe el medicamento, debe ser informada del daño potencial para el feto. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que deben evitar quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con SUTENT. Conforme a los hallazgos no clínicos, la fertilidad de varones y mujeres podría estar comprometida por el tratamiento con SUTENT. **Lactancia.** Sunitinib y/o sus metabolitos se excretan en la leche en ratas. Se desconoce si sunitinib o su principal metabolito activo se excreta en la leche materna. Puesto que los fármacos se excretan con frecuencia en la leche materna y debido al potencial para producir reacciones adversas graves en los niños lactantes, las mujeres no deben dar el pecho mientras tomen SUTENT. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe informar a los pacientes de que pueden experimentar mareos durante el tratamiento con SUTENT. **Reacciones adversas.** Los acontecimientos adversos graves más importantes relacionados con el tratamiento asociados al tratamiento con SUTENT en pacientes con tumores sólidos fueron embolismo pulmonar (1%), trombotocitopenia (1%), hemorragia tumoral (0,9%), neutropenia febril (0,4%) e hipertensión (0,4%). Los acontecimientos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento (experimentados por al menos el 20% de los pacientes) de cualquier grado incluyeron: fatiga; trastornos gastrointestinales, como diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos; decoloración de la piel; disgeusia y anorexia. Fatiga, hipertensión y neutropenia fueron los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento, de intensidad máxima de Grado 3, más frecuentes, y el aumento de lipasa fue el acontecimiento adverso relacionado con el tratamiento, de intensidad máxima de Grado 4, más frecuente en pacientes con tumores sólidos. Se produjo hepatitis y fallo hepático <1% de los pacientes y prolongación del intervalo QT en <0,1% (ver sección). Otros acontecimientos fatales distintos de los relacionados en la sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo* que se consideraron como posiblemente debidos al fármaco en estudio incluyeron fallo multiorgánico, isquemia aguda cerebral y muerte repentina por causa desconocida (un acontecimiento cada uno). Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento que se notificaron en >5% de los pacientes con tumores sólidos se listan a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas, frecuencia y gravedad. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

Trastornos cardíacos:	
Poco frecuentes:	Insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia ventricular izquierda
Raras:	Prolongación del intervalo QT, <i>torsade de pointes</i>
Trastornos gastrointestinales:	
Poco frecuentes:	Pancreatitis
Raras:	Perforación gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares:	
Poco frecuentes:	Insuficiencia hepática
Exploraciones complementarias:	
Frecuentes:	Tirotrópina (TSH) elevada
Infecciones e infestaciones:	
Frecuencia no conocida:	Infecciones (con o sin neutropenia)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	
Frecuencia no conocida:	Miopatía y/o rhabdomiólisis

Infecciones e infestaciones: Se han notificado casos de infección grave (con o sin neutropenia), en algunos casos con desenlace fatal. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Se han notificado casos raros de miopatía y/o rhabdomiólisis, algunos con insuficiencia renal aguda. El tratamiento de pacientes con signos o síntomas de toxicidad muscular debe hacerse acuerdo a la práctica médica habitual. **Sobredosis.** No se han notificado casos de sobredosis aguda con SUTENT. No existe un antídoto específico para la sobredosis con SUTENT y el tratamiento de la misma deberá consistir en las medidas generales de soporte. En caso necesario, la eliminación del fármaco no absorbido se puede conseguir mediante emesis o lavado gástrico. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Contenido de la cápsula: manitol, croscarmelosa de sodio, povidona y estearato de magnesio. Cubierta naranja de la cápsula: gelatina, óxido de hierro rojo (E172) y dióxido de titanio (E171). Cubierta caramelo de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172) y óxido de hierro negro (E172). Tinta de impresión: Shellac, propilenglicol, hidróxido de sodio, povidona y dióxido de titanio (E171). **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** 2 años. **Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere ninguna precaución especial de conservación. **Naturaleza y contenido del envase.** Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno, que contienen 30 cápsulas. **Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Pfizer Ltd, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ - Reino Unido. **NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/06/347/001-003. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN.** 19 de julio de 2006. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Texto revisado en enero de 2008. **PRESENTACIONES Y PVP (IVA):** SUTENT 12,5 mg, 30 cápsulas: 1.372,70 €; SUTENT 25 mg, 30 cápsulas: 2.698,70 €; SUTENT 50 mg, 30 cápsulas: 5.350,70 €. **CONDICIONES DE INFORMACIÓN:** Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Aportación reducida. *Consulte la Ficha Técnica completa antes de prescribir. Para información adicional, por favor, contacte con el Centro de Dispensación Médico-Farmacéutica de Pfizer en www.pfizer.es o llamando al 900 354 321.*

pacientes en tratamiento con sunitinib deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de hipotiroidismo. En los pacientes con signos y síntomas que sugieran hipotiroidismo se debe monitorizar la función tiroidea y se les debe tratar conforme a la práctica médica habitual. Se notificó hipotiroidismo como acontecimiento adverso en 7 pacientes (4%) a lo largo de los dos ensayos de CCRM resistente a citoquinas; y en nueve pacientes (2%) en el brazo de SUTENT y en un paciente (<1%) en el brazo de IFN- α en el estudio de pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada. Adicionalmente, se notificaron elevaciones de la TSH en 4 pacientes (2%) de CCRM resistente a citoquinas. En total, en el 7% de la población con CCRM hubo evidencia clínica o analítica de aparición de hipotiroidismo a consecuencia del tratamiento. El hipotiroidismo adquirido con el tratamiento se observó en 8 pacientes de GIST (4%) en el brazo de SUTENT versus 1 (1%) en el brazo placebo. **Función pancreática y hepática.** Se observaron aumentos en la actividad de la lipasa y la amilasa séricas en los pacientes con varios tumores sólidos que recibieron SUTENT. Los aumentos en la actividad de la lipasa fueron transitorios y en general, no se acompañaron de signos ni síntomas de pancreatitis en los sujetos con varios tumores sólidos. Raramente (<1%) se han observado casos de pancreatitis en pacientes que recibían SUTENT para GIST o CCRM. Se han notificado casos graves de acontecimientos hepato-biliares relacionados con SUTENT en pacientes con tumores sólidos; se observó insuficiencia hepática en <1% de estos pacientes. Si se presentan síntomas de pancreatitis o insuficiencia hepática, los pacientes deben suspender el tratamiento con SUTENT y se les debe proporcionar soporte médico adecuado. **Convulsiones.** En los estudios clínicos con SUTENT se han observado convulsiones en pacientes que presentaban evidencia radiológica de metástasis en el cerebro. Además, ha habido notificaciones raras (<1%) de sujetos que presentaban convulsiones y evidencia radiológica de síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior (SLRP). Ninguno de estos sujetos tuvo un desenlace fatal del acontecimiento. Los pacientes con convulsiones y signos/síntomas relacionados con SLRP, tales como hipertensión, dolor de cabeza, disminución de la alerta, función mental alterada, y pérdida visual, incluyendo ceguera cortical, deben ser controlados mediante atención médica, que incluya el control de la hipertensión. Se recomienda la suspensión temporal de SUTENT; tras la resolución, el tratamiento puede ser reiniciado a criterio del facultativo. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** **Fármacos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib:** La administración concomitante de malato de sunitinib con el potente inhibidor de CYP3A4, ketoconazol, ocasionó un aumento del 49% y del 51% en los valores de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ del complejo [sunitinib+metabolito principal], respectivamente, tras la administración de una única dosis de malato de sunitinib en voluntarios sanos. La administración de SUTENT con otros inhibidores de la familia del CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, zumo de pomelo) puede aumentar las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inhibidores o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial para inhibir el CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir la dosis de SUTENT (ver sección *Posología y forma de administración*). **Fármacos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sunitinib:** La administración concomitante de malato de sunitinib con el potente inhibidor de CYP3A4, ketoconazol, ocasionó un aumento del 49% y del 51% en los valores de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ del complejo [sunitinib+metabolito principal], respectivamente, tras la administración de una única dosis de malato de sunitinib en voluntarios sanos. La administración de SUTENT con otros inhibidores de la familia del CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, zumo de pomelo) puede aumentar las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inhibidores o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial para inhibir el CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir la dosis de SUTENT (ver sección *Posología y forma de administración*). **Fármacos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sunitinib:** La administración concomitante de malato de sunitinib con el potente inhibidor de CYP3A4, ketoconazol, ocasionó un aumento del 49% y del 51% en los valores de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ del complejo [sunitinib+metabolito principal], respectivamente, tras la administración de una única dosis de malato de sunitinib en voluntarios sanos. La administración de SUTENT con otros inhibidores de la familia del CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, zumo de pomelo) puede aumentar las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inhibidores o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial para inhibir el CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir la dosis de SUTENT (ver sección *Posología y forma de administración*).

1. Nombre del medicamento. TRANSTEC 35 microgramos/h parche transdérmico. TRANSTEC 52,5 microgramos/h parche transdérmico. TRANSTEC 70 microgramos/h parche transdérmico. **2. Composición cualitativa y cuantitativa.** TRANSTEC 35 microgramos/h parche transdérmico: Un parche transdérmico contiene 20 mg de buprenorfina. Área que contiene el principio activo: 25 cm². Velocidad nominal de liberación: 35 microgramos de buprenorfina por hora (durante un periodo de 96 horas). TRANSTEC 52,5 microgramos/h parche transdérmico: Un parche transdérmico contiene 30 mg de buprenorfina. Área que contiene el principio activo: 37,5 cm². Velocidad nominal de liberación: 52,5 microgramos de buprenorfina por hora (durante un periodo de 96 horas). TRANSTEC 70 microgramos/h parche transdérmico: Un parche transdérmico contiene 40 mg de buprenorfina. Área que contiene el principio activo: 50 cm². Velocidad nominal de liberación: 70 microgramos de buprenorfina por hora (durante un periodo de 96 horas). Ver lista completa de excipientes en el apartado 6.1. **3. Forma farmacéutica.** Parche transdérmico. Parche transdérmico color carne con esquinas redondeadas identificado como: TRANSTEC 35 µg/h, buprenorfina 20 mg; TRANSTEC 52,5 µg/h, buprenorfina 30 mg; TRANSTEC 70 µg/h, buprenorfina 40 mg. **4. Datos clínicos. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Dolor moderado a severo oncológico y dolor severo que no responde a analgésicos no opioides. TRANSTEC no es idóneo para el tratamiento del dolor agudo. **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. Pacientes mayores de 18 años. La dosis de TRANSTEC debe adaptarse a la situación particular de cada paciente (intensidad del dolor, sufrimiento, reacción individual). Debe administrarse la dosis más baja posible que proporcione un alivio adecuado del dolor. Existen parches transdérmicos de tres concentraciones para facilitar la adaptación de este tratamiento: TRANSTEC 35 microgramos/h, TRANSTEC 52,5 microgramos/h, TRANSTEC 70 microgramos/h. Selección de la dosis inicial: los pacientes que no hayan recibido previamente ningún analgésico deberán comenzar con el parche transdérmico de menor concentración (TRANSTEC 35 microgramos/h). Los pacientes a los que se les haya administrado un analgésico (no opioide) incluido en el primer escalón de la OMS o un analgésico (opioide débil) incluido en el segundo escalón de la OMS, deben empezar también con TRANSTEC 35 microgramos/h. Según las recomendaciones de la OMS, dependiendo de la situación médica global del paciente, se puede continuar con la administración de un analgésico no opioide. Cuando se cambie de un analgésico de tercer escalón (opioide fuerte) a TRANSTEC y se haya elegido la concentración inicial del parche transdérmico, debe tenerse en cuenta la naturaleza de la medicación previa, la vía de administración y la dosis diaria media para evitar la recurrencia del dolor. En general, es aconsejable titular la dosis de forma individual, comenzando por la menor dosis disponible del parche transdérmico (TRANSTEC 35 microgramos/h). La experiencia clínica ha mostrado que pacientes que fueron tratados previamente con dosis diarias más altas de un opioide fuerte (en el rango de dosis correspondiente a 120 mg de morfina por vía oral aproximadamente) pueden comenzar el tratamiento con la dosis mayor siguiente del parche transdérmico (ver sección 5.1). Con el fin de permitir la adaptación a la dosis individual en un periodo de tiempo adecuado, deberá disponerse durante la titulación de dosis, de forma suplementaria, de suficientes analgésicos de liberación inmediata. La concentración necesaria de TRANSTEC debe adaptarse a las necesidades individuales de cada paciente, y debe revisarse a intervalos regulares. Después de la aplicación del primer parche transdérmico de TRANSTEC las concentraciones séricas de buprenorfina aumentan lentamente tanto en pacientes que han sido tratados previamente con analgésicos como en los que no. Por lo tanto, es improbable que inicialmente se produzca una aparición rápida del efecto. En consecuencia, sólo debe realizarse una primera evaluación del efecto analgésico después de 24 horas. Durante las primeras 12 horas después de cambiar a TRANSTEC debe administrarse la misma dosis de la medicación analgésica previa (a excepción de los opioides por vía transdérmica). Durante las siguientes 12 horas debe proporcionarse una adecuada medicación de rescate a demanda. Ajuste de la dosis y tratamiento de mantenimiento. TRANSTEC debe reemplazarse como máximo a las 96 horas (4 días). Para facilitar su uso, se puede cambiar el parche transdérmico dos veces a la semana a intervalos regulares, p. ej., siempre los lunes por la mañana y los jueves por la tarde. Debe ajustarse la dosis de forma individual hasta que se obtenga una eficacia analgésica. Si al final del periodo inicial de aplicación la analgesia es insuficiente, debe aumentarse la dosis aplicando más de un parche transdérmico de TRANSTEC de la misma concentración o cambiando a la siguiente concentración de parche transdérmico. No deben aplicarse al mismo tiempo más de dos parches transdérmicos sea cual sea su concentración. Antes de la aplicación de la siguiente concentración de TRANSTEC debe tenerse en consideración la cantidad total de opioides administrados además del parche transdérmico previo, es decir, la cantidad total de opioides necesaria, y ajustar la dosis en consecuencia. Los pacientes que necesiten analgésicos adicionales (por ejemplo para el dolor muscular) durante el tratamiento de mantenimiento pueden tomar, por ejemplo, uno o dos comprimidos sublinguales de buprenorfina 0,2 mg cada 24 horas además del parche transdérmico. Si habitualmente es necesario añadir entre 0,4-0,6 mg de buprenorfina sublingual debe utilizarse la siguiente concentración. Pacientes menores de 18 años. Como TRANSTEC no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años de edad, no se recomienda el uso de este medicamento en pacientes menores de esta edad. Ancianos. No es necesario un ajuste de la dosis de TRANSTEC en ancianos. Pacientes con insuficiencia renal. Puede usarse en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo pacientes diálisis, debido a que la farmacocinética de buprenorfina no se ve alterada durante la evolución de la misma. Pacientes con insuficiencia hepática. La buprenorfina se metaboliza en el hígado. La intensidad y la duración de su acción pueden verse afectadas en pacientes con alteración de la función hepática. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia hepática deben ser controlados cuidadosamente durante el tratamiento con TRANSTEC. Método de aplicación. TRANSTEC debe aplicarse en la piel limpia no irritada, sobre una superficie lisa y exenta de vello. No debe aplicarse en ninguna parte de la piel donde haya grandes cicatrices. Los lugares preferibles de la parte superior del cuerpo son: la parte superior de la espalda o sobre el pecho, bajo la clavícula. Debe cortarse el vello que quede con unas tijeras (no afeitarlo). Si el sitio de aplicación necesita lavarse debe hacerse con agua. No utilizar jabón ni ningún otro agente de limpieza. Deben evitarse los preparados para la piel que puedan afectar la adhesión del parche transdérmico en el área seleccionada para la aplicación de TRANSTEC. La piel debe estar completamente seca antes de la aplicación. Debe aplicarse TRANSTEC inmediatamente después de sacarlo del sobre. Tras retirar la lámina protectora de liberación el parche transdérmico debe presionarse firmemente en el lugar con la palma de la mano durante aproximadamente 30 segundos. El baño, la ducha o la natación no afectan al parche transdérmico pero no debe exponerse a exceso calor (por ejemplo sauna o radiación infrarroja). TRANSTEC debe llevarse puesto de forma continuada hasta un máximo de 4 días. Al reemplazar el parche transdérmico previo, el nuevo parche transdérmico de TRANSTEC debe aplicarse en un lugar diferente de la piel. Deben transcurrir al menos 1 semana antes de poder aplicar un parche transdérmico nuevo en el mismo área de la piel. Duración del tratamiento. TRANSTEC no debe aplicarse bajo ninguna circunstancia durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si fuera preciso un tratamiento del dolor a largo plazo con TRANSTEC debido a la naturaleza y gravedad de la enfermedad, debe llevarse a cabo un control regular y cuidadoso (si fuera preciso con interrupciones del tratamiento) para establecer si es necesario alargar el tratamiento y en qué medida. Suspensión del tratamiento con el parche TRANSTEC. Después de retirar TRANSTEC las concentraciones séricas de buprenorfina disminuyen gradualmente por lo que el efecto analgésico se mantiene durante algún tiempo. Esto se debe considerar cuando el tratamiento con TRANSTEC vaya a ir seguido de otros opioides. Como regla general, no debe administrarse otro opioide en las 24 horas posteriores a la retirada de TRANSTEC. En estos momentos sólo tenemos cierta información disponible sobre la dosis de inicio de otros opioides administrados después de la suspensión de TRANSTEC. **4.3 Contraindicaciones.** TRANSTEC está contraindicado en las siguientes situaciones: - Hipersensibilidad al principio activo buprenorfina o a cualquiera de los excipientes (para excipientes, ver el apartado 6.1). - En pacientes opioide-dependientes y en el tratamiento de abstinencia de narcóticos. - Alcoholes en las que la función o el centro respiratorio están gravemente dañados o puedan estarlo. - Pacientes que están recibiendo inhibidores de la MAO o que los hayan tomado en las dos últimas semanas (ver apartado 4.5). - Pacientes que padezcan miastenia grave. - Pacientes que padezcan delirium tremens. - Embarazo (ver apartado 4.6). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** TRANSTEC sólo debe utilizarse con precaución especial en caso de intoxicación etílica aguda, trastornos convulsivos, en pacientes con traumatismo craneoencefálico, shock, disminución del grado de conciencia de origen desconocido, aumento de la presión intracraneal sin posibilidad de ventilación. La buprenorfina produce ocasionalmente depresión respiratoria. Por lo tanto, debe tenerse precaución en el tratamiento de pacientes con alteración de la función respiratoria o en pacientes que estén recibiendo medicamentos que puedan originar depresión respiratoria. La buprenorfina tiene una propensión a la dependencia sustancialmente menor que los agonistas opioides puros. En estudios realizados con TRANSTEC en pacientes y en voluntarios sanos no se han observado reacciones de abstinencia. Sin embargo, después del uso prolongado de TRANSTEC no pueden descartarse síntomas de abstinencia, similares a los producidos por los opiáceos (ver apartado 4.8). Estos síntomas son: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperreflexia, temblores y alteraciones gastrointestinales. En los pacientes que presentan abuso de opioides la sustitución con buprenorfina puede prevenir los síntomas de abstinencia. A raíz de esto, se ha producido algún caso de abuso de buprenorfina, por lo que debe tenerse precaución a la hora de prescribirlo a pacientes sospechosos de tener problemas de drogadicción. La buprenorfina se metaboliza en el hígado. La intensidad y la duración del efecto puede verse modificada en pacientes con alteraciones de la función hepática. Por lo tanto dichos pacientes deben ser controlados cuidadosamente durante el tratamiento con TRANSTEC. Ya que TRANSTEC no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años de edad, no se recomienda el uso de este medicamento en pacientes menores de esta edad. Pacientes con fiebre/calor externo. La fiebre y la presencia de calor pueden incrementar la permeabilidad de la piel. Teóricamente en dichas situaciones las concentraciones séricas de buprenorfina pueden aumentar durante el tratamiento con TRANSTEC. Por lo tanto, durante el tratamiento con TRANSTEC debe prestarse atención al aumento de la posibilidad de reacciones opioides en pacientes febriles o en aquellos con incremento de temperatura de la piel debido a otras causas. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Cuando se administraron inhibidores de la MAO dentro de los últimos 14 días previos a la administración del opioide pedina se observaron interacciones potencialmente mortales que afectaban al sistema nervioso central y a las funciones respiratoria y cardiovascular. No se pueden descartar las mismas interacciones entre los inhibidores de la MAO y TRANSTEC (ver apartado 4.3). Cuando se aplica TRANSTEC conjuntamente con otros opioides, anestésicos, hipnóticos, sedantes, antidepressivos, neurolepticos y, en general, medicamentos que depriman la respiración y el sistema nervioso central, los efectos sobre éste último pueden verse intensificados. Esto es aplicable también al alcohol. Si se administra conjuntamente con inhibidores o inductores del CYP 3A4 la eficacia de TRANSTEC puede verse intensificada en el caso de los inhibidores, o debilitada en el caso de los inductores. **4.6 Embarazo y lactancia.** Embarazo. No existen datos suficientes sobre el uso de TRANSTEC en mujeres gestantes. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad sobre la reproducción (ver apartado 5.3). No se conoce el riesgo potencial en humanos. Hacia el final del embarazo dosis altas de buprenorfina pueden inducir depresión respiratoria en el neonato incluso después de un periodo corto de administración. La administración prolongada de buprenorfina durante los tres últimos meses de embarazo puede producir síndrome de abstinencia en el neonato. Por lo tanto TRANSTEC está contraindicado durante el embarazo. Lactancia. Buprenorfina se excreta en la leche materna. Se ha observado que en ratas, buprenorfina inhibe la lactancia. TRANSTEC debe utilizarse durante la lactancia. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.** Incluso si se utiliza siguiendo las instrucciones, TRANSTEC puede afectar las reacciones del paciente hasta el punto de que la seguridad vial y la capacidad para utilizar maquinaria puedan verse disminuidas. Esto es aplicable especialmente cuando se utiliza junto con otras sustancias que actúan a nivel central incluyendo el alcohol, tranquilizantes, sedantes e hipnóticos. Los pacientes que lleven un parche transdérmico de TRANSTEC no deben conducir ni utilizar maquinaria, por lo menos durante las 24 horas posteriores a la retirada del parche. **4.8 Reacciones adversas.** Se comunicaron las siguientes reacciones adversas tras la administración de TRANSTEC en ensayos clínicos y tras la comercialización. Las frecuencias son las siguientes: Muy frecuentes (≥ 1/10). Frecuentes (≥ 1/100, < 1/10). Poco frecuentes (≥ 1/1000, < 1/100). Raras (≥ 1/10000, < 1/1000). Muy raras (≥ 1/10000). Desconocidas (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles): a) Las reacciones adversas sistémicas comunicadas más frecuentemente fueron náuseas y vómitos. Las reacciones adversas locales comunicadas más frecuentemente fueron eritema, y prurito. b) **Trastornos del sistema inmune.** Muy raras: reacciones alérgicas graves*. **Trastornos metabólicos y nutricionales.** Raras: pérdida de apetito. **Trastornos psiquiátricos.** Poco frecuentes: confusión, trastornos del sueño, inquietud. Raras: efectos psicocomportamentales (alucinaciones, ansiedad, pesadillas), disminución de la libido. Muy raras: dependencia, cambios de humor. **Trastornos del sistema nervioso.** Frecuentes: vértigo, dolor de cabeza. Poco frecuentes: sedación, somnolencia. Raras: dificultad en la concentración, trastornos del habla, adormecimiento, parestesia (sensación de calor u hormigueo en la piel). Muy raras: contracción muscular, alteraciones del gusto. **Trastornos oculares.** Raras: alteraciones visuales, visión borrosa, edema palpebral. Muy raras: miosis. **Trastornos del oído y laberinto.** Muy raras: otálgia. **Trastornos cardíacos y vasculares.** Poco frecuentes: trastornos circulatorios tales como hipotensión o incluso, raramente, colapso circulatorio. Raras: sofocos. **Trastornos respiratorios, del tórax y mediastino.** Frecuentes: disnea. Raras: depresión respiratoria. Muy raras: hiperventilación, hipo. **Trastornos gastrointestinales.** Muy frecuentes: náuseas. Frecuentes: estreñimiento. Poco frecuentes: sequedad de boca. Raras: prurito. Muy raras: arcadas. **Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos.** Muy frecuentes: eritema, prurito. Frecuentes: exantema, diatexis. Poco frecuentes: erupciones. Raras: urticaria. Muy raras: pustulas, vesículas. **Trastornos urinarios y reñales.** Poco frecuentes: retención urinaria, alteraciones de la micción. **Trastornos del sistema reproductivo y mamas.** Raras: disminución de la erección. **Trastornos generales y condiciones en la zona de administración.** Frecuentes: edema, cansancio. Poco frecuentes: debilidad. Raras: síntomas de abstinencia*, reacciones en el lugar de administración*. Muy raras: dolor torácico*. vease sección c). c) En algunos casos tienen lugar reacciones alérgicas tardías con marcados signos de inflamación. En estos casos se debe retirar el tratamiento con TRANSTEC. Buprenorfina tiene un bajo riesgo de dependencia. Después del tratamiento con TRANSTEC, es improbable que aparezcan síntomas de abstinencia. Este hecho es debido a la muy lenta disociación de buprenorfina de los receptores opioides y a la disminución gradual de las concentraciones séricas de buprenorfina (normalmente durante un periodo de 30 horas después de la eliminación del último parche transdérmico). Sin embargo, después del tratamiento a largo plazo con TRANSTEC no se puede excluir la aparición de síntomas de abstinencia, similares a los que aparecen durante la retirada de un opioide. Estos síntomas incluyen: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperreflexia, temblor y trastornos gastrointestinales. **4.9 Sobredosificación.** La buprenorfina tiene un amplio margen de seguridad. Debido a la tasa de liberación controlada de pequeñas cantidades de buprenorfina en la circulación sanguínea es improbable que se produzcan concentraciones altas o tóxicas de buprenorfina en la sangre. La concentración sérica máxima de buprenorfina tras la aplicación del parche transdérmico de 70 microgramos/h de TRANSTEC es seis veces menor que la concentración alcanzada tras la administración intravenosa de la dosis terapéutica de 0,3 mg de buprenorfina. Síntomas. Principalmente, en la sobredosis de buprenorfina se esperan síntomas similares a los de otros analgésicos que actúan a nivel central (opioides). Estos son: depresión respiratoria, sedación, somnolencia, náuseas, vómitos, colapso cardiovascular y miosis acusada. Durante. Aplicar las medidas de emergencia generales. Mantener las vías aéreas libres (aspiración), mantener la respiración y circulación dependiendo de los síntomas. La naloxona tiene un efecto limitado sobre los efectos depresores respiratorios causados por la buprenorfina. Se necesita la administración de altas dosis, bien en bolos repetidos, o bien en infusión intravenosa (por ejemplo empezando con una administración en bolos de 1-2 mg intravenosa. Una vez se ha conseguido un efecto antagónico adecuado, se recomienda la administración por infusión intravenosa para mantener constantes los niveles plasmáticos de naloxona). Por lo tanto se debe establecer una ventilación adecuada. **5. Datos farmacéuticos. 5.1 Incompatibilidades.** No procede. **5.2 Instrucciones de uso, manipulación y eliminación (si procede).** No precisa requisitos especiales. **6. Titular de la autorización de comercialización.** Grünenthal, S.A. Doctor Zamenhof, 36-28027 Madrid (España). **7. Fecha de la revisión del texto.** Agosto 2007. **PRESENTACIÓN Y PRECIO (PVP y PVP IVA).** TRANSTEC® 35 microgramos/h parche transdérmico. Envase conteniendo 5 parches precintados individualmente. PVP 38,76 €; PVP IVA 40,31 €. TRANSTEC® 52,5 microgramos/h parche transdérmico. Envase conteniendo 5 parches precintados individualmente. PVP 56,89 €; PVP IVA 59,17 €. TRANSTEC® 70 microgramos/h parche transdérmico. Envase conteniendo 5 parches precintados individualmente. PVP 75,10 €; PVP IVA 78,10 €. **REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACION.** Con receta médica ordinaria. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Aportación normal.

revisiones en

CANCER

(6 núms. año)

BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN AÑO 2008

DIRECCIÓN DE ENVÍO:

Nombre y apellidos.....

 Dirección.....
 Tel.....
 E-mail:.....
 Población.....
 C. Postal.....Provincia.....
 Especialidad.....
 Centro.....
 Cargo.....

revisiones en

CANCER

(6 núms. año)

SUSCRIPCIÓN POR UN AÑO

- MIR/Estudiante*: 46 €
 Médicos: 69 €
 Organismos y Empresas: 110 €
 Extranjeros (zona Euro): 269 €
 Resto de países: 365 €

*Los MIR y Estudiantes deberán adjuntar documento acreditativo

TALÓN N.º QUE ADJUNTO

CONTRA REEMBOLSO

Más información o envíos a:

ARAN ediciones s.l.

Castelló, 128 - 28006 Madrid
 Telf. 91 745 17 28 - Fax: 91 561 57 87
 e-mail: suscripc@grupoaran.com
 http://www.grupoaran.com

Dos por semana en días fijos: la vida sin dolor



Transtec[®], único parche analgésico de aplicación en días fijos

- Eficacia demostrada en dolor crónico de moderado a intenso⁽¹⁾
- Seguro y bien tolerado⁽²⁾
- Mejora la calidad de vida de los pacientes⁽¹⁾



Parche Transdérmico de Buprenorfina

Transtec[®]
Control del dolor crónico

DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO: Actiq 200 microgramos comprimidos para chupar con aplicador bucofaringeo integrado. Actiq 400 microgramos comprimidos para chupar con aplicador bucofaringeo integrado. Actiq 600 microgramos comprimidos para chupar con aplicador bucofaringeo integrado. Actiq 800 microgramos comprimidos para chupar con aplicador bucofaringeo integrado. Actiq 1200 microgramos comprimidos para chupar con aplicador bucofaringeo integrado. Actiq 1600 microgramos comprimidos para chupar con aplicador bucofaringeo integrado. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Un comprimido contiene: Actiq 200 microgramos: 200 microgramos de fentanilo equivalente a 314,2 microgramos de citrato de fentanilo. Actiq 400 microgramos: 400 microgramos de fentanilo equivalente a 628,4 microgramos de citrato de fentanilo. Actiq 600 microgramos: 600 microgramos de fentanilo equivalente a 942,6 microgramos de citrato de fentanilo. Actiq 800 microgramos: 800 microgramos de fentanilo equivalente a 1.256,8 microgramos de citrato de fentanilo. Actiq 1200 microgramos: 1200 microgramos de fentanilo equivalente a 1.885,2 microgramos de citrato de fentanilo. Actiq 1600 microgramos: 1600 microgramos de fentanilo equivalente a 2.513,6 microgramos de citrato de fentanilo. Ver lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido para chupar con aplicador bucofaringeo integrado. Actiq está formulado como una matriz farmacéutica de polvo comprimido de color blanco a blanquecino, unido con una goma comestible a un aplicador de plástico radiopaco resistente a la rotura, en el que figura la concentración de dosificación. **DATOS CLÍNICOS:** **Indicaciones terapéuticas:** Actiq está indicado para el tratamiento de dolor irruptivo en pacientes que ya reciben tratamiento de mantenimiento con opiáceos para dolor crónico en cáncer. El dolor irruptivo es una exacerbación transitoria de dolor que se produce sobre una base de dolor persistente controlado por otros medios. **Posología y forma de administración:** Con el fin de minimizar los riesgos de efectos adversos relacionados con los opiáceos y para establecer una dosis "satisfactoria", es indispensable que los profesionales sanitarios lleven un control riguroso de los pacientes durante el proceso de titulación o ajuste de la dosis. Las unidades de Actiq no usadas que el paciente ya no necesita deben desecharse adecuadamente. Debe recordarse a los pacientes la necesidad de mantener Actiq en un lugar fuera del alcance y de la vista de los niños. **Forma de administración:** Actiq está destinado para la administración bucofaringea y, por tanto, debe colocarse en la boca contra la mejilla y desplazarse por la boca con la ayuda del aplicador, de modo que se aumente al máximo la zona mucosa expuesta al producto. La unidad de Actiq debe chuparse, procurando tragar lo mínimo posible, y no masticarse, ya que la absorción del fentanilo por la mucosa oral es rápida en comparación con la absorción sistémica por vía gastrointestinal. En pacientes con sequedad de boca, se puede utilizar agua para humedecer la mucosa oral. La unidad de Actiq debe consumirse en el transcurso de 15 minutos. Si se manifiestan signos de efectos opiáceos excesivos antes de consumir totalmente la unidad de Actiq, ésta debe retirarse inmediatamente y debe plantearse la reducción de las dosificaciones posteriores. **Titulación o Ajuste de la dosis y terapia de mantenimiento:** Actiq debe ajustarse de forma individual hasta obtener una dosis eficaz que proporcione la analgesia adecuada y que minimice los efectos adversos. En los ensayos clínicos, la dosis satisfactoria de Actiq para el dolor irruptivo no se predijo a partir de la dosis diaria de mantenimiento de opiáceos. a) Titulación o Ajuste de la dosis: Antes de proceder a la titulación de la dosis del paciente con Actiq, se presupone que el dolor persistente subyacente está controlado con el uso de terapia con opiáceos y que, en general, el paciente no padece más de 4 episodios de dolor irruptivo al día. La dosis inicial de Actiq debe ser de 200 microgramos, con aumento de la dosis según sea necesario dentro del rango de concentraciones de dosificación disponibles (200, 400, 600, 800, 1200 y 1600 microgramos). Debe llevarse un control riguroso del paciente hasta que se llegue a una dosis que ofrezca la analgesia adecuada con unos efectos secundarios aceptables utilizando una sola unidad de dosis por episodio de dolor irruptivo. Así se define la dosis eficaz. Durante la titulación de la dosis, si no se obtiene una analgesia adecuada dentro de los 15 minutos siguientes después del consumo completo de una sola unidad de Actiq, el paciente podrá consumir una segunda unidad de Actiq de la misma concentración. No deben utilizarse más de dos unidades de Actiq para tratar un solo episodio de dolor. Con la dosis de 1600 microgramos, sólo es probable que se necesite una segunda dosis en una minoría de pacientes. Si para tratar episodios consecutivos de dolor irruptivo se precisa más de una unidad de dosificación por episodio, se debe considerar el aumento de la dosis hasta la siguiente concentración disponible. b) Mantenimiento: Una vez determinada la dosis eficaz (es decir, aquella que, en términos medios, permita tratar con eficacia un episodio con una sola unidad), debe mantenerse dicha dosis y limitar el consumo a un máximo de cuatro unidades de Actiq al día. El profesional sanitario deberá llevar un control del paciente para garantizar que no se exceda el consumo máximo de cuatro unidades de Actiq al día. c) Reajuste de la dosis: Si se manifiestan más de cuatro episodios de dolor irruptivo al día durante un período de más de cuatro días consecutivos, se debe volver a calcular la dosis del opiáceo de acción prolongada utilizado para el dolor persistente. Si se aumenta la dosis del opiáceo de acción prolongada, puede que sea preciso revisar la dosis de Actiq para tratar el dolor irruptivo. Cualquier reajuste de dosis de cualquier analgésico debe ser supervisado obligatoriamente por un profesional sanitario. **Suspensión del tratamiento:** En general, en pacientes que continúan con una terapia con opiáceos crónica para el dolor persistente, el tratamiento con Actiq puede suspenderse inmediatamente si deja de ser necesario para el dolor irruptivo. En pacientes en los que sea necesario suspender toda terapia con opiáceos, debe tenerse en cuenta la dosis de Actiq a la hora de estudiar una disminución gradual de la dosis de opiáceos para descartar la posibilidad de efectos repentinos de abstinencia. **Uso en niños:** No se ha establecido la posología adecuada ni la seguridad de Actiq en niños y adolescentes. **Uso en ancianos:** Se ha constatado que los pacientes ancianos son más sensibles a los efectos del fentanilo administrado por vía intravenosa. Por lo tanto, la titulación de la dosis debe abordarse con especial precaución. En el anciano, la eliminación de fentanilo es más lenta y la vida media de eliminación terminal es mayor, lo cual puede producir una acumulación del principio activo y un mayor riesgo de efectos indeseables. No se han llevado a cabo ensayos clínicos formales con Actiq en ancianos. No obstante, se ha observado en los ensayos clínicos que los pacientes mayores de 65 años necesitan dosis más bajas de Actiq para lograr un alivio eficaz del dolor irruptivo. **Uso en grupos específicos de población:** Debe tenerse especial cuidado durante el proceso de titulación en pacientes con disfunción renal o hepática. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad conocida al fentanilo o a cualquiera de los excipientes. Empleo simultáneo de inhibidores de monoamina-oxidasa (MAO), o tras 2 semanas después de cesar el empleo de los inhibidores MAO. Depresión respiratoria grave o enfermedad pulmonar obstructiva grave. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Es importante que el tratamiento con opiáceos de acción prolongada utilizados para tratar el dolor persistente del paciente haya sido establecido antes de iniciar la terapia de Actiq. Con la administración repetida de opiáceos como el fentanilo, se puede desarrollar tolerancia o dependencia física y/o psicológica. Sin embargo, raramente se produce adicción yotrogénica por el uso terapéutico de opiáceos. Como con todos los opiáceos, hay riesgo de depresión respiratoria clínicamente significativa asociada al uso de Actiq. Debe prestarse especial atención durante el ajuste de la dosis de Actiq en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica no severa u otros trastornos médicos que les predispongan a una depresión respiratoria, ya que incluso las dosis normalmente terapéuticas de Actiq pueden reducir el impulso respiratorio hasta provocar insuficiencia respiratoria. El medicamento no debe administrarse a pacientes que nunca hayan recibido opiáceos, debido a que se incrementa el riesgo de depresión respiratoria y no se ha determinado todavía la dosis apropiada en esta población de pacientes. Actiq debe administrarse sólo con precaución extrema en pacientes que puedan ser especialmente sensibles a los efectos neurológicos de la retención de CO₂, como aquellos con un aumento constatado de la presión intracraneal o con alteración del estado de conciencia. Los opiáceos pueden enmascarar la evolución clínica de un paciente con lesiones en la cabeza y sólo deben utilizarse si están clínicamente justificados. El fentanilo intravenoso puede provocar bradicardia, por lo que Actiq debe utilizarse con precaución en pacientes con bradiarritmias. Además, Actiq debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal. No se ha valorado la influencia de la lesión hepática o renal sobre la farmacocinética del medicamento, sin embargo, cuando se administra por vía intravenosa se ha comprobado que el aclaramiento del fentanilo está alterado en las enfermedades hepática y renal debido a la alteración del aclaramiento metabólico y de las proteínas plasmáticas. Después de la administración de Actiq, la función hepática y renal alteradas pueden ambas incrementar la biodisponibilidad del fentanilo tragado y disminuir sus aclaramiento sistémico, lo cual podría conducir a un aumento y prolongación de los efectos opiáceos. Así pues, debe prestarse especial cuidado durante el proceso de titulación de dosis en pacientes con enfermedad hepática o renal moderada o grave. Se deberían tomar precauciones especiales en pacientes con hipovolemia e hipotensión. Se debería advertir a los pacientes diabéticos que el medicamento contiene dextratos (los dextratos están compuestos de un 93% de monohidrato de dextrosa y un 7% de

maltodextrina. El contenido de glucosa total por unidad de dosis es aproximadamente 1,89 gramos por dosis). Se recomienda una higiene bucal normal para evitar cualquier lesión potencial a los dientes. Se debería efectuar una valoración de cada paciente ambulatorio con respecto a las posibles exposiciones accidentales de niños. Los comprimidos deben ser mantenidos fuera del alcance y vista de los niños y siempre de personas que no sean pacientes, antes y después de su empleo. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** El fentanilo se metaboliza por medio del isoenzima CYP3A4 en el hígado y mucosa intestinal. Los potentes inhibidores del CYP3A4 tales como los antibióticos macrólidos, por ejemplo, la eritromicina, ketoconazol y ciertos inhibidores de proteasa, por ejemplo, ritonavir, pueden incrementar la biodisponibilidad del fentanilo ingerido y pueden también disminuir su aclaramiento sistémico el cual puede producir un aumento o prolongación de los efectos opiáceos. Se pueden observar efectos similares después de la ingestión simultánea de zumo de pomelo, cuya actividad inhibidora del CYP3A4 es conocida. Por eso se aconseja precaución si se administra el fentanilo concomitantemente con inhibidores del CYP3A4. El uso concomitante de otros antidepresivos del SNC, incluyendo otros opiáceos, sedantes o hipnóticos, anestésicos generales, fenotiazinas, tranquilizantes, relajantes musculares, antihistaminas sedantes y alcohol puede producir efectos depresivos aditivos. Los síntomas de la retirada pueden precipitarse mediante la administración de fármacos con actividad antagonista opiácea, p. ej. naloxona, o mezclas de analgésicos agonistas/antagonistas (p. ej. pentazocina, butorfanol, buprenorfina, nalbufina). **Embarazo y lactancia:** No se disponen de datos suficientes sobre el empleo del fentanilo en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción. Los analgésicos opiáceos pueden causar depresión respiratoria neonatal. Con un empleo prolongado durante el embarazo existe riesgo de que se produzcan síntomas de abstinencia neonatales. El Actiq no debería usarse durante el embarazo a menos que sea absolutamente necesario. Se aconseja que no se administre fentanilo durante el parto ya que el fentanilo pasa por la placenta y puede causar depresión respiratoria en el feto. El índice de transferencia de la placenta es 0,44 (relación fetal-maternal: 1,00:2,27). El fentanilo pasa a la leche materna, por tanto, no se debe amamantar mientras se tome Actiq debido a la posibilidad de sedación y/o depresión respiratoria en el lactante. No se debe reanudar el amamantamiento hasta por lo menos 24 horas después de la última administración de fentanilo. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. No obstante, los analgésicos opiáceos pueden perjudicar la capacidad mental y/o física necesaria para la realización de tareas potencialmente peligrosas (p. ej. conducir un coche o utilizar maquinaria). Debe advertirse a los pacientes que no conduzcan ni utilicen maquinaria si sienten somnolencia o mareos mientras toman Actiq. **Reacciones adversas:** Los efectos adversos observados con Actiq son típicos de los opiáceos. A menudo estos efectos adversos propios de los opiáceos cesan o disminuyen en intensidad con el uso continuado de Actiq, o con el ajuste del paciente a la dosis adecuada. Deben verse efectos adversos opiáceos y tratarlos según corresponda. Debido a que los ensayos clínicos con Actiq han sido diseñados para valorar la seguridad y eficacia en el tratamiento del dolor irruptivo, todos los pacientes tomaban también opiáceos concomitantes, tales como morfina de liberación prolongada o fentanilo transdérmico, para su dolor persistente. De esta manera no es posible distinguir con seguridad los efectos del Actiq solo. Los efectos secundarios observados durante los ensayos clínicos con 659 pacientes que tomaban Actiq que se consideraron que estaban por lo menos relacionados posiblemente con el tratamiento fueron los siguientes (muy común >10%, común >1-10 %, poco común >0-1 %): **Corporales:** Común: astenia, cefalea. Poco común: abdomen dilatado, dolor abdominal, lesión causal, efecto de resaca, indisposición. **Sistema cardiovascular:** Poco común: hipotensión, taquicardia, vasodilatación. **Sistema digestivo:** Muy común: náuseas/vómitos. Común: estreñimiento, dispepsia. Poco común: anorexia, queilitis, disfagia, eructación, flatulencia, gingivitis, hemorragia encías, aumento salivación, obstrucción intestinal, ictericia, úlceras bucales, esomatitis, afección de la lengua. **Trastornos metabólicos y nutricionales:** Poco común: sed. **Sistema nervioso:** Común: ansiedad, confusión, mareo, sequedad de boca, insomnio, somnolencia. Poco común: coordinación anormal, sueños anormales, pensamientos anormales, agitación, amnesia, ataxia, parestesia peribulbar, reflejos disminuidos, delirio, despersonalización, depresión, labilidad emocional, euforia, alucinaciones, hiperestesia, hipocinesia, mioclonus, estupor. **Sistema respiratorio:** Común: disnea. Poco común: asma, hipoventilación, faringitis, insuficiencia respiratoria. **Piel y apéndice:** Común: prurito, sudoración. Poco común: erupción, urticaria. **Sentidos especiales:** Común: visión anormal. Poco común: mal sabor. **Sistema urogenital:** Poco común: retención urinaria. Los efectos secundarios más graves asociados a todos los opiáceos son depresión respiratoria (que lleva potencialmente a apnea o paro respiratorio), depresión circulatoria, hipotensión y colapso. Debe efectuarse un seguimiento de los síntomas de depresión respiratoria en los pacientes. **Sobredosificación:** Los síntomas de sobredosificación con fentanilo son de naturaleza similar a los de fentanilo intravenoso y a los de otros opiáceos, y son una prolongación de sus acciones farmacológicas, siendo el efecto significativo más grave la depresión respiratoria. El tratamiento inmediato en caso de sobredosis de opiáceos consiste en retirar la unidad de Actiq con ayuda del aplicador si el paciente todavía la tiene en la boca, asegurando la apertura de la vía respiratoria; estimulación física y verbal del paciente; valoración del grado de conciencia, estado ventilatorio y circulatorio; y ventilación asistida (soporte ventilatorio) si es necesario. Para el tratamiento de una sobredosificación (ingestión accidental) en una persona que nunca haya tomado opiáceos anteriormente, se debe colocar una vía intravenosa y utilizarse naloxona u otros antagonistas opiáceos según esté clínicamente indicado. La depresión respiratoria debida a la sobredosis puede durar más que los efectos de la acción del antagonista opiáceo (p. ej. la semivida de la naloxona varía de 30 a 81 minutos) por lo que puede ser necesaria la administración repetida. Consulte el Resumen de las características del producto del antagonista opiáceo concreto para la información sobre dicho uso. Para el tratamiento de una sobredosis en pacientes mantenidos con opiáceos, debe colocarse una vía intravenosa. El uso moderado de naloxona u otro antagonista opiáceo puede estar justificado en algunos casos, pero está asociado al riesgo de precipitar la aparición de un síndrome de abstinencia agudo. Si bien no se ha observado rigidez muscular que interfiera con la respiración después del uso de Actiq, puede manifestarse con fentanilo y otros opiáceos. Si así fuera, debe tratarse con respiración asistida, con un antagonista opiáceo y, como último recurso, con un agente bloqueante neuromuscular. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: Propiedades farmacodinámicas:** El fentanilo, agonista puro opiáceo, actúa principalmente a través de la interacción con los receptores mu-opiáceos situados en el cerebro, la médula espinal y la musculatura lisa. El lugar principal de acción terapéutica es el sistema nervioso central (SNC). El efecto farmacológico clínicamente más útil que produce la interacción del fentanilo con los receptores mu-opiáceos es la analgesia. Los efectos analgésicos del fentanilo están relacionados con el nivel de sustancia activa en sangre, teniendo en cuenta el retraso de entrada y salida del SNC (un proceso con una semivida de 3-5 minutos). **DATOS FARMACÉUTICOS: Lista de excipientes:** Comprimido para chupar: Dextratos (93% de monohidrato de dextrosa, como D-glucosa, y 7% de maltodextrina), Ácido cítrico, Fosfato sódico dibásico, Aroma artificial de baya (maltodextrina, propilenglicol, sabores artificiales y trietilcitrat), Estearato de magnesio, Goma comestible utilizada para unir el comprimido al aplicador: Goma Purity B (E1450, un almidón comestible a base de maíz modificado), Azúcar gaseado (sucrosa y almidón de maíz), Agua destilada. Tinta de impresión: Etanol, Agua desionizada, Goma laca blanca desecorada, Propilenglicol, Azul FD & C N° 1 (E133). **Incompatibilidades:** No procede. **Período de validez:** 2 años. **Precauciones especiales de conservación:** No conservar a temperatura superior a 30°C. Mantener Actiq almacenado en un lugar, fuera del alcance de los niños en todas las ocasiones. **Naturaleza y contenido del recipiente:** Cada unidad de dosificación de Actiq está contenida en un envoltorio de tipo blister termosellado que consta de una tapa laminada con papel/lámina metálica y un blister termoformado de PVC/Aclar, suministrado en cajas de 3 y 15 unidades individuales. **Instrucciones de uso, manipulación y eliminación:** Debe comunicarse a los pacientes y a las personas que les cuiden que la cantidad de fármaco que contiene Actiq puede resultar mortal para un niño. Igualmente, debe indicarse a los pacientes y a las personas que les cuiden que mantengan todas las unidades fuera del alcance y de la vista de los niños y que desechen apropiadamente las unidades abiertas. Las pastillas con sustancia activa residual no deben ser descartadas o extraviadas. Cualquier producto utilizado o residuo debe desecharse de acuerdo con los requisitos oficiales. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Cephalon UK Ltd. 11/13 Frederick Sanger Road Surrey Research Park, Guildford, Surrey GU2 7YD, Reino Unido. Laboratorio comercializador: Furrey Farma. Gran Vía Carlos III, 94. 08028 Barcelona. P.V.P. (IVA) Y CARACTERÍSTICAS DE DISPENSACIÓN Y REEMBOLSO: Cajas de 3 unidades 36,69 €. Cajas de 15 unidades 145,46 €. Con receta médica. Con receta de estupefacientes. Reembolsable por SNS. Aportación reducida.



ACTIQ®

Fentanilo (citrato)



ACTIQ®, control
RÁPIDO y ESPECÍFICO
del DOLOR IRRUPTIVO
oncológico, con
EVIDENCIA científica
de nivel "A"⁽¹⁾

1. Hanks GW, de Conno F et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. British Journal of Cancer (2001) 84(5), 587-593.



 **CAELYX**[®]
doxorubicina liposomal pegilada

Epidemiología y diagnóstico de las metástasis hepáticas

J. M. ARTIGAS MARTÍN, V. ALONSO ORDUÑA¹, A. SERRABLO REQUEJO², R. LARROSA LÓPEZ,
J. MARTÍN CUARTERO

Comisión de Patología Hepatobiliar y Pancreática. Servicios de Radiodiagnóstico, ¹Oncología Médica y ²Cirugía General. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

RESUMEN

Las metástasis son el tumor maligno hepático más frecuente. Los carcinomas primarios del tubo digestivo, mama y pulmón asocian una particular tendencia a la metástasis hepática, especialmente el CCR. La presencia de metástasis hepáticas modifica las opciones terapéuticas y el pronóstico en los pacientes portadores de un tumor primario extrahepático. Detección precoz y caracterización precisa de todas las lesiones condicionan el éxito terapéutico, especialmente en el CCR, donde resulta esencial una adecuada selección de pacientes con enfermedad localizada, subsidiaria de resección quirúrgica. La imagen diagnóstica juega además un papel esencial en el seguimiento postoperatorio, detectando recurrencias tras cirugía o ablación y monitorizando la respuesta a la quimioterapia. Las técnicas de imagen hepática han evolucionado rápidamente en la última década: TC multidetector, contrastes hepatocelulares para RM o de segunda generación para ecografía y PET-CT, han mejorado los resultados de estas técnicas de imagen, pero la propia evolución tecnológica dificulta su comparación. Es habitual el enfoque multimodalidad, con la TC como técnica de primera línea para evaluar enfermedad intra y extrahepática y RM y ecografía con contraste, para problemas concretos. PET y PET/TC son de elección para investigar enfermedad extrahepática. Las pequeñas lesiones metabólicamente silentes, hallazgo frecuente en TC, constituyen un reto continuo en los estudios por imagen del hígado.

PALABRAS CLAVE: Hígado, metástasis. Radiología/imagen diagnóstica. Tomografía computarizada. Resonancia magnética. Ecografía.

EPIDEMIOLOGÍA

El hígado es lugar común de asiento de las metástasis hematógenas de los tumores del tracto gastrointestinal, presumiblemente por su drenaje venoso único a través del sistema porta al hígado. No obstante, casi cualquier tumor puede diseminarse al hígado; fuera del tubo digestivo los tumores que con mayor frecuencia metas-

ABSTRACT

Metastases are the most common malignant focal liver lesions. Several malignancies from digestive tract, breast and lung have a particular propensity to metastasize to the liver, being colorectal the most frequent liver metastases. Presence of liver metastases modifies prognosis and therapeutic options in patients with primary extrahepatic cancer. Treatment success strongly depends on early and accurate lesion detection and differentiation of metastases from benign liver lesions. In colorectal cancer is essential the selection of patients with localized disease, amenable to surgical resection. Diagnostic imaging also plays an essential role in the follow-up of treated patients, detecting tumor recurrence after surgery or tissue ablation techniques and monitoring interval size change during chemotherapy. Liver imaging techniques have advanced rapidly during the past decade: multidetector CT, liver-specific MR and second-generation ultrasound contrast agents, and PET/CT, have improved the performance of these imaging techniques, but differences in performance between them remains unclear. Multi-modality imaging is the best approach, with CT as the first line modality for evaluation of primary tumor and intra and extrahepatic disease, and MR and contrast-enhanced ultrasonography as problem-solving techniques. PET or PET/CT is the modality of choice for extrahepatic disease. Metabolically silent small lesions seen in multidetector CT remains a diagnostic challenge in liver imaging.

KEY WORDS: Liver. Metastases. Diagnostic imaging. Computed tomography. Magnetic resonance. Ultrasound.

tizan en el hígado son el cáncer de mama, cáncer de pulmón, tumores neuroendocrinos y el melanoma ocular (1).

Una vez se diagnostican las metástasis hepáticas, el pronóstico es generalmente pobre, aunque existe una gran variabilidad en la tasa de progresión de la enfermedad hepática; la mediana de supervivencia oscila entre los 2-6 meses para los pacientes con melanoma ocular, 6-9 meses

para el cáncer de pulmón, entre 12-36 meses para el cáncer de mama y de 12-24 meses para el cáncer colorrectal, aunque en casos seleccionados el pronóstico puede mejorar por la posibilidad de una resección hepática. No obstante, estos datos derivan de antiguos estudios retrospectivos que no incluyen nuevas técnicas de imagen ni tratamientos de última generación. La historia natural de las metástasis hepáticas es muy variable, en función de distintos factores biológicos del tumor primario, del paciente y de los tratamientos administrados (2).

Las metástasis hepáticas desarrollan un rico aporte sanguíneo y tienen tendencia a un rápido crecimiento. No obstante la progresión natural de estas lesiones depende de factores como el tipo histológico del tumor primario, extensión de parénquima afectado, estado fisiológico del parénquima hepático y otros factores biológicos de las células tumorales.

El tumor que con mayor frecuencia produce metástasis hepáticas y cuyo pronóstico y tratamiento pueden diferir del resto de los tumores es el cáncer colorrectal. Constituye la segunda causa de muerte por cáncer en los países occidentales. En Estados Unidos más de 140.000 pacientes fueron diagnosticados en 2004 y más de 56.000 murieron por cáncer colorrectal (3). En Europa en ese mismo año se diagnosticaron alrededor de 380.000 casos de cáncer colorrectal con más de 200.000 muertes (4). En España el cáncer colorrectal es el primero en incidencia con unos 26.000 casos diagnosticados en el último año.

En el momento del diagnóstico un 15-25% de los pacientes presenta metástasis a distancia (metástasis sincrónicas) y otro 25-35% de los pacientes desarrollará metástasis durante el seguimiento tras la resección del tumor primario (metacrónicas). Por lo tanto al menos un 50% de los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal presentará enfermedad a distancia (fundamentalmente hepática en algún momento de la evolución de su enfermedad). De forma significativa entre un 20-30% de los pacientes con cáncer colorrectal avanzado presentan únicamente metástasis hepáticas y el 50% de las recaídas tras la resección del tumor primario están confinadas al hígado.

La historia natural de las metástasis hepáticas que se presentan de forma sincrónica está bien documentada; aquellos pacientes que no reciben ningún tratamiento presentan una mediana de supervivencia entre 3-12 meses y no existen supervivientes a largo plazo. La evolución de las metástasis hepáticas que se desarrollan tras la resección del tumor primario (metacrónicas) está peor documentada; en la mayoría de los pacientes aparecen en los dos primeros años de seguimiento tras la resección del tumor primario, por lo que se acepta que la mayoría están presentes en el momento de su diagnóstico, aunque no son detectables (5).

En las series recientemente publicadas sobre metástasis hepáticas existe una tendencia a incremento de la supervivencia, lo cual refleja una detección más precoz de la enfermedad metastásica debido al uso de mejores técnicas diagnósticas y a una monitorización más estrecha de los pacientes tras la resección del tumor primario.

DIAGNÓSTICO

La sintomatología clínica de la enfermedad metastásica hepática suele estar ausente en las fases iniciales y ser inespecífica cuando es avanzada, con excepción de los tumores neuroendocrinos. Analíticamente, su repercusión sobre la función hepática es discreta y tardía. En tumores primarios digestivos, de mama o pulmón, con frecuencia se elevan los niveles de antígeno carcinoembrionario (CEA). Por ello, el diagnóstico de metástasis hepática se establece habitualmente sobre los hallazgos de una exploración de imagen, habitualmente ecografía o TC, orientados por el contexto clínico o marcadores tumorales y confirmados por la biopsia percutánea en los casos donde se requiera (6). La diseminación al hígado de un tumor extrahepático modifica el enfoque terapéutico en la mayor parte de los casos, por lo que su diagnóstico debe realizarse con precisión, con el fin de estratificar adecuadamente a los pacientes, según la opción terapéutica más acorde con su situación: cirugía, terapia mínimamente invasiva guiada por imagen o tratamiento farmacológico.

CORRELACIÓN MORFOLÓGICA

La visualización de una lesión focal depende de la capacidad de la técnica de imagen empleada para diferenciarla del parénquima normal sobre el que asienta (7). En ello intervienen múltiples factores, dependientes de la propia lesión (tamaño, vascularización, composición, márgenes), del órgano de asiento (interfase perilesional, histología) o de la técnica de imagen empleada (características físicas, medios de contraste). Las diferencias de señal entre el hígado normal y los tumores que en él asientan no suelen ser muy acentuadas, por lo que el planteamiento de los estudios de imagen se centra en maximizarlas; sobre la imagen "nativa" (RM) y mediante el empleo de medios de contraste. Las metástasis hepáticas constituyen un grupo heterogéneo de lesiones con características morfológicas y patrones de realce variables, reflejo de su diferente naturaleza histopatológica y vascularización (8), pero su estudio microscópico suele mostrar un predominio de la celularidad neoplásica en la porción periférica y de zonas de necrosis coagulativa y reacción desmoplásica en la porción central. Una metástasis hepática puede ser indistinguible del parénquima adyacente en condiciones basales pero, habitualmente, su nivel de señal es inferior, tanto en ecografía (US) como en tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM). La presencia de esteatosis altera la señal del parénquima y modifica esta proporción, lo que puede dificultar la detección de metástasis por cualquiera de las técnicas de imagen, con las pautas de estudio habituales (9). La RM asocia la mayor sensibilidad en la detección de depósitos grasos (10).

Ocasionalmente, una metástasis presenta rasgos que permiten relacionarla con el tumor primario, como calcificación o morfología quística (11). La presencia de calcificación es característica de los tumores mucinosos del

tracto digestivo y ovario; no asocia implicación pronóstica y aparece inicialmente en 11% de metástasis de CCR y tras el tratamiento quimioterápico en el 4% (12). Las metástasis de osteo- y condrosarcomas suelen calcificar. Los tumores mucinosos digestivos y ováricos pueden producir metástasis con apariencia quística que, habitualmente, se diferencian de los quistes biliares por presentar pared gruesa que realza, nódulo mural o nivel líquido. En los tumores hipervasculares (GIST, melanoma, neuroendocrinos, carcinoma de endometrio), un rápido crecimiento puede condicionar la presencia de necrosis y degeneración quística, situación favorecida igualmente por la quimioterapia. Un tumor primario quístico (ovario, páncreas) tenderá a diseminar metástasis de la misma naturaleza. Las metástasis de melanomas o de tumores con tendencia a producir focos hemorrágicos (endometrio) pueden identificarse por RM como un aumento de señal en las secuencias potenciadas en T1 (8,9,13).

Vascularización, medios de contraste y patrones de realce de las metástasis hepáticas

El empleo de medios de contraste mejora la detección y caracterización de metástasis hepáticas. Independientemente de la técnica de imagen empleada, el objetivo del estudio será maximizar las diferencias de señal entre el tejido hepático normal y el tumor, lo que guarda una relación estrecha con la forma en que el contraste llega a ambos, en un marco temporal concreto. Los diferentes patrones de realce tienen su fundamento en la tendencia de los tumores hepáticos a desarrollar preferentemente vascularización arterial con flujo rápido y en la doble vascularización aferente hepática: arterial (25%) y portal (75%). De esta forma, el aspecto y detectabilidad de una metástasis hepática dependerá de factores anatomopatológicos como tamaño, vascularización, características de su estroma (fibrosis, necrosis) o función celular y técnicos como flujo, volumen total de contraste administrado o tiempo de exploración. Con la excepción de su porción marginal periférica, que puede tener riego portal, el aporte vascular de las metástasis hepáticas llega por vía arterial, por lo que su realce tras la administración del contraste dependerá de su nivel de vascularización arterial en relación con el parénquima hepático y del tiempo transcurrido entre la inyección del contraste y la exploración (14,15).

El estudio dinámico multifásico realizado con medio de contraste extracelular es hoy el estándar de la exploración hepática por imagen. En la fase arterial (20-35 sg, del comienzo de inyección), durante el primer paso del medio de contraste por la circulación sistémica, el parénquima hepático apenas se realza, mientras que en la fase venosa portal (60 y 90 sg) se produce el máximo realce parenquimatoso, con la llegada por la circulación esplácnica (vena porta) de la mayor parte del contraste. Las metástasis que desarrollan vascularización profusa ("hipervasculares"), serán evidentes ya en la fase arterial (Fig. 1), mientras que en la fase venosa portal, independientemente de su vascularización, el nivel de realce de las metástasis va a ser inferior al pico de realce del

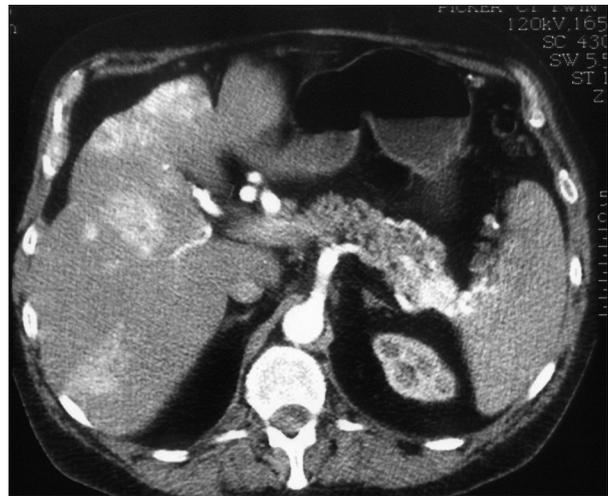


Fig. 1. Metástasis hipervasculares. Estudio TC. Fase arterial. Tumor neuroendocrino hipercaptante de cola pancreática (t) que invade arteria esplénica (realce parenquimatoso espléncico homogéneo y tenue (b)). Focos de hipercaptación en el parénquima hepático correspondientes a metástasis.

parénquima hepático, maximizándose su visualización. En la fase de equilibrio (3-5 minutos) no suelen detectarse nuevas lesiones pero puede obtenerse información útil para caracterizar las ya identificadas (14). Los tiempos de las fases arterial y portal difieren algo de una técnica de imagen a otra, debido a la diferente sensibilidad de cada una de ellas al contraste; es mínima para la TC, que requiere un elevado volumen, alta concentración y flujo de inyección, y máxima para la ecografía (15). Los medios de contraste ecográfico no difunden al espacio intersticial, por lo que presentan algunas diferencias de comportamiento con el resto (16,17).

La vascularización de las metástasis guarda relación con la del tumor primario y ambas parecen ser resultado de su interacción con el tejido huésped. Cualquier lesión hepática, a menos que se encuentre completamente necrótica o quística, presenta vascularización y su clasificación como hiper o hipovascular se establece según su nivel de realce arterial en relación con el parénquima hepático normal (7). Las diferencias en el realce se emplean para detectar lesiones hepáticas, mientras las características de este (centrípeto, nodular, etc.), permiten su caracterización. Los medios de contraste llamados extracelulares (derivados del yodo para TC y quelatos de gadolinio para RM) traducen las diferencias en vascularización, perfusión y difusión desde los capilares al espacio intersticial, por lo que el realce de una lesión depende del número de vasos, pero también de su permeabilidad o del tamaño del espacio extracelular. Otros factores como celularidad de la lesión o presencia de tejido fibroso, influyen en el patrón de realce (18). Los contrastes ecográficos traducen esencialmente diferencias en la vascularización (19).

La mayor parte de las metástasis hepáticas son hipovasculares, con frecuencia procedentes de adenocarcinomas (aparato digestivo, pulmón) y carcinomas escamosos (cabeza-cuello, pulmón, vejiga, ano). Las metástasis hipervasculares suelen originarse en tumores malignos tiroideos, neuroendocrinos, carcinoides, hipernefomas,

melanomas, coriocarcinoma y sarcomas (14). Cuando son de pequeño tamaño, hasta un tercio de metástasis procedentes de tumores de mama o de adenocarcinomas digestivos pueden mostrar un realce anular hipervascolar (8). El tamaño es un factor determinante del patrón de realce de las metástasis hipervasculares, en las de pequeño tamaño, el realce es homogéneo, pero los fenómenos de fibrosis y necrosis asociados con el crecimiento hacen que el realce sea heterogéneo o periférico en las lesiones de mayor tamaño. Durante la fase portal, las metástasis hipervasculares pueden hacerse isocaptantes (9).

Aunque las metástasis hipovasculares son mejor detectadas durante la fase venosa, la fase arterial aporta su semiología más característica: la presencia de un delgado halo periférico continuo, rodeando a la porción central hipo o hipercaptante (20-22). Independientemente de la vascularización de la metástasis, este patrón de “realce en anillo” parece guardar relación con el aporte sanguíneo parásito desde el parénquima hepático adyacente. A medida que la lesión aumenta de tamaño, únicamente su porción periférica queda bien vascularizada, mientras que en la porción central, la celularidad va siendo más escasa, con predominio de los fenómenos de necrosis y fibrosis (Fig. 2). En el parénquima hepático adyacente al tumor se producen cambios inflamatorios con desmoplasia y proliferación vascular que condicionan la aparición del llamado “realce transitorio perilesional”, identificable en casi la mitad de los casos, especialmente en los estudios de RM (23). Este hallazgo podría estar relacionado con el “realce en anillo” y, ambos, con un aumento de la presión en los sinusoides y venas de la interfase tumor/hígado sano, lo que justificaría la morfología triangular que ocasionalmente adopta el realce perilesional (8,24). La presencia de una banda hipodensa periférica en las fases portal y tardía o “signo del lavado periférico” (25), se ha descrito como

muy específico de metástasis. Aparece con mayor frecuencia en metástasis hipervasculares, especialmente de tumores neuroendocrinos y podría guardar relación con la mejor vascularización, arterial y venosa, de la porción periférica del tumor (8).

Una característica diferencial de los tumores malignos hepáticos, hiper- e hipovasculares, suele ser el presentar menor realce que el parénquima normal en las fases portal y tardía. En las zonas desmoplásicas del centro tumoral puede aparecer realce tardío que se relaciona con la retención del contraste en el tejido fibroso; cuando este realce es homogéneo, puede hacer invisible a una metástasis en la fase de equilibrio. La progresión centrípeta incompleta suele ser el patrón de realce más frecuente en metástasis hiper e hipovasculares y se asocia con la presencia de un flujo más lento del MC hacia la porción central, peor vascularizada (8). Las zonas del estroma tumoral que no sufren modificaciones en su realce temporal tras la administración de contraste, suelen ser debidas a necrosis, mucina o degeneración quística (27).

No existen pautas específicas de realce para las metástasis hepáticas de los diferentes tumores primarios, sino que estas se solapan en torno al patrón más frecuente: anillo periférico continuo en la fase arterial y progresión centrípeta e incompleta del realce en la fase tardía. Parece que los patrones de crecimiento y derivación vascular que condicionan el aspecto morfológico macroscópico visible en las técnicas de imagen, son independientes de su grado de vascularización directa. Se ha descrito como característica de las metástasis de cáncer de colon, además del realce anular, una morfología “en coliflor”, con márgenes ondulados y realce de septos que van desde el anillo al interior de la lesión (8).

No todas las metástasis hepáticas se comportan según los patrones de realce habituales para su tumor primario,

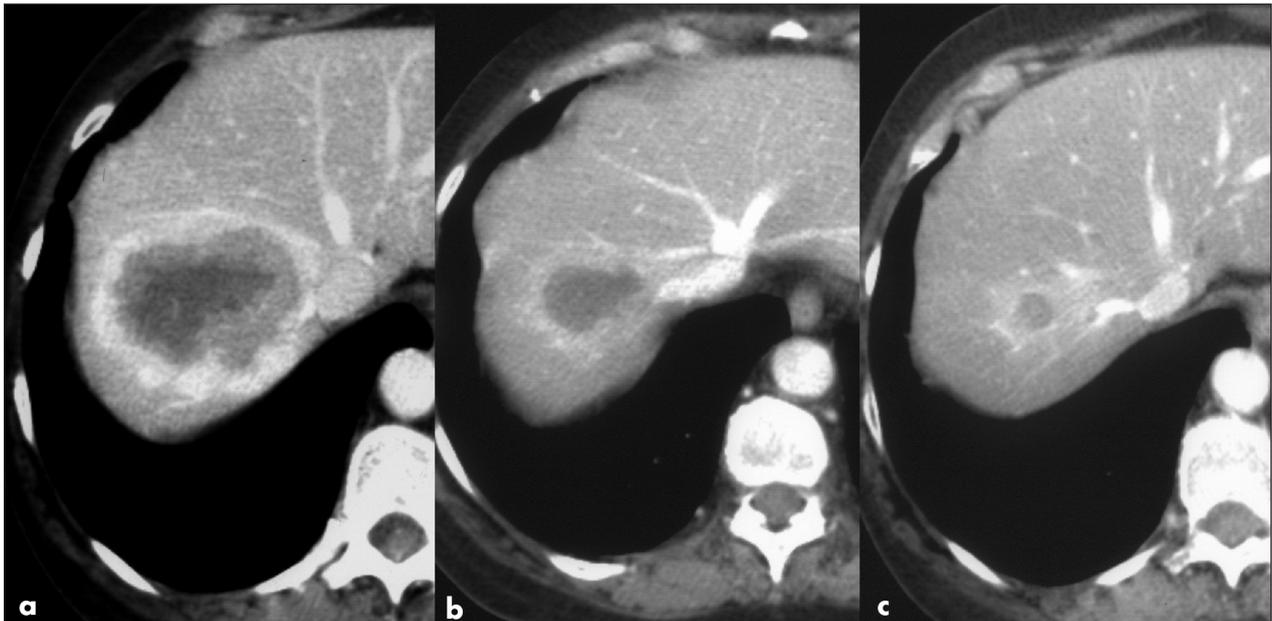


Fig. 2. Metástasis hepática hipocaptante de CCR. Estudio TC. Fase portal. Evolución tras quimioterapia. a. estudio basal: lesión hipocaptante con intenso realce perilesional continuo. b y c. reducción progresiva del tamaño e intensidad del realce con el tratamiento.

especialmente cuando son de pequeño tamaño. Entre las lesiones hipovasculares, un 11% de metástasis de CCR pueden mostrar realce atípico, incluyendo un 3% de lesiones con realce en la fase de equilibrio (22), típico de los hemangiomas. En otro estudio, un 14% de metástasis de CCR mostraron realce arterial e isoatenuación luego (28). El fenómeno es más frecuente en las metástasis de tumores teóricamente hipervasculares (22) y hasta un tercio de carcinoides y la mayor parte de metástasis de melanoma no muestran hipercaptación arterial. Aunque las metástasis de cáncer de mama pueden mostrar patrones de realce variables, con mayor frecuencia son hipovasculares (9).

El hígado es asiento frecuente de lesiones benignas que, habitualmente, muestran patrones de realce diferenciables de las metástasis: ausencia total de realce y margen nítido (quiste), realce periférico, discontinuo, nodular y centrípeto (hemangioma) o intenso, precoz, mantenido y con cicatriz central (hiperplasia nodular focal) (8,14). Cuando el patrón de realce de una lesión hepática no es típico, su caracterización por imagen no es posible y suele requerir biopsia percutánea, o seguimiento, si esta no es factible. Durante la fase arterial, pueden aparecer focos de realce parenquimatoso transitorio de morfología triangular y localización periférica, que se hacen homogéneos en la fase portal. Con mayor frecuencia se deben a una reducción del flujo portal con hiperaflujo arterial reactivo y su diferenciación de metástasis hipervasculares –con las que pueden coexistir– no suele ser difícil en la fase portal (28). La esteatosis hepática puede adoptar patrones atípicos, con distribución focal (nodular, “nódulo preservado”) que pueden simular tumor verdadero. La RM con técnica de “desplazamiento químico” permite identificar la presencia de grasa y filiar este tipo de lesiones (10).

TÉCNICAS DE IMAGEN

El desarrollo tecnológico ha perfeccionado, en los últimos años, las técnicas clásicas en el estudio de las metástasis hepáticas (ecografía, TC y RM), incorporando nuevos medios de contraste específicos y nuevas técnicas (PET) o combinaciones de ellas (PET-TC), cuya utilidad y posibilidades diagnósticas permanecen en continuo debate. Los objetivos del estudio por imagen hepático son investigar la presencia de metástasis, estadiar la enfermedad tumoral hepática y extrahepática, guiar los tratamientos quirúrgico y percutáneo y realizar el seguimiento postoperatorio (29). La técnica de imagen ideal debería ser sensible, específica, no invasiva, disponible y ser bien tolerada por el paciente. Sus hallazgos deben ser consistentes y reproducibles, para facilitar sucesivas comparaciones. En el hígado, debería poder identificar todos los focos tumorales, ubicarlos anatómicamente y definir su relación con las principales estructuras vasculares y biliares (14,15).

Ecografía

A sus características de amplia disponibilidad, seguridad, no invasividad y bajo coste, hay que contraponer

algunos inconvenientes como el ser una técnica operador-dependiente, con baja sensibilidad y especificidad. En la detección de metástasis hepáticas, la sensibilidad de la ecografía convencional varía en dependencia del diseño de los estudios y del estándar de referencia, entre 53 y 77%, por debajo de la obtenida por TC y RM. Las causas son varias: isoecogenicidad con el parénquima hepático, localización profunda o poco accesible (área subfrénica de los segmentos 2, 4a, 7 y 8 y adyacente al ligamento redondo), obesidad o quimioterapia reciente (30,31). El ultrasonido resulta de utilidad para caracterizar la naturaleza quística de pequeñas lesiones hipocaptantes detectadas por TC y sirve de guía para los procedimientos percutáneos de biopsia y ablación tumoral (32). El desarrollo de nuevas técnicas de imagen no lineal, junto con la introducción de los medios de contraste ecográfico de segunda generación (SonoVue®) ha permitido mejorar el rendimiento de la ecografía en el estudio de la lesión focal hepática (Fig. 3). Este tipo de contrastes se componen de microburbujas de gas contenidas en una cubierta de fosfolípido, estables en el medio hemático y presentan similitudes y diferencias con los empleados en TC y RM. Al igual que estos, permiten estudios multifásicos hepáticos con fases arterial, portal y tardía; con la peculiaridad de que en esta última, a diferencia de lo que ocurre con los contrastes extracelulares de TC y RM en la fase de equilibrio, las microburbujas se acumulan en los sinusoides hepáticos. Este comportamiento se asemeja al de los contrastes específicos de RM y resulta de gran utilidad en la detección de metástasis hepáticas que no acumulan el contraste y resultan así realizadas en negativo (19,31).

Son muchos los estudios que avalan la utilidad de la ecografía con contraste (USMC) en la detección y, especialmente, la caracterización de metástasis hepáticas, en un plano de igualdad con TC y RM (33). En uno de ellos, se comprobó un aumento del número de metástasis identificadas por paciente, de 1,85 en el estudio basal a 2,5 en la USMC que, además, identificó metástasis adicionales en 34% de pacientes. Empleando TC o RM como referencia, la sensibilidad para metástasis individuales se incrementó de un 69% en la ecografía convencional al 90% tras administrar contraste (19). En series quirúrgicas, la USMC detecta hasta un 40% más de metástasis que la ecografía convencional, siendo especialmente útil en las situaciones

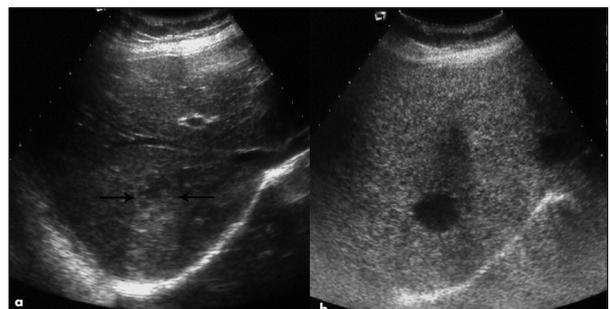


Fig. 3. Ecografía hepática con medio de contraste. a. Imagen nativa del hígado con lesión focal correspondiente a metástasis (flechas). b. La visualización de la lesión mejora tras la administración de medio de contraste.

más comprometidas para esta: lesiones pequeñas, de localización subfrénica periférica o alrededor del ligamento redondo y en pacientes que han recibido quimioterapia reciente (15,30).

Las metástasis hepáticas muestran hallazgos característicos en el estudio multifásico realizado con USMC (15). En la fase arterial, las metástasis hipovasculares aparecen como focos de menor señal (hipoecóicos), frecuentemente con halo periférico, mientras que las lesiones hipervasculares aparecen como acúmulos hiperrefringentes, ocasionalmente con zonas necróticas. En el comienzo de la fase venosa hepática, el halo desaparece progresivamente y toda la lesión se vuelve hipoecogénica, situación que se refuerza en la fase tardía, donde todas las metástasis hiper- o hipovasculares, aparecen invariablemente como focos hipoecogénicos sobre el parenquima hepático normal que mantiene su realce. El tamaño de las microburbujas –similar a un hematíe– hace que permanezcan en el compartimento vascular sin pasar al intersticio, por lo que el realce obtenido refleja la distribución vascular (“microangiografía”) de la lesión. No se trata de una fase de equilibrio intersticial sino de una fase portal “mantenida”, lo que hace de la USMC una exploración en tiempo real con mayor resolución temporal que el resto de las técnicas de imagen, insensible a las variaciones en el pico de realce arterial de las lesiones o en su lavado tardío (16,17).

Tomografía computarizada (TC)

Es la técnica de imagen de primera línea en el diagnóstico y estadificación de gran parte de los tumores malignos, especialmente de tórax y abdomen, incluidos los pacientes sospechosos o portadores de metástasis hepáticas (34,35). Amplia disponibilidad y posibilidad de evaluación simultánea del tumor primario y sus metástasis, intra- y extrahepáticas, son ventajas clásicamente reconocidas, con el inconveniente relativo al empleo de radiación ionizante. La comparación de los resultados de las diferentes técnicas de imagen o de los protocolos de exploración con una misma técnica, para la detección de metástasis hepáticas, es conflictiva cuando no contradictoria. Incluso con tamaños de muestra reducidos, con frecuencia la tecnología empleada o la estrategia diagnóstica no se encuentran ya actualizadas en el momento de la publicación (36). En general, la sensibilidad guarda relación directa con el protocolo de exploración empleado, el tamaño de la lesión y su naturaleza hiper- o hipovascular (9). La incorporación de la tecnología helicoidal supuso un importante avance en la valoración por imagen del hígado, con el desarrollo de los estudios multifásicos. Se alcanzaron cifras de sensibilidad desde 75 a 85% y hasta el 94%, si se excluían las lesiones de tamaño inferior a 1 cm (34,37,38). La detectabilidad de lesiones hipervasculares es superior a la de las hipovasculares y se incrementa al añadir fases arterial o nativa a la fase portal (9).

Los modernos equipos multidetector (TCMD) permiten obtener varios “cortes” simultáneos, reduciendo proporcionalmente los tiempos de exploración. Un equipo de 64 detectores realiza una rotación en 0,33 sg,

con un grosor de corte efectivo de 0,5 mm, lo que proporciona imágenes tridimensionales de alta resolución, en tiempos suficientemente cortos como para permitir estudiar tórax y abdomen en una sola pausa respiratoria (Fig. 4), o realizar un estudio hepático completo en 2-3 sg. Su elevada resolución espacial (voxel isotrópico) permite la imagen tridimensional, con reformateos en los tres planos del espacio, sin distorsión ni artefactos, y su gran resolución temporal optimiza el seguimiento del bolo de contraste y la adquisición de las fases arterial y venosa, en sus tiempos correspondientes, sin contaminación entre ellas. La posibilidad de resaltar específicamente estructuras vasculares (angiografía TC) o biliares, proporciona un mapa prequirúrgico de la anatomía regional normal y patológica y una valoración más ajustada tanto de las lesiones como del hígado sano (volumetría del tejido hepático residual), así como de posibles implantes a distancia, lo que la hace un elemento imprescindible en la valoración de los candidatos a ciru-



Fig. 4. Cáncer de mama diseminado. Estudio TCMD con reformateo MPR coronal. Fase venosa portal. Tumoración de mama derecha con microcalcificaciones (t), adenopatía axilar derecha (flecha), metástasis pulmonares y hepáticas múltiples.

gía (35). La exploración hepática puede ser simple, bifásica o multifásica e incluir pelvis y tórax. El protocolo a emplear dependerá de la situación clínica concreta (nuevo diagnóstico, seguimiento), de la tecnología disponible y de las características del tumor primario (hiper o hipovascular, otras localizaciones metastásicas habituales). La exploración sin contraste no es necesaria en la detección de metástasis hepáticas, con pocas excepciones: sospecha de calcificación en tumores mucinosos, esteatosis hepática o seguimiento de pacientes tras quimioembolización (13,39). Puede ser de utilidad igualmente en tumores cuyas metástasis muestran un comportamiento variable (carcinoides) (9). El empleo sistemático de la fase arterial está igualmente en debate y mientras algunos autores señalan que el empleo de TC con triple fase (nativa, arterial y portal) no detecta metástasis hipovasculares adicionales a la fase portal aislada, por lo que no se justifica la radiación adicional (36,39), otros encuentran ventajas como: detección de mayor número de lesiones hiper e hipovasculares, especialmente en presencia de esteatosis; caracterización de lesiones; mapa arterial o mejor valoración de la respuesta a la quimioterapia (9). Suele recomendarse añadir las fases arterial tardía y de equilibrio en la evaluación inicial de todos los pacientes, para luego adaptar los estudios de seguimiento a las características de cada tumor (9,13,40,41).

No existen, por el momento, estudios amplios sobre el impacto de la colimación submilimétrica en la detección y caracterización de lesiones focales hepáticas con TCMD. Previsiblemente, mejorarán los resultados actuales al proporcionar información más completa sobre el patrón de realce, vascularización y perfusión de las lesiones pequeñas (15). En la adecuada exploración TC del hígado, un factor tan importante como el grosor de corte parece ser la correcta administración del medio de contraste en volumen total, flujo y tiempos de exploración. Para la adquisición de las diferentes fases, en lugar de tiempos fijos, la tendencia es a emplear sistemas de detección automática del bolo de contraste, con el fin de obtener el realce óptimo independientemente de la situación hemodinámica del paciente (42). Los resultados son prometedores y Numminen y cols., (43), empleando TCMD con estudio trifásico (20, 40 y 65 sg), planos finos y contraste de alta concentración (370 mgI/ml), obtienen resultados superiores a la RM con contraste extracelular y similares a la ecografía intraoperatoria en la detección de metástasis hepáticas y en la determinación de proximidad vascular. Los resultados de ambas técnicas fueron inferiores para la detección de enfermedad extrahepática, que cambió el planteamiento quirúrgico inicial en 26% de los pacientes.

Por encima de 3 cm, las lesiones focales hepáticas, malignas y benignas, suelen mostrar características morfológicas típicas que permiten su caracterización por TC. En los casos dudosos, el diagnóstico diferencial se plantea con quistes, hemangiomas, esteatosis focal o defectos de perfusión. La ecografía identifica bien los quistes y la RM el resto de las lesiones. Las pequeñas lesiones hipocaptantes (< 1,5 cm) son un hallazgo incidental frecuente en los estudios hepáticos por TC. Su

relevancia clínica es baja e, incluso en pacientes portadores de un tumor primario, el 80% de lesiones hepáticas de tamaño inferior a 1 cm, son benignas (44). Por otra parte, las metástasis de tamaño inferior a 1,5 cm, son la principal causa de falsos negativos en las series publicadas (34). Existe discrepancia sobre si el empleo de colimación fina puede detectar mayor número de lesiones. Mientras que unos estudios señalan que con imágenes de 2,5 mm de grosor se detectan 18% más de lesiones hepáticas que cuando se emplea 5 mm, otros estudios afirman lo contrario, y únicamente detectan mayor número de lesiones benignas (45). Ello es debido a que, a igualdad de tamaño, las pequeñas lesiones de naturaleza quística se identifican mejor que las metástasis debido probablemente a que en estas, el realce marginal o el perilesional neutralizan las zonas de hipocaptación que las harían visibles (46). La RM asocia una precisión significativamente mayor que la TCMD en la caracterización de lesiones de tamaño inferior a 1 cm (47), especialmente cuando se emplean SPIO como material de contraste (36).

Resonancia magnética (RM)

El estudio RM hepático proporciona mejor información biológica, patológica y anatómica que ninguna otra técnica de imagen en la detección y caracterización de lesiones focales hepáticas. Su elevada resolución de contraste tisular (Fig. 5), versatilidad de secuencias y variedad de medios de contraste permite el estudio del hígado tumoral desde diferentes perspectivas: composición tisular (sólida, quística, edema), presencia de grasa, hemorragia o melanina, vascularización, perfusión, difusión protónica o susceptibilidad magnética. El empleo rutinario de antenas de superficie con tecnología en paralelo y el desarrollo de secuencias rápidas permite el estudio del hígado con imágenes de gran resolución y en tiempos asequibles a una pausa respiratoria que minimizan los artefactos de movimiento y permiten el estudio dinámico multifásico (15,18,42,48). En la valoración de metástasis hepáticas por RM es obligado el empleo de medio de contraste, de los que existen dos grupos: extracelulares y específicos hepáticos. Los contrastes extracelulares difunden rápidamente del espacio intravascular al intersticial sin una biodistribución específica. El estudio dinámico mediante este tipo de contrastes valora vascularización y difusión intestinal, de forma similar a los contrastes yodados en TC, con las fases arterial, venosa portal y de equilibrio. Dentro de los medios de contraste hepáticos específicos existen, a su vez, dos grupos: hepatobiliares y del Sistema Reticuloendotelial (SER). Los contrastes hepatobiliares son captados por los hepatocitos, lo que produce un realce de la señal del parenquima hepático normal, sobre las posibles lesiones existentes de estirpe no hepatocelular (metástasis), que no captarán el fármaco (Fig. 6). Su sensibilidad para la detección de metástasis hepáticas (90%) supera a la de la TC (71%) y a la propia RM sin contraste (72%), especialmente en las lesiones de tamaño inferior a 1 cm (83 vs. 38%) (49). Otros estudios no encuentran significa-

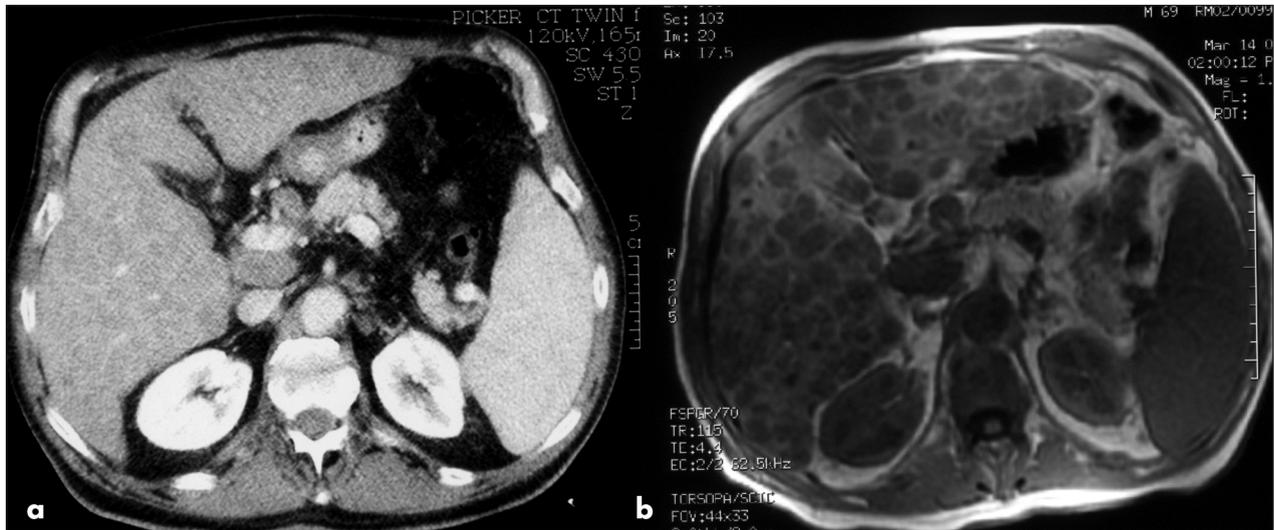


Fig. 5. Superior resolución tisular de la RM en hígado. a. Estudio TC. Fase venosa portal. Hepatomegalia con realce parenquimatoso heterogéneo. b. El estudio basal con RM potenciado en T1 delimita con claridad múltiples lesiones focales hepáticas correspondientes a metástasis.

ción para estas diferencias, aunque sí en la caracterización de pequeñas lesiones (50). Los contrastes llamados híbridos incluyen una fracción intersticial que permite el estudio dinámico convencional y otra de eliminación hepatocitaria (18). El grupo de medios de contraste del SER se compone de partículas ferromagnéticas (SPIO) que son fagocitadas por las células de Kupffer y disminuyen la señal del parénquima hepático normal en las secuencias T2, con el consiguiente realce de las posibles lesiones tumorales. No se han encontrado diferencias significativas en la detección de metástasis hepáticas entre este tipo de contrastes y los extracelulares, aunque sí con la TCMD (36).

En los últimos años se han comenzado a aplicar en el estudio de los tumores hepáticos las técnicas de MR-

difusión, que emplean secuencias de pulso sensibles al movimiento microscópico de los protones del agua. Los tumores hepáticos tienen una difusión restringida, con lo que aparecen resaltados sobre el parénquima hepático normal, más oscuro (48). Los resultados publicados mejoran, incluso, los resultados de los contrastes órgano-específicos (SPIO) (51). El desarrollo de antenas con tecnología multicanal (imagen en paralelo) y la disponibilidad de plataformas móviles con antenas de superficie integradas permite la exploración de “cuerpo entero” por RM en una sola sesión), con tiempos asumibles y sin compromiso de la resolución de imagen. Este concepto de *whole-body imaging* amplía el horizonte de los estudios de imagen desde una óptica multimodalidad, hacia la consideración de la enfermedad neoplásica como una entidad sistémica. Aunque su difusión es aún limitada, la técnica encuentra aplicación en tumores primarios con poca tendencia a la captación de FDG (hiper nefroma, próstata) o en aquellos con tendencia a metástasis hepática, ósea o en el SNC (mama). Su limitación más importante es que no proporciona información metabólica, lo que le impide diferenciar entre adenopatías reactivas y tumorales o zonas de cicatriz de recidiva precoz (52).

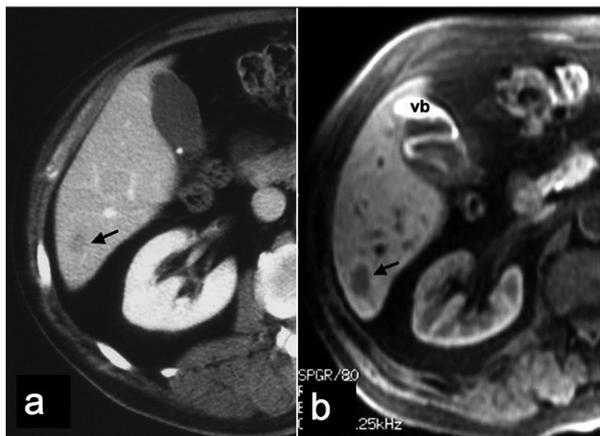


Fig. 6. RM hepática con medio de contraste órgano-específico. a. Estudio TC hepático. Fase portal. Tenue lesión focal correspondiente a metástasis en el segmento 6 (flecha). Colelitiasis. b. La visualización mejora ostensiblemente en el estudio tardío RM potenciado en T1, tras la administración de medio de contraste hepatocitario (Mangafodipir). Vesícula contrastada por eliminación biliar (vb).

PET

La tomografía por emisión de positrones (PET) con 18F-fluorodeoxiglucosa (FDG) es una técnica de imagen funcional que investiga la acumulación patológica de glucosa en las células tumorales como consecuencia de su metabolismo alterado (Fig. 7). En pacientes con CCR ha demostrado una elevada sensibilidad y especificidad en la detección de metástasis hepáticas, que en los análisis por paciente supera al resto de las técnicas de imagen, si bien en los análisis por lesión, las diferen-

cias dejan de tener significación (53). Su aplicación más relevante se encuentra en la detección de enfermedad extrahepática, donde la PET es superior al resto (54) y puede cambiar el planteamiento terapéutico en uno de cada cuatro pacientes (55). La captación focal de FDG es inespecífica y puede aparecer igualmente en presencia de inflamación aguda o crónica, generando falsos positivos. Completar la información funcional con información anatómica perfecciona los resultados de la técnica, habiéndose desarrollado equipos PET-TC, incluso multidetector, que mejoran el análisis de los focos de hipercaptación, identificando acúmulos fisiológicos (base de la lengua), focos de inflamación (infiltrado pulmonar), cicatrices de ablación por RF, cirugía reciente o metástasis de tumores mucinosos, donde la sensibilidad de la PET es inferior (13,52,56). La PET-TC constituye la técnica de primera línea para los estudios por imagen de cuerpo completo, con resultados, en general, superiores a la RM con idéntico fin (57), pero asocia problemas referidos a una elevada dosis de radiación o falsos negativos en pequeñas lesiones hepáticas metabólicamente silentes no visibles por TC; no existen aún estudios sobre repercusión pronóstica a largo plazo o coste-efectividad (52). En conjunto, aunque la PET, aislada o como complemento de la TC, resulta de gran utilidad en la detección inicial de enfermedad extrahepática, seguimiento terapéutico y detección de recurrencia local o a distancia, algunas guías clínicas (CCR) recomiendan no excluir posibles candidatos a cirugía exclusivamente sobre los hallazgos de ésta técnica (35).

ESTUDIO POR IMAGEN EN LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS. OBJETIVOS

La imagen juega un papel fundamental en el manejo de los pacientes con sospecha o diagnóstico de metástasis hepáticas. Su objetivo inicial será la detección de tumores y exclusión de lesiones benignas. En los casos subsidiarios de cirugía realiza la selección de pacientes y aporta información morfológica para planificar la resección. Independientemente del tratamiento realizado, la imagen constituye la base del seguimiento post-terapéutico en los pacientes oncológicos.

Diagnóstico inicial. Resecabilidad

La cirugía constituye la mejor opción terapéutica para un cuarto de pacientes portadores de metástasis hepáticas de CCR y consigue supervivencias a 5 años entre 20 y 40% (35). Las metástasis de otros tumores (mama, pulmón, estómago o páncreas) rara vez se encuentran confinadas al hígado, por lo que su resección no será curativa, si bien puede constituir una opción terapéutica aceptable. Evidentemente, el objetivo de la cirugía es resecar todos los focos tumorales preservando la capacidad funcional hepática, pero los criterios concretos de irreseabilidad pueden variar de un centro a otro. Puede researse hasta un 75% de parenquima hepático si la función es normal (cirrosis,

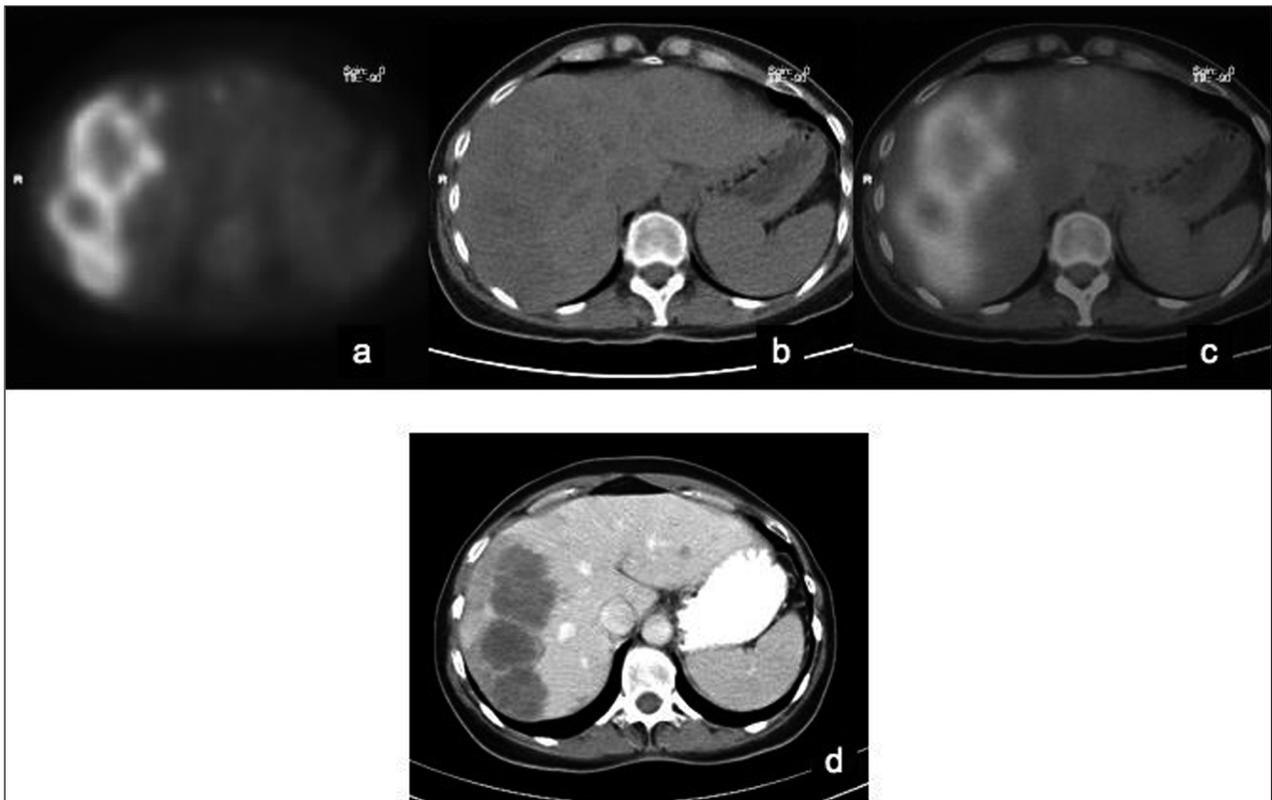


Fig. 7. PET-TC. Captación patológica de FDG (a) sobre lesiones focales hepáticas en la TC (b) correspondientes a metástasis hepáticas. Imagen de fusión PET-CT (c). Estudio TC con contraste oral y endovenoso (d).

esteatosis severa). Ha de garantizarse igualmente la posibilidad de reconstruir la vascularización aferente y eferente hepática, por lo que no son resecables metástasis que invadan la porta principal o las tres suprahepáticas. La presencia de enfermedad extrahepática no resecable (hilio hepático, pulmón, recidiva local, peritoneo y retroperitoneo) es otro criterio de irresecabilidad. Contraindicaciones relativas son: presencia de más de cuatro lesiones, afectación bilobar o factores que complican la cirugía, como localización central con invasión vascular o biliar, crecimiento extracapsular o extensión a vena cava inferior (29). La TC identifica estos factores con precisión y fue capaz de predecir resecabilidad con fin curativo, en el estudio de Valls y cols. (34), en el 94% de los casos. La capacidad multiplanar de los equipos multidetector aporta además información de gran utilidad en la valoración prequirúrgica, referente a la relación de las metástasis con los grandes troncos vasculares en la región hilar y en la confluencia de las venas suprahepáticas. La posibilidad de realizar reformateos angiográficos permite identificar variantes anatómicas arteriales y portales, presentes en la mitad de los pacientes y que pueden complicar el planteamiento quirúrgico. Existen programas 3D que facilitan la ubicación de las lesiones según la anatomía segmentaria clásica descrita por Couinaud, así como el cálculo del volumen hepático residual (9).

Seguimiento postoperatorio

La quimioterapia neoadyuvante puede rescatar para cirugía entre 14-51% de pacientes con criterios de irresecabilidad en el estudio inicial (35). Además de la quimioterapia sistémica, existen otros tratamientos para los pacientes no subsidiarios de cirugía, básicamente terapias regionales como quimioembolización, radiofrecuencia o crioterapia. El seguimiento de sus resultados se realiza por imagen, habitualmente TC, siendo el tamaño lesional el criterio oncológico habitual para medir la respuesta terapéutica (13). El crecimiento de las lesiones implica habitualmente progresión tumoral, pero la medición no siempre resulta sencilla, especialmente en las lesiones con crecimiento infiltrante o nódulos satélites; la presencia de tumor residual puede ser difícil de diferenciar por imagen del componente necrótico o fibroso de una lesión y el realce periférico puede hacer que una metástasis parezca más pequeña (29). Estos hechos, junto a variaciones en la técnica de exploración por imagen, selección de lesiones a medir o definición de sus márgenes, originan discrepancias en la medición hasta en la mitad de los casos, la mayor parte de ellas relevantes (58). Los criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) fueron diseñados para estandarizar la metodología de valoración de la respuesta tumoral, definir la elección de lesiones evaluables y aplicar las nuevas tecnologías de imagen (TC y RM). Van más allá de la mera selección, medición y valoración de la respuesta, para incluir recomendaciones sobre el empleo de las técnicas de imagen; particu-

larmente detalladas en el caso de la TC (58). La implantación de estos criterios supone un esfuerzo importante para los Servicios de Radiodiagnóstico que habrá de contrastarse con su utilidad real, estableciendo las modificaciones oportunas. Existen estudios que no encuentran diferencias significativas en la clasificación de respuesta terapéutica obtenida por medición del diámetro máximo de la lesión de mayor tamaño y aplicando los criterios RECIST (59).

—*Resección quirúrgica.* En la fase precoz, edema y tejido de granulación sobre el margen de resección pueden condicionar la presencia de imágenes focales, de morfología ondulada u oval que pueden llegar a realizarse con el contraste y que suelen desaparecer en 3-5 meses tras la intervención (60). En general, la recidiva presenta características similares al tumor inicial, por lo que cualquier lesión focal hiper o hipocaptante sobre el margen de resección o en el interior del parenquima, resulta sospechosa de tumor residual o recidiva. Los tumores hipercaptantes son más sencillos de identificar, pero el “lavado” (menor realce que el parenquima adyacente) de una lesión focal en las fases portal e intersticial sugiere malignidad (29).

—*Técnicas de ablación.* Bajo este epígrafe se incluyen otros métodos de destrucción tumoral aplicados por vía percutánea, endovascular o quirúrgica que incluyen medios físicos (calor o frío), químicos (etanol) y agentes embolizantes. Se realizan bajo control de imagen y requieren un empleo intensivo de la misma. Los más habituales en el tratamiento de las metástasis hepáticas son ablación por ondas de radiofrecuencia (RF) y quimioembolización.

La ablación por RF genera una lesión por termocoagulación que, idealmente, debe incluir el tumor y un margen de seguridad de 0,5-1 cm. No suele realizarse exploración de imagen durante el primer mes postratamiento, salvo que se sospeche complicación, debido a lo abigarrado de los hallazgos. Es frecuente la presencia de burbujas de gas en el interior de la lesión, así como de fenómenos inflamatorios y hemorrágicos perilesionales que condicionan la presencia de un halo periférico que puede medir hasta 5 cm, y que suele resolverse entre 3 y 6 meses. Pueden identificarse focos de realce sobre el trayecto de la aguja-electrodo, correspondientes a edema e inflamación, así como una pequeña colección líquida sobre la superficie hepática correspondiendo con el punto de entrada. En el parenquima hepático pueden aparecer focos de hipercaptación en la fase arterial de morfología parcheada o triangular, correspondientes a alteraciones transitorias de la perfusión. Cualquier imagen nodular sobre el margen de la lesión térmica, crecimiento durante el primer mes o margen grueso, irregular o hipercaptante, sugiere la presencia de tumor residual (61). A partir de 3-6 meses, la imagen tiende a estabilizarse, desaparece el componente inflamatorio y cualquier foco de hipercaptación o aumento de tamaño focal o difuso, debe resultar sospechoso, especialmente en tumores inicialmente hipocaptantes. La retracción de la lesión suele comenzar entre los 6 y 12 meses, si bien la presencia de una imagen estable no implica tumor necesariamente (13,29,62) (Fig. 8).

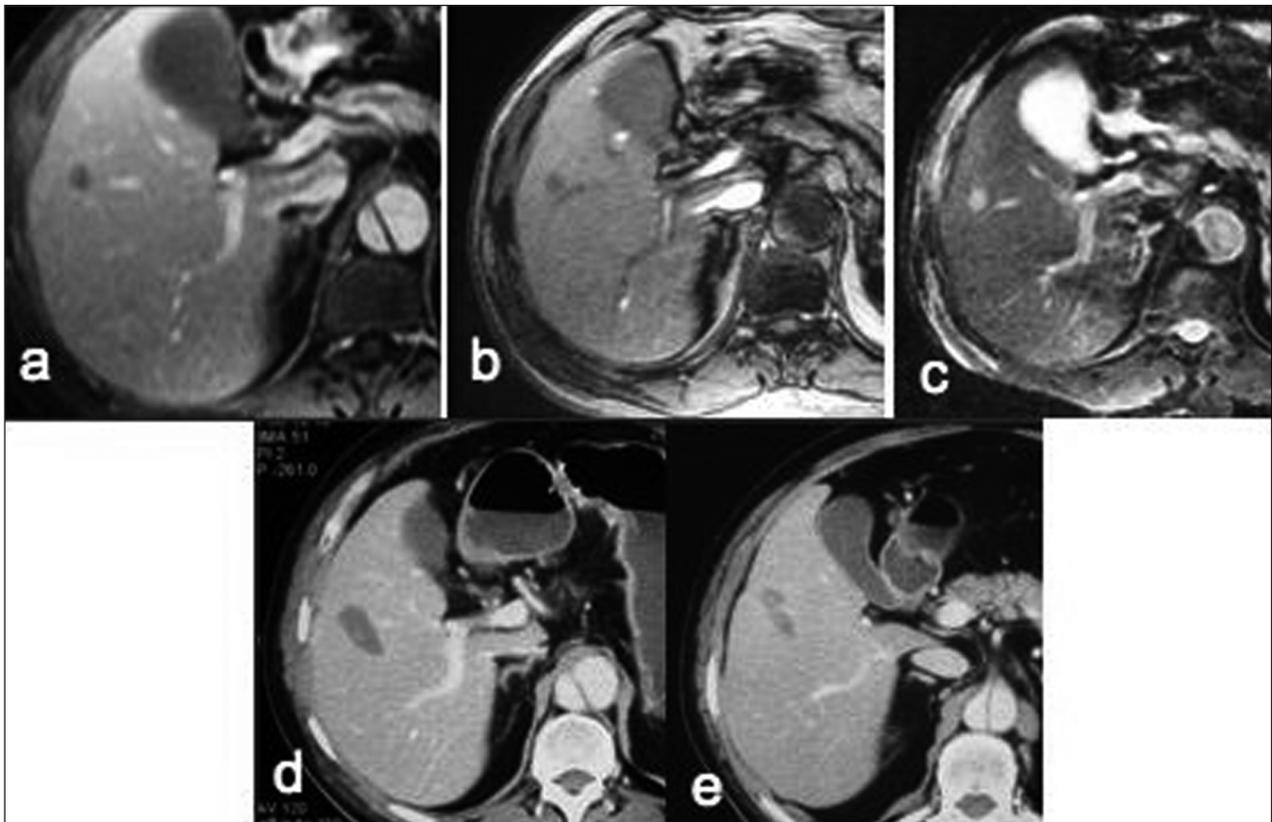


Fig. 8. Metástasis hepática de CCR. Tratamiento con radiofrecuencia (RF). a. Estudio TC hepático: lesión hipocaptante situada en el segmento 5. Disección aórtica. b. En el estudio RM potenciado en T1 muestra hiposeñal en relación con el parénquima adyacente e hiperseñal en las secuencias potenciadas en T2 (c). d. En el control por TC un mes después del tratamiento con RF, la cicatriz incluye a toda la lesión inicial. e. Discreta reducción de tamaño en el control a los 30 meses.

Suele realizarse quimioembolización en pacientes con metástasis hipervasculares múltiple, habitualmente de tumores neuroendocrinos. El estudio de imagen preoperatorio debe mostrar posibles variantes anatómicas vasculares y excluir trombosis portal. El seguimiento postoperatorio de estos pacientes con frecuencia no es sencillo, debido a que la oclusión vascular enlentece la reabsorción del tejido necrótico generado, por lo que la reducción del tamaño de las lesiones tratadas no es un hallazgo precoz y la presencia de material de contraste liposoluble en el interior de las lesiones tratadas dificulta su evaluación.

—*Quimioterapia.* Una buena respuesta suele traducirse por disminución de la vascularización y del tamaño de la lesión con aumento de las zonas necróticas centrales, pudiendo ser estos cambios muy precoces (63). La disminución del realce perilesional es otro signo de buena respuesta, reflejo de la reducción en el crecimiento tumoral, inflamación y angiogénesis, condicionadas por la quimioterapia (Fig. 1). Este efecto antiangiogénico de algunos fármacos puede ser responsable de que algunas metástasis tratadas alteran su apariencia en los estudios de imagen, llegando a simular hemangiomas, incluso por RM (64). El efecto de la quimioterapia atenua

en otros casos la señal de las metástasis en todas las secuencias (T1, T2 y estudio dinámico), llegando a hacerlas imperceptibles (43). A largo plazo, la respuesta favorable suele traducirse en desaparición completa de la lesión o fibrosis. Los focos de fibrosis residual muestran un aspecto irregular, angular, con distorsión del parénquima adyacente y retracción capsular si la localización es superficial. Pueden retener el contraste en la fase intersticial. Evidentemente, el aumento de tamaño, número o del realce de las lesiones en la fase arterial tras el tratamiento, indica ausencia de respuesta (63).

CORRESPONDENCIA:

J. M. Artigas Martín
Servicio de Radiodiagnóstico
Hospital Universitario Miguel Servet
Paseo de Isabel la Católica, 1-3
50009 Zaragoza
e-mail: jmartigas@salud.aragon.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Penna C, Nordlinger B. Colorrectal metástasis (liver and lung). *Surg Clin N Am* 2002; 82: 1075-90.
2. Fornarini G, Guglielmi A, Sobrero A. The handling of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2005; 16 (Supl. 2): ii141-ii143.
3. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer Journal for Clinicians* 2005; 55: 10-30.
4. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005; 16: 481-8.
5. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, et al. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994; 343: 1405-10.
6. Chen MYM, Gelfand Dw, Bechtoldt RE, et al. Is it necessary to biopsy the obvious? *AJR Am J Roengenol* 2000; 174: 135-9.
7. Baron RL. Understanding and optimizing use of contrast material for CT of the liver. *AJR Am J Roengenol* 1994; 163: 323-31.
8. Danet I-M, Semelka RC, Leonardou P, et al. Spectrum of MRI appearances of untrated metastases of the liver. *AJR Am J Roengenol* 2003; 181: 809-17.
9. Duyndam D, Prokop M. CT imaging of hepatic metastases. *Imaging Decisions* 2003; 1: 4-18.
10. Valls C, Iannaccone R, Alba E, et al. Fat in the liver: diagnosis and characterization. *Eur Radiol* 2006; 16: 2292-308.
11. Mortelé KJ, Ros PR. Cystic focal liver lesions in the adult: Differential CT and MR features. *Radiographics* 2001; 21: 895-910.
12. Hale HL, Husband JE, Gossios K, et al. CT of calcified liver metastases in colorectal carcinoma. *Clin Radiol* 1998; 53: 735-41.
13. Kamel IR, Fishman EK. Recent advances in CT imaging of liver metastases. *Cancer J* 2004; 10: 104-20.
14. Artigas JM. Diagnóstico de las metástasis hepáticas. Metástasis hepáticas en cáncer colorrectal. *Rev Cancer (Madrid)* 2001; 15 (Supl. 3): 9-20.
15. Ong KO, Leen E. Radiological staging of colorectal liver metastases. *Surg Oncol* 2007; 16: 7-14.
16. Wilson SR, Burns PN. An algorithm for the diagnosis of focal liver masses using microbubble contrast-enhanced pulse-inversion sonography. *AJR* 2006; 186: 1401-12.
17. Wilson SR, Kim TK, Jang H-J, Burns PN. Enhancement patterns of focal liver masses: Discordance between contrast-enhanced sonography and contrast-enhanced CT and MRI. *AJR* 2007; 189: W7-W12.
18. Zech CJ, Herrmann KA, Reiser MF y Schoenberg SO. MR imaging in patients with suspected liver metastases: Value of liver-specific contrast agent Gd-EOB-DTPA. *Magn Reson Med Sci* 2007; 6: 43-52.
19. Albrecht T, Hohmann J, Oldenburg A, Skrok J, Wolf KJ. Detection and characterisation of liver metastases. *Eur Radiol Suppl* 2004; 14 (Supl. 8): P25-P33.
20. Oliver JH, Baron RL. Helical, biphasic contrast-enhanced CT of the liver: Technique, indications, interpretation, and pitfalls. *Radiology* 1996; 201: 1-14.
21. Nino-Murcia M, Olcot EW, Jeffrey RB Jr, et al. Focal liver lesions: Pattern-based classification scheme for enhancement at arterial phase CT. *Radiology* 2000; 215: 746-51.
22. Van Leeuwen MS, Noordzij J, Feldberg MAM, Hennipman AH, Doornwaard H. Focal liver lesions: Characterization with triphasic spiral CT. *Radiology* 1996; 201: 327-36.
23. Semelka RC, Hussain SM, Marcos HB, et al. Perilesional enhancement of hepatic metastases: Correlation between MR imaging and histopathologic findings-initial observations. *Radiology* 2000; 215: 89-94.
24. Yu JS, Rofsky NM. Hepatic metastases: Perilesional enhancement on dynamic MRI. *AJR Am J Roengenol* 2006; 186: 1051-8.
25. Muramatsu Y, Takayasu K, Moriyama N, et al. Peripheral low-density area of hepatic tumors: CT-pathologic correlation. *Radiology* 1986; 160: 49-52.
26. Gabata T, Matsui O, Kadoya M, et al. Delayed MR imaging of the liver: Correlation of delayed enhancement of hepatic tumors and pathologic appearance. *Abdom Imaging* 1998; 23: 309-13.
27. Bonaldi VM, Bret PM, Reinhold C, Atri M. Helical CT of the liver: Value of an early hepatic arterial phase. *Radiology* 1995; 197: 357-63.
28. Tian JL, Zhang JS. Hepatic perfusion disorders: etiopathogenesis and related diseases. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3265-70.
29. Braga L, Guller U, Semelka RC. Pre-, peri-, and posttreatment imaging of liver lesions. *Radiol Clin N Am* 2005; 43: 915-27.
30. Konopke R, Kersting S, Bergert H, et al. Contrast-enhanced ultrasonography to detect liver metastases. A prospective trial to compare transcutaneous unenhanced and contrast-enhanced ultrasonography in patients undergoing laparotomy. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 201-7.
31. Uggowitz MM. What is the current situation in liver imaging? *Eur Radiol* 2003; 13 (Supl. 3): N65-N69.
32. Eberhardt SC, Choi PH, Bach AM, et al. Utility of sonography for small hepatic lesions found on computed tomography in patients with cancer. *J Ultrasound Med* 2003; 22: 345-6.
33. Quaia E, D'Onofrio M, Palumbo A, et al. Comparison of contrast-enhanced ultrasonography versus baseline ultrasound and contrast-enhanced computed tomography on metastatic disease of the liver: diagnostic performance and confidence. *Eur Radiol* 2006; 16: 1599-609.
34. Valls C, Andía E, Sánchez A, et al. Hepatic metastases from colorectal cancer: Preoperative detection and assessment of resectability with helical CT. *Radiology* 2001; 218: 55-60.
35. Abad A, Figueras J, Valls C, et al. Guidelines for the detection and treatment of liver metastases of colorectal cancer. *Clin Transl Oncol* 2007; 9: 723-30.
36. Ward J, Robinson PJ, Guthrie JA, et al. Liver metastases in candidates to liver resection: Comparison of helical CT and gadolinium- and SPIO- enhanced MR imaging. *Radiology* 2005; 237: 170-80.
37. Kuszyc BS, Bluemke DA, Urban BA, et al. Portal-phase contrast-enhanced helical CT for the detection of malignant hepatic tumors: sensitivity based on comparison with intraoperative and pathologic findings. *AJR* 1996; 166: 91-5.
38. Scott DJ, Guthrie JA, Arnold P, et al. Dual phase helical CT versus portal venous phase CT for the detection of colorectal liver metastases: Correlation with intraoperative sonography, surgical and pathological findings. *Clinical Radiology* 2001; 56: 235-42.
39. Soyer P, Pocard M, Boudiaf M, et al. Detection of hypovascular hepatic metastases at triple-phase helical CT: Sensitivity of phases and comparison with surgical and histopathological findings. *Radiology* 2004; 231: 413-20.
40. Hollett MD, Jeffrey RB Jr, Nino-Murcia M, Jorgensen MJ, Harris DP. Dual-phase helical CT of the liver: Value of arterial phase scans in the detection of small (< or = 1,5 cm) malignant hepatic neoplasms. *AJR* 1995; 164: 879-84.
41. Sicca GT, Ji H, Ros PR. CT and MR imaging of hepatic metastases. *Am J Roengenol* 2000; 174: 691-8.
42. Kanematsu M, Kondo H, Goshima S, et al. Imaging liver metastases: Review and update. *Eur J Radiol* 2006; 58: 217-28.
43. Numminen K, Isoniemi H, Halavaara J, et al. Preoperative assessment of focal liver lesions: multidetector computed tomography challenges magnetic resonance imaging. *Acta Radiol* 2005; 46: 9-15.
44. Schwartz LH, Gandras EJ, Colangelo SM, Ercolani MC, Panicek DM. Prevalence and importance of small hepatic lesions found at CT in patients with cancer. *Radiology* 1999; 210: 71-4.
45. Halder MA, Amital MM, Rappaport DC, et al. Multi-Detector row helical CT in preoperative assessment of small (\leq 1.5 cm) liver metastases: Is thinner collimation better? *Radiology* 2002; 225: 137-42.
46. Krakora GA, Coakley FV, Williams G, et al. Small hypoattenuating hepatic lesions at contrast-enhanced CT: Prognostic importance in patients with breast cancer. *Radiology* 2004; 233: 667-73.
47. Holalkere NS, Sahani DV, Blake MA, et al. Characterization of

- Small Liver Lesions: added role of MR after MDCT. *J Comput Assist Tomogr* 2006; 30: 591-6.
48. Low RN. Abdominal MRI advances in the detection of liver tumours and characterisation. *Lancet Oncol* 2007; 8: 525-35.
 49. Bartolozzi C, Donati F, Cioni D, et al. Detection of colorectal liver metastases: A prospective multicenter trial comparing unenhanced MRI, MnDPDP-enhanced MEI, and spiral CT. *Eur Radiol* 2004; 14: 14-20.
 50. Kim KW, Kim AY, Kim TK, et al. Small (≤ 2 cm) hepatic lesions in colorectal cancer patients: Detection and characterization on Mangafodipir Trisodium-enhanced MRI. *AJR* 2004; 182: 1233-40.
 51. Nasu K, Kuroki Y, Nawano S, et al. Hepatic metastases: Diffusion-weighted sensitivity-encoding versus SPIO-enhanced MR imaging. *Radiology* 2006; 239: 122-30.
 52. Schmidt GP, Haug AR, Schoenberg SO, Reiser MF. Whole-body MRI and PET-CT in the management of cancer patients. *Eur Radiol* 2006; 16: 1216-25.
 53. Schima W, Kulinna C, Langenberger H y Ba-Ssalamah A. Liver metastases of colorectal cancer: US, CT or MR? *Cancer Imaging* 2005; vol 5. DOI: 10.1102/1470-7330.2005.0035.
 54. Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF, et al. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis, -meta-analysis. *Radiology* 2005; 237: 123-31.
 55. Wiering B, Krabbe PFM, Jager, GJ, Oyen WJG, Ruers TJM. The impact of fluor-18-deoxyglucose-positron emission tomography in the management of colorectal liver metastases. A systematic review and metaanalysis. *Cancer* 2005; 104: 2658-70.
 56. Choi J. Imaging of hepatic metastases. *Cancer Control* 2006; 13: 6-12.
 57. Antoch G, Vogt FM, Freudenberg LS, et al. Whole-body dual-modality PET/CT and whole-body MRI for tumor staging in oncology. *JAMA* 2003; 290: 3199-206.
 58. Padhani AR, Ollivier L. The RECIST criteria: Implications for diagnostic radiologists. *Br J Radiol* 2001; 74: 983-6.
 59. Zacharia TT, Saini S, Halpern EF, Sumner JE. CT of colon cancer metastases to the liver using modified RECIST criteria: Determining the ideal number of target lesions to measure. *Am J Roentgenol* 2006; 186: 1067-70.
 60. Goshima S, Kanematsu M, Matsuo M, et al. Early-enhancing nonneoplastic lesions on gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of the liver following partial hepatectomy. *J Magn Reson Imaging* 2004; 20: 66-74.
 61. Limanond P, Zimmerman P, Raman SS et al. Interpretation of CT and MRI after radiofrequency ablation of hepatic malignancies. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181: 1635-40.
 62. Lencioni R, Cioni D, Bartolozzi C. Percutaneous radiofrequency thermal ablation of liver malignancies: Techniques, indications, imaging findings, and clinical results. *Abdom Imaging* 2001; 26: 345-60.
 63. Braga L, Semelka RC, Pietrobon R et al. Does hypervascularity of liver metastases as detected on MRI predict disease progression in breast cancer patients? *AJR* 2004; 182: 1207-13.
 64. Semelka RC, Worawattanakul S, Noone TC, et al. Chemotherapy-treated liver metastases mimicking hemangiomas on MR images. *Abdom Imaging* 1999; 24: 378-82.

Enfoque terapéutico global de las metástasis hepáticas por tumores sólidos

J. BUXÓ, E. CASADO, S. CATOT, I. GUASCH, A. MIGUEL, M. DOMÈNECH

Servicio de Oncología. Hospital de Sant Joan de Déu. Fundació ALTHAIA. Manresa, Barcelona

RESUMEN

La cirugía R0 (márgenes libres) con una adecuada reserva funcional hepática es tratamiento estándar para metástasis (M1) hepáticas por carcinoma colorrectal, siempre y cuando no existan localizaciones extrahepáticas o estas se hallen debidamente controladas. En tumores no resecables, el empleo de ablación por radiofrecuencia puede aumentar el intervalo libre de enfermedad en comparación con la quimioterapia que, por otra parte, debe emplearse de forma primaria/neoadyuvante o adyuvante en relación a la intervención.

Para M1 de tumores neuroendocrinos su resección puede no ser necesariamente R0, aceptándose cirugía paliativa R2 (enfermedad residual macroscópica) que puede mejorar calidad de vida y supervivencia en comparación a tratamiento conservador y embolización arterial.

Para M1 de otros tumores sólidos, el beneficio de la cirugía hepática no se halla bien establecido. Mención aparte merece el carcinoma de mama, para el cual la cirugía de M1 hepáticas en ausencia de enfermedad extrahepática parece lograr valores de supervivencia libre de enfermedad muy superiores a los obtenidos únicamente con quimioterapia.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma colorrectal. Tumores neuroendocrinos. Carcinoma de mama. Resección R0. Ablación por radiofrecuencia.

INTRODUCCIÓN

El hígado representa el órgano diana único o con mayor compromiso en caso de enfermedad diseminada para una gran variedad de carcinomas, entre los que se pueden incluir el cáncer colorrectal y otros gastrointestinales incluyendo sarcomas del estroma gastrointestinal, así como tumores neuroendocrinos, melanoma ocular y, aunque sólo sea por su mayor incidencia, carcinoma de mama. En particular para tumores gastrointestinales incluyendo neuroendocrinos y cáncer colorrectal por vía portal, con excepción de tumores rectales bajos que, dre-

ABSTRACT

The R0 surgery (free margins) with adequate hepatic functional reserve is the standard treatment for liver metastases (M1) of colorectal carcinoma, provided there are no extra-hepatic locations or those which are properly controlled. In non-resectable tumors, the use of radiofrequency ablation may increase the disease-free interval compared to chemotherapy alone. The chemotherapy, however, should be used in the primary/neoadjuvant or adjuvant setting in relation to the intervention.

For neuroendocrine M1 tumors, its resection may not necessarily be R0, accepted palliative R2 surgery (macroscopic residual disease) which can improve quality of life and survival compared to conservative treatment and arterial embolization.

For other M1 solid tumors, the benefit of liver surgery is not well established. Deserves a special mention breast cancer, for which the surgery R0 of liver M1 in the absence of extra-hepatic lesions seems to achieve values of disease-free survival significantly higher than those obtained with chemotherapy alone.

KEY WORDS: Colorectal carcinoma. Neuroendocrine tumors. Breast carcinoma. Resection R0. Radiofrequency ablation.

nando por vena mesentérica inferior a cava inferior o bien por el plexo venoso avalvular paravertebral de Batson, pueden desarrollar metástasis (M1) pulmonares, óseas vertebrales, o incluso cerebrales, sin afectación hepática. La historia natural de las M1 hepáticas se encuentra bien documentada para el carcinoma colorrectal, con supervivencias aproximadas del 46% a los 12 meses (1) en enfermos sin factores de mal pronóstico (mal estado general y alteración de la función hepática), mediana 12 meses y rango 2-58 meses (2).

En pacientes afectos de melanoma ocular el hígado es el único órgano diana para M1 en un 40% de casos,

con una supervivencia mediana de 2-7 meses desde su diagnóstico. El tratamiento con quimioterapia intraarterial a base de fotemustina obtiene una respuesta global del 36% y aumenta la supervivencia hasta una mediana de 15 meses con un 29% de pacientes vivos a los dos años de seguimiento, y tan sólo un 10% de abandonos por complicaciones secundarias a catéter (3).

CARCINOMA COLORRECTAL

La cirugía es el tratamiento de elección para M1 hepáticas resecables (4), con porcentajes de supervivencia a cinco años aproximados al 50%, y hasta del 34% con resección repetida (5). Muchos pacientes excluidos en el pasado en base a criterios tradicionales de resecabilidad serían ahora elegibles para cirugía curativa después de un abordaje multimodal de la enfermedad (6). Este puede incluir quimioterapia neoadyuvante o primaria, que disminuye o limita el volumen tumoral, y embolización portal (EP) preoperatoria, que puede aumentar el volumen de hígado remanente. La EP es un procedimiento seguro, con un porcentaje de complicaciones de sólo el 5-8%, que puede hacer aumentar el volumen de reserva funcional hepática (RFH) entre un 8 y un 16%, dependiendo de la existencia o no de enfermedad previa subyacente (7). La definición de resecabilidad ha evolucionado de criterios morfológicos basados en el número y tamaño de las M1, hasta el estándar actual basado en la obtención de márgenes negativos (R0) con una RFH suficiente (20% para hígado previamente normal, 30-60% para parénquima hepático afectado por quimioterapia, esteatosis o hepatitis, o 40-70% en presencia de cirrosis, y siempre dependiendo del grado de disfunción hepática existente) (7). Así, y aun a pesar de presentar enfermedad más avanzada, la supervivencia de los pacientes ha ido aumentando con el paso del tiempo gracias en gran parte al tratamiento más agresivo de la enfermedad recurrente. En una revisión de los Hospitales Universitarios de Geneva, que abarca de 1984 a 2005, se efectuaron 210 resecciones hepáticas en un total de 180 pacientes (1984-1992, 43 pacientes; 1993-1998, 42 pacientes; 1999-2005, 95 pacientes) y se observó que, a pesar de no aumentar el intervalo libre de enfermedad, la supervivencia global a 1, 3 y 5 años de seguimiento fue aumentando progresivamente en los tres periodos (85, 30 y 23% en el primero, 88, 60 y 34% en el segundo, y 94, 69 y 46% en el tercero, respectivamente) (8). Los pacientes que alcanzan una supervivencia libre de enfermedad de 10 años tras la resección quirúrgica pueden llegar a estar curados de su enfermedad, mientras que aproximadamente una tercera parte de los supervivientes a 5 años todavía están expuestos a sucumbir por cáncer. En una serie de 612 pacientes con un seguimiento mínimo de 10 años se hallaron 102 casos de enfermos vivos a los 10 años, con sólo uno fallecido por su cáncer original más allá de este tiempo (34% fallecidos entre 5 y 10 años de seguimiento) (9). Mencionaremos, aunque sólo sea por citar su origen, el programa OncoSurge (<http://www.evidis.com/oncosurge/>) diseñado para identificar la posibilidad individual

de resección con recomendaciones de estrategia terapéutica óptima (10).

En el caso de presentación sincrónica de primario colorrectal y M1 hepáticas, el enfoque clásico de resección de primario concurrente con o previa a resección de metástasis (11) empieza a ser cuestionado en beneficio de la secuencia inversa (12), después de quimioterapia neoadyuvante. La supervivencia de los pacientes en esta situación que reciben quimioterapia primaria con buena respuesta (50% de casos), mejora también de manera notable (85 vs. 35% a cinco años, $p = 0,03$) (13).

La quimioterapia adyuvante basada en regímenes de fluorouracilo (5-FU) tras resección completa R0 de metástasis hepáticas aumenta la probabilidad de supervivencia (rango 1,3 a 2,0 veces) de los enfermos de manera significativa ($p = 0,001$) aun en casos de alto riesgo, definidos por tumor primario N+, corto intervalo libre de enfermedad, M1 hepática > 5,0 cm, M1 hepáticas múltiples y/o nivel alto de CEA (14). La quimioterapia adyuvante vía arteria hepática, aún a pesar de disminuir la probabilidad de recaída en hígado remanente, no aumenta la supervivencia global de los enfermos y por tanto no puede recomendarse como procedimiento estándar según la revisión efectuada en el año 2006 por la base de datos Cochrane (15).

La quimioterapia primaria o neoadyuvante basada en perfusión de 5-FU combinada con oxaliplatino o irinotecán es el tratamiento de elección para M1 hepáticas no tributarias de cirugía de entrada, con unos porcentajes de resecabilidad del 24-54% en correlación directa con el índice de respuesta a quimioterapia (HR 0,96, $p = 0,002$) (16). La adición de nuevos fármacos como bevacizumab, que neutraliza todas las formas biológicamente activas del factor de crecimiento endotelial vascular, parece que no aumenta el índice de morbilidad postoperatoria de oxaliplatino/irinotecán. En un estudio retrospectivo (17) basado en el curso de 96 pacientes de los cuales 39 (40,6%) recibieron el fármaco, sólo un margen de tiempo inferior a ocho semanas entre la última dosis de bevacizumab e intervención quirúrgica parece aumentar el índice de morbilidad postquirúrgica (62,5 vs. 30,4%), aunque no de manera significativa ($p = 0,06$). En una reciente revisión del European Colorectal Metastases Treatment Group (11) se considera la probabilidad de resección inicial de M1 hepáticas del 15% con un 10-30% añadido con potencial quirúrgico tras quimioterapia neoadyuvante, se propone un nuevo sistema de estadiaje para carcinoma colorrectal (M0 no metástasis, M1a metástasis hepáticas resecables, M1b metástasis hepáticas potencialmente resecables, y M1c metástasis hepáticas con poca o nula probabilidad de resección quirúrgica), se define un consenso de actuación, y se concluye que la cirugía debe efectuarse a la mayor brevedad posible, en relación a respuesta objetiva obtenida a quimioterapia.

En caso de M1 sin posibilidad de resección completa o no resecables, pueden emplearse técnicas ablativas locales como termocoagulación por radiofrecuencia (RF) guiada por laparoscopia que, comparada prospectivamente con quimioterapia, puede mejorar calidad de vida aumentando intervalo libre de enfermedad hasta

una mediana de 9 meses aunque sin modificar la supervivencia global (18). La ablación por RF es un procedimiento relativamente seguro y con bajas morbi/mortalidad. Así, en la serie de 428 casos de la Cleveland Clinic Foundation (19) con un total de 521 procedimientos sobre M1 por carcinoma colorectal (244 pacientes, 47%), carcinoma hepatocelular (109 pacientes, 21%), M1 por tumores neuroendocrinos (74 pacientes, 14%), y otras M1 de origen no colorectal ni neuroendocrino (94 pacientes, 18%), se observó una mortalidad a 30 días del 0,4% ($n = 2$) y una morbilidad del 3,8% ($n = 20$). Con una mediana de tamaño tumoral de $2,7 \pm 1,6$ cm (rango 0,3-11,5 cm) se termocoagularon un total de 1.636 lesiones con una mediana por paciente de 3,1 (rango 1-16), con toxicidad hepática aguda reversible a corto plazo.

TUMORES NEUROENDOCRINOS

Los tumores neuroendocrinos se originan en células de los sistemas nervioso y endocrino que producen y segregan hormonas reguladoras. Sus lugares de inicio más frecuente incluyen páncreas endocrino, glándulas paratiroides, suprarrenal y pituitaria, células productoras de calcitonina del tiroides que dan lugar al carcinoma medular de tiroides (CMT), y células argentafines de tubo digestivo que dan lugar a tumores carcinoides. Son tumores raros, con una incidencia aproximada de 1-2 nuevos casos por 100.000 habitantes y año. Pueden originarse de manera esporádica (no hereditarios) o como resultado de una predisposición genética (hereditarios), y pueden o no ser funcionalmente activos presentándose con síndromes clínicos propios por exceso de liberación de hormonas (insulinoma, gastrinoma, polipeptidoma intestinal vasoactivo [VIPoma], glucagonoma, y carcinoides). La mayoría de ellos, con la excepción de los insulinomas, son malignos y metastatizan a ganglios linfáticos e hígado (con menor frecuencia a hueso, pulmón, cerebro y otros órganos). Aún a pesar de presentar metástasis múltiples, son de lento crecimiento y poseen una baja actividad mitótica, con presentación insidiosa y larga evolución natural. A efectos prácticos, pueden dividirse en varias categorías: a) neoplasia endocrina múltiple tipo I (MEN 1), con tumores múltiples de pituitaria, paratiroides y glándulas pancreáticas, así como tumores carcinoides y de suprarrenal, junto con lipomas y angiomas múltiples; b) MEN 2, caracterizada por CMT, feocromocitoma e hiperparatiroidismo; c) tumores carcinoides; d) tumores de los islotes pancreáticos; e) feocromocitomas; y f) tumores neuroendocrinos poco diferenciados anaplásicos o de alto grado (carcinomas de célula pequeña extrapulmonares, o carcinoides pulmonar atípico). Quede claro que, cuando a partir de ahora nos referiremos a tumores neuroendocrinos, hablaremos fundamentalmente de tumores carcinoides y de islotes pancreáticos.

Como en el caso del carcinoma colorectal, el tratamiento de primera elección para las M1 hepáticas de tumores neuroendocrinos puede ser su resección quirúrgica R0. Con una adecuada selección de pacientes (tumor primario controlado, M1 exclusivamente hepáti-

cas o extrahepáticas muy limitadas, y con un estado general adecuado), la mortalidad postoperatoria se reduce a un 1,2% de casos y la morbilidad a un 15%, porcentajes realmente bajos si se tiene en cuenta que más de la mitad de los pacientes reciben una resección hepática mayor, de por lo menos un lóbulo hasta en un 40% de casos. Debe efectuarse un adecuado estudio de extensión, con la práctica de RNM hepática que no sólo valora la localización y características de las M1 sino que también determina su relación con vasos mayores y conductos biliares, así como con gammagrafía de Indio-111 pentetreótido (octreoscan) que puede identificar M1 a nivel extrahepático no localizadas previamente, particularmente óseas. Debe asimismo, en casos de tumores carcinoides, descartarse enfermedad valvular cardíaca y en su caso proceder a su corrección antes de la resección hepática (20). En casos con afectación cardíaca incipiente la resección R0 hepática se asocia como factor independiente en el análisis multivariable (HR 0,31, CI95% 0,14-0,66, $p = 0,003$) (21) de una disminución de riesgo en la progresión de la enfermedad cardíaca. En pacientes con tumores carcinoides activos debe usarse octeótrido de acción rápida (sandostatin) a la dosis de 150 mcg s.c. cada 8 horas para prevenir la crisis amílica que puede ser desencadenada por anestesia y cirugía. La resección quirúrgica aumenta de forma clara la supervivencia de los enfermos cuando se compara con tratamiento médico o embolización arterial (83 vs. 31%, $p = 0,01$ a tres años) (22). Así como una resección R0 es necesaria para M1 hepáticas de carcinoma colorectal, para el caso de tumores neuroendocrinos no es del todo imprescindible por lo que hace referencia a mejorar su calidad de vida y supervivencia. La citorreducción en forma de resección parcial paliativa dejando enfermedad macroscópica residual (R2) puede ser un procedimiento válido y con mejores resultados que la embolización. En un estudio retrospectivo sobre 120 pacientes (59 recibieron embolización y 61 resección quirúrgica, 23 sólo paliativa R2 o citorreducción), se observó una mejoría sintomática con una duración media de $22 \pm 13,6$ meses para embolización y de $35 \pm 22,0$ meses para citorreducción ($p < 0,001$), con una supervivencia media de $24 \pm 15,8$ y $43 \pm 26,1$ meses ($p < 0,001$), respectivamente. En la misma serie, la resección R0 alcanza una supervivencia de $50 \pm 27,6$ y la R2 de $32 \pm 18,9$ meses ($p < 0,001$) (23).

La opción de trasplante hepático, atractiva desde el punto de vista de poder erradicar toda la enfermedad, se halla todavía sujeta a mejora en parte debido a la mala relación existente entre riesgo y beneficio, en particular si se compara con la hepatectomía parcial (21). En la serie de la Unidad de Trasplante Hepático del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (24), se ha observado una mortalidad postquirúrgica del 10%, una morbilidad del 75% y, tras un seguimiento medio de tres años (rango 1 mes a 6 años), un porcentaje de recaída del 33% con intervalo libre de enfermedad de 16 meses y una supervivencia global del 86% a los 12 meses y del 57% a los tres años.

Cuando se comparan con tratamiento conservador, procedimientos más agresivos como resección con o sin ablación por RF o embolización/quimioembolización

demuestran una mejora evidente en la supervivencia de los pacientes. Así, su mediana y global a cinco años es respectivamente de 20 meses y 25% para tratamiento no agresivo, > 96 meses y 72% para resección/ablación, y 50 meses y 50% para quimioembolización añadida a resección/ablación ($p < 0,05$), teniendo en cuenta que los casos con reserva hepática $\leq 50\%$ presentan un peor pronóstico ($p < 0,001$) (25). Cuando el procedimiento empleado se basa exclusivamente en la embolización o quimioembolización arterial hepática, a veces con una mortalidad a 30 días del 4,3% (26), el porcentaje de respuesta parcial y enfermedad estable puede alcanzar el 91,3% (27), con una supervivencia mediana de 31-42 meses y libre de progresión de 18-19 meses (26, 27).

Cuando ninguna de las opciones terapéuticas mencionadas hasta ahora se hallen indicadas o sean efectivas, debe plantearse tratamiento médico a base de octeótrido de liberación lenta (LAR), interferón, o quimioterapia sistémica (cuando realmente no haya otra opción) basada en fluorouracilo, doxorubicina, estreptozocina y dacarbicina, usados solos o en combinación y con un porcentaje de respuesta del 20-50%.

CÁNCER DE MAMA Y OTROS TUMORES SÓLIDOS

Una vez diagnosticadas M1 hepáticas por carcinoma de mama, su evolución natural conlleva una supervivencia mediana inferior a seis meses. En 500 mujeres con M1 hepáticas por cáncer de mama tratadas con quimioterapia paliativa de primera línea a base de antraciclinas y/o taxanos se logra una respuesta objetiva del 34%, que baja al 16% en aquellos casos que reciben además quimioterapia de segunda línea (79% de pacientes), alcanzando una supervivencia mediana de 16,3 meses, con un 8,5% de enfermas vivas a los 5 años (28). La resección R0 de las M1 hepáticas por carcinoma de mama puede alcanzar una supervivencia global del 51% a los cinco años (29), siendo un tumor primario N0 y un largo intervalo libre de enfermedad hasta la aparición de M1 factores asociados a mayor supervivencia después de dicha resección.

En una serie de 85 casos la M1 hepática fue única en 32 pacientes (38%) y mayor de tres en 26 (31%). La resección hepática fue R1 en un 18% de casos y R2 en un 17%, con un 33% (28 pacientes) de recidivas aisladas a nivel de hígado, 12 de las cuales fueron tratadas con hepatectomía repetida. La supervivencia global mediana fue de 32 meses (libre de enfermedad 20 meses) y a cinco años del 37% (libre de enfermedad 21%). Las variables asociadas con una peor supervivencia fueron ausencia de respuesta a quimioterapia previa a cirugía ($p = 0,008$), una resección R2 ($p = 0,0001$), y ausencia de hepatectomía de repetición en caso de recaída sólo a nivel de hígado ($p = 0,01$) (30).

De la misma manera que para el carcinoma colorrectal o tumores neuroendocrinos, la ablación por radiofrecuencia de M1 hepáticas por carcinoma de mama es un procedimiento seguro y puede utilizarse para controlar depósitos hepáticos en pacientes con enfermedad estable y sin localizaciones extrahepáticas (31).

En contraste con las muy bien definidas indicaciones de cirugía hepática para tumores colorrectales e incluso neuroendocrinos, la opción quirúrgica en caso de M1 hepáticas por carcinomas de origen no colorrectal se basa en criterios institucionales basados en estudios retrospectivos con limitado número de casos. Un dato común para todos ellos es, en potencia, el excelente papel de las resecciones R0 basadas en una cuidadosa selección de pacientes que excluya en primer lugar la presencia de M1 extrahepáticas. En caso de M1 sincrónicas con el tumor primario se logra una resección potencialmente curativa en un 26% de casos, mientras que en caso de M1 metacrónicas este porcentaje sube al 86% (32). Por lo que hace referencia al número (única vs múltiples), localización (uno vs. varios lóbulos hepáticos), y tamaño de las M1, no se hallan diferencias significativas. La resección R0 puede llegar a obtener un porcentaje de supervivencias a cinco años de hasta un 40%, con una supervivencia mediana de hasta 47 meses (32).

En dos series retrospectivas, publicadas en los años 1997 (33) y 2007 (34) y basadas en grupos de 96 y 82 pacientes con M1 hepáticas por carcinomas no colorrectales y no neuroendocrinos (NCRNE), se observaron tras resecciones R0 supervivencias globales a cinco años idénticas del 37%, con una mediana de 32 (33) y 44 (34) meses, respectivamente. En la primera de ellas, el grupo de enfermos incluía fundamentalmente tumores primarios genitourinarios ($n = 34$) y de partes blandas ($n = 32$), y en la segunda carcinoma de mama ($n = 20$), de partes blandas ($n = 19$) con 12 casos de sarcoma del estroma gastrointestinal (GIST), y genitourinario ($n = 18$, con 11 ovarios), seguidos por melanoma ($n = 11$, dos oculares) y otros ($n = 14$, con tres de corteza suprarrenal). En la primera serie, del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (33), se hallan como factores significativamente pronósticos de mejor supervivencia en el análisis multivariable el tipo de tumor primario (genitourinario > partes blandas > gastrointestinal no colorrectal), un intervalo libre de enfermedad inferior a 36 meses y, por supuesto, una resección hepática R0. En la más reciente de la Universidad de Duke (34), la supervivencia libre de enfermedad a cinco años es del 16%, con 15 enfermos vivos a los cinco años de seguimiento.

CORRESPONDENCIA:

M. Doménech
Servicio de Oncología
Hospital de Sant Joan de Déu
Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Manresa, Barcelona
e-mail: mdomenech@althaia.cat

BIBLIOGRAFÍA

1. Rougier P, Milan C, Lazorthes F, et al. Prospective study of prognostic factors in patients with unresected hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 1995; 82 (10): 1397-400.
2. Palmer M, Petrelli NJ, Herrera L. No treatment option for liver metastases from colorectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 1989; 32 (8): 698-701.
3. Peters S, Voelter V, Zografos L, et al. Intra-arterial hepatic Fomestine for the treatment of liver metastases from uveal melanoma: Experience in 101 patients. *Ann Oncol* 2006; 17 (4): 578-83.
4. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 239 (6): 818-25.
5. Petrowsky H, Gonen M, Jarnagin W, et al. Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer. A Bi-institutional analysis. *Ann Surg* 2002; 235 (6): 863-71.
6. Chun YS and Vauthey JN. Extending the frontiers of resectability in advanced colorectal cancer. *EJSO* 2007; 33: S52-S58.
7. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *The Oncologist* 2008; 13 (1): 51-64.
8. Andres A, Majno PE, Morel P, et al. Improved long-term outcome of surgery for advanced colorectal liver metastases: Reasons and implications for management on the basis of a severity score. *Ann Surg Oncol* 2008; 15 (1): 134-43.
9. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007; 25 (29): 4575-80.
10. Poston GJ, Adam R, Alberts S, et al. OncoSurge: A strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (28): 7125-34.
11. Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P, et al. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *EJC* 2007; 43: 2037-45.
12. Mentha G, Majno P, Terraz S, et al. Treatment strategies for the management of advanced colorectal liver metastases detected synchronously with the primary tumor. *EJSO* 2007; 33: S76-S83.
13. Allen PJ, Kemeny N, Jarnagin W, et al. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2003; 7 (1): 109-15.
14. Parks R, Gonen M, Kemeny N, et al. Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of hepatic colorectal metastases: Analysis of data from two continents. *J Am Coll Surg* 2007; 204 (5): 753-61.
15. Nelson R, Freels S. Hepatic artery adjuvant chemotherapy for patients having resection or ablation of colorectal cancer metastatic to the liver. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 18 (4): CD003770.
16. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: Correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005; 16: 1311-9.
17. Reddy SK, Morse MA, Hurwitz HI, et al. Addition of Bevacizumab to Irinotecal- and Oxaliplatin-based preoperative chemotherapy regimens does not increase morbidity after resection of colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg* 2008; 206 (1): 96-106.
18. Ruers TJM, Joosten JJ, Wiering B, et al. Comparison between local ablative therapy and chemotherapy for non-resectable colorectal liver metastases: A prospective study. *Ann Surg Oncol* 2007; 14 (3): 1161-9.
19. Berber E and Siperstein AE. Perioperative outcome after laparoscopic radiofrequency ablation of liver tumors: An analysis of 521 cases. *Surg Endosc* 2007; 21: 613-8.
20. Sarmiento JM, Que FG. Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12 (1): 231-42.
21. Bernheim AM, Connolly HM, Rubin J, et al. Role of hepatic resection for patients with carcinoid heart disease. *Mayo Clin Proc* 2008; 83 (2): 143-50.
22. Musunuru S, Chen H, Rajpal S, et al. Metastatic neuroendocrine hepatic tumors. Resection improves survival. *Arch Surg* 2006; 141 (10): 1000-4.
23. Osborne DA, Zervos EE, Strosberg J, et al. Improved outcome with cytoreduction versus embolization for symptomatic hepatic metastases of carcinoid and neuroendocrine tumors. *Ann Surg Oncol* 2006; 13 (4): 572-81.
24. Marín C, Robles R, Fernández JA, et al. Role of liver transplantation in the management of unresectable neuroendocrine liver metastases. *Transplantation Proceedings* 2007; 39: 2302-3.
25. Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC, et al. Neuroendocrine hepatic metastases. Does aggressive management improve survival? *Ann Surg* 2005; 241 (5): 776-85.
26. Ho AS, Picus J, Darcy MD, et al. Long-term outcome after chemoembolization and embolization of hepatic metastatic lesions from neuroendocrine tumors. *Am J Roentgenol* 2007; 188 (5): 1201-7.
27. Gupta S, Yao JC, Ahrar K, et al. Hepatic artery embolization and chemoembolization for treatment of patients with metastatic carcinoid tumors: The M.D. Anderson experience. *Cancer J* 2003; 9 (4): 261-7.
28. Pentheroudakis G, Fountzilias G, Bafaloukos D, et al. Metastatic breast cancer with liver metastases: A registry analysis of clinicopathologic, management and outcome characteristics of 500 women. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 97 (3): 237-44.
29. Maksan SM, Lehnert T, Bastert G and Herfarth C. Curative liver resection for metastatic breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26 (3): 209-12.
30. Adam R, Aloia T, Krissat J, et al. Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer? *Ann Surg* 2006; 244 (6): 897-907.
31. Sofocleous CT, Nascimento RG, Gonen M, et al. Radiofrequency ablation in the management of liver metastases from breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189 (4): 883-9.
32. Yedibela S, Gohl J, Graz V, et al. Changes in indication and results after resection of hepatic metastases from noncolorectal primary tumors: A single-institutional review. *Ann Surg Oncol* 2005; 12 (10): 778-85.
33. Harrison LE, Brennan MF, Newman E, et al. Hepatic resection for noncolorectal, nonneuroendocrine metastases: A fifteen-year experience with ninety-six patients. *Surgery* 1997; 121 (6): 625-32.
34. Reddy SK, Barbas AS, Marroquin CE, et al. Resection of noncolorectal nonneuroendocrine liver metastases: A comparative analysis. *J Am Coll Surg* 2007; 204 (3): 372-82.

Cirugía de las metástasis hepáticas de origen colorrectal

J. FIGUERAS, H. D. GONZÁLEZ

Servicio de Cirugía. Unidad de Cirugía Hepato-bilio-pancreática. Hospital de Girona Dr. Josep Trueta. Girona

RESUMEN

Las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal en la actualidad son tratadas por equipos multidisciplinares usando estrategias que combinan el uso de quimioterapia, cirugía y técnicas ablativas. Muchos pacientes clásicamente considerados irresecables pueden ser rescatados por la quimioterapia neoadyuvante seguida de resección hepática con resultados en todo similares a los obtenidos en las resecciones iniciales. Aun cuando muchos de estos pacientes presentarán recidivas, las resecciones repetidas son posibles en aquellos casos en los que la recidiva se halla confinada al hígado. Varios factores que hasta recientemente eran considerados contraindicaciones, hoy en día son reconocidos sólo como factores de pronóstico adverso pero ya no como contraindicaciones para la cirugía oncológica. El proceso de evaluación actual para seleccionar pacientes para la cirugía oncológica hepática ha dejado de focalizarse en lo que se va a extirpar, para centrarse en lo que va a quedar de hígado. El objetivo más importante es lograr una resección completa (R0) dentro de los límites de seguridad en términos de cantidad y calidad del futuro tejido hepático remanente. Un número cada vez mayor de pacientes con metástasis hepáticas sincrónicas es tratado mediante cirugía simultánea del tumor primario y de las metástasis hepáticas. La enfermedad metastásica multicéntrica y bilobar puede ser abordada en procedimientos secuenciales que combinan quimioterapia neoadyuvante, resecciones hepáticas limitadas en un lóbulo, embolización y/o ligadura de la vena porta contralateral, y una resección hepática mayor en un segundo tiempo. La enfermedad metastásica extrahepática ha dejado de ser considerada una contraindicación con la sola condición de que sea posible lograr una resección completa. El tratamiento quirúrgico secuencial inverso (primero las metástasis hepáticas) y en un segundo tiempo el tumor primario es otra estrategia de reciente aparición. Los pacientes ancianos también pueden beneficiarse del tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas siempre y cuando se realice una cuidadosa selección de los mismos.

PALABRAS CLAVE: Cirugía hepática. Metástasis. Cáncer colorrectal. Quimioterapia. Hepatectomía. Neoplasias hepáticas (cirugía). Neoplasias hepáticas (secundarias). Metástasis neoplásicas. Tasa de supervivencia. Enfermedades hepáticas (cirugía).

ABSTRACT

Liver metastases of colorectal cancer are currently treated by multidisciplinary teams using strategies that combine chemotherapy, surgery and ablative techniques. Many patients classically considered non-resectable now can be rescued by neoadjuvant chemotherapy followed by liver resection with similar results to those obtained in initial resections. While many of those patients will recur, repeat resection is a feasible and safe approach if the recurrence is confined to the liver. Several factors that until recently were considered contraindications, now are recognized only as adverse prognostic factors but no longer contraindications criteria for surgery. The current evaluation process to select patients for surgery is no longer focused on what is to be removed but rather on what will remain. The single most important objective is to achieve a complete (R0) resection within the limits of safety in terms of quantity and quality of the remaining liver. An increasing number of patients with synchronous liver metastases are treated by simultaneous resection of the primary and the liver metastatic tumours. Multilobar disease can also be approached by staged procedures that combine neoadjuvant chemotherapy, limited resections in one lobe, embolization or ligation of the contralateral portal vein and a major resection in a second procedure. Extrahepatic disease is no longer a contraindication for surgery provided that an R0 resection can be achieved. A reverse surgical staged approach (liver metastases first, primary second) is another recently appeared strategy. Provided a careful selection is made, elderly patients can also benefit from surgical treatment of liver metastases.

KEY WORDS: Liver surgery. Metastases. Colorectal cancer. Chemotherapy. Hepatectomy. Liver neoplasms (surgery). Liver neoplasms (secondary). Neoplasm metastasis. Survival rate. Liver diseases (surgery).

INTRODUCCIÓN

En años recientes, los avances en las técnicas quirúrgicas y la moderna quimioterapia han introducido cambios revolucionarios en el enfoque multidisciplinario del tratamiento de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal (MH) (1). Los resultados son altamente esperanzadores y los oncólogos y cirujanos tienen la posibilidad de personalizar el tratamiento de acuerdo a las características de cada paciente. Qué tratamiento para qué paciente ya no es más un interrogante para el futuro sino la práctica cotidiana en el tratamiento de las metástasis hepáticas.

¿EN QUÉ PACIENTE CON METÁSTASIS HEPÁTICAS SE HALLARÍA INDICADO EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO?

Hasta hace poco, la evaluación del hígado se focalizaba en la localización y el número de lesiones, y el intervalo libre de enfermedad. Las contraindicaciones clásicas para la resección incluían: enfermedad bilobar, más de 4 lesiones, tumores grandes (más de 5 ó 10 cm), y presencia de afectación extrahepática (2-5). En la práctica actual, a la vez que se reconoce el impacto pronóstico de esos factores, ninguno de ellos es considerado contraindicación absoluta para la cirugía. Hoy en día, la evaluación del candidato a cirugía debe apuntar a determinar si una resección completa y segura puede ser llevada a cabo (6). La resección completa (R0) es definida como la eliminación completa de todas las lesiones metastásicas con márgenes libres de resección. Si la función hepática es normal, y el futuro hígado remanente es de al menos 25-30%, la resección puede ser llevada a cabo con seguridad. La Conferencia de Consenso de San Francisco (6) representó un importante cambio en el foco de evaluación previo a la resección hepática. La resecabilidad, en lugar de hallarse definida por lo que se va a resecar, viene determinada por lo que va a permanecer. Esto ha dado como resultado que un número cada vez mayor de pacientes sean candidatos a la cirugía.

¿CUÁLES SON LOS FACTORES QUE AFECTAN NEGATIVAMENTE EL PRONÓSTICO?

El pronóstico es afectado negativamente por la presentación sincrónica, niveles de CEA mayores de 200 ng/ml, tumor primario con positividad de los ganglios linfáticos y/o invasión de la serosa, intervalos cortos en la aparición de metástasis metacrónicas, número de lesiones objetivadas en el TC preoperatorio, márgenes de resección de menos de 1 cm, metástasis mayores de 5 cm, afectación bilobar. Estos son factores de pronóstico adverso, no contraindicaciones para la cirugía (7).

¿CUÁNDO LA CARGA TUMORAL ES DEMASIADA PARA LA CIRUGÍA?

Sólo cuando una resección R0 no es esperable. En una reciente publicación de una serie numerosa, pros-

pectiva, realizada en una sola institución, Figueras y cols., (7) sugieren que la resección hepática combinada con quimioterapia pre- y postoperatoria es capaz de ofrecer la posibilidad de supervivencia a largo plazo a pacientes con metástasis hepáticas múltiples, bilaterales, de gran tamaño, inclusive con enfermedad extrahepática siempre y cuando la misma sea resecable. La cirugía debe ser ofrecida a pacientes con indicaciones expandidas porque la resección hepática puede prolongar la vida y mejorar la calidad de vida en pacientes seleccionados con MH.

¿CUÁL ES EL IMPACTO ACTUAL DE LA CIRUGÍA DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS?

La resección quirúrgica es el único tratamiento que ofrece la posibilidad de curación a los pacientes con metástasis hepáticas. La resección de las metástasis es segura y efectiva; debería ser considerada el tratamiento de elección para esta enfermedad y propuesta inclusive en casos de enfermedad avanzada. La tasa de supervivencia de los pacientes sometidos a una resección completa es alrededor de 40% a los 5 años. La mortalidad operatoria dentro de los dos meses debe ser inferior al 5%, y la morbilidad postoperatoria fue del 28% en la experiencia de Figueras y cols. (7).

¿QUÉ HACER CON LOS PACIENTES CON METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL CUANDO SE PRESENTAN CON ENFERMEDAD IRRESECABLE AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO?

La mayoría de pacientes con MH se presentan con enfermedad irreseccable al momento del diagnóstico. La definición actual de "irreseccable" incluye: afectación de más del 70% del hígado o de más de seis segmentos de ambas ramas de la vena Porta o de las tres venas hepáticas. Aquellos pacientes que se presentan con enfermedad irreseccable pueden ser rescatados con quimioterapia neoadyuvante después de una respuesta. El pronóstico de las MH irreseccables puede ser mejorado si la cirugía de resección radical (cirugía de rescate) puede ser llevada a cabo siguiendo a la respuesta a la quimioterapia (8,9).

¿CUÁL ES EL PAPEL ACTUAL DE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE?

La enfermedad irreseccable es la forma más frecuente de presentación en pacientes con metástasis hepáticas. Bismuth y cols., (8) en 1990 publicaron un grupo de pacientes que habían tenido una importante reducción de la carga tumoral hepática con quimioterapia neoadyuvante. Aquellos pacientes fueron luego sometidos a cirugía exéretica intentado obtener una resección completa, obteniendo una tasa de supervivencia a 5 años de 28%. La mortalidad y morbilidad fueron similares a aquellos operados de novo. Estos resultados representaron una revolución en la cirugía hepática (10).

¿CÓMO COMBINAR LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE Y EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO?

Aquellos pacientes inicialmente clasificados como irresecables deben ser reevaluados para resecabilidad después de la quimioterapia neoadyuvante (11-21). Una estrategia consiste en utilizar 4-6 ciclos de una de las nuevas combinaciones de quimioterapia tales como FOLFOX o FOLFIRI + bevacizumab o cetuximab y reevaluación de la resecabilidad. No se deben utilizar un número excesivo de ciclos de quimioterapia debido al riesgo de que se desarrolle una importante esteatohepatitis (22,23). Una publicación reciente sugiere que la presencia de cambios histológicos vasculares manifestados como obstrucción sinusoidal es una secuela frecuente de la toxicidad inducida por quimioterapia (24,25). La combinación de esteatosis y obstrucción sinusoidal aumenta en gran medida el riesgo de sangrado intraoperatorio importante. Otra noción importante es que la respuesta radiológica completa no debe ser un objetivo porque produce una gran dificultad al momento del mapeo para planificar la resección quirúrgica. La respuesta radiológica completa a la quimioterapia ha sido referida en la literatura como “el sueño dorado de los oncólogos y la pesadilla de los cirujanos”. Además, la respuesta radiológica completa casi siempre se asocia con recidiva (26). En el momento de planear la resección quirúrgica, la imagen del TC que debe ser tenida en cuenta es la previa, o basal y no la posterior a la respuesta quimioterapia. La cirugía hepática debe ser llevada a cabo tan pronto como la enfermedad se vuelva resecable. El paciente debe ser operado durante la ventana terapéutica que es producto de la respuesta a la quimioterapia. De otra manera operaríamos a un paciente durante la progresión del tumor y los resultados no serían buenos (27). El procedimiento quirúrgico debería ser programado para ser llevado a cabo 6-8 semanas después de discontinuar el bevacizumab. Este periodo de 6-8 semanas es muy importante para evitar las complicaciones vinculadas al efecto antiangiogénico de bevacizumab (28), aunque otros reportes no hallaron ningún incremento en la morbilidad siguiendo a la hepatectomía tras el uso perioperatorio de bevacizumab (29). En forma alternativa, uno o dos ciclos de FOLFOX o FOLFIRI sin bevacizumab pueden ser administrados durante este período previo a la cirugía. La moderna quimioterapia permite que entre 17-50% de los pacientes con MH irresecables puedan ser rescatados para la cirugía hepática (9). A pesar de una alta tasa de recurrencia, la tasa total de supervivencia a 5 años es de 33%, con una amplia utilización de hepatectomías repetidas y resecciones extrahepáticas.

¿SE HALLA INDICADA LA CIRUGÍA DE LAS METÁSTASIS EN PACIENTES QUE PRESENTAN PROGRESIÓN TUMORAL DURANTE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE?

En este escenario clínico la cirugía no debería realizarse. La resección hepática puede ofrecer sobrevida a largo plazo a pacientes con múltiples metástasis hepáticas siempre y cuando la enfermedad metastásica pueda

ser controlada con quimioterapia previa a la cirugía. La progresión del tumor tras la quimioterapia se asocia con malos resultados, inclusive después de hepatectomías potencialmente curativas. El control del tumor precediendo a la cirugía es crucial para ofrecer la posibilidad de una remisión prolongada en pacientes con múltiples metástasis (27).

¿QUÉ PORCENTAJE DE PACIENTES QUE HAN SIDO SOMETIDOS A OPERACIONES “CURATIVAS” DE METÁSTASIS HEPÁTICAS EXPERIMENTARÁN RECIDIVAS?

Al menos 60-80% de los pacientes que fueron tratados mediante resección hepática por MH desarrollarán recidiva local, regional o a distancia. Estas recidivas deben ser esperadas dentro de los 30 meses que siguen a la resección, con un 85% de las recidivas ocurriendo en dicho periodo. En el 30% de los pacientes que recurren, la recidiva se halla limitada al hígado. En estos pacientes se debe considerar una nueva resección o un procedimiento ablativo (30).

¿CONSTITUYEN LAS RESECCIONES REPETIDAS UNA ESTRATEGIA SEGURA?

Esta estrategia es posible gracias a la capacidad regenerativa del hígado (31-33). Al hígado le lleva entre 3-6 semanas regenerarse hasta su volumen prequirúrgico. La mortalidad, morbilidad y sobrevida son similares a aquellos siguiendo a la resección inicial. Se puede requerir cirugía extrahepática combinada para lograr la erradicación total del tumor. Las hepatectomías repetidas merecen la pena cuando son potencialmente curativas (34-37). La definición de “potencialmente curativa” incluye: márgenes de resección libres de enfermedad y resección completa de la enfermedad extrahepática. En las resecciones repetidas también se aplica la regla general de que no importa cuántas lesiones tiene el paciente siempre y cuando se pueda lograr una resección R0 dentro de los límites de seguridad en términos de volumen y función del futuro remanente hepático. Basados en estas premisas, la nueva tendencia en la evaluación quirúrgica actualmente, es tratar de determinar si se puede lograr una resección completa en forma segura. Los factores de riesgo asociados con un pobre pronóstico en las segundas y terceras resecciones son los mismos que para las resecciones iniciales: número de tumores a extirpar, diámetro de la lesión de mayor tamaño, compromiso bilateral, y la presencia de márgenes positivos. El factor ominoso más importante es la presencia de márgenes positivos después de la hepatectomía.

¿SE PUEDEN COMBINAR RESECCIONES QUIRÚRGICAS CON TÉCNICAS ABLATIVAS?

Al presente, la ablación por radiofrecuencia (RF) es la técnica más ampliamente utilizada de ablación hepática (38-46). Publicaciones recientes demuestran que es

especialmente útil para tratar lesiones menores de 3 cm y localizadas a cierta distancia de los vasos importantes (47,48). Esta es una limitación seria de la RF: la disipación del calor producida por el flujo sanguíneo en un vaso adyacente disminuye de un modo importante su eficacia. La utilización intraoperatoria de la RF es un instrumento importante para lograr resecciones R0 en casos que de otra manera serían considerados irresecables (49,50). En este sentido, la RF incrementa el número de pacientes que pueden ser tratados quirúrgicamente. En casos de recidiva, algunos autores prefieren la RF en lugar de repetir la hepatectomía en aquellos casos en que es posible y seguro, debido a que es menos invasivo, dejando la hepatectomía repetida sólo para aquellos casos en que la RF se halla contraindicada o falla (51). La RF es segura y tan efectiva como la resección quirúrgica para prolongar la sobrevida en pacientes con lesiones menores de 3 cm. Para lesiones mayores de 3 cm, la cirugía debe ser preferible siempre que sea posible.

HEPATECTOMÍA EN DOS TIEMPOS. ¿CÓMO PUEDE SER INTEGRADA DENTRO DE UNA ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO MULTIMODAL?

En casos de metástasis hepáticas múltiples, bilaterales, no resecables, la estrategia debería ser multimodal comenzando por quimioterapia neoadyuvante. En pacientes con un hígado normal, la embolización de la vena porta (EVP) se halla indicada cuando el futuro remanente hepático se prevé que será menor del 30% (52-66). La EVP también puede ser útil en pacientes que tienen evidencia de lesión hepática relacionada con la quimioterapia. Si hay una respuesta positiva a la quimioterapia, entonces la cirugía puede ser indicada (27). En un primer tiempo, se realiza una resección limitada de las metástasis en un lóbulo combinado con RF de otras lesiones y EVP contralateral. Alternativamente, se puede realizar ligadura y alcoholización intraoperatoria de la vena porta. La EVP, lo mismo que su ligadura o alcoholización produce, por una parte, una importante atrofia del lóbulo implicado, y por otra, una significativa hipertrofia del lóbulo contralateral. Esta es una estrategia para aumentar el volumen del futuro remanente hepático. Los estudios han mostrado un incremento de aproximadamente 10-25% en el tamaño del remanente hepático después de la EVP (52-66). Esta hipertrofia ya es completa para la tercera semana. En un segundo tiempo, se puede realizar una resección mayor del hígado contralateral en condiciones de seguridad (67-69). Usualmente estos pacientes luego recibirán quimioterapia postoperatoria. Con esta estrategia, actualmente no hay límites para la resección aparte de aquellos impuestos por el volumen y función del remanente hepático.

¿CIRUGÍA SIMULTÁNEA O SECUENCIAL PARA EL TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS SINCRÓNICAS?

El momento óptimo para el tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas sincrónicas es motivo de

controversia (70-86). Los estudios que han comparado los procedimientos secuenciales versus simultáneos han demostrado que la sobrevida global es similar, pero que la tasa de complicaciones para el procedimiento simultáneo fue significativamente menor que para la cirugía secuencial (70-71). Sin embargo, los procedimientos simultáneos tienden a incluir un mayor número de hemicolectomías derechas y de resecciones hepáticas limitadas. Los procedimientos secuenciales, en cambio, tienden a incluir un mayor número de resecciones anteriores bajas, resecciones abdomino-perineales, o hepatectomías mayores. En centros altamente especializados existe una tendencia hacia la realización de procedimientos simultáneos siempre que sea posible, debido a que la cirugía simultánea es segura, evita dos operaciones, evita la posible hepatotoxicidad de la quimioterapia neoadyuvante y permite la resección de metástasis que podrían diseminar la enfermedad (71). En nuestra experiencia, con 61 pacientes sometidos a cirugía simultánea del tumor primario y de las metástasis hepáticas, esta estrategia fue segura y con resultados a corto y largo plazo similares a los obtenidos con la cirugía secuencial en este grupo de pacientes cuidadosamente seleccionados (87). El factor más importante a la hora de seleccionar pacientes para la cirugía simultánea en nuestra serie fue la extensión de la resección hepática necesaria. Es nuestra política evitar la cirugía simultánea en aquellos pacientes que requieren una resección hepática mayor.

CIRUGÍA SECUENCIAL: ¿QUÉ PROCEDIMIENTO PRIMERO? LA ESTRATEGIA INVERSA

La estrategia quirúrgica clásica consiste en resección del primario seguido, unos meses después, de resección de las metástasis. Sin embargo, en muchos pacientes con metástasis hepáticas sincrónicas avanzadas, las mismas progresan durante el tiempo que sigue a la resección del primario y se tornan irresecables haciendo imposible el tratamiento curativo. Basados en estas observaciones, Mentha y cols., (88), diseñaron una estrategia de tratamiento que incluye inicialmente la utilización de quimioterapia de alto impacto, seguido de resección de las metástasis hepáticas, y finalmente, en una segunda cirugía, resección del tumor primario en aquellos pacientes con factores pronósticos adversos. En la experiencia de estos autores, esta "estrategia inversa" produce tasas de resecabilidad y sobrevida mejores que aquellas esperadas, de acuerdo con los resultados publicados en la literatura, para aquellos pacientes con enfermedad de severidad similar tratados según la estrategia convencional. El candidato obvio para esta nueva estrategia sería un paciente con un tumor de colon primario no obstructivo y metástasis hepáticas resecables pero con factores pronósticos adversos. El fundamento de esta estrategia inversa consiste en el concepto de que las lesiones que matan al paciente son las metástasis.

¿CUÁL ES EL PAPEL DE LA HEPATECTOMÍA TRANSMETÁSTASIS?

En el marco de MH múltiples, bilaterales, no reseca- bles, en ocasiones se da la situación en la que el único plano posible de una futura hepatectomía pasa a través de una metástasis. Elias y cols. (89,90) han propuesto una nueva técnica con propósitos curativos para estos pacientes. En primer lugar, la metástasis que se halla situada en el único plano posible de hepatectomía es destruida mediante RF, para luego se realiza la hepatectomía a través de esta metástasis ablacionada. De acuerdo con estos autores, esta es una técnica útil y segura.

¿CUÁL ES EL PAPEL DE LA RESECCIÓN R0 EN RELACIÓN CON EL PRONÓSTICO?

Muchos de los factores que afectan el pronóstico global lo hacen dificultando la obtención de una resección R0 (91-94). Pero si una resección R0 puede ser lograda, entonces esos factores dejan de tener impacto negativo sobre la supervivencia. Existen estudios que muestran una significativa tasa de supervivencia a 5 años en pacientes con más de 4 lesiones si se ha logrado una adecuada resección quirúrgica R0 (91). Si las metástasis pueden ser extirpadas completamente dejando suficiente hígado remanente, no importa cuántas lesiones tiene el paciente. Consideraciones similares pueden ser hechas en relación con el tamaño de las metástasis, la aparición sincrónica, el intervalo libre de enfermedad menor de un año en la aparición de las metástasis metacrónicas y la afectación bilobar (7). En resumen, en la actualidad, el más importante factor pronóstico es una resección R0.

MÁRGENES LIBRES. ¿MANTIENE SU VALIDEZ LA REGLA DE 1 CM?

El factor aislado más importante que puede afectar negativamente el pronóstico después de la resección es la afectación por el tumor de los márgenes de resección (91-94). Clásicamente se ha considerado necesario un margen de 1 cm para evitar la recidiva hepática. La importancia de este factor está aumentada por tratarse del único que puede ser influenciado directamente por el cirujano. El significado del margen libre de 1 cm ha sido motivo de controversia durante muchos años. En una numerosa serie recientemente reportada por Figueras y cols. (95), la presencia de márgenes de resección negativos subcentimétricos no ha tenido ninguna influencia como factor independiente sobre la recidiva hepática. En la actualidad, la mayoría de los autores coinciden en que un margen de resección esperado menor de 1 cm no excluye la indicación de cirugía (96-98).

¿CONSTITUYE LA PRESENCIA DE ENFERMEDAD EXTRA-HEPÁTICA UNA CONTRAINDICACIÓN ABSOLUTA PARA LA RESECCIÓN HEPÁTICA?

Durante muchos años la enfermedad extrahepática ha sido aceptada como una contraindicación para la resección

hepática. Recientemente se ha reportado (99) una tasa de supervivencia a 5 años de 12-37% siguiendo a la resección hepática en pacientes seleccionados con enfermedad extrahepática (99). Este beneficio fue independiente de la localización de la enfermedad (pulmón, recidiva del primario colorrectal, ganglios linfáticos del pedículo hepático, retroperitoneales, carcinomatosis peritoneal, misceláneos). Actualmente, la presencia de enfermedad extrahepática ha dejado de ser considerada una contraindicación absoluta para la resección hepática. Se debe realizar una selección cuidadosa de los pacientes. Los requerimientos mínimos son: enfermedad que responda a la quimioterapia y la posibilidad de lograr una resección R0.

RESECCIÓN DE RECIDIVA PULMONAR AISLADA SIGUIENDO A LA RESECCIÓN DE METÁSTASIS HEPÁTICAS. ¿ES UNA OPERACIÓN QUE MEREZCA LA PENA?

Se puede lograr una supervivencia prolongada mediante la resección de las recidivas pulmonares aisladas que aparecen después de la resección hepática de las metástasis colorrectales (100-102). Los estudios dirigidos a identificar el subgrupo de pacientes que más se benefician de la metastasectomía hepática y pulmonar han identificado la detección secuencial de las metástasis hepáticas y pulmonares como el más importante factor de pronóstico favorable. Los pacientes con metástasis hepáticas y pulmonares detectadas en forma secuencial son buenos candidatos para realizar una metastasectomía agresiva. Aquellos pacientes en los que se detecta en forma simultánea metástasis hepáticas y pulmonares tienen peor pronóstico (103).

¿PUEDEN LOS PACIENTES ANCIANOS BENEFICIARSE DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS?

Los pacientes ancianos se benefician de la cirugía de las metástasis. En nuestra experiencia, los ancianos tienen una tasa de mortalidad mayor siguiendo al tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas cuando se los compara con el grupo de menor edad (104). En años recientes, sin embargo, esta diferencia se ha reducido marcadamente debido probablemente a mejoras en los cuidados perioperatorios. La realización de resecciones hepáticas mayores aumenta la mortalidad en ancianos. Si se excluye la mortalidad postoperatoria, los resultados en términos de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad son similares entre ambos grupos (104-117). Por lo tanto, los criterios para indicar la cirugía de las metástasis en los ancianos deberían ser los mismos que para indicarla en el resto de la población (105).

NUEVAS PERSPECTIVAS EN RELACIÓN A LOS FACTORES PRONÓSTICOS CUANDO LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS SON SOMETIDAS A TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Las limitaciones de los criterios clínicos estándares para la selección de candidatos a la cirugía de resección

hepática impone la necesidad de buscar nuevos marcadores pronósticos. Debido al importante papel de las alteraciones del gen TP53 durante la carcinogénesis colorrectal, la detección de mutaciones o de la expresión de proteínas ha sido propuesta como un potencial factor pronóstico. En el cáncer colorrectal primario, el papel del TP53 como factor pronóstico ha sido motivo de controversia. Estudios recientes analizando un gran número de pacientes han mostrado que más que la simple presencia o ausencia de las mutaciones en el TP53, ciertas clases específicas de mutaciones, la localización dentro del tumor, y el estadio tumoral son factores importantes en la determinación de su significado pronóstico. En un estudio reciente, Molleví y cols. (118), analizando la serie más extensa de metástasis hepáticas publicada hasta el presente, demostraron que la presencia de mutaciones en el gen TP53 se asociaba con la agresividad del tumor y es un factor pronóstico independiente, especialmente en aquellos casos de pacientes que han recibido tratamiento quimioterápico basado en 5-FU y en aquellos con ≥ 3 metástasis. La extensión del análisis de las mutaciones del TP53 incluyendo los axones 9 y 10 es crucial para obtener información clínicamente relevante. Sus resultados sugieren que la combinación de evaluación clínico-patológica y molecular puede ser de utilidad para identificar aquellos pacientes que

muy probablemente no se beneficiarán de una resección potencialmente curativa. Estos resultados deben ser validados en series prospectivas en las cuales la quimioterapia neoadyuvante con 5-FU sea complementada con oxaliplatino o irinotecán.

CONCLUSIONES

El tratamiento de las MH del cáncer colorrectal es un campo dinámico y en continua evolución. En la actualidad, la estrategia de tratamiento multimodal nos permite individualizar el tratamiento de acuerdo a las características de cada paciente.

CORRESPONDENCIA:

Joan Figueras
Unidad de Cirugía Hepato-bilio-pancreática
Hospital de Girona Dr. Josep Trueta
Crta. de França, s/n
17007 Girona
e-mail: cgd.jfigueras@htrueta.scs.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Cavallari A, Vivarelli M, Bellusci R, et al. Liver metastases from colorectal cancer: Present surgical approach. *Hepato-gastroenterology* 2003; 50: 2067-71.
2. Adson M. Resection of liver metastases- when is it worthwhile? *World J Surg* 1987; 11: 511-20.
3. Gayowski T, Iwatsuki S, Madariaga J, et al. Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery* 1994; 116: 703-11.
4. Nordlinger B, Quilichini M, Parc R, et al. Hepatic resection for colorectal liver metastases. Influence on survival of preoperative factors and surgery for recurrences in 80 patients. *Ann Surg* 1987; 205: 256-63.
5. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, et al. Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. *Surgery* 1991; 110: 13-29.
6. Jean-Nicolas Vauthey. Improving resectability in patients with hepatic colorectal metastases. Program of the AHPBA 2006 Consensus Conference; January 25, 2006; San Francisco, California.
7. Figueras J, Torras J, Valls C, et al. Surgical resection of colorectal liver metastases in patients with expanded indications: A single-center experience with 501 patients. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1-11.
8. Bismuth E, Adam R, Levi F, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996; 224: 509-20.
9. Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: A model to predict long term survival. *Ann Surg* 2004; 240 (4): 644-657; discussion 657-58.
10. Bismuth H, Sherlock D. Revolution in liver surgery. *J Gastroenterol Hepatol* 1990; 5 (Supl. 1): 95-109.
11. Masi G, Cupini S, Marcucci L, et al. Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2006; 13 (1): 58-65.
12. Frena A, Martin F, La Guardia G, et al. Liver resection after downstaging with neoadjuvant chemotherapy for "unresectable" colorectal metastases. *Chir Ital* 2004; 56 (3): 351-7.
13. Zaniboni A, Torri V, Tinazzi A, et al. Neoadjuvant-based chemotherapy for liver metastases from colorectal cancer. An Italian survey. *Tumori* 2005; 91 (5): 383-7.
14. Alberts S, Horvath W, Sternfeld W, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: A North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol* 2005; 23 (36): 9243-9.
15. Adam R. Developing strategies for liver metastases from colorectal cancer. *Semin Oncol* 2007; 34 (2 Supl. 1): S7-S11.
16. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase II trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; 25 (13): 1670-6.
17. Welsh F, Tilney H, Tekkis P, et al. Safe liver resection following chemotherapy for colorectal metastases is a matter of timing. *Br J Cancer* 2007; 96 (7): 1037-42.
18. Hewes J, Dighe S, Morris R, et al. Preoperative chemotherapy and the outcome of liver resection for colorectal metastases. *World J Surg* 2007; 31 (2): 353-64.
19. Kornprat P, Jarnagin W, Gonen M, et al. Outcome after hepatectomy for multiple (four or more) colorectal metastases in the era of effective chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2007; 14 (3): 1151-60.
20. Yoo P, Lopez-Soler R, Longo W, et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the age of neoadjuvant chemotherapy with Bevacizumab. *Clin Colorectal cancer* 2006; 6 (3): 202-7.

21. Sperti E, Faggiolo R, Gerbino A, et al. Outcome of metastatic colorectal cancer: Analysis of a consecutive series of 229 patients. The impact of a multidisciplinary approach. *Dis Colon Rectum* 2006; 49 (10): 1596-601.
22. Vauthey J, Pawlik T, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2065-72.
23. Fernández F, Ritter J, Goodwin J, et al. Effect of steatohepatitis associated with Irinotecan or Oxaliplatin pre-treatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 2005; 200: 845-53.
24. Aloia T, Sebah M, Plasse M, et al. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal liver metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24 (31): 4983-90.
25. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretto P, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 460-6.
26. Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: Does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006; 24 (24): 3939-45.
27. Adam R, Pascal G, Castaing D, et al. Tumor progression while on chemotherapy: A contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2004; 240: 1052-61.
28. Scappaticci F, Fehrenbacher L, Cartwright T, et al. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with Bevacizumab. *J Surg Oncol* 2005; 91: 173-80.
29. D'Angelica M, Kornprat P, Gonen M, et al. Lack of evidence for increased operative morbidity after hepatectomy with perioperative use of Bevacizumab: A matched case-control study. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 759-65.
30. Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al. Repeat hepatectomies for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997; 225: 51-60.
31. Taub R. Liver regeneration: From myth to mechanism. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004; 5: 836-47.
32. Fausto N, Campbell J, Riehle K. Liver regeneration. *Hepatology* 2006; 43 (Supl. 1): S45-S53.
33. Nakamura T. Human liver regeneration after major hepatic resection: A study of normal liver and livers with chronic hepatitis and cirrhosis. *Ann Surg* 1987; 206: 30-9.
34. Chiappa A, Zbar AP, Biella F, et al. Survival after repeat hepatic resection for recurrent colorectal metastases. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1065-70.
35. Muratore A, Polastri R, Bouzari H, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases: A worthwhile operation? *J Surg Oncol* 2001; 76: 127-32.
36. Adam R, Pascal G, Azoulay D, et al. Liver resection for colorectal metastases: The third hepatectomy. *Ann Surg* 2003; 238: 871-83.
37. Fukunaga K, Takada Y, Otsuka M, et al. Resection of localized recurrences after hepatectomy of colorectal cancer metastases. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1894-7.
38. Pawlik T, Izzo F, Cohen D, et al. Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies: Results in 172 patients. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 1059-69.
39. Chen M, Wei Y, Yan K, et al. Treatment strategy to optimize radiofrequency ablation for liver malignancies. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17 (4): 671-83.
40. Livraghi T, Solbiati L, Meloni F, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of liver metastases in potential candidates for resection: The "test of time approach". *Cancer* 2003; 97 (12): 3027-35.
41. Jiang H, Liu X, Piao D, et al. Clinical short-term results of radiofrequency ablation in liver cancers. *World J Gastroenterol* 2002; 8 (4): 624-30.
42. Schindera S, Nelson R, DeLong M, et al. Intrahepatic tumor recurrence after partial hepatectomy: Value of percutaneous radiofrequency ablation. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17 (10): 1631-7.
43. Rossi S, Buscarini E, Garbagnati F, et al. Percutaneous treatment of small hepatic tumors by an expandable RF needle electrode. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170 (4): 1015-22.
44. Jiao L, Hansen P, Havlik R, et al. Clinical and short-term results of radiofrequency ablation in primary and secondary liver tumors. *Am J Surg* 1999; 177 (49): 303-6.
45. Risse O, Sengel C, Penillon S, et al. Radiofrequency ablation of malignant hepatic tumors. Preliminary experience apropos of 25 cases. *Ann Chir* 2001; 126 (2): 118-26.
46. Ritz J, Lehmann K, Reissfelder C, et al. Bipolar radiofrequency ablation of liver metastases during laparotomy. First clinical experiences with a new multipolar ablation concept. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21 (1): 25-32.
47. Machi J, Uchida S, Sumida K, et al. Ultrasound-guided radiofrequency thermal ablation of liver tumors: Percutaneous, laparoscopic, and open surgical approaches. *J Gastrointest Surg* 2001; 5 (5): 477-89.
48. De Baere T, Elias D, Dromain C, et al. Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175 (6): 1619-25.
49. Elias D, Goharin A, El Otmany A, et al. Usefulness of intraoperative radiofrequency thermoablation of liver tumours associated or not with hepatectomy. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26 (8): 763-9.
50. Tepel J, Hinz S, Klomp H, et al. Intraoperative radiofrequency ablation (RFA) for unresectable liver malignancies. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30 (5): 551-5.
51. Elias D, De Baere T, Smayra T, et al. Percutaneous radiofrequency thermoablation as an alternative to surgery for treatment of liver tumour recurrence after hepatectomy. *Br J Surg* 2002; 89 (6): 752-6.
52. Kawasaki S, Makuuchi M, Kakazu T, et al. Resection for multiple metastatic liver tumors after portal embolization. *Surgery* 1994; 115 (6): 674-7.
53. Madoff D, Abdalla E, Vauthey J. Portal vein embolization in preparation for major hepatic resection: Evolution of a new standard of care. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 779-90.
54. Elias D, Santoro R, Ouellet J, et al. Simultaneous percutaneous right portal vein embolization and left liver tumor radiofrequency ablation prior to a major right hepatic resection for bilateral colorectal metastases. *Hepatogastroenterology* 2004; 51 (60): 1788-91.
55. Hemming A, Reed A, Howard R, et al. Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy. *Ann Surg* 2003; 237 (5): 686-91.
56. Elias D, Ouellet J, De Baere T, et al. Preoperative selective portal vein embolization before hepatectomy for liver metastases: Long-term results and impact on survival. *Surgery* 2002; 131 (3): 294-9.
57. Azoulay D, Castaing D, Smail A, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg* 2000; 231 (4): 480-6.
58. Shimada H, Tanaka K, Masui H, et al. Results of surgical treatment for multiple (≥ 5 nodules) bi-lobar hepatic metastases from colorectal cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2004; 389 (2): 114-21.
59. Akasu T, Moriyama Y, Takayama T. A pilot study of multimodality therapy for initially unresectable liver metastases from colorectal carcinoma: Hepatic resection after hepatic arterial infusion chemotherapy and portal embolization. *Jpn J Clin Oncol* 1997; 27 (5): 331-5.
60. Broering D, Hillert C, Krupski G, et al. Portal vein embolization vs. portal vein ligation for induction of hypertrophy of the future liver remnant. *J Gastrointest Surg* 2002; 686: 905-13.
61. Takayama T, Makuuchi M. Preoperative portal vein embolization: Is it useful? *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2004; 1181: 17-20.
62. Abdalla E, Barnett C, Doherty D, et al. Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization. *Arch Surg* 2002; 137 (6): 675-80.
63. Wakabayashi H, Ishimura K, Okano K, et al. Application of preoperative portal vein embolization before major hepatic resection in patients with normal or abnormal parenchyma. *Surgery* 2002; 131 (1): 26-33.

64. Adam R, Lucidi V, Bismuth H. Hepatic colorectal metastases: Methods of improving resectability. *Surg Clin North Am* 2004; 84 (2): 659-71.
65. Goere D, Farges O, Leforrier J, et al. Chemotherapy does not impair hypertrophy of the left liver after right portal vein obstruction. *J Gastrointest Surg* 2006; 10 (3): 365-70.
66. Beal I, Anthony S, Papadopolou A, et al. Portal vein embolization prior to hepatic resection for colorectal liver metastases and the effects of periprocedure chemotherapy. *Br J Radiol* 2006; 79 (942): 473-8.
67. Jaeck D, Bachellier P, Nakano H, et al. One or two-stage hepatectomy combined with portal vein embolization for initially nonresectable colorectal liver metastases. *Am J Surg* 2003; 185 (3): 221-9.
68. Adam R, Laurent A, Azoulay D, et al. Two stage hepatectomy: A planned strategy to treat unresectable liver tumors. *Ann Surg* 2000; 232 (6): 777-85.
69. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, et al. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 240 (6): 1037-51.
70. Weber J, Bachellier P, Oussoultzoglou E, et al. Simultaneous resection of colorectal primary tumour and synchronous liver metastases. *Br J Surg* 2003; 90 (8): 956-62.
71. Clary B. Selection for resection: Management of synchronous presentation of primary colorectal cancer and hepatic metastases. Program of the AHPBA 2006 Consensus Conference; January 25, 2006; San Francisco, California.
72. Martin R, Paty P, Fong Y, et al. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg* 2003; 197 (2): 233-41.
73. Lyass S, Zamir G, Matot I, et al. Combined colon and hepatic resection for synchronous colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2001; 78 (1): 17-21.
74. Chua H, Sondena K, Tsiotos G, et al. Concurrent vs. staged colectomy and hepatectomy for primary colorectal cancer with synchronous hepatic metastases. *Dis Colon Rectum* 2004; 47 (8): 1310-6.
75. Thelen A, Jonas S, Benckert C, et al. Simultaneous versus staged liver resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2007; Epub ahead of print.
76. Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, et al. Outcome after simultaneous colorectal and hepatic resection for colorectal cancer with synchronous metastases. *Surgery* 2004; 136 (3): 650-9.
77. Minagawa M, Yamamoto J, Miwa S, et al. Selection criteria for simultaneous resection in patients with synchronous liver metastasis. *Arch Surg* 2006; 141 (10): 1006-12.
78. Fujita S, Akasu T, Moriya Y. Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2000; 30 (1): 7-11.
79. Taniai N, Yoshida H, Mamada Y, et al. Outcome of surgical treatment of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *J Nippon Med Sch* 2006; 73 (2): 82-8.
80. Jaeck D, Bachellier P, Weber J, et al. Surgical treatment of synchronous hepatic metastases of colorectal cancers. Simultaneous or delayed resection? *Ann Chir* 1996; 50 (7): 507-12.
81. Jaeck D, Bachellier P, Weber J, et al. Surgical strategy in the treatment of synchronous hepatic metastases of colorectal cancers. Analysis of a series of 59 operated on patients. *Chirurgie* 1999; 124 (3): 258-63.
82. Capussoti L, Ferrero A, Vigano L, et al. Major liver resections synchronous with colorectal surgery. *Ann Surg Oncol* 2007; 14 (1): 195-201.
83. Sasanuma H, Yasuda Y, Mortensen F, et al. Simultaneous colorectal and liver resections for synchronous colorectal metastases. *Scand J Surg* 2006; 95 (3): 176-9.
84. Cavallari A, Vivarelli M, Bellusci R, et al. Liver metastases from colorectal cancer: Present surgical approach. *Hepatogastroenterology* 2003; 50 (54): 2067-71.
85. Doko M, Zovak M, Ledinsky M, et al. Safety of simultaneous resections of colorectal cancer and liver metastases. *Coll Antropol* 2000; 24 (2): 381-90.
86. De Santibanes E, Lassalle F, Mc Cormack L, et al. Simultaneous colorectal and hepatic resections for colorectal cancer: Postoperative and longterm outcomes. *J Am Coll Surg* 2002; 195 (2): 196-202.
87. Figueras J et al. Datos no publicados.
88. Mentha G, Majno P, Roth A. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg* 2006; 93: 872-8.
89. Elias D, Manganas D, Benizri E, et al. The trans-metastases hepatectomy (through metastases previously ablated with radiofrequency): Results of a 13-cases study of colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2006; 93: 8-12.
90. Elias D, Manganas D, Benizri E, et al. Trans-metastases hepatectomy: Results of a 21-case study. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32 (2): 213-7.
91. Elias D, Sideris L, Pocard M, et al. Results of R0 resection for colorectal liver metastases associated with extrahepatic disease. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 274-80.
92. Bakalakos E, Kim J, Young D, et al. Determinants of survival following hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *World J Surg* 1998; 22 (4): 399-404.
93. Cady B, Jenkins L, Steele G, et al. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: A critical and improvable determinant of outcome. *Ann Surg* 1998; 227 (4): 566-71.
94. Pawlik T, Scoggins C, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005; 241 (5): 715-22.
95. Figueras J, Burdio F, Ramos E, et al. Effect of subcentimeter nonpositive resection margin on hepatic recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. Evidences from 663 liver resections. *Ann Oncol* 2007; 18 (7): 1190-5.
96. Wray C, Lowy A, Mathews J, et al. The significance and clinical factors associated with a subcentimeter resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2005; 12 (5): 374-80.
97. Hamady Z, Cameron I, Wyatt J, et al. Resection margin in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastasis: A critical appraisal of the 1 cm rule. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32 (59): 557-63.
98. Gruenberger T, Jourdan J, Zhao J, et al. Reduction in recurrence risk for involved or inadequate margins with edge cryotherapy after liver resection for colorectal metastases. *Arch Surg* 2001; 136 (10): 1154-7.
99. Elias D, Ouellet J, Bellon N, et al. Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2003; 90: 567-74.
100. Shah S, Haddad R, Al-Sukhni W, et al. Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *J Am Coll Surg* 2006; 202: 468-75.
101. Labow D, Buell J, Yoshida A, et al. Isolated pulmonary recurrence after resection of colorectal hepatic metastases. Is resection indicated? *Cancer J* 2002; 8: 342-7.
102. Mineo T, Ambrogi V, Tonini G, et al. Longterm results after resection of simultaneous and sequential lung and liver metastases from colorectal carcinoma. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 386-91.
103. Nagakura S, Shirai Y, Yamato Y, et al. Simultaneous detection of colorectal carcinoma liver and lung metastases does not warrant resection. *J Am Coll Surg* 2001; 193: 153-60.
104. Figueras J, Ramos E, Lopez-Ben S, et al. Surgical treatment of liver metastases from colorectal carcinoma in elderly patients. When is it worthwhile? *Clin Transl Oncol* 2007; 9 (6): 392-400.
105. Polanczyk CA, Marcantonio E, Goldman L, et al. Impact of age on perioperative complications and length of stay in patients undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 2001; 134 (8): 637-43.
106. Blair SL, Schwarz RE. Advanced age does not contribute to increased risks or poor outcome after major abdominal operations. *Am Surg* 2001; 67 (12): 1123-7.
107. Brand MI, Saclarides TJ, Dobson HD, et al. Liver resection for colorectal cancer: Liver metastases in the aged. *Am Surg* 2000; 66 (4): 412-5; discussion 415-416.
108. Zacharias T, Jaeck D, Oussoultzoglou E, et al. First and repeat resection of colorectal liver metastases in elderly patients. *Ann Surg* 2004; 240 (5): 858-65.

109. Aldrighetti L, Arru M, Caterini R, et al. Impact of advanced age on the outcome of liver resection. *World J Surg* 2003; 27 (10): 1149-54.
110. Menon KV, Al-Mukhtar A, Aldouri A, et al. Outcomes after major hepatectomy in elderly patients. *J Am Coll Surg* 2006; 203 (5): 677-83.
111. Ettorre GM, Sommacale D, Farges O, et al. Postoperative liver function after elective right hepatectomy in elderly patients. *Br J Surg* 2001; 88 (1): 73-6.
112. Cescon M, Grazi GL, Del Gaudio M, et al. Outcome of right hepatectomies in patients older than 70 years. *Arch Surg* 2003; 138 (5): 547-52.
113. Aldrighetti L, Arru M, Calori G, et al. Impact of age on the outcome of liver resections. *Am Surg* 2004; 70 (5): 453-60.
114. Karl RC, Smith SK, Fabri PJ. Validity of major cancer operations in elderly patients. *Ann Surg Oncol* 1995; 2 (2): 107-13.
115. Wu YL, Yu JX, Xu B. Safe major abdominal operations: Hepatectomy, gastrectomy and pancreatoduodenectomy in elderly patients. *World J Gastroenterol* 2004; 10 (13): 1995-7.
116. Heriot AG, Tekkis PP, Smith JJ, et al. Prediction of postoperative mortality in elderly patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006; 49 (6): 816-24.
117. Turrini O, Guiramand J, Moutardier V, et al. (Major hepatectomy for metastasis of colorectal cancer improves survival in the elderly). *Ann Chir* 2005; 130 (9): 562-5.
118. Molleví D, Serrano T, Ginesta M, et al. Mutations in TP53 are a prognostic factor in colorectal hepatic metastases undergoing surgical resection. *Carcinogenesis* 2007; 28 (6): 1241-6.

Cirugía de las metástasis hepáticas de tumor primario no digestivo

L. DÍEZ VALLADARES, E. PÉREZ AGUIRRE, A. GARCÍA BOTELLA

Unidad de Cirugía Hepato-bilio-pancreática. Servicio de Cirugía General y Digestivo 2. Hospital Clínico de San Carlos. Madrid

RESUMEN

Hoy en día está bien establecido que el tratamiento de las metástasis hepáticas de los tumores colorrectales y de los neuroendocrinos es la resección quirúrgica, habiéndose obtenido supervivencias globales superiores al 40% a los 5 años, y realizándose hepatectomías repetidas si es necesario. Sin embargo y a pesar de estos buenos resultados, el intento por extender este manejo a las metástasis de origen diferente no está bien establecido. Es posible que los principios fisiopatológicos sean diferentes, y por tanto su manejo también. A pesar de esto, en los últimos años, numerosos grupos han incluido en sus series la resección de metástasis hepáticas con origen en tumores primarios no colorrectales ni neuroendocrinos. La mayoría de las series son pequeñas, incluyen metástasis de diferentes tumores primitivos y los periodos de seguimiento son generalmente cortos, por lo que extraer conclusiones válidas es muy difícil. No obstante hay una serie de metástasis donde los buenos resultados obtenidos en la resección de las metástasis colorrectales, animó a los diferentes grupos a extender este manejo; fundamentalmente sería en las metástasis de los cánceres de mama, del melanoma, de los sarcomas, sobre todo los GIST, los carcinomas renales, y los tumores derivados de los órganos reproductores. En todos ellos, se han observado beneficios con un aumento global de la supervivencia, y lo que todavía no ha sido posible en la mayoría de los casos es obtener factores pronóstico que permitan la realización de una mejor selección de los pacientes.

PALABRAS CLAVE: Metástasis hepáticas. Tumores no digestivos. Resección hepática. Tratamiento quirúrgico.

INTRODUCCIÓN

El hígado es un lugar frecuente de metástasis tumorales aunque los mecanismos que influyen en el desarrollo de las metástasis hepáticas difieren en base a la localización de los tumores primitivos. En el caso de los tumores del

ABSTRACT

Nowadays it is worldwide accepted that the ideal treatment for liver metastases of colorectal and neuroendocrine tumors is surgical resection, which obtain 5-year survival rates over 40%; patients can be submitted to repeated hepatectomies if necessary. However, and despite these good results on these selected pathologies, surgical treatment of secondaries with other origin is not so clear. It remains possible that tumors different to colorectal or neuroendocrine behave differently, and so their treatment should not be the same. Recently many groups have included surgical resection for non-colorectal non-neuroendocrine liver metastases. Most of the series are short in number, and include many different primaries, with short follow up, so conclusions are difficult to extract. Nevertheless the good results obtained with colorectal cancer liver metastases has encouraged surgeons to resect metastases from other tumors, principally breast cancer, melanoma, sarcoma, GIST, renal cancer and genital tumors. Globally an increase in overall survival has been achieved, though we yet lack information on prognostic factors which could lead to a better patient selection for surgery.

KEY WORDS: Liver metastases. Non digestive tumors. Hepatic resection. Surgical treatment.

tracto gastrointestinal, la forma de diseminación hacia el hígado es generalmente a través de su extensión por el drenaje venoso portal, o bien por vía directa intraabdominal a través de las estaciones ganglionares linfáticas. Esto es así fundamentalmente para los tumores de origen colorrectal y de origen neuroendocrino y en base a esto, se ha

planteado la teoría de que la enfermedad estaría confinada en el abdomen, y si es posible la resección del tumor primario y de las metástasis hepáticas, se podría buscar la curación de la enfermedad. Pero también el hígado es el lugar de asiento de metástasis de tumores de origen extra-digestivo y en este caso se estima que la vía de afectación más común es a través de la circulación sistémica, por lo que se debe considerar que otros lugares extrahepáticos también se pueden ver afectados en igual medida. Basándonos en esto, es fácil entender que la resección hepática en estos casos hay que tomarla con precauciones.

En los últimos años, han aparecido muchos trabajos que han mostrado importantes supervivencias en pacientes con metástasis hepáticas, lo que ha permitido un gran conocimiento de la historia natural de la enfermedad y su respuesta a la resección quirúrgica. Esta se ha mostrado segura y efectiva en el caso de las metástasis hepáticas de origen colorrectal, consiguiendo tasas de supervivencia importantes llegando hasta el 40% a los 5 años y al 25% a los 10 años (1-5). Estos buenos resultados animaron a muchos grupos a hacer extensiva la resección a las metástasis hepáticas de otro origen, pero la eficacia, a pesar de la seguridad de las resecciones hepáticas de las metástasis de origen no colorrectal ni endocrino no está clara, probablemente debido a distintos factores como la heterogeneidad de los diferentes tipos de tumor primario, la frecuente inclusión de pacientes con metástasis de origen endocrino, el limitado número de pacientes incluidos y a la disparidad de los datos entre las diferentes series.

Como describe Adam (6) muchas de las primeras publicaciones que incluyen pacientes con metástasis hepáticas no colorrectales tratadas con resección hepática, incluían pacientes con metástasis hepáticas de tumores endocrinos y no endocrinos, lo que tras un análisis crítico de dichos trabajos se mostró erróneo, debido a que los resultados en cuanto a supervivencia e intervalo libre de enfermedad de los pacientes con tumores de origen endocrino eran mucho mejores que las de aquellos tumores de origen no colorrectal y no endocrino. Teniendo esto en cuenta, en años recientes, la mayoría de las series han excluido en su análisis los pacientes con metástasis hepáticas de origen endocrino (7-14).

El principal problema con el que nos encontramos cuando pretendemos analizar los resultados de las hepatectomías por metástasis de tumores de origen no colorrectal y no endocrinos es que las diferentes series incluyen múltiples tipos de tumor primario y un gran número de pacientes para analizar. A pesar de todo esto, todavía hoy en día muchas series son limitadas a un pequeño número de pacientes, y los análisis entre las diferentes series no son fáciles y sujetos a diferentes sesgos.

En cualquier caso, en el presente trabajo vamos a realizar una revisión actual de las resecciones hepáticas originadas por tumores primarios no digestivos.

MAMA

Aproximadamente el 50% de las pacientes con cáncer de mama van a desarrollar metástasis a distancia a lo largo de su enfermedad (15,16), y como consecuencia

de estas se va a convertir en la principal causa de muerte relacionada con el cáncer en las mujeres (17,18). A pesar de los progresos que se han hecho en el tratamiento multimodal de las pacientes con cáncer de mama, incluido el uso de quimioterapia sistémica más efectiva (antraciclinas y taxones), terapia antihormonal (inhibidores de la aromataasa), y agentes biológicos directos (trastuzumab), el desarrollo de metástasis a distancia continúa representando un mal pronóstico.

Las metástasis hepáticas están presentes en el 15% de las pacientes con cáncer de mama en el momento del diagnóstico y representan el único sitio de metástasis en un 4-5% de estas pacientes (19-21). Además se ha observado que al menos el 50% de las pacientes en estadio IV de la enfermedad que han desarrollado metástasis hepáticas van a presentar una supervivencia media de entre 3 y 15 meses (22-24).

A pesar de estas evidencias, hay dos razones fundamentales para que las pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de mama no sean evaluadas para resección quirúrgica. En primer lugar, porque muchas de las pacientes que presentan metástasis hepáticas, también van a presentar metástasis extrahepáticas (25), lo que tradicionalmente se ha considerado una contraindicación para la resección. En segundo lugar, debido a la percepción de que el cáncer de mama con metástasis hepáticas está asociado con peor pronóstico, en muchos casos, tratamientos con un perfil de toxicidad bajo han sido preferidos a tratamientos agresivos como la quimioterapia sistémica o la resección hepática (26). En base a estas dos razones, los trabajos referidos a la resección de metástasis hepáticas en pacientes con cáncer de mama, incluyen muy pocos casos y por tanto ha sido muy difícil establecer factores pronósticos independientes que influyan en la recurrencia o la supervivencia postoperatoria (27-29).

De todos modos, los buenos resultados obtenidos en la resección de metástasis hepáticas de origen colorrectal animó a los diferentes grupos quirúrgicos a ampliar las indicaciones a las metástasis de otros orígenes, así Elias ya en el año 1991 (30) publicó un primer trabajo sobre la resección de metástasis hepáticas de origen mamario donde se incluían 12 pacientes con una mortalidad operatoria del 0% y una supervivencia media de 37 meses, permaneciendo vivas a los 3 años el 55% de las pacientes. Sacar conclusiones claras en base a el análisis de estos trabajos, no es fácil, pero lo que sí parece evidente es que la resección de metástasis hepáticas en pacientes con cáncer de mama ha ofrecido tasas de supervivencia media a los 5 años de entre 18-60%, lo que claramente es superior a las tasas obtenidas sin tratamiento, o con quimioterapia sistémica sola, donde los casos de supervivencia de más de 5 años son excepcionales (22,23).

Conceptualmente, es posible que las pacientes con cáncer de mama y metástasis hepáticas representen un reflejo de su enfermedad extendida al resto del organismo, y que por tanto cualquier tipo de terapéutica debe ser aplicada sistémicamente y no sólo localmente, que es lo que representaría la resección de las metástasis hepáticas; pero una vez asumido este concepto, la resección hepática debe ser valorada como una actuación de

reducción de masa tumoral, lo que implicaría que el resto de las células neoplásicas se verían obligadas a entrar en un ciclo de proliferación celular que las convertiría en más sensibles a los quimioterápicos.

En base a todos estos conceptos, los diferentes trabajos aparecidos en los últimos años han intentado obtener factores pronósticos que ayuden a establecer de forma más segura y fiable en que pacientes estaría indicada y en qué momento la resección de las metástasis hepáticas. En 2001 se publica un trabajo (27) que analiza los resultados de 65 pacientes y encuentra que únicamente presentan factor pronóstico en lo que a recurrencia hepática se refiere la estadificación original TNM del cáncer de mama, y el tipo de resección hepática. Así observaron que en los tumores de mama N1b y N2, la tasa de recidivas a los 3 años era del 81% y en los tumores N0 y N1a era del 40%; Asimismo, las hepatectomías mayores presentaron un índice de recurrencia del 76% frente a sólo un 40% de las resecciones menores. Es evidente que las resecciones hepáticas mayores se realizaron en pacientes con mayor número o tamaño de las lesiones, lo que evidentemente debe representar mayor carga tumoral y por consiguiente la presunción de tumores más agresivos, lo que evidentemente conferiría un peor pronóstico. Esto es apoyado por el hallazgo de que también el intervalo libre de enfermedad se mostró como un factor independiente, de tal forma que aquellas metástasis que aparecieron trascurridos más de 48 meses del diagnóstico inicial, presentaron una supervivencia a los 4 años del 64% frente al 25% cuando el tiempo de aparición fue previo a los 48 meses. Es lógico pensar que una aparición más precoz de las metástasis hepáticas se puede interpretar como un comportamiento más agresivo del tumor.

Elias (21) realizando un análisis detallado sobre diferentes factores pronósticos en una serie de 54 pacientes, sólo encontró significación estadística en la hormono-dependencia del tumor, encontrando que cuando los receptores hormonales eran positivos, la supervivencia media fue de 44 meses frente a 19 meses cuando estos receptores eran negativos.

Adam (31), en un análisis multivariable reciente sobre un total de 85 pacientes, encontró tres factores con valor pronóstico independiente. En primer lugar las pacientes que tras la administración de quimioterapia preoperatoria presentaron progresión de la enfermedad intrahepática (0% de supervivencia a los 5 años) o permanecieron estables (12% de supervivencia a los 5 años), presentaron 3,5 veces más probabilidades de morir que las pacientes que respondieron a la quimioterapia sistémica preoperatoria (42% de supervivencia a los 5 años). En segundo lugar, las pacientes con resecciones R2 (10% supervivencia a los 5 años) presentaron 5,6 veces más probabilidades de fallecer que las pacientes R1 (42% a los 5 años) y las R0 (43% a los 5 años). En tercer lugar las pacientes que no fueron candidatas para re-hepatectomía (29% de supervivencia a los 5 años) porque no recurrieron en el hígado o por que la recurrencia no fue resecable, presentaron 2,4 veces más probabilidades de fallecer que las pacientes que recurrieron en el hígado y su recurrencia fue resecable (81% de supervivencia a los 5 años).

Un reciente trabajo que analiza 39 pacientes (32), únicamente encontró tras el análisis multivariable como factor pronóstico independiente a la radicalidad quirúrgica, así los pacientes con márgenes quirúrgicos positivos presentaron una supervivencia media de 9 meses frente a 73 meses cuando los márgenes de resección estaban libres. Me parece importante reseñar que en este trabajo en el análisis univariable se encontró que la invasión vascular representó un mal pronóstico para la supervivencia, lo que no había sido reseñado previamente para las metástasis hepáticas del cáncer de mama, aunque si es un factor pronóstico independiente conocido en los tumores hepáticos primitivos (33). La invasión vascular es habitualmente un diagnóstico histológico, por lo que su uso como criterio de selección va a ser reducido, aunque en el caso de observarse invasión vascular antes de la resección es posible que esa paciente fuera candidata para quimioterapia adyuvante.

Otros autores han analizado diferentes factores con valor pronóstico potencial, así algunos han sugerido que el intervalo libre de enfermedad es importante (27,34,35) mientras que otros no le han encontrado relevancia (21,36). El número y tamaño (21,36,37) de las lesiones hepáticas no se ha mostrado como valor pronóstico. En lo que se refiere a la invasión de ganglios linfáticos tampoco existe un consenso claro, hay autores que le han encontrado valor predictivo (27,34) y otros no (21). El estadio de la enfermedad original parece ser irrelevante (21,37), aunque no así la recidiva local del tumor primario, que parece tener significado pronóstico adverso (37).

En base a estos datos podemos afirmar que los criterios válidos para seleccionar a las pacientes con cáncer de mama que se van a beneficiar de la resección hepática no están claramente establecidos en la actualidad. Parece claro que las pacientes con enfermedad extrahepática no serían subsidiarias de resección hepática aun a pesar de que algunos estudios no encuentran un peor pronóstico para estas pacientes. Es posible que estas pacientes sean subsidiarias de resección si tras tratarse con quimioterapia presentan buena respuesta sin apreciarse progresión de la enfermedad. En cualquier caso, es de esperar que en los próximos años y tras la realización de estudios randomizados se puedan establecer criterios de selección más adecuados para las pacientes.

MELANOMA

El melanoma es un tumor muy frecuente y con mal pronóstico, ya que a pesar de una resección inicial con carácter curativo, va a recurrir desarrollando metástasis a distancia hasta en un tercio de los pacientes (38,39). El hígado es un lugar frecuente de asentamiento de metástasis, en particular en los pacientes con melanoma ocular (40). De hecho hasta un 40% de pacientes con melanoma ocular van a presentar afectación hepática en el momento del diagnóstico inicial, y el hígado se encuentra afectado en el 95% de los pacientes que presentan enfermedad metastásica (41). Aunque el melanoma cutáneo va a metastatizar en el hígado con menor frecuencia, esto ocurre hasta en un 15-20% de los

pacientes con enfermedad metastásica (42,43). Hay autores que propugnan que el melanoma ocular y el cutáneo van a tener un comportamiento biológico diferente y se apoyan en que cuando se analizan de forma detallada los pacientes con metástasis hepáticas, los que derivan de un melanoma ocular, van a ser de mayor edad y van a presentar un patrón de metástasis hepáticas diferentes (44). Así se ha observado que los pacientes con melanoma ocular van a tener con mayor frecuencia metástasis hepáticas solitarias y cuando recidivan, la mayoría lo hace dentro del hígado, en contraste con el melanoma cutáneo, que generalmente se presenta con enfermedad sincrónica o metacrónica extrahepática y con mayor frecuencia tienen lugares de recidiva extrahepáticos (44,45). Todo ello confiere al melanoma ocular un cierto tropismo por el hígado mientras que el melanoma cutáneo tiene un patrón de recurrencia sistémico.

Si hacemos una revisión histórica de las diferentes series nos encontramos que la supervivencia media de los pacientes con metástasis hepáticas de melanoma varía entre 2 y 7 meses (46-50). Los tratamientos quimioterápicos contra el melanoma metastásico, tienen una eficacia limitada, con respuestas entre el 10-30% (51-54), por lo que la resección quirúrgica se ha mostrado como la única opción con carácter potencialmente curativo para los pacientes con metástasis hepáticas, apareciendo en los últimos años trabajos con series de pacientes con resecciones hepáticas y supervivencias a largo plazo (40, 55-57), aunque la mayoría de las series son recientes y agrupan a un número pequeño de pacientes resecados. En un análisis sobre 26.000 pacientes con melanoma, de los que 1.750 (7%) presentaban metástasis hepáticas, únicamente 24 (1,4%) de ellos fueron sometidos a resección hepática, encontrando que estos presentaron una media de supervivencia de 28 meses, frente a sólo 6 meses para los pacientes no resecados. Además observaron que la supervivencia media a los 5 años para los pacientes resecados fue del 29%, frente a sólo un 4% en los pacientes no resecados (40). En lo que se refiere al establecimiento de factores pronósticos tras la resección, no se encuentran datos concluyentes entre las diferentes series, aunque se ha observado que una buena selección de los pacientes para resección, la presencia de un intervalo libre de enfermedad largo, y que la resección haya sido completa confieren mejor pronóstico (58).

Hay autores que han encontrado peor pronóstico para pacientes con metástasis de melanoma primario ocular cuando se compara con metástasis de melanoma primario cutáneo, sin embargo, los trabajos que presentan resecciones de melanoma en estadio IV, incluyen muy pocos pacientes con melanoma intraocular primario (57), y además en la literatura también hay autores que sugieren que la resección sólo sería apropiada para pacientes con tumor primario intraocular, basándose en el mal pronóstico global de los pacientes con melanoma cutáneo metastásico (46,47), por lo que es muy difícil sacar conclusiones válidas. Tras la realización de una resección curativa, la gran mayoría (75%) de pacientes con melanoma metastásico, van a presentar recurrencia

de la enfermedad y lo que se ha visto es que el tiempo de la recurrencia va a ser significativamente más largo en los pacientes con melanoma ocular (45). Además hay autores que han mostrado que si las metástasis se diagnostican de forma temprana y se puede hacer resección completa (R0), lo que sólo se logra en un 22% de los casos, se consigue aumentar la supervivencia media hasta los 25 meses frente a las resecciones R2 que sólo llegan a los 16 meses (59). Otros autores han obtenido resultados similares (58).

Además me parece importante reseñar que se han encontrado mejores respuestas a la quimioterapia para los pacientes que presentaban metástasis hepáticas de melanoma cutáneo que para los pacientes que tenían metástasis de melanoma ocular (44,45), por lo que muchos autores recomiendan la realización de la resección sólo si tras la administración de quimioterapia sistémica neoadyuvante se obtiene una respuesta satisfactoria, considerando que estos pacientes son buenos candidatos para la resección quirúrgica de áreas residuales de la enfermedad (45). Lo que sí parece claro es que tras una selección individualizada de los pacientes, que debe incluir una adecuada evaluación de la extensión de la enfermedad, la resección de las metástasis hepáticas en pacientes con melanoma va a presentar aumentos significativos en la supervivencia de los pacientes. No debemos olvidar que el melanoma metastásico ocular y el cutáneo tienen importantes diferencias clínicas que deben ser consideradas en el momento de establecer el tratamiento. Aunque muchos pacientes van a presentar recurrencia de la enfermedad, la resección del melanoma metastásico en el hígado va a aumentar el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia media en pacientes seleccionados.

En los últimos años, el uso del PET-scan se ha generalizado para la detección de enfermedad metastásica oculta y se ha mostrado más sensible que la TAC en la estadificación de pacientes con melanoma metastásico (60,61), aunque se ha visto que presenta limitaciones para la detección de lesiones menores de 10 mm en el hígado, peritoneo o ganglios linfáticos (58). Así Clark (62) recientemente no encontró utilidad del PET en la detección de metástasis hepáticas ocultas, lo que conllevó que de los pacientes planteados para resección, esta sólo se llevara a cabo en 56%. En la actualidad hay grupos que realizan laparoscopia preoperatoria de forma rutinaria en todos los pacientes seleccionados para resección con la finalidad de evitar laparotomías innecesarias (58).

Técnicas mínimamente invasivas como los procedimientos ablativos, se han desarrollado como tratamientos alternativos para pacientes con lesiones hepáticas irresecables y en base a los resultados se están utilizando cada vez más en el tratamiento de pacientes subsidiarios de terapias no resectivas. Así la radiofrecuencia (RFA), el más moderno procedimiento ablativo, es seguro y efectivo, sobre todo para el tratamiento de lesiones menores de 4 cm de diámetro, aunque todavía se necesita evaluar los resultados adecuadamente, pero es posible que en los próximos años aparezcan trabajos que demuestren beneficios en la aplicación de esta modalidad de tratamiento menos agresivo.

SARCOMA

El rol de la resección hepática para pacientes con metástasis hepáticas de sarcoma no está bien establecido. La mayoría de los estudios de resección de metástasis hepáticas por sarcoma incluyen a muy pocos pacientes (8,63-69), mezclan su inclusión con la de pacientes con otros carcinomas metastáticos no colorrectales (13,70,71) o presentan periodos de seguimiento muy cortos (13).

Clásicamente, los pacientes con metástasis hepáticas de sarcomas de tejidos blandos, han sido tratados con quimioterapia y tratamientos de soporte. Las publicaciones que incluían resecciones hepáticas hasta el año 2000 eran puramente anecdóticas. En contraste, hay numerosos grupos que han mostrado la utilidad de la resección de metástasis pulmonares de sarcoma, consiguiendo supervivencias actuariales a los 5 años del 15% (72,73).

Me parece importante tener en cuenta que a diferencia de los sarcomas de tejidos blandos del tronco y las extremidades, las metástasis en el hígado de los sarcomas retroperitoneales o primarios viscerales son frecuentes, de hecho del 20-60% de los pacientes con sarcomas retroperitoneales o viscerales, van a desarrollar metástasis hepáticas (74-77). Desafortunadamente, el sarcoma metastático del hígado, no es sensible a la quimioterapia ni a la quimioembolización (78-80) y la media de supervivencia desde el momento del diagnóstico de las metástasis hepáticas es de sólo 14 meses (75). Además, y dado que las hepatectomías para otros tipos de metástasis, han sido llevadas a cabo con excelentes resultados, mostrando que se asocian con un beneficio terapéutico (3,4,7,70,81-83), es por lo que la resección hepática se postula como la única opción con carácter curativo que se puede ofrecer a estos pacientes. Además en los últimos años han aparecido algunos trabajos que analizan la utilidad de la ablación por radiofrecuencia sola o en combinación con la resección quirúrgica, ofreciendo resultados esperanzadores.

No obstante, sólo hay publicadas en la literatura tres series que incluyan un número importante de pacientes con resección de metástasis hepáticas de sarcomas (69,76,84), y de estas, únicamente una de ellas, la más reciente incluye el resultado del tratamiento quirúrgico resectivo conjuntamente con la asociación de la ablación por radiofrecuencia, sola o en combinación (84). Además este último estudio tiene en cuenta el impacto de la quimioterapia previa con mesilato de imatinib.

En lo que se refiere al establecimiento de factores pronósticos, el análisis de DeMatteo (85) encontró como factor pronóstico de supervivencia, la extensión de la hepatectomía, así, los pacientes a los que se había realizado una resección más extensa, tenían una supervivencia de 59 meses frente a los que se había realizado una resección menor, que tenían una media de 31 meses. Algo similar se puede deducir de los resultados del grupo de Pawlik (84), que aunque no observa que la extensión de la resección quirúrgica tenga influencia sobre la supervivencia, sí observa que los pacientes a los que se asocia radiofrecuencia con la cirugía o bien

se tratan únicamente con radiofrecuencia, van a tener unos índices de recurrencia significativamente mayores (90,9%), que los de los pacientes a los que se ha tratado solamente con cirugía (57,1%). En este trabajo el tratamiento con radiofrecuencia sola o en combinación con la resección quirúrgica se establece para los pacientes con lesiones no subsidiarias de resección quirúrgica, ya sea por localizaciones no adecuadas o porque el paciente no toleraba una hepatectomía mayor, o bien para el tratamiento de lesiones pequeñas asociadas a una hepatectomía mayor. La conclusión que se puede sacar de estos datos es que aquellos pacientes que no pueden ser tratados únicamente con resección, van a tener un riesgo mayor de recurrencia.

Clásicamente, el abordaje del sarcoma metastático ha incluido el tratamiento con diferentes quimioterápicos, pero desafortunadamente, las respuestas eran menores del 10-15% (85). Aunque algunos autores sí observaron que los resultados a largo plazo tras resecciones hepáticas de leiomiomas eran mejores tras tratar a los pacientes con quimioterapia y quimioembolización (69), la mayoría de los trabajos no analizan los resultados de la quimioterapia, fundamentalmente por los bajos índices de respuesta. Sin embargo en el año 1998, Hirota y cols. (86) identificaron mutaciones con ganancia de función en el exon 11 del proto-oncogen c-kit en la mayoría de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST), lo que genera que las células no entren en apoptosis, porque se generan señales intracelulares antiapoptóticas. El receptor de superficie celular transmembránico c-kit, que tiene actividad tirosinquinasa es expresado por la mayoría de los tumores GIST. La activación continua del receptor tirosinquinasa c-kit estimula la proliferación de las células tumorales de los GIST. Teniendo esto en cuenta, se empieza a tratar a los pacientes con GIST con inhibidores de la tirosinquinasa (mesilato de imatinib) observando un aumento significativo en la supervivencia de los pacientes. En febrero de 2002 se aprueba el imatinib (87) para el tratamiento de GIST no resecables o metastáticos, y aparece un gran estudio multicéntrico (88) en el que se trata a pacientes con GIST metastático demostrado con imatinib mostrando una respuesta parcial en 54% de los pacientes, estabilización de la enfermedad en 28% y progresión en 14%. Posteriormente estudios en fase I/II y III han mostrado que el sunitinib ha demostrado eficacia antitumoral en pacientes resistentes al imatinib (89,90), lo que ha hecho que en enero de 2006 se aprobara el sunitinib para el tratamiento de pacientes con tumores GIST no resecables o metastáticos (91).

En las series previas a 2001, la supervivencia media de los pacientes con tumores GIST metastáticos era de 19 meses y sólo de 12 meses en las recurrencias locorreccionales (76). Tras el tratamiento con imatinib, los pacientes resecados y tratados con imatinib van a presentar mayor intervalo libre de enfermedad y mayor supervivencia (84), por lo que en la era de los inhibidores de la tirosinquinasa, la resección de las metástasis hepáticas debe de ser contemplada en el seno de un tratamiento multidisciplinar que incluya la asociación de estos fármacos.

Tanto el imatinib como el sunitinib son relativamente bien tolerados comparados con los agentes quimioterapéuticos tradicionales y muchos de los pacientes mantienen una situación excelente con la enfermedad estable o en progresión limitada.

En resumen, la selección de pacientes adecuados para la resección de las metástasis hepáticas de los sarcomas debe ser individualizada e incluir un estudio detallado para determinar la verdadera extensión de la enfermedad. Las metástasis hepáticas de pacientes con sarcomas de tumores GIST tienen unas connotaciones diferentes que deben tenerse en cuenta en el momento del tratamiento. Aunque la mayoría van a presentar recurrencia de la enfermedad, todos los pacientes con metástasis hepáticas de sarcomas deben ser valorados para resección hepática, porque si esta es posible, va a estar asociada en la mayoría de los casos con un aumento del intervalo libre de enfermedad y de la supervivencia, sobre todo en el caso de tumores GIST, quienes además se van a beneficiar del tratamiento con inhibidores de la tirosinquinasa.

RIÑÓN

El carcinoma de células renales es el tumor renal más frecuente y entre el 25-30% de los pacientes que lo presentan van tener metástasis a distancia en el momento de la presentación inicial y alrededor del 25% van a desarrollar recurrencia metastásica después de la resección del tumor primario (92,93). Las metástasis hepáticas se van a presentar en el 30-40% de los pacientes con enfermedad metastásica (94). El pronóstico natural de estos pacientes es malo, sin tratamiento sólo un 10% sobrevive a un año (95,96). La respuesta a la terapia sistémica es mala, siendo estos tumores relativamente radiorresistentes y la quimioterapia sistémica no ha demostrado ser efectiva (92,93). La inmunoterapia tampoco ha ofrecido resultados y además las metástasis hepáticas responden peor que las pulmonares o la afectación en los ganglios linfáticos (97,98). Sin embargo, entre un 2-4% de los pacientes van a presentar lesiones hepáticas localizadas y por tanto subsidiarias de resección quirúrgica (99). La indicación para la resección de las metástasis hepáticas, no está clara, puesto que los datos a propósito de los resultados tras la resección son todavía escasos. Hay series de resecciones hepáticas de origen no colorrectal que incluyen pacientes aislados, pero la información concerniente a esos pacientes es difícil de extraer (7,12,13,100). Solamente hay 4 series publicadas en la literatura que incluyen más de 10 pacientes (101-104) y una de ellas de 14 pacientes incluidos, 4 no son carcinomas de células renales, sino en tres casos un nefroblastoma o tumor de Wilms' y un sarcoma (103). La última de las series publicadas (104), es la que incluye mayor número de pacientes (31p) y la que obtiene mejores resultados, con una supervivencia a los 1, 3 y 5 años de 82,2, 54,3 y 38,9% respectivamente, con una media de supervivencia de 48 meses, que en el caso de obtener un margen negativo de resección lo que se observó en 24 pacientes, estas cifras ascendieron a

95, 63,3 y 49,9% respectivamente. Cifras que son claramente superiores a las obtenidas en los pacientes tratados con inmunoterapia y quimioterapia (105,106), observándose que en caso de recidiva hepática aislada, si es posible la re-hepatectomía, esta también se debe contemplar (103).

Dado que las series incluyen muy pocos pacientes, poder establecer factores pronóstico es muy difícil. En principio, el único factor que se ha mostrado con carácter pronóstico en el análisis multivariable ha sido el margen de resección libre (104), por lo que podemos establecer que si es posible la realización de la hepatectomía con margen libre, esta debe ser indicada. Otros factores que se han mostrado con cierto carácter pronóstico en diferentes análisis univariados han sido: intervalo libre de enfermedad mayor de 24 meses entre la resección del tumor primario y la aparición de la metástasis, y la localización del tumor original en el riñón derecho que también ha demostrado mayor índice de recidiva y peor supervivencia (103,104).

En conclusión podemos decir que la resección hepática de las metástasis de carcinoma de células renales se debe contemplar, sobre todo si tenemos en cuenta la ausencia de tratamientos alternativos. No es posible establecer factores pronósticos claros y deberán aparecer estudios más amplios que permitan llevar a cabo una selección de pacientes ideal.

ÓRGANOS REPRODUCTORES FEMENINOS

En la actualidad el tratamiento estándar del cáncer de ovario en estado avanzado está perfectamente establecido, y comprende la realización de una estadificación adecuada, una cirugía citoreductora agresiva dejando menos de 1 cm de enfermedad y posteriormente tratamiento quimioterápico intenso (107,108). Sin embargo, más del 70% de las pacientes van a presentar recurrencia de la enfermedad y es en este momento donde se plantean dudas sobre cuál es el tratamiento a aplicar.

En general, las pacientes no presentan metástasis hepáticas aisladas, sino que la enfermedad suele ser diseminada. En el caso de presentar metástasis hepáticas, los principios que rigen la citorreducción deberían ser aplicados, pero esto no está tan claro. Si se realiza una revisión de la literatura, hay muy poca información sobre el tratamiento de las metástasis hepáticas del cáncer de ovario. A menudo la presencia de metástasis hepática es incluida como criterio de exclusión para la realización de procedimiento de citorreducción, pero esta opinión está basada más en criterios personales que en evidencias científicas. En la actualidad hay trabajos (109-112) que demuestran que la resección de las metástasis hepáticas incluida como parte del procedimiento citoreductor, no sólo no es perjudicial, sino que ofrece beneficios en cuanto a aumento de la supervivencia de los pacientes, de hecho Bristol (109) recientemente afirma que el beneficio en cuanto a supervivencia es tan significativo que la citorreducción quirúrgica incluyendo la resec-

ción de metástasis hepáticas debe estar incluida en el algoritmo de tratamiento inicial de las pacientes con estadio IV de la enfermedad. Además los beneficios de la cirugía citorrreductora, también se deben aplicar a los pacientes con enfermedad recidivante, especialmente en aquellas con un intervalo libre de enfermedad largo y con lugar de recurrencia localizado. Con este planteamiento se han descrito supervivencias de 62 meses después de resección hepática (112). En una serie reciente que analiza el impacto de la cirugía citorrreductora en pacientes con enfermedad recidivada, se incluyeron 14 pacientes que precisaron resecciones parciales del hígado como parte del procedimiento, y se confirmó una mejora en la supervivencia para pacientes con intervalo libre de enfermedad largo (113).

Aunque hay pocos estudios, los existentes permiten indicar que las resecciones hepáticas se deben realizar con muy poco aumento de la morbilidad como parte del procedimiento de citorrreducción en pacientes con cáncer de ovario avanzado, con la única salvedad de que la decisión para llevar a cabo la resección hepática debe basarse en el principio de que la citorrreducción a realizar sea óptima, es decir, con resección de la totalidad de enfermedad macroscópica. Si esto no puede llevarse a cabo, no existe actualmente ninguna evidencia que apoye la realización de la resección de metástasis hepáticas en pacientes con cáncer de ovario avanzado.

En cualquier caso no se han podido determinar factores pronóstico adecuados, y únicamente la posibilidad de realizar citorrreducción óptima apoyaría la decisión de incorporar la resección hepática en el tratamiento del carcinoma de ovario recurrente con metástasis metacrónicas. En cualquier caso la incorporación de resecciones hepáticas debe ser individualizada y realizada por cirujanos con experiencia en el manejo de la patología hepática y conocimientos de la historia natural y el manejo terapéutico del cáncer de ovario.

También se han descrito casos aislados de resección de metástasis hepáticas de carcinomas endometriales y de cérvix, como se describe en una revisión realizada en 2004 (114) donde se observan supervivencias que varían entre los 7 y los 50 meses, por lo que se deduce que casos seleccionados se beneficiarían de la realización de hepatectomías, sobre todo si se dan una serie de factores pronósticos favorables como son: buena situación clínica de los pacientes, intervalo libre de enfermedad largo, ausencia de enfermedad diseminada y posibilidad de resección con márgenes adecuados. De todos modos es muy difícil sacar conclusiones debido al pequeño número de casos publicados en la literatura.

ÓRGANOS REPRODUCTORES MASCULINOS

En la actualidad existen pautas de tratamiento con diferentes regímenes de quimioterapia que son efectivos para el tratamiento de la mayoría de tumores del aparato reproductor masculino, quedando reservado para la resección quirúrgica un mero papel colaborador en el

seno de los diferentes tratamientos multidisciplinarios para la realización de resecciones pulmonares o hepáticas. La mayoría de trabajos que analizan la resección de metástasis hepáticas de origen no colorrectal, no neuroendocrino, incluyen algún paciente con tumores originados en el aparato reproductor, pero son casos aislados y por tanto sacar conclusiones válidas es muy complicado. Lo que sí se puede es establecer el papel que juegan estas metástasis en la evolución de los pacientes que las presentan, y si es posible llevar a cabo alguna actuación razonable sobre ellas. Así se conoce claramente que su presencia representa un factor de mal pronóstico en el caso de los pacientes con tumores de células germinales (115) observando que la supervivencia a los 5 años no llegaba al 7% frente al 58% de los pacientes con metástasis en ganglios linfáticos, pulmonares u óseas.

Se ha intentado analizar si la resección de las metástasis hepáticas representa un beneficio para los pacientes y así Rivoire (116) observó que la supervivencia media en una serie de 37 pacientes con resección hepática y previamente tratados con cisplatino fue de 54 meses con un porcentaje de supervivencia a los 5 años del 62%. Además definieron tres factores asociados a mal pronóstico, el que el tumor primario fuera de estirpe puramente embrionario, que las lesiones hepáticas fueran mayores de 3 cm y que tras la quimioterapia hubiera enfermedad residual viable. También observó que los pacientes con enfermedad residual tras la quimioterapia menor de 1 cm, no presentaron enfermedad viable, por lo que recomienda que a esos pacientes no es necesario realizar abordaje quirúrgico. En el caso de los pacientes con lesiones hepáticas mayores de 3 cm, representarían un grupo de mal pronóstico que no se va a beneficiar de la resección quirúrgica, por lo que la desaconseja, recomendándola para el resto de los grupos.

Sin embargo, y debido a que establecer preoperatoriamente qué masas residuales son anatomopatológicamente favorables (fibrosis, necrosis) es muy difícil, si no imposible, Hendry recomienda que todos los hombres con masas residuales tras una primera línea de tratamiento quimioterápico deben ser valorados para resección quirúrgica (117). Esto es apoyado por otros autores como Hartmann (118) que tras analizar una serie de 43 pacientes con resección hepática por metástasis de tumores de células germinales, concluyen que a pesar de que el diagnóstico patológico fue favorable en un alto porcentaje de pacientes (necrosis 67%), el alto índice de cáncer viable (21%) y teratoma (12%), encontrado en las lesiones hepáticas, así como la discordancia histológica hallada entre las masas residuales hepáticas y el resto de localizaciones residuales (39%), hacen que hoy en día con los datos que disponemos, no es posible negar a los pacientes la posibilidad de realizar la resección hepática. Además esto estaría apoyado por el alto índice de supervivencia conseguido con los tratamientos multidisciplinarios que incluyen la resección de las metástasis hepáticas como se observa en la revisión realizada por Hahn sobre 57 pacientes tratados con metástasis hepáticas y carcinoma de células germinales donde obtienen una supervivencia a los 2 años del 97,1% (119).

Dados los buenos resultados observados mediante el manejo multidisciplinar de estos pacientes en lo que se refiere al manejo de enfermedades extendidas, no creo que con los datos de los que hoy disponemos, podamos negar a los pacientes con afectación hepática el beneficio que puede representar la resección de las mismas. No obstante, es posible que en un futuro aparezcan nuevos trabajos que determinen factores pronóstico que nos permitan seleccionar mejor a los pacientes candidatos a resección quirúrgica y de esta forma reducir el riesgo innecesario que representa la hepatectomía para pacientes sin enfermedad viable en el hígado.

OTROS TUMORES PRIMITIVOS

La resección de metástasis hepáticas de origen no digestivo y diferente a los tumores previamente vistos, es puramente anecdótica, pero en las diferentes series se incluyen pacientes a los que se les ha realizado una hepatectomía y el resultado anatomopatológico ha sido una metástasis de origen diferente al que indicó la resección. En la mayoría de los casos la resección hepática se hizo desconociendo el verdadero origen de la lesión, pero el resultado patológico no confirmó las sospechas preoperatorias, sino que fue diferente.

Así Di Carlo (120) realiza una revisión de la literatura que incluye 13 pacientes con metástasis hepáticas de origen primitivo en pulmón y observó que a pesar de la discrepancia de los datos, había dos autores que publicaban unas supervivencias de más de 5 años (70,121).

En el caso de los tumores de origen nasofaríngeo, se ha visto que el hígado es el tercer órgano más frecuente de asentamiento de metástasis con una incidencia de 29,3-36% (122,123), siendo la supervivencia de los pacientes con enfermedad metastásica de 8 meses (124). Debido a esto, se considera que todos los tratamientos tienen carácter paliativo, aunque hay casos de metástasis hepáticas resecaos (13,70,125) con buenos resultados de supervivencia. En cualquier caso, por ahora sólo

se puede admitir la resección hepática como un procedimiento con carácter paliativo y a realizar en pacientes muy seleccionados.

Se ha descrito la resección con buenos resultados de metástasis única y aislada originada 10 años después del tratamiento original de un tumor de carcinoma quístico adenoideo localizado en la glándula parótida (126), lo que es extremadamente raro, y que cuando acontece suele ser en el seno de una enfermedad diseminada, lo que permite a los autores afirmar que cuando la lesión es única y el intervalo libre desde el tratamiento del tumor original largo, la resección hepática está indicada.

Por último comentar que las metástasis hepáticas de origen desconocido presentan muy mal pronóstico, con una supervivencia media a pesar de los diferentes tratamientos de unos 5 meses, y donde se ha mostrado que a pesar de diferentes tratamientos ablativos y/o resección sólo se obtiene una supervivencia media de 6,5 meses (127), aunque en un análisis sobre un total de 1.452 pacientes de los que 29 se clasificaron como de origen desconocido, se observó que presentaron una supervivencia media de 30 meses y a los 5 años del 38% (6). En cualquier caso y debido a estos resultados, salvo en casos muy seleccionados, la resección hoy en día no ofrece resultados adecuados, aunque en casos muy localizados, la ablación por radiofrecuencia o más raramente la resección pueda contemplarse.

CORRESPONDENCIA:

Luis Díez Valladares
Hospital Clínico San Carlos
C/ Profesor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: lidiez@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Jaeck D, Bachellier P, Guiguet M, et al. Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases: Association Francaise de Chirurgie. *Br J Surg* 1997; 84: 977-80.
2. Adam R, Pascal G, Azoulay D, et al. Liver resection for colorectal metastases: The third hepatectomy. *Ann Surg* 2003; 238: 871-83.
3. Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230: 309-18.
4. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, et al. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995; 19: 59-71.
5. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, et al. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994; 343: 1405-10.
6. Adam R, Chiche L, Aloia T, Elias D, et al. Hepatic Resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases. Analysis of 1452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg* 2006; 244: 524-35.
7. Harrison LE, Brennan MF, Newman E, et al. Hepatic resection for noncolorectal, nonneuroendocrine metastases: A fifteen-year experience with ninety-six patients. *Surgery* 1997; 121: 625-32.
8. Hemming AW, Sielaff TD, Gallinger S, et al. Hepatic resection of noncolorectal nonneuroendocrine metastases. *Liver Transpl* 2000; 6: 97-101.
9. Laurent C, Rullier E, Feyler A, et al. Resection of noncolorectal and nonneuroendocrine liver metastases: Late metastases are the only chance of cure. *World J Surg* 2001; 25: 1532-6.
10. Yamada H, Katoh H, Kondo S, et al. Hepatectomy for metastases from non-colorectal and non-neuroendocrine tumor. *Anticancer Res* 2001; 21: 4159-62.
11. Takada Y, Otsuka M, Seino K, et al. Hepatic resection for metastatic tumors from noncolorectal carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 83-6.

12. Karavias DD, Tepetes K, Karatzas T, et al. Liver resection for metastatic non-colorectal non-neuroendocrine hepatic neoplasms. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 135-9.
13. Weitz J, Blumgart LH, Fong Y, et al. Partial hepatectomy for metastases from noncolorectal, nonneuroendocrine carcinoma. *Ann Surg* 2005; 241: 269-76.
14. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, et al. The role of liver resections for noncolorectal, nonneuroendocrine metastases: Experience with 142 observed cases. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 459-66.
15. Hoe AL, Royle GT, Taylor I. Breast liver metastases: Incidence, diagnosis and outcome. *J R Soc Med* 1991; 84: 714-6.
16. Zinsler JW, Hortobagyi GN, Buzzdar AU, et al. Clinical course of breast cancer patients with liver metastases. *J Clin Oncol* 1987; 5: 773-82.
17. Hill C, Doyon F. The frequency of cancer in France in year 2000, and trends since 1950. *Bull Cancer* 2005; 92: 7-11.
18. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2005; 55: 10-30.
19. Insa A, Lluch A, Prosper F, et al. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: Analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 56: 67-78.
20. Clark GM, Sledge GW Jr, Osborne CK, et al. Survival from first recurrence: Relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1987; 5: 55-61.
21. Elias D, Maisonneuve F, Druet-Cabanac M, Ouellet JF, Guinebretiere JM, Spielmann M, et al. An attempt to clarify indications for hepatectomy for liver metastases from breast cancer. *Am J Surg* 2003; 185: 158-64.
22. Goldhirsch A, Gelber RD, Castiglione M. Relapse of breast cancer after adjuvant treatment in premenopausal and perimenopausal women: Patterns and prognoses. *J Clin Oncol* 1988; 6: 89-97.
23. O'Reilly SM, Richards MA, Rubens RD. Liver metastases from breast cancer: the relationship between clinical, biochemical and pathological features and survival. *Eur J Cancer* 1990; 26: 574-7.
24. Wyld L, Gutteridge E, Pinder SE, et al. Prognostic factors for patients with hepatic metastases from breast cancer. *Br J Cancer* 2003; 89: 284-90.
25. Lee YT. Breast carcinoma: Pattern of recurrence and metastasis after mastectomy. *Am J Clin Oncol* 1984; 7: 443-9.
26. Carlson R. Breast Cancer: Practice Guidelines in Oncology. Vol. 2. National Comprehensive Cancer Network; 2005.
27. Pocard M, Pouillart P, Asselain B, Falcou MC, Salmon RJ. Hepatic resection for breast cancer metastases: Results and prognosis (65 cases). *Ann Chir* 2001; 126: 413-20.
28. Vlastos G, Smith DL, Singletary SE, et al. Long-term survival after an aggressive surgical approach in patients with breast cancer hepatic metastases. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 869-74.
29. Sakamoto Y, Yamamoto J, Yoshimoto M, et al. Hepatic resection for metastatic breast cancer: Prognostic analysis of 34 patients. *World J Surg* 2005; 29: 524-7.
30. Elias D, Lasser P, Spielmann M, May-Levin F, el Malt O, Thomas H, et al. Surgical and chemotherapeutic treatment of hepatic metastases from carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172 (6): 461-4.
31. Adam R, Aloia Th, Krissat J, Bralet M-P, Pule B, Giacchetti S, et al. Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer? *Ann Surg* 2006; 244: 897-908.
32. Thelen A, Benckert Ch, Jonas S, Lopez-Hänninen E, Sehoul J, Neumann U, et al. Liver resection for metastases from breast cancer. *J Surg Oncol* 2008; 97: 25-9.
33. Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller T, et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 2001; 33: 1080-6.
34. Maksan SM, Lehnert T, Bastert G, Herfarth C. Curative liver resection for metastatic breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 209-12.
35. Santoro E, Vitucci C, Carlini M, et al. Liver metastasis of breast carcinoma. Results of surgical resection. Analysis of 15 operated cases. *Chir Ital* 2000; 52: 131-7.
36. Yoshimoto M, Tada T, Saito M, Takahashi K, Uchida Y, Kasumi F. Surgical treatment of hepatic metastases from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 59: 177-84.
37. Raab R, Nussbaum KT, Werner U, Pichlmayr R. Liver metastases in breast carcinoma. Results of partial liver resection. *Chirurg* 1996; 67: 234-7.
38. Reintgen DS, Cox C, Slingluff CL Jr, Seigler HF. Recurrent malignant melanoma: The identification of prognostic factors to predict survival. *Ann Plast Surg* 1992; 28: 45-9.
39. Soong SJ, Harrison RA, McCarthy WH, Urist MM, Balch CM. Factors affecting survival following local, regional, or distant recurrence from localized melanoma. *J Surg Oncol* 1998; 67: 228-33.
40. Rose DM, Essner R, Hughes TMD, et al. Surgical resection for metastatic melanoma to the liver: The John Wayne Cancer Institute and Sydney Melanoma Unit experience. *Arch Surg* 2001; 136: 950-5.
41. Becker JC, Terheyden P, Kampgen E, et al. Treatment of disseminated ocular melanoma with sequential fotemustine, interferon alpha, and interleukin 2. *Br J Cancer* 2002; 87: 840-5.
42. Essner R, Lee JH, Wanek LA, Itakura H, Morton DL. Contemporary surgical treatment of advanced-stage melanoma. *Arch Surg* 2004; 139: 961-7.
43. Cohn-Cedermark G, Mansson-Brahme E, Rutqvist LE, Larsson O, Singnomklao T, Ringborg U. Metastatic patterns, clinical outcome, and malignant phenotype in malignant cutaneous melanoma. *Acta Oncol* 1999; 38: 549-57.
44. Albert DM, Ryan LM, Borden EC. Metastatic ocular and cutaneous melanoma: a comparison of patient characteristics and prognosis. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 107-8.
45. Pawlik TM, Zorzi D, Abdalla EK, Clary BM, Gershenwald JE, Ross MI, et al. Hepatic resection for metastatic melanoma: Distinct patterns of recurrence and prognosis for ocular versus cutaneous disease. *Ann Surg Oncol* 2006; 13 (5): 712-20.
46. Leiter U, Meier F, Schittek B, Garbe C. The natural course of cutaneous melanoma. *J Surg Oncol* 2004; 86: 172-8.
47. Feldman ED, Pingpank JF, Alexander HR Jr. Regional treatment options for patients with ocular melanoma metastatic to the liver. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 290-7.
48. Soni S, Lee DS, DiVito J Jr, et al. Treatment of pediatric ocular melanoma with high-dose interleukin-2 and thalidomide. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 488-91.
49. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3622-34.
50. Barth A, Wanek LA, Morton DL. Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases. *J Am Coll Surg* 1995; 181: 193-201.
51. Albert DM, Niffenegger AS, Willson JK. Treatment of metastatic uveal melanoma: Review and recommendations. *Surv Ophthalmol* 1992; 36: 429-38.
52. Pyrhonen S. The treatment of metastatic uveal melanoma. *Eur J Cancer* 1998; 34 (Supl. 3): S27-30.
53. Li Y, McClay EF. Systemic chemotherapy for the treatment of metastatic melanoma. *Semin Oncol* 2002; 29: 413-26.
54. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2745-51.
55. Salmon RJ, Levy C, Plancher C, et al. Treatment of liver metastases from uveal melanoma by combined surgery-chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 127-30.
56. Mondragon-Sanchez R, Barrera-Franco JL, Cordoba-Gutierrez H, et al. Repeat hepatic resection for recurrent metastatic melanoma. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 459-61.
57. Hsueh EC, Essner R, Foshag LJ, et al. Prolonged survival after complete resection of metastases from intraocular melanoma. *Cancer* 2004; 100: 122-9.
58. Herman P, Machado MAC, Montagnini AL, D'Albuquerque LA, Saad WA, Machado MCC. Selected patients with metastatic melanoma may benefit from liver resection. *World J Surg* 2007; 31: 171-4.
59. Rivoire M, Kodjikian L, Baldo S, Kaemmerlen P, Négrier S, Grange JD. Treatment of Liver Metastasis from uveal melanoma. *Ann Surg Oncol* 2005; 12 (6): 1-7.

60. Wong SL, Coit DG. Role of surgery in patients with stage IV melanoma. *Curr Opin Oncol* 2004; 16: 155-60.
61. Stas M, Stroobants S, Dupont P. 18-FDG PET scan in the staging of recurrent melanoma: additional value and therapeutic impact. *Melanoma Res* 2002; 12: 479-90.
62. Clark PB, Victoria Soo BS, Kraas J, et al. Futility of fluorodeoxyglucose F-18 positron emission tomography in initial evaluation of patients with T2 to T4 melanoma. *Arch Surg* 2006; 141: 284-8.
63. Foster JH. Survival after liver resection for secondary tumors. *Am J Surg* 1978; 135: 389-94.
64. Chen H, Pruitt A, Nicol TL, Gorgulu S, Choti MA. Complete hepatic resection of metastases from leiomyosarcoma prolongs survival. *J Gastrointest Surg* 1998; 2: 151-5.
65. Karakousis CP, Blumenson LE, Canavese G, Rao U. Surgery for disseminated abdominal sarcoma. *Am J Surg* 1992; 163: 560-4.
66. Tepetes K, Tsamandas AC, Ravazoula P, Petsas T, Bonikos DS, Karavias DD. Survival for 5 years after repeat liver resections and multimodality treatment for metastatic intestinal leiomyosarcoma: Report of a case. *Surg Today* 2002; 32: 925-8.
67. Kamoshita N, Yokomori T, Iesato H, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumor of the jejunum with liver metastasis. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1311-4.
68. Shima Y, Horimi T, Ishikawa T, et al. Aggressive surgery for liver metastases from gastrointestinal stromal tumors. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003; 10: 77-80.
69. Lang H, Nussbaum KT, Kaudel P, Fruhauf N, Flemming P, Raab R. Hepatic metastases from leiomyosarcoma: A single-center experience with 34 liver resections during a 15-year period. *Ann Surg* 2000; 231: 500-5.
70. Schwartz SI. Hepatic resection for noncolorectal nonneuroendocrine metastases. *World J Surg* 1995; 19: 72-5.
71. Elias D, Cavalcanti de Albuquerque A, Eggenspieler P, et al. Resection of liver metastases from a noncolorectal primary: Indications and results based on 147 monocentric patients. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 487-93.
72. Billingsley KG, Burt ME, Jara E, et al. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: Analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. *Ann Surg* 1999; 229: 602-10.
73. Weiser MR, Downey RJ, Leung DH, Brennan MF. Repeat resection of pulmonary metastases in patients with soft-tissue sarcoma. *J Am Coll Surg* 2000; 191: 184-91.
74. Mudan SS, Conlon KC, Woodruff JM, Lewis JJ, Brennan MF. Salvage surgery for patients with recurrent gastrointestinal sarcoma: Prognostic factors to guide patient selection. *Cancer* 2000; 88: 66-74.
75. Ng EH, Pollock RE, Romsdahl MM. Prognostic implications of patterns of failure for gastrointestinal leiomyosarcomas. *Cancer* 1992; 69: 1334-41.
76. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231: 51-8.
77. Jaques DP, Coit DG, Casper ES, Brennan MF. Hepatic metastases from soft tissue sarcoma. *Ann Surg* 1995; 221: 392-7.
78. Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Oosterhuis JW, et al. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: An analysis of 2185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens: A European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 150-7.
79. Le Cesne A, Judson I, Crowther D, et al. Randomized phase III study comparing conventional-dose doxorubicin plus ifosfamide vs. high-dose doxorubicin plus ifosfamide plus recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in advanced soft tissue sarcomas: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2676-84.
80. Mavligit GM, Zukwiski AA, Ellis LM, Chuang VP, Wallace S. Gastrointestinal leiomyosarcoma metastatic to the liver: Durable tumor regression by hepatic chemoembolization infusion with cisplatin and vinblastine. *Cancer* 1995; 75: 2083-8.
81. Wolf RF, Goodnight JE, Krag DE, et al. Results of resection and proposed guidelines for patient selection in instances of non-colorectal hepatic metastases. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 173: 454-60.
82. Que FG, Nagorney DM, Batts KP, et al. Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas. *Am J Surg* 1995; 169: 36-42.
83. Chamberlain RS, Canes D, Brown KT, et al. Hepatic neuroendocrine metastases: Does intervention alter outcomes? *J Am Coll Surg* 2000; 190: 432-45.
84. Pawlik TM, Vauthey JN, Abdalla EK, Pollock RE, Ellis LM, Curley SA. Results of a single-center experience with resection and ablation for sarcoma metastatic to the Liver. *Arch Surg* 2006; 141: 537-44.
85. Dematteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: Before and after STI-571. *Hum Pathol* 2002; 33: 466-77.
86. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-80.
87. Dagher R, Cohen M, Williams G, et al. Approval summary: Imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 3034-8.
88. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472-80.
89. Demetri GD, Desai J, Fletcher JA, et al. SU11248, a multi-targeted tyrosine kinase inhibitor, can overcome imatinib resistance caused by diverse genomic mechanisms in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3001.
90. Demetri GD, van Oosterom AT, Blackstein M, et al. Phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of SU11248 in patients following failure of imatinib for metastatic GIST. *J Clin Oncol* 2005; 23: 308s.
91. FDA Approves New Treatment for Gastrointestinal and Kidney Cancer, P06-11, Rockville, MD, U.S. Food and Drug Administration, 2006. www.fda.gov/bbs/topics/news/2006/NW01302.html
92. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005; 353: 2477-90.
93. Mulders P, Figlin R, DeKernion JB, et al. Renal cell carcinoma: Recent progress and future directions. *Cancer Res* 1997; 57: 5189-95.
94. Ritchie AWS, Chisholm GD. The natural history of renal carcinoma. *Semin Oncol* 1983; 10: 390-400.
95. DeKernion JB, Ramming KP, Smith RB. The natural history of metastatic renal cell carcinoma: A computer analysis. *J Urol* 1978; 120: 148-52.
96. Maldazys JD, DeKernion JB. Prognostic factors in metastatic renal carcinoma. *J Urol* 1986; 136: 376-9.
97. Hofmann HS, Neef H, Krohe K, et al. Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2005; 48: 77-81.
98. Bleumer I, Oosterwijk E, De Mulder P, et al. Immunotherapy for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2003; 44: 65-75.
99. Dineen MK, Pastore RD, Emrich LJ, et al. Results of surgical treatment of renal cell carcinoma with solitary metastasis. *J Urol* 1988; 140: 277-9.
100. Iwatsuki S, Starzl TE. Personal experience with 411 hepatic resections. *Ann Surg* 1988; 208: 421-34.
101. Stief CG, Jahne J, Hagemann JH, et al. Surgery for metachronous solitary liver metastases of renal cell carcinoma. *J Urol* 1997; 158: 375-7.
102. Lang H, Nussbaum KT, Weimann A, et al. Liver resection for non-colorectal, non-neuroendocrine hepatic metastases. *Chirurg* 1999; 70: 439-46.
103. Alves A, Adam R, Majno P, et al. Hepatic resection for metastatic renal tumors: Is it worthwhile? *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 705-10.
104. Thelen A, Jonas S, Benckert C, et al. Liver resection for metastases from renal cell carcinoma. *World J Surg* 2007; 31: 802-7.

105. Yagoda A, Abi-Rached B, Petrylak D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983-1993. *Semin Oncol* 1995; 22: 42-60.
106. Kooby DA, Jarnagin WR. Surgical management of hepatic malignancy. *Cancer Invest* 2004; 22: 283-303.
107. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang JH. Secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: A prospective study. *Cancer* 1995; 76: 1606-14.
108. Williams L, Brunetto VL, Yordan E, DiSaia PJ, Creasman WT. Secondary cytoreductive surgery at second-look laparotomy in advanced ovarian cancer: A Gynecologic Group Study. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 171-8.
109. Bristow RE, Montz FJ, Lagasse LD, Leuchter RS, Karlan BY. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 278-87.
110. Chi DS, Fong Y, Venkatraman ES, Barakat RR. Hepatic resection for metastatic gynecologic carcinomas. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 45-51.
111. Merideth MA, Clyby WA, Keeney GL, et al. Hepatic resection for metachronous metastases from ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 16-21.
112. Yoon SS, Jarnagin WR, Fong Y, DeMateo RG, et al. Resection of recurrent ovarian or fallopian tube carcinoma involving the liver. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 383-8.
113. Scarabelli C, Gallo A, Carbone A. Secondary cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 504-12.
114. Tangjitgamol S, Levenback CF, Beller U, Kavanagh JJ. Role of surgical resection for lung, liver, and central nervous system metastases in patients with gynecological cancer: A literature review. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14 (3): 399-422.
115. Gholam D, Fizazi K, Terrier-Lacombe MJ, Jan P, Culine S, Theodore C. Advanced seminoma--treatment results and prognostic factors for survival after first-line, cisplatin-based chemotherapy and for patients with recurrent disease: A single-institution experience in 145 patients. *Cancer* 2003; 98 (4): 745-52.
116. Rivoire M, Elias D, De Cian F, Kaemmerlen P, Théodore C, Droz JP. Multimodality treatment of patients with liver metastases from germ cell tumors: The role of surgery. *Cancer* 2001; 92 (3): 578-87.
117. Hendry WF, Norman AR, Dearnaley DP, Fisher C, Nicholls J, Huddart RA, et al. Metastatic nonseminomatous germ cell tumors of the testis: Results of elective and salvage surgery for patients with residual retroperitoneal masses. *Cancer* 2002; 94 (6): 1668-76.
118. Hartmann JT, Rick O, Oechsle K, Kuczyk M, Gauler T, Schöffski P, et al. Role of postchemotherapy surgery in the management of patients with liver metastases from germ cell tumors. *Ann Surg* 2005; 242 (2): 260-6.
119. Hahn TL, Jacobson L, Einhorn LH, Foster R, Goulet RJ, Jr. Hepatic resection of metastatic testicular carcinoma: A further update. *Ann Surg Oncol* 1999; 6 (7): 640-4.
120. Di Carlo I, Grasso G, Patane D, Russello D, Latteri F. Liver metastases from lung cancer: Is surgical resection justified? *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 291-3.
121. Lindell G, Ohlsson B, Saarela A, et al. Liver resection of non-colorectal secondaries. *J Surg Oncol* 1998; 69: 66-70.
122. Ahmad A, Stefani S. Distant metastases of nasopharyngeal carcinoma: A study of 256 male patients. *J Surg Oncol* 1986; 33: 194-7.
123. Khor TH, Tan BC, Chua EJ, Chia KB. Distant metastases in nasopharyngeal carcinoma. *Clin Radiol* 1978; 29: 27-30.
124. Leung SF, Teo PM, Shiu WW, Tsao SY, Leung TW. Clinical features and management of distant metastases of nasopharyngeal carcinoma. *J Otoralngol* 1991; 20: 27-9.
125. Delis S, Biliatis I, Bourli A, Kapranos N, Dervenis Ch. Surgical resection of a solitary liver metastasis from nasopharyngeal carcinoma: A case report. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006; 5: 610-2.
126. Qureshi SS, Nadkarni MS, Shrikhande V, Desai S, Deodhar K, Ramadwar M, et al. Hepatic resection for metastasis from adenoid cystic carcinoma of parotid gland. *Indian J Gastroenterol* 2005; 24: 29-30.
127. Hawksworth J, Geisinger K, Zagoria R, Kavanagh P, Howerston R, Levine EA, et al. Surgical and ablative treatment for metastatic adenocarcinoma to the liver from unknown primary tumor. *Am Surg* 2004; 70 (6): 512-7.

Termocoagulación mediante radiofrecuencia de las metástasis hepáticas

E. SANTOS MARTÍN, M. J. CIUDAD FERNÁNDEZ¹, E. CRESPO VALLEJO¹

Sección de Radiología Vasculare Intervencionista. Unidad de Cirugía Guiada por la Imagen. ¹Departamento de Radiodiagnóstico. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

El hígado es una de las principales localizaciones en las que asientan las metástasis. El carcinoma colorectal es la segunda causa de muerte por cáncer. En la mayor parte de los pacientes el hígado es único y principal lugar de enfermedad metastásica. Desafortunadamente, el pronóstico de estos pacientes es pobre con supervivencia a los 5 años menores del 1%.

Los factores que se correlacionan con la supervivencia en los pacientes con carcinoma colorectal con metástasis hepáticas son: la extensión de la enfermedad hepática (principal), niveles de fosfatasa alcalina y los niveles de CEA.

Todo ello sugiere que el tratamiento local del hígado puede aumentar la expectativa de vida en estos pacientes. Se han desarrollado varias técnicas, junto con la resección quirúrgica, que permiten abordar de forma menos invasiva a estos pacientes, como la radiofrecuencia. Aunque la radiofrecuencia se puede realizar mediante abordaje percutáneo, se requiere habitualmente la laparotomía o la laparoscopia para realizarla y evitar lesiones a los órganos vecinos y disminuir las recurrencias. La radiofrecuencia es atractiva por su resultado predecible, su bajo coste y mínimas complicaciones.

PALABRAS CLAVE: Radiofrecuencia. Metástasis hepáticas. Hígado. Cirugía. Cáncer colorectal.

ABSTRACT

Liver is one of the main locations for metastases. Colorectal carcinoma is the second leading cause of cancer deaths. In many patients the liver is the only and principal site of metastatic disease. Unfortunately, the prognosis for patients with untreated CRC metastases is dismal, with 5-year survival rates reported to be less than 1% and median survival estimated at less than 12 months.

Several factors have been observed to correlate with survival in patients with metastatic colorectal carcinoma. Principal among these is the extent of liver replaced by tumor. Other factors, such as serum alkaline phosphatase levels and carcinoembryonic antigen levels, have also been identified as important predictors, although they may in fact serve as indicators of the extent of liver metastasis rather than as independent predictors of outcome.

The predominant effect of liver tumor involvement suggests that a successful locally targeted therapy could increase life expectancy. Less invasive alternatives to surgical resection include percutaneous tumor ablation by using methods such as radiofrequency ablation. Although these procedures can be performed percutaneously on an outpatient basis, laparotomy or laparoscopy is usually required to protect adjacent viscera or, for larger lesions, to reduce recurrences. Radiofrequency ablation is particularly attractive owing to its predictable results, relatively low cost, and low complication rate.

KEY WORDS: Radiogrequency. Hepatic metastases. Liver. Surgery. Colorectal cancer.

INTRODUCCIÓN

Las metástasis hepáticas (MTH) constituyen el grupo de tumores hepáticos más frecuente en el hígado adulto y es el segundo lugar más común de diseminación de metástasis por detrás de los ganglios linfáticos. Este

hecho está probablemente en relación con dos factores: con el rico aporte vascular del hígado y con la presencia en este órgano de factores de crecimiento tisular. Las MTH tienen un gran impacto en la supervivencia a largo plazo y son responsables de la mayor parte de las muertes relacionadas con el cáncer (1).

En los datos analizados procedentes de 9.700 autopsias consecutivas en pacientes con 10.736 cánceres primarios, se detectaron que las metástasis estaban presentes en el hígado en el 41% (1). El hígado es el primer órgano diana de los cánceres gastrointestinales, algunos tumores urológicos, los neuroblastomas, algunos melanomas y el cáncer de pulmón (2). El hígado puede ser el único órgano afectado en los casos de cáncer colorrectal (CCR) y de tumores neuroendocrinos (3). Entre los factores que afectan a la incidencia y distribución de las MTH se incluyen: la edad y el sexo, el tumor primario, el tipo histológico y el tiempo de evolución del tumor.

Las MTH suelen ser múltiples y bilobulares (77%), sólo el 10% son solitarias. La variación en el tamaño de las lesiones sugiere que la siembra tumoral se produce en diferentes momentos. El crecimiento de las MTH provoca compresión del parénquima hepático que produce atrofia y el desarrollo de un anillo de tejido conectivo.

El carcinoma hepatocelular y las MTH del CCR son los dos tumores hepáticos malignos más frecuentes. La resección quirúrgica es la terapia de elección, aunque sólo un pequeño grupo de pacientes son candidatos a cirugía curativa. Esto es debido a la presencia de lesiones en localizaciones no resecables, el número y su distribución anatómica de las lesiones, la presencia de enfermedad extrahepática y de una función hepática pobre (4,5).

En los últimos años se han desarrollado diferentes tratamientos locorregionales que permiten controlar e incluso potencialmente curar en los pacientes con tumores malignos hepáticos (primarios o secundarios), que no son candidatos a la resección quirúrgica (Tabla I). Dentro de estas terapias destaca la termocoagulación de tumores mediante radiofrecuencia (RF), técnica que se describió en el inicio de la década de los 90 y que ha alcanzado un gran desarrollo, especialmente para el tratamiento de los tumores hepáticos primarios y secundarios, con numerosas publicaciones que avalan los resultados.

TABLA I

TERAPIAS ONCOLÓGICAS LOCORREGIONALES

<i>Basadas en la energía térmica</i>
Radiofrecuencia
Microondas
Láser
Crioablación
<i>Basadas en la inyección directa</i>
Alcohol
<i>Basadas en la radiación ionizante</i>
Radioterapia
<i>Basadas en la luz</i>
Terapia fotodinámica
<i>Basadas en técnicas de catéter</i>
Embolización o quimioembolización arterial
Embolización con microesferas con liberación de drogas, con material radioactivo

No se puede entender la ablación de MTH mediante RF sino es en el contexto de un equipo multidisciplinar integrado por el oncólogo, el radiólogo, el radiólogo intervencionista, el cirujano y enfermería especializada, esto permitirá obtener los mejores resultados con reducción de la mortalidad operatoria (6).

La experiencia publicada en el tratamiento con RF de las MTH se centra esencialmente en los pacientes con CCR por lo que será nuestro principal foco de atención en esta revisión, dado que estos pacientes son los que habitualmente se benefician de la resección quirúrgica. Los tumores neuroendocrinos constituyen otra indicación, especialmente desde un punto de vista paliativo. El resto de MTH (cáncer de mama, pulmón, sarcomas, etc.) tratadas mediante RF suelen ser series con pocos casos, en general anecdóticas.

El CCR es el tumor maligno más frecuente en Europa Occidental y en Estados Unidos y constituye la segunda causa de muerte por cáncer. El 25% de los pacientes tiene MTH al diagnóstico y otro 50% más las desarrollan en los 5 años siguientes, y su presentación suele ser irrecable. La resección quirúrgica es el único tratamiento curativo cuando la enfermedad está confinada en el hígado. El 20-30% de los pacientes con MTH por CCR con enfermedad confinada en el hígado son potencialmente resecables (7). Más aún en el contexto de los equipos multidisciplinarios en los que se ha refinado la técnica quirúrgica con reducción de la mortalidad, con la mejora de los regímenes de quimioterapia con mejor tolerancia y resultados que ha provocado que se recluten más pacientes para cirugía y gracias a los tratamientos locorregionales, como la RF, que permiten tratar de una forma poco invasiva estas lesiones.

PRINCIPIOS GENERALES DE LA RADIOFRECUENCIA

La radiofrecuencia se basa en la interacción entre una corriente alterna de alta frecuencia (450-500 kHz) con los tejidos biológicos. Esto provoca agitación iónica que produce aumento de la temperatura seguido de necrosis coagulativa. El efecto citotóxico irreversible se produce cuando la temperatura supera los 50 grados.

La eficacia de la termocoagulación mediante radiofrecuencia depende de los siguientes factores:

- La potencia y el tiempo empleado en la entrega de la energía.
- El diseño de los electrodos.
- Factores dependientes de los tejidos.
- Pérdida de calor debido a la proximidad de los grandes vasos.

En 1990 se utilizó por primera vez la ablación mediante RF de lesiones hepáticas malignas, desde entonces se ha incrementado de manera exponencial con multitud de investigaciones clínicas.

Las indicaciones de la RF están en relación con el desarrollo de los generadores y de los electrodos. La lesión ideal es aquella no resecable, única, < 3 cm. No obstante hoy día se asumen tumores únicos de hasta 5 cm y en los pacientes con metástasis se pueden tratar hasta 5 lesiones. La RF es una técnica ideal en pacientes

que rehúsan la cirugía o con recurrencia después de la resección quirúrgica (Fig. 1). Los pacientes con MTH, suelen abordarse por vía laparoscópica o cirugía abierta, dado que la ecografía intraoperatoria permite no sólo confirmar las lesiones, sino también detectar otras no visibles con los métodos habituales de diagnóstico y sobre todo sirve como guía para la punción con los electrodos de RF.

Las contraindicaciones de la RF son: expectativa de vida inferior a 6 meses, infección activa, coagulopatía o ascitis refractaria, tumores > 5 cm y enfermedad extrahepática no tratable.

PRUEBAS DE IMAGEN EN LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS

Los estudios de imagen tienen un papel fundamental en la evaluación de los pacientes con MTH, no sólo en el diagnóstico, sino también en la planificación y en la respuesta al tratamiento. Las pruebas de imagen se han convertido en una herramienta esencial en el manejo de los pacientes con cáncer, y dada la frecuencia de las MTH han sido determinantes los avances en la detección de estas lesiones.

Debido a su historia natural, evolutiva y de disemina-

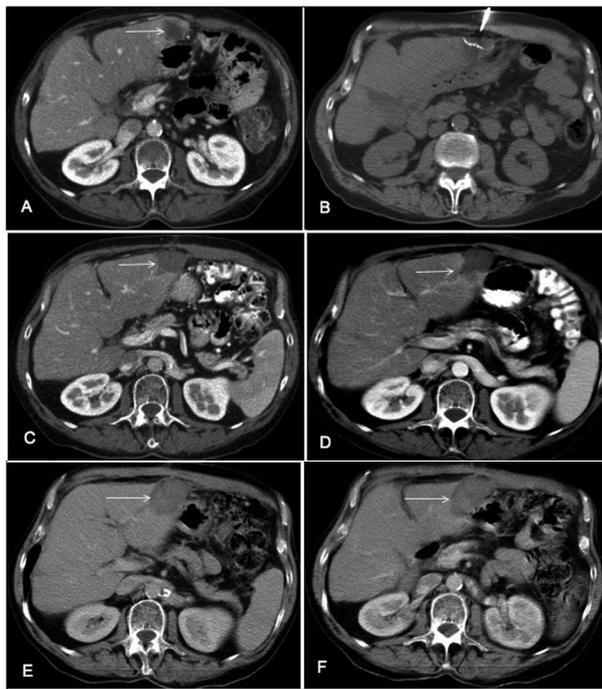


Fig. 1. Varón de 64 años con hepatopatía crónica y cáncer de colon. A. EL estudio de TC muestra una lesión focal hepática izquierda (flecha) en el segmento lateral en relación con una metástasis. B. Con control de TC se realiza la radiofrecuencia con un electrodo de ganchos. C. Control de TC a los 3 meses sin realce patológico en la lesión (flecha), que indica tratamiento local satisfactorio. D. Control de TC a los 9 meses que muestra recurrencia local de la metástasis con relace periférico (flecha). E y F. Se realiza nueva termocoagulación con radiofrecuencia de la recurrencia tumoral y las imágenes de TC muestran el control a los 6 meses que muestra la lesión residual sin signos de recidiva local.

ción a distancia, los pacientes con CCR son los que más se beneficiarán de un diagnóstico precoz de las MTH, lo que ofrecería la oportunidad de realizar un tratamiento en muchas ocasiones con intención curativa.

La frecuente existencia de lesiones benignas en el hígado, origina que las pruebas de imagen deben aportar además de una aceptable sensibilidad, una elevada especificidad. En la actualidad disponemos de diferentes pruebas de imagen para el estudio del parénquima hepático, la ecografía (US), la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM), la tomografía por emisión de positrones marcada con un trazador radioactivo (FDG-PET) y la ecografía hepática intraoperatoria durante la intervención (IOUS). Debido a los continuos avances en estas técnicas y de los medios de contraste, en la actualidad no existe un consenso o protocolo aceptado para su estudio.

El proceso diagnóstico por imagen, como tal, requiere unas fases en su ejecución. Cuando se conoce la existencia de un tumor maligno se realiza una prueba general, normalmente una TC con contraste, para excluir la invasión hepática y/o extrahepática. En aquellos pacientes con MTH conocidas, susceptibles de actuación quirúrgica u otra de índole curativa (ablación por radiofrecuencia, quimioembolización, etc.), realizamos una prueba dirigida al estudio del hígado, frecuentemente una RM con gadolinio o con contraste hepático-específico. No obstante, cada vez va a tener más importancia la PET y/o PET-TAC, ya que ha demostrado en diferentes metaanálisis recientes tener la más alta sensibilidad para la detección de MTH respecto al resto de las diferentes pruebas.

ESTUDIO GENERAL

A la mayoría de los pacientes con cáncer, y en su totalidad a los de origen gastrointestinal, se les realiza una primera prueba de imagen para buscar MTH, adenopatías patológicas y/o invasión local tumoral. Durante la evaluación del hígado en esta fase, el primer objetivo es definir la ausencia o presencia de MTH, y el segundo determinar la carga tumoral del paciente.

La ecografía ocupa un importante valor como prueba de screening para el diagnóstico de MTH, dado su bajo coste, alta accesibilidad y la no invasividad. Sin embargo, presenta dos importantes desventajas; es operador dependiente y hay partes del hígado difícilmente visualizables en muchos pacientes. En la práctica diaria nos ayuda a clasificar en dos grupos, aquellos con múltiples metástasis, no susceptibles de actuación quirúrgica y aquellos sin lesiones aparentes o un número escaso de las mismas. Este último grupo va a precisar de otra prueba (TC, MR, PET) para conseguir un definitivo enfoque terapéutico.

Este primer estudio se realiza frecuentemente mediante una TC con contraste, pues además de gozar de una elevada sensibilidad y especificidad para la detección de las MTH, supera a la ecografía y a la RM en la evaluación del resto del abdomen y pelvis. Otras ventajas de la TC son su amplia disponibilidad en los centros sanitarios y su rápido

tiempo de adquisición con la TC multicorte. En el caso de alergia al contraste yodado, insuficiencia renal moderada o esteatosis hepática, se debería realizar una RM para la evaluación del hígado.

ESTUDIO Y CARACTERIZACIÓN DE LA LESIÓN HEPÁTICA

En este momento se requiere un diagnóstico minucioso de las lesiones individualmente porque su número y localización determinan su indicación para una cirugía de resección y/o ablación.

El contraste más frecuentemente utilizado es el gadolinio, un agente extracelular, barato y bien tolerado por los paciente. Una técnica adecuada debería incorporar imágenes en fase arterial, portal y de equilibrio (intersticial). Otra posibilidad a considerar es la inyección inmediatamente posterior a la del contraste hepato-específico, obteniendo un estudio con doble contraste. En la actualidad lo más adecuado es una RM usando contraste hepato-específico. Muchos estudios han demostrado la superioridad del la RM con contraste respecto al CT con contraste y la RM basal. El estudio combinado con RM basal y tras la administración de contraste hepato-específico, es más sensible para la detección de las lesiones hepáticas que la RM basal, y de similar sensibilidad aunque con un menor número de falsos positivos que con la TC-helicoidal en fases arterial y portal (8).

Actualmente disponemos en el mercado de varios tipos de contraste específico hepático que incluyen quelantes paramagnéticos hidrosolubles con fijación en los hepatocitos (mangafodipir, gadobenate, gadoxetate) o en el sistema reticuloendotelial (furomexide, ferucarbotran). La preferencia actual es el uso de agentes con fijación en los hepatocitos, que en las secuencias potenciadas en T1 afectan a la señal del hígado sano, produciendo imágenes con un excelente ratio señal-ruido.

Debido a la alta prevalencia de tumores hepáticos benignos, como son los quistes, hemangiomas y la hiperplasia nodular focal, la caracterización de lesión en el hígado es tan importante como su detección. Una TC con contraste en fase portal define la mayoría de los hemangiomas. En fase tardía los quistes también son fácilmente identificados. Sin embargo en ocasiones la TC es limitada y debemos realizar una RM con gadolinio para definir la lesión.

PAPEL DEL FDG-PET

En los últimos años se ha enfatizado enormemente a favor de la medicina basada en la evidencia, y en este ámbito se han publicado dos metaanálisis acerca del papel de los diferentes estudios en la detección de las MTH (9,10).

Las conclusiones de ambos han sido similares, y nos enseñan que en la detección de una determinada lesión, la TC helicoidal, la MR de 1T y de 1,5 T y la FDG-PET son comparables. Además, en un análisis por subgrupos la RM con contraste hepatoespecífico o con gadolinio

son de manera estadísticamente significativa más exactos que la RM basal y el CT helicoidal con un volumen de contraste yodado < 45 g La elección, según estos autores, entre la TC con un > 45 g de contraste y la RM con contraste, por lo tanto, depende de la disponibilidad y de la experiencia, y no tan sólo de la sensibilidad diagnóstica.

No obstante, en un análisis por subgrupos en el estudio de Bipat y cols., ciñéndose al análisis por paciente, y de manera general en el de Kinkel y cols., el FDG-PET ha obtenido unos valores más elevados de sensibilidad que el resto de las pruebas, salvo en las lesiones < 1 cm en las que fue superior la RM (8,10).

Uno de los inconvenientes principales del PET es la falta de detalle anatómico. La decisión clínica requiere la confirmación de la localización intrahepática de la captación del trazador, el segmento afectado y su relación con la vasculatura.

Debido a su elevado coste, el FDG-PET no se puede realizar en todos los pacientes con tumores de origen gastrointestinal. El uso de PET+TAC resulta coste-efectiva cuando había elevación del antígeno carcinoembrionario (CEA) y el paciente era candidato a una resección quirúrgica. La información obtenida cambió la decisión terapéutica en un 61-94%, e incrementó la supervivencia libre de enfermedad a los 3 años de 15-28 al 40% (8). Otra ventaja del uso del PET es la detección de metástasis extrahepáticas, particularmente en localizaciones donde erró la TC, como en los ganglios linfáticos.

ECOGRAFÍA HEPÁTICA INTRAOPERATORIA

La IOUS es determinante la toma de decisiones en los pacientes con MTH. El IOUS detecta hasta un 30% de lesiones más que la ecografía convencional y hasta un 40% más que la palpación y los resultados mejorarán con la incorporación de los medios de contraste. La IOUS laparoscópica puede evitar hasta un 63% de las laparotomías innecesarias por tumores no resecables (11). Además el IOUS puede proporcionar información adicional hasta en un 18% de los pacientes, con cambios importantes en la planificación intraoperatoria (12).

CONCLUSIÓN PRUEBAS DE IMAGEN

El objetivo primordial del estudio de imagen del hígado en los pacientes oncológicos incluye la detección y caracterización de la tumoración hepática. A aquellos pacientes con un tumor maligno extrahepático se les debe realizar en un primer lugar un estudio general para determinar la existencia de MTH o extrahepáticas y evaluar la diseminación local. Esta fase diagnóstica se debe hacer con un TC con contraste, reservándose la RM para aquellos pacientes a los que no se les puede introducir contraste yodado o aquellos con esteatosis hepática.

En los pacientes con MTH, potencialmente resecables practicamos un estudio específico normalmente

con RM con contraste hepato-específico. Los pacientes con hepatopatía crónica y con riesgo de degeneración maligna a un hepatocarcinoma se someten a revisiones periódicas mediante estudio ecográfico y posible RM con contraste si se detectan hallazgos sospechosos.

En último lugar, preoperatoriamente se puede realizar un mapeo de la arteria hepática, la vena porta y las venas hepáticas mediante angiografía por TC o RM.

En la actualidad el papel del FDG-PET es limitado, y por ahora es un método diagnóstico adicional para determinar la afectación extrahepática. No obstante, con el desarrollo de los equipos híbridos como es el PET-TAC, situación que permite unir la resolución anatómica del TAC con el índice funcional metabólico de los tejidos, la utilidad del PET será cada vez mayor y se irá incluyendo progresivamente en los algoritmos de detección de las MTH.

RESULTADOS

Más del 50% de los pacientes con CCR desarrollarán MTH en el curso de su enfermedad, de modo que su pronóstico vital empeora sensiblemente. La mediana de supervivencia de las lesiones secundarias no tratadas se reduce a 7,4-11 meses, con tasas de supervivencia del 31% en el primer año, 7,9% a los 2 años, 2,6% a los 3 años y 0,9% a los 4 años (13), aunque con quimioterapia adecuada (incluyendo anticuerpos monoclonales e inhibidores de la angiogénesis) puede aumentar la supervivencia hasta 20 meses (14). Actualmente, la resección quirúrgica con intención curativa es el tratamiento de elección de las metástasis del CCR. Desafortunadamente, sólo un 10-20% de los pacientes son candidatos al tratamiento quirúrgico, debido a la presencia de comor-

bilidad, a la existencia de metástasis extrahepáticas, a una reserva de parénquima hepático insuficiente o a la localización de las metástasis (por ejemplo, adyacentes a la bifurcación portal) (15). En estos pacientes con metástasis no reseables cobra importancia la ablación por RF, que ya ha demostrado ser una técnica segura y útil en lesiones tumorales hepáticas como el carcinoma hepatocelular.

En los pacientes con MTH por CCR, no existen ensayos clínicos aleatorizados que comparen la utilidad de la resección quirúrgica con las técnicas de ablación local (16), y sólo disponemos de amplias series de pacientes tratados con RF. Mulier y cols., realizaron recientemente una revisión sistemática de estos estudios (17) (Tabla II). No hay datos sobre la supervivencia tras RF en metástasis reseables, ya que en estos casos se realizó cirugía obteniendo tasas de supervivencia a los 5 años de hasta el 58% e incluso superiores (18,19). La RF se aplicó únicamente en lesiones no susceptibles de cirugía, con tasas de supervivencia significativamente más bajas, habitualmente entre 20-30% a los 5 años. No obstante, cabe la posibilidad de que las MTH de pacientes con CCR reseables tengan una localización más favorable y un comportamiento biológico diferente a las no reseables, por lo que su comparación no es adecuada. En cualquier caso, la mediana de supervivencia en los pacientes tratados con RF se extiende hasta 24-39 meses, significativamente mejor que en las lesiones no tratadas.

La serie más amplia que compara todas estas opciones terapéuticas es la de Abdallah y cols., (18), que presentan 418 pacientes con CCR y MTH divididos en 4 grupos según el tratamiento recibido: resección, resección + RF, RF únicamente y quimioterapia. En este estudio, todos los pacientes fueron explorados quirúrgicamente, confirmando la ausencia de lesiones secundarias

TABLA II

RESUMEN DE LOS RESULTADOS EN LOS ESTUDIOS SOBRE ARF EN MTH DE CCR DESDE EL AÑO 2000

<i>Estudio</i>	<i>n</i>	<i>Tamaño medio (cm)</i>	<i>Abordaje</i>	<i>S (meses)</i>	<i>S al año (%)</i>	<i>A los 5 años (%)</i>
Lencioni (2004)	423	2,7	P	ND	86	24
Siperstein (2007)	234	3,9	L	24	80*	18,4
Pereira (2006)	177	2,2	P	ND	ND	55
Guillams (2004)	167	4,1	P	32	91	14
Solbiati (2006)	121	2,8	P	36	93	35
Machi (2006)	100	5,1	P, L, LA	28	90	31
Abdallah (2004)	57	2,5	LA	25	92	ND
Yu (2006)	50	4,2	LA	ND	ND	32
Abitabile (2007)	47	2,4	P, L, LA	39	88	21
Park (2007)	30	2,7	P	35	95*	15*
Oshowo (2003)	25	3	P	37	100	43

Modificado de Ref 17. S supervivencia. P percutáneo; L laparoscópico; LA laparotomía abierta. ND no disponible. *Datos extraídos de gráfico de supervivencia.

en otras localizaciones, y en los casos seleccionados realizándose la RFA guiada con ecografía intraoperatoria en el mismo acto quirúrgico. Sus resultados confirman que la resección quirúrgica es la técnica más efectiva, ya que presenta menores tasas de recurrencia local (2% tras cirugía, 9% tras RF) e intrahepática (11% tras cirugía, 44% tras RF), y mayor supervivencia que el resto de tratamientos. No obstante, en los pacientes en los que no fue posible la resección, la RF mejoró significativamente el pronóstico de los pacientes frente a los que únicamente recibieron quimioterapia (supervivencia del 22% a los 4 años tras RF, 10% tras quimioterapia).

Deben tenerse en cuenta algunos factores de riesgo que predicen mayores tasas de recidiva tras RF y que han sido analizados en un reciente metaanálisis (20). Los más importantes fueron el diámetro de las metástasis y la vía de abordaje (percutánea frente a laparotomía/laparoscopia). El tamaño de la lesión a tratar influye tanto en el éxito inicial como en la probabilidad de recurrencia. En una lesión menor de 2,5 cm se puede conseguir una ablación completa en más del 90% de los casos, con tasas de recurrencia de 3,6-16% (según el abordaje sea quirúrgico o percutáneo, respectivamente) mientras que con diámetros de 5 cm la tasa de éxito apenas alcanza el 50% (17). El abordaje quirúrgico, sea con laparotomía abierta o con laparoscopia, sería el más recomendable para los procedimientos de RF por su alta sensibilidad detectar lesiones focales que pueden pasar desapercibidas en la estadificación previa. También es positivo el uso de anestesia general por la facilidad para suspender la respiración en el momento de la colocación del electrodo, y por la posibilidad de controlar la tensión arterial sistólica por debajo de 80 mmHg, evitando así el efecto de refrigeración de la sangre, que disminuye la efectividad de la ablación (13).

Otros factores a considerar, aunque no alcanzaron la significación estadística en el análisis multivariante, son el número de metástasis mayor de 3 (18), la localización próxima a un vaso (< 5 mm), el margen intencional menor de 1 cm, el CEA elevado antes de la intervención (21) y la presencia de enfermedad extrahepática. También se ha comprobado que los resultados son mejores cuando se emplean electrodos de nueva generación, y cuando se han realizado un gran número de intervenciones (más de 40-50 casos, alcanzándose una meseta en el aprendizaje a los 100 procedimientos) (17).

La tasa de recidiva local en la revisión de Mulier oscilaba entre 2-40%. Algunos estudios destacan que estas recidivas locales son precoces, en los primeros 18 meses tras el procedimiento (22), de manera que pueden detectarse en el seguimiento inicial del paciente y repetir el tratamiento. En una enfermedad que tiende a la recurrencia, la posibilidad de realizar una nueva RF se ha considerado una de las ventajas de este procedimiento frente a la cirugía (13). No obstante, el tratamiento de una recurrencia a menudo presenta una alta tasa de fracaso y no modifica el curso de la enfermedad (17, 22).

En cuanto a las complicaciones asociadas a la RF, esta técnica ha demostrado ser segura, con escasa mor-

bimortalidad y menores estancias hospitalarias que la cirugía. Berber y cols., en una serie de 244 pacientes con MTH por CCR tratados mediante RF, encontraron una tasa de complicaciones del 3%, que incluían fundamentalmente la infección del trayecto del electrodo con formación de abscesos hepáticos o en la pared abdominal y la hemorragia (21). Se han comunicado algunos casos de diseminación tumoral en el trayecto del electrodo, en el 0-1,4% de los procedimientos (17).

CONTROL DE IMAGEN POSTABLACIÓN

Uno de los problemas de la RF es la ausencia de control directo para conocer el área de necrosis y, por tanto, el éxito de la intervención. Las técnicas de imagen se suelen emplear en el seguimiento a medio-largo plazo y son imprescindibles para documentar el tratamiento completo o incompleto de las lesiones. La TC es el método de imagen más empleado en el seguimiento de la RF de las MTH, aunque algunos autores utilizan la RM con contraste para el seguimiento. A partir de los 6 meses después de la RF se suele producir una disminución del volumen de la lesión y puede existir un anillo de captación periférico y tardío que traduce una reacción inflamatoria posterior a la lesión térmica. La presencia de realce nodular en los bordes sugiere la presencia de recurrencia. Los marcadores tumorales también pueden servir para medir la respuesta al tratamiento (CEA). Así mismo se está utilizando el PET-TAC en la detección de tumor residual, especialmente cuando las otras técnicas de imagen presentaron resultados no concluyentes (23).

CONCLUSIONES

Las ventajas potenciales de la RF son la menor morbimortalidad comparado con la cirugía, menor coste, control con imagen en tiempo real, facilidad de repetición y menor estancia hospitalaria. Hoy día la mejor indicación de la RF son las lesiones menores de 3 cm, con resultados comparables a la cirugía. La combinación de Rf + cirugía constituye la terapia de elección, especialmente en aquellos pacientes con lesiones múltiples o que por su localización obligan a resecciones hepáticas mayores. Es necesario desarrollar más estudios randomizados que nos permitan definir mejor las indicaciones.

CORRESPONDENCIA:

E. Santos Martín
Servicio de Radiología Vasculard
Hospital Clínico San Carlos
C/ Dr. Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: ernessantos@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Tranberg KG. Percutaneous ablation of liver tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 125-45.
- Pickren JW, Tsukada Y, Lane WW. Liver metastasis. In: Weiss L, Gilbert HA, eds. *Analysis of Autopsy Data*. Boston, Mass: GK Hall and Company; 1982. p. 2-18.
- Gilbert HA, Kagan AR, Hintz BL, Nussbaum H. Patterns of metastases. In: Weiss L, Gilbert HA. *Liver Metastases*. Boston, Mass: GK Hall Medical Publishers; 1982. p. 19-39.
- Miller FH, Keppke AL, Reddy D, Huang J, Jin J, Mulcahy MF. Response of liver metastases after treatment with yttrium-90 microspheres: Role of size, necrosis, and PET. *AJR* 2007; 188 (3): 776-83.
- Berry DP, Maddern GJ. In-situ ablative techniques for unresectable liver tumours. *Asian J Surg* 2000; 23: 22-31.
- McGhana JP, Dodd GD III. Radiofrequency ablation of the liver: Current status. *AJR* 2001; 176: 3-16.
- Garden OJ, Rees M, Poston GJ, Mirza D, Saunders M, Ledermann J, Primrose JN, Parks RW. Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases. *Gut* 2006; 55 (Supl. III): 1-8.
- Sahani D, Bluemke D, Shamsi K, Breuer J, Belzer T, Saini S. MR imaging using a liver specific contrast agent (gadolinium-EOB-DTPA): US multicenter phase III study of efficacy and safety. In: *Congress of Radiological Society North America, Gastrointestinal Session, Scientific papers*; 2003.
- Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using non invasive imaging methods (US, CT, MR imaging; PET): A meta-analysis. *Radiology* 2002; 224: 748-56.
- Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EFI, Pijl MEJ, Bossuyt PMM, Zwinderman AH, et al. Colorectal liver metastases: CT, MR Imaging, and PET for Diagnosis—Meta-analysis. *Radiology* 2005; 237: 123-31.
- Machi J, Isomoto H, Kurohiji T, Yamashita Y, Shirouzu K, Kakegawa T. Accuracy of intraoperative ultrasonography in diagnosing liver metastasis from colorectal cancer: Evaluation with postoperative follow-up results. *World J Surg* 1991; 15 (4): 551-6.
- Mazzoni G, Napoli A, Mandetta S, Miccini M, Cassini D, Gregori M, et al. Intra-operative ultrasound for detection of liver metastases from colorectal cancer. *Liver International* 2008; 28 (1): 88-94.
- Guillams AR, Lees WR. RFA of colorectal liver metastases in 167 patients. *Eur Radiol* 2004; 14: 2261-7.
- Biasco G, Derenzini E, Grazi GL, Ercolani G, Ravaioli M, Pantaleo MA, et al. Treatment of hepatic metastases from colorectal cancer: Many doubts, some certainties. *Cancer Treat Rev* 2006; 32 (3): 214-28.
- Feliberti EC, Wagman LD. Radiofrequency ablation of liver metastases from colorectal carcinoma. *Cancer Control* 2006; 13 (1): 48-51.
- Al-Asfoor A, Fedorowicz Z. WITHDRAWN: Resection versus no intervention or other surgical interventions for colorectal cancer liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 17 (4).
- Mulier S, Ni Y, Jamart J, Michel L, Marchal G, Ruers T. Radiofrequency ablation versus resection for resectable colorectal liver metastases: Time for a randomized trial? *Ann Surg Oncol* 2008; 15 (1): 144-57.
- Abdallah EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 239 (6): 818-25.
- Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, Ribero D, Pawlik TM, Wei SH, et al. Solitary colorectal liver metastasis: Resection determines outcome. *Arch Surg* 2006; 141 (5): 460-6.
- Mulier S, Ni Y, Jamart J, Ruers T, Marchal G, Michel L. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: Multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg* 2005; 242 (2): 158-71.
- Berber E, Siperstein AE. Perioperative outcome after laparoscopic radiofrequency ablation of liver tumors: An analysis of 521 cases. *Surgery Endoscopy* 2007; 21 (4): 613-8.
- Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, Ierace T, Meloni F, Dellanoce M, et al. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: Long-term results in 117 patients. *Radiology* 2001; 221 (1): 159-66.
- Anderson GS, Brinkmann F, Soulen MC. FDG PET in the surveillance of hepatic tumors treated with RFA. *Clin Nucl Med* 2003; 28: 192-7.

Quimioterapia neoadyuvante en metástasis hepáticas por cáncer colorrectal

A. ABAD, N. GONZÁLEZ, J. L. MANZANO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Institut Catalá d'Oncologia (ICO). Barcelona

RESUMEN

La estandarización del tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas ha contribuido de manera importante al tratamiento del cáncer colorrectal (CCR). Con tratamiento adecuado se alcanza supervivencias de hasta 42% a los 5 años. Para una correcta estrategia de tratamiento debemos distinguir los pacientes resecables de los irresecables, y dentro de los pacientes resecables, pacientes de buen pronóstico y de mal pronóstico. Los factores de mal pronóstico más importantes son: más de 4 nódulos, enfermedad bilobar, más de 50% de afectación hepática, tamaño superior a 10 cm (relativo) y enfermedad extrahepática resecable. Por el contrario, se consideran irresecables aquellos pacientes que presentan enfermedad muy extensa con afectación de más del 70% del hígado, afectación portal, infiltración venosa bilateral, infiltración de 3 venas hepáticas, adenopatías hiliares masivas o enfermedad extrahepática no resecable. La quimioterapia neoadyuvante estará indicada en el grupo de mal pronóstico y también para los irresecables, en los que tras una buena respuesta se puede reconsiderar la cirugía de resección. Es recomendable utilizar quimioterapias con alto índice de respuestas en esta indicación, ya que existe correlación entre la respuesta obtenida y la resecabilidad. Los pacientes en progresión no deben operarse pues no se mejora la supervivencia. Los mejores resultados se obtienen interviniendo al paciente durante la respuesta al tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Quimioterapia neoadyuvante. Metástasis hepáticas. Cirugía.

INTRODUCCIÓN. CONCEPTOS BÁSICOS

En los últimos 15 años los resultados del tratamiento del cáncer de colon y recto (CCR) avanzado y metastático ha experimentado una mejoría progresiva y significativa que ha situado la supervivencia mediana de estos pacientes por encima de los 18 meses. La incorporación de nuevos fármacos como oxaliplatino e irinotecán a la vieja modulación bioquímica del 5-

ABSTRACT

Liver metastases surgical treatment as a standard has been of great importance in the treatment of colorectal cancer. With suitable treatment we can achieve 42% 5-year survival. For a correct strategy we have to distinguish from unresectable and resectable patients and in the resectable group from good and bad prognosis. The main bad prognostic factors are: four or more nodes, bilobar disease, less than 50% of remanent liver, size 10 cm or over, and resectable extrahepatic disease. Criteria for unresectability are: less than 30% of remanent liver, portal infiltration, venous bilateral infiltration, infiltration of 3 hepatic veins, hilar nodes and unresectable extrahepatic disease. Neoadjuvant chemotherapy will be indicated in bad prognosis and unresectable patients who will be evaluated after good response to be treated with surgery. It is advisable to use high response rate chemotherapy since it exists correlation with the resectability rate. Patients progressing must not be operated because survival does not improve. The best results are achieved by responding patients.

KEY WORDS: Neoadjuvant chemotherapy. Liver metastases. Surgery.

FU ha sido fundamental en este cambio, pero también, y relacionado con ello, la estandarización y universalización del tratamiento quirúrgico de las metástasis, una vieja estrategia mejorada por la efectividad de la quimioterapia actual en la inducción de respuestas y como tratamiento postoperatorio. Hoy en día, según datos del *livermetsurvey* (www.livermetsurvey.org) el tratamiento combinado adecuadamente de las metástasis hepáticas del CCR alcanza una supervivencia a

los 5 años del 42 y de 26% a los 10 años. Recientemente se han publicado los datos de un trabajo con 612 pacientes consecutivos y con 10 años de seguimiento (1). Hubo 102 supervivientes a los 10 años de seguimiento. Noventa y nueve de ellos, el 97%, estaban libres de recaída al final del seguimiento. Únicamente un paciente falleció de cáncer después de los 10 años de supervivencia. Al contrario, 34% de los que sobrevivieron 5 años murieron de cáncer. Con estos datos es evidente que el tratamiento de elección para los pacientes con metástasis hepáticas debe ser la cirugía. Con ella y tal como concluyen los autores del citado trabajo, los pacientes que sobreviven los 10 años pueden considerarse curados. El primer elemento a considerar en una estrategia curativa es la detección temprana de las metástasis ya que, como veremos más adelante, existen factores pronósticos relacionados con la evolución tumoral (tiempo) que van a influir significativamente no tan sólo en la posible curación del paciente sino también en el tratamiento. Así pues el seguimiento correcto de los pacientes después de cirugía curativa del tumor primario es de gran importancia. No podemos desarrollar aquí este aspecto con toda su complejidad, pero las metástasis del cáncer de colon y recto reúnen todas las características necesarias para que el seguimiento intenso esté claramente indicado. Se trata de metástasis fácilmente detectables y caracterizables por métodos radiológicos y su detección temprana comporta un claro beneficio para el paciente que puede ser incluso la curación. Así pues no nos importa el porcentaje de los que se benefician sino el beneficio que se obtiene. Para los pacientes de alto riesgo, como son los estadios IIb y III, y para la detección de metástasis hepáticas recomendamos seguimiento intenso con CEA cada 3 meses, TC abdominal cada 6 meses los 3 primeros años y después anual (2). El segundo elemento es la consideración de determinados factores pronósticos que configuran tres situaciones distintas. No todos los pacientes se presentan con metástasis resecables ni tampoco todas las metástasis resecables reúnen las mismas características. Nordlinger (1996), Iwatsuky (1999) y Figueras (2001) (3-5) entre otros, establecieron una serie de factores pronósticos que modificaban la supervivencia de manera significativa de manera que su presencia reducía la supervivencia a los 5 años a 0-15% en comparación del 42% que hemos visto se puede alcanzar según datos del livermetsurvey. Para una correcta estrategia de tratamiento debemos distinguir entre estos distintos grupos de pacientes. En un extremo están los pacientes con metástasis irresecables. Se consideran criterios de irresecabilidad la ocupación de más del 70% del parénquima hepático, infiltración portal, infiltración venosa bilateral, infiltración de tres venas hepáticas, la presencia de adenopatías en el hilio hepático y la presencia de enfermedad extrahepática no resecable. Los pacientes con presencia de uno o varios de estos factores constituyen el grupo de irresecables (Fig. 1). En el otro extremo están los pacientes resecables y en este grupo se diferencian dos situaciones. Pacientes de buen pro-



Fig. 1. Metástasis irresecables. Ocupación > 70% del parénquima hepático.

nóstico y pacientes con factores de mal pronóstico. Los pacientes *resecables de buen pronóstico* son aquellos con intervalo libre entre la cirugía del tumor primario y la aparición de las metástasis superior a 12 meses, menos de 4 metástasis, afectación de un solo lóbulo, sin afectación vascular y diámetro inferior a 5 cm (Fig. 2). Los pacientes *resecables con factores de mal pronóstico*, también llamados con alto riesgo de recaída, son aquellos con afectación de más de 50% del parénquima hepático, 4 o más nódulos, afectación bilobar, afectación vascular (resecable), diámetro mayor de 10 cm y enfermedad extrahepática resecable (Fig. 3). Estos dos grupos por las razones que veremos a continuación también se definen como *inicialmente resecables e inicialmente no resecables*, grupo que en ningún caso hemos de confundir con los pacientes irresecables (2). En la tabla I se resumen las características de estos tres grupos y en la tabla II se agrupan las distintas maneras de definir al grupo técnicamente resecable pero que posee factores de mal pronóstico.



Fig. 2. Paciente con metástasis resecables de buen pronóstico.



Fig. 3. Paciente con metástasis resecables pero con factores de mal pronóstico. Más de 4 nódulos y bilobar.

TABLA I

FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON METÁSTASIS HEPÁTICAS

Relacionados con el paciente
Edad > 70 años
Hepatectomía > 50% del hígado
ASA > 2
Enfermedad extrahepática
Relacionados con las metástasis
4 o más metástasis
Afectación bilobar
Tamaño > 10 cm

TABLA II

DISTINTAS DEFINICIONES DE LOS PACIENTES RESECABLES PERO QUE TIENEN FACTORES DE MAL PRONÓSTICO. NO DEBEN CONFUNDIRSE CON LOS PACIENTES IRRESECABLES

Pacientes de mal pronóstico
Pacientes de alto riesgo de recaída
Pacientes no inicialmente resecables

LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Tres trabajos, aunque ninguno de ellos fue prospectivo ni comparativo, sentaron las bases para la indicación de la quimioterapia preoperatoriamente en los pacientes resecables pero con factores de mal pronóstico y por tanto con alto riesgo de recaída (6-8). En todos ellos la quimioterapia se basó en combinaciones de 5-fluorouracilo con oxaliplatino, con o sin cronomodulación. Con una toxicidad aceptable y manejable se obtienen supervivencias de

entre 35 y 50%, siendo la de la serie más amplia la de Adam y cols., del 35% (8). Este mismo autor publicó posteriormente una actualización en la que con 710 pacientes muestra para el grupo de buen pronóstico una supervivencia de 49% a los 5 años y 31% a los 10 años, siendo para el grupo de mal pronóstico y tratado con quimioterapia neoadyuvante de 30 y 18% igual a la que obtiene Tomlinson y cols., (1) comentada en el apartado anterior para el grupo de alto riesgo (9). También las combinaciones con irinotecan, aunque menos utilizadas, obtienen resultados positivos como tratamiento neoadyuvante. Pozo y cols obtuvieron un índice de resecabilidad en 33% de pacientes no resecables inicialmente por número de metástasis, tamaño del tumor, localización o insuficiente reserva hepática, pacientes que se incluyen en el grupo de técnicamente resecable pero con factores de mal pronóstico. En este grupo la cirugía curativa R0 fue del 32,5% (10). Recientemente se han publicado los datos actualizados de esta serie con una mediana del intervalo libre de enfermedad para los pacientes operados de 52,5 meses (11).

Así pues, la quimioterapia neoadyuvante estará indicada en el grupo de mal pronóstico como tratamiento preoperatorio pero también en los pacientes irresecables se debe iniciar la quimioterapia sin abandonar la posibilidad de tras una buena respuesta reconsiderar la cirugía de resección.

Existen otros elementos que van a influir en los resultados y que debemos tener en cuenta. Se ha demostrado que la inducción de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante está en relación significativa con el porcentaje de resecciones tanto en pacientes seleccionados como en no seleccionados con una significación de $p = 0,002$ y $p = 0,001$ aunque esta correlación no alcanza la significación para las resecciones R0 (12). Aunque no se aumenten las tasas de resección R0 de manera significativa es recomendable utilizar quimioterapias con alto índice de respuestas en esta indicación. Tal como discuten los autores de este trabajo, la diversidad de criterios a la hora de establecer los grupos de pacientes dificulta mucho el análisis y debemos unificarlos, y esta es una tarea a la que esperamos que este artículo contribuya. La combinación de esquemas clásicos de oxaliplatino como FOLFOX o irinotecán como FOLFIRI, con anticuerpos monoclonales o la utilización de tripletes alcanza en algunos trabajos alta respuesta con porcentajes de resección R0 muy satisfactorios. Tabernero y cols., (13) en un estudio fase II con 43 pacientes en que el régimen de quimioterapia utilizado es FOLFOX-4 con cetuximab obtiene un índice de respuestas confirmadas de 79% y se recuperaron para cirugía un 23% de pacientes previamente no resecables en los que se alcanzó una cirugía R0 en 21%. También la combinación de cetuximab con FOLFIRI obtiene buenos resultados en un pequeño estudio con 23 pacientes con metástasis irresecables en el que se alcanza un 30% de rescates para cirugía (14). También bevacizumab se ha combinado con IFL y se han analizado los resultados de resección de metástasis. A pesar de los efectos sobre la cicatrización, bevacizumab se mues-

tra seguro si se observan un mínimo de precauciones como son la demora de 4-6 semanas antes o después de la cirugía (15,16). La triple combinación de agentes quimioterápicos ha demostrado gran actividad obteniendo altos índices de reseabilidad con cirugía R0. En un estudio fase III del grupo italiano, *Grupo Oncológico Nord Ovest* (17) se compara el esquema FOLFIRI con FOLFIRI más oxaliplatino, FOLFORINOX. Se incluyeron 244 pacientes obteniendo el brazo de FOLFORINOX un porcentaje de respuestas de 66% con diferencia significativa. En este brazo se alcanza para los pacientes con sólo metástasis hepáticas una reseabilidad con 36% de cirugía R0 frente a 12% para el brazo de FOLFIRI ($p = 0,017$). En un estudio fase II utilizando el triplete con el esquema TTD de administración de 5-FU se obtiene resultados casi idénticos con 69% de respuestas objetivas y una reseabilidad para los pacientes con sólo metástasis hepáticas del 40% (18).

ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO

Un aspecto muy importante cuando hablamos de quimioterapia preoperatoria con múltiples fármacos es la toxicidad hepática inducida. En este sentido, parece que las combinaciones con oxaliplatino ofrecen un patrón más favorable respecto a la esteatohepatitis y la mortalidad a los 90 días. Vauthey y cols., (19) analizaron esta toxicidad en un amplio número de pacientes. En un grupo de 406 pacientes intervenidos de metástasis hepáticas de los que 248 habían recibido quimioterapia neoadyuvante, analizaron el índice de dilatación sinusoidal, la esteatohepatitis y los compararon con haber recibido oxaliplatino o irinotecán y la relación de cada una de las toxicidades con la muerte postoperatoria. La dilatación sinusoidal es más frecuente en el grupo de oxaliplatino (18,9%) que en irinotecán, mientras que la esteatohepatitis es más frecuente para irinotecán (20,2%). Lo más importante del análisis es que se demuestra una relación altamente significativa con la presencia de esteatohepatitis y la muerte postoperatoria a los 90 días ($p = 0,001$). Así pues, aunque este hecho no es contraindicación para el uso de irinotecán o de tripletes en esta indicación, sí debe considerarse teniendo en cuenta el estado basal del hígado, el volumen a extirpar y otros aspectos que influyan en la morbilidad. Otro aspecto de gran importancia es el momento más indicado para la resección. Adam y cols. analizaron la supervivencia de 131 pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante y resección de metástasis según el momento evolutivo en que se intervinieron quirúrgicamente. La supervivencia a 5 años fue de 37% en los pacientes operados durante la respuesta a quimioterapia, de 30% para los pacientes estables y técnicamente reseables y tan sólo de 8% para los pacientes operados cuando progresaron a la quimioterapia con una clara diferencia significativa ($p < 0,0001$). Esto obliga a un estrecho seguimiento de la respuesta con TC o RM cada 3 ó 4 ciclos según el esquema utilizado, operando a los pacientes en el momento en que la respuesta

sea suficiente para suponer una cirugía radical R0 de las metástasis. Así pues, los pacientes en progresión no deben operarse ya que no se mejora la supervivencia y deben tratarse con una segunda línea de quimioterapia y ser evaluados de nuevo si presentan respuesta objetiva (20). Los mejores resultados se obtienen interviniendo al paciente durante la respuesta al tratamiento y se debe evitar la obtención de la remisión completa como un objetivo pues la remisión completa radiológica no es casi nunca verdadera y curativa. Este hecho ha sido analizado en 38 pacientes en un estudio en el que por medio de una segunda laparotomía se reintervinieron 66 localizaciones metastáticas que habían presentado remisión completa radiológica (21). Quince localizaciones iniciales no visibles en la intervención fueron extirpadas y en 12 se hallaron células viables. Otras 31 no visibles no se resecaron y al año de seguimiento 23 de las 31 presentaban recaída en la misma localización. Así pues en el 83% de los casos la remisión completa radiológica no se correspondía con una remisión completa patológica.

CONCLUSIONES

El tratamiento de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal debe ser multidisciplinar implicando a oncólogos médicos cirujanos y radiólogos. La quimioterapia neoadyuvante estará indicada en aquellos pacientes con metástasis reseables pero con factores de mal pronóstico y también debe considerarse en los pacientes irreseables (Tablas I y II). En esta situación el objetivo es la inducción de respuesta, por lo que se deberán elegir quimioterapias con alto índice de respuesta. Por los datos de la literatura, aunque sin estudios comparativos, las combinaciones basadas en oxaliplatino más anticuerpo monoclonal parece ofrecer el perfil más idóneo. Las combinaciones con irinotecán o incluyendo tripletes estarán también indicadas atendiendo al estado funcional del hígado. El objetivo no es la remisión completa, sino que se debe evaluar al paciente cada 3 ó 4 ciclos de tratamiento (según el esquema utilizado) e intervenir en el momento de la respuesta o en el caso de los irreseables cuando se conviertan en reseables. No deben operarse los pacientes en progresión de la enfermedad sino que deben ser tratados con una segunda línea de quimioterapia.

CORRESPONDENCIA:

Albert Abad Esteve
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
Ctra. del Cauyet, s/n
08916 Badalona
e-mail: aabad@iconcologia.net

BIBLIOGRAFÍA

1. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Actual 10-Year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4575-80.
2. Abad A, Figueras J, Valls C, et al. Guidelines for the detection and treatment of liver metastases of colorectal cancer. *Clin Transl Oncol* 2007; 9: 723-30.
3. Norlinger B, Guiget M, Vaillant JC, et al. Surgical resection of colorectal metastases to the liver: A prognostic scoring system to improve case selection. *Cancer* 1996; 771: 1254-62.
4. Iwatsuky S, Dvorchik I, Madariaga JR, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma. A proposal of a prognostic scoring system. *J Am Col Surg* 1999; 189: 291-9.
5. Figueras J, Valls C, Rafecas A, et al. Resection rate and effect of postoperative chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2001; 88: 980-5.
6. Bismuth H, Adam R, Levi F, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996; 224: 509-20.
7. Giachetti S, Itzhaki M, Gruia G, et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999; 10: 663-9.
8. Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 347-53.
9. Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy. A model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004; 240: 644-57.
10. Pozo C, Basso M, Cassano A, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2004; 15: 933-9.
11. Barone C, Nuzzo G, Cassano A, et al. Final analysis of colorectal cancer patients treated with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid neoadjuvant chemotherapy for unresectable liver metastases. *Br J Cancer* 2007; 97: 1035-9.
12. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: Correlation between tumor response and resection rates. *Ann Oncol* 2005; 16: 1311-9.
13. Taberero J, van Cutsem, Diaz-Rubio E, et al. Phase II trial of cetuximab in combination with fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5225-32.
14. Min BS, Kum NK, Ahn JB, et al. Cetuximab in combination with 5-fluorouracil, leucovorin and irinotecan as a neoadjuvant chemotherapy in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *Onkologie* 2007; 30: 637-43.
15. Scapatucci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T, et al. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J Surg Oncol* 2005; 91: 173-80.
16. Elis ML, Curley SA, Grothey A. Surgical resection after downstaging of colorectal liver metastasis in the era of bevacizumab. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4853-5.
17. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1670-6.
18. Abad A, Massuti B, Anton A, et al. Colorectal cancer metastasis resectability after treatment with the combination of oxaliplatin, irinotecan, and 5-fluorouracil. Final results of a phase II Study. *Acta Oncologica* 2007; 22: 1-7 (epub ahead of print).
19. Vauthey JN, Pawlic T, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2065-72.
20. Adam R, Pascal G, Castaing D, et al. Tumor progression while on chemotherapy. A contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2004; 240: 1052-64.
21. Benoist S, Brouquet A, Penna Ch, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3939-45.

"Avastin ha sido autorizado por la EMEA en combinación con interferón alfa-2a para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de células renales avanzado y/o metastásico, el 14 de diciembre de 2007. Asimismo, la EMEA ha aprobado la ampliación en la indicación de Avastin en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto, el 25 de enero de 2008. En España esos dos cambios están todavía pendientes de la decisión administrativa sobre precio y reembolso por parte del Sistema Nacional de Salud".

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Avastin 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Bevacizumab 25 mg/ml. Cada vial contiene bien 100 mg de bevacizumab en 4 ml o bien 400 mg en 16 ml. Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado producido por tecnología del ADN recombinante en células ováricas de hámster chino. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Concentrado para solución para perfusión. Líquido de incoloro a marrón pálido y de transparente a ligeramente opalescente. **4. DATOS CLÍNICOS:**

4.1. Indicaciones terapéuticas. Avastin (bevacizumab) está indicado en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto. Avastin está indicado en combinación con capecitabina para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de mama metastásico. Avastin está indicado, asociado a quimioterapia basada en platino, para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado no reseccable, metastásico o recidivante, salvo los que tengan un tipo histológico con predominio de células escamosas. Avastin está indicado en combinación con interferón alfa-2a para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de células renales avanzado y/o metastásico. **4.2. Posología y forma de administración: General.** Avastin debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente. La dosis inicial debe administrarse en perfusión intravenosa durante 90 minutos. Si se tolera bien la primera perfusión, la segunda puede administrarse durante 60 minutos. Si se tolera bien la perfusión de 60 minutos, todas las perfusiones siguientes se pueden administrar durante 30 minutos. No administrar como pulso o bolo intravenoso. En la sección 6.6 se describen las instrucciones para la preparación de las perfusiones de Avastin. Las perfusiones de Avastin no deben administrarse o mezclarse con soluciones de glucosa (ver sección 6.2). Carcinoma metastásico de colon o recto (CCRM). La dosis recomendada de Avastin es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas o de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas. No se recomienda la reducción de la dosis en caso de aparición de reacciones adversas. Si es necesario, el tratamiento debe interrumpirse permanente o temporalmente como se indica en la sección 4.4. Cáncer de mama metastásico (CMm). La dosis recomendada de Avastin es de 10 mg/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas o de 15 mg/kg de peso corporal una vez cada 3 semanas administrados como perfusión intravenosa. Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Avastin se administra en combinación con quimioterapia basada en platino durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de Avastin en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de Avastin es de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas. En los pacientes con CPNM se ha demostrado el beneficio clínico con las dosis tanto de 7,5 mg/kg como de 15 mg/kg. Para más información, ver sección 5.1. Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (CRm). La dosis recomendada de Avastin es de 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas. Poblaciones especiales. Niños y adolescentes: No se han estudiado/ha establecido la seguridad y la eficacia en niños y adolescentes. Avastin no está recomendado para uso en niños y adolescentes debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 5.3). Ancianos: No es necesario un ajuste de la dosis en ancianos. Insuficiencia renal. No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia renal. Insuficiencia hepática. No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática. **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Hipersensibilidad a productos derivados de células de ovario de hámster chino (CHO), o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados. Embarazo (ver sección 4.6). Avastin está contraindicado en pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC (ver secciones 4.4 y 4.8). **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Perforaciones gastrointestinales (ver sección 4.8). Los pacientes pueden tener un riesgo aumentado de perforación gastrointestinal durante el tratamiento con Avastin. En pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto, el proceso inflamatorio intra-abdominal puede ser un factor de riesgo para perforaciones gastrointestinales, por lo que se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes. Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento en pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal. Fístulas (ver sección 4.8). Los pacientes pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar fístulas durante el tratamiento con Avastin. En pacientes con fístula traqueoesofágica (TE) o con cualquier fístula de grado 4 se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con Avastin. Se dispone de información limitada acerca del uso continuado de Avastin en pacientes con otro tipo de fístulas. En aquellos casos de fístula interna que no se presenten en el tracto gastrointestinal, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Avastin. Complicaciones en la cicatrización (ver sección 4.8). Avastin puede influir negativamente en el proceso de cicatrización. No debe iniciarse la terapia al menos durante los 28 días siguientes a una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. Se interrumpirá la administración de Avastin en aquellos pacientes que presenten complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento, hasta que la herida haya cicatrizado completamente. Debe aplazarse la terapia cuando se vayan a realizar intervenciones quirúrgicas programadas. Hipertensión (ver sección 4.8). Se ha observado una mayor incidencia de hipertensión en pacientes tratados con Avastin. Los datos de seguridad clínica sugieren que es probable que la incidencia de hipertensión sea dependiente de la dosis. Se debe controlar adecuadamente la hipertensión preexistente antes de comenzar el tratamiento con Avastin. No existe información del efecto de Avastin en pacientes con hipertensión no controlada al inicio de la terapia. Generalmente se recomienda monitorizar la tensión arterial durante la terapia. En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló satisfactoriamente utilizando el tratamiento antihipertensivo estándar adecuado para la situación individual del paciente afectado. En pacientes que reciban un tratamiento de quimioterapia basada en cisplatino no se aconseja la utilización de diuréticos para controlar la hipertensión. El tratamiento con Avastin debe interrumpirse de forma permanente, si la hipertensión clínicamente significativa no se puede controlar adecuadamente con el tratamiento antihipertensivo, o si el paciente desarrolla crisis hipertensivas o encefalopatía hipertensiva. Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR) (ver sección 4.8). Se han notificado casos raros de pacientes tratados con Avastin que han desarrollado signos y síntomas que concuerdan con el Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR), un trastorno neurológico raro que se puede presentar con los siguientes signos y síntomas, entre otros: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteraciones visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico del SLPR requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral. En los pacientes que desarrollan SLPR, no está recomendado el tratamiento de los síntomas específicos incluyendo el control de la hipertensión, junto con la interrupción del tratamiento con Avastin. No se conoce la seguridad de la reiniciación de la terapia con Avastin en pacientes que hayan experimentado previamente el SLPR. Proteinuria (ver sección 4.8). Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de proteinuria durante el tratamiento con Avastin. Existen datos que sugieren que la proteinuria de grado 1 [US National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) versión 2.0] puede estar relacionada con la dosis. Se recomienda monitorizar la proteinuria mediante análisis de orina empleando tiras reactivas antes y durante la terapia. Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento en pacientes que desarrollen proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico). Tromboembolismo arterial (ver sección 4.8). En cinco ensayos clínicos aleatorizados, la incidencia de casos de tromboembolismo arterial, incluyendo accidentes cerebrovasculares (ACVs), ataques isquémicos transitorios (AITs) e infartos de miocardio (IMs), fue mayor en los pacientes que recibieron Avastin en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que sólo recibieron quimioterapia. Los pacientes tratados con Avastin junto con quimioterapia que tengan antecedentes de tromboembolismo arterial o sean mayores de 65 años tienen un riesgo aumentado de sufrir acontecimientos tromboembólicos arteriales durante el tratamiento. Se debe tener precaución cuando se traten estos pacientes con Avastin. Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento en los pacientes que sufran acontecimientos tromboembólicos arteriales. Tromboembolismo venoso (ver sección 4.8). Los pacientes tratados con Avastin pueden tener un riesgo de sufrir acontecimientos tromboembólicos venosos, incluyendo embolismo pulmonar. El tratamiento con Avastin se debe interrumpir en pacientes con embolismo pulmonar que amenace la vida (grado 4), y los pacientes con \leq grado 3 requieren una monitorización rigurosa. Hemorragia. El riesgo de hemorragia en el SNC en pacientes con metástasis del SNC tratados con Avastin no se ha podido evaluar, puesto que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, Avastin no debe ser utilizado en estos pacientes (ver secciones 4.3 y 4.8). Los pacientes tratados con Avastin tienen un mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada al tumor. Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con Avastin en pacientes que desarrollen hemorragia de grado 3 ó 4 durante la terapia con Avastin (ver sección 4.8). No existe información sobre el perfil de seguridad de Avastin en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en aquellos que estaban recibiendo dosis completas de anticoagulantes para el tratamiento del tromboembolismo antes del inicio de la terapia con Avastin, ya que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar la terapia en estos pacientes. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombos venosa durante el tratamiento aparentemente no tuvieron una mayor incidencia de hemorragia de grado 3 o superior cuando fueron tratados con dosis completas de warfarina concomitantemente con Avastin. Hemorragia Pulmonar/Hemoptisis. Los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con Avastin pueden tener riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave, en algunos casos mortal. Los pacientes con hemorragia pulmonar/hemoptisis reciente ($>$ 2,5 ml de sangre roja) no deben ser tratados con Avastin. Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC) (ver sección 4.8). En los ensayos clínicos se notificaron acontecimientos relacionados con ICC. Los síntomas oscilaron desde la disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hasta la ICC sintomática, requiriendo tratamiento u hospitalización. La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC tenían cáncer de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antineoplásicos, radioterapia sobre la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo para el desarrollo de ICC, p. ej. enfermedad cardíaca coronaria preexistente o efectos cardiotoxicos de la terapia concomitante. Se debe tener precaución cuando se trate con Avastin a pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o con insuficiencia cardíaca congestiva preexistente. Neutropenia (ver sección 4.8). En pacientes tratados con algunos regímenes de quimioterapia mielotóxica junto con Avastin se ha observado un aumento de la incidencia de neutropenia grave, neutropenia febril o infección asociada a neutropenia grave (incluyendo casos mortales), en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Efecto de agentes antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes en la disponibilidad de Avastin con la administración concomitante de quimioterapia según los resultados de un análisis de farmacocinética poblacional. En los pacientes tratados con Avastin en monoterapia no hubo diferencia en el aclaramiento de Avastin en comparación con los pacientes tratados con Avastin en combinación con un régimen de IFL en bolo. El efecto de la administración concomitante de otras quimioterapias sobre el aclaramiento de Avastin no se considera clínicamente significativo. Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos. Los resultados de un estudio de interacción farmacológica demostraron que bevacizumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de irinotecan y de su metabolito activo SN38. Los resultados de un estudio en pacientes con cáncer colorrectal metastásico demostraron que bevacizumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de capecitabina y de sus metabolitos, ni en la farmacocinética de oxaliplatino, lo que se determinó midiendo los niveles de platino libre y total. Los resultados de un estudio en pacientes con cáncer renal demostraron que bevacizumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética del interferón alfa-2a. Se investigó el posible efecto de bevacizumab en la farmacocinética de cisplatino y gemcitabina en pacientes con CPNM no escamoso. Los resultados del ensayo demostraron que bevacizumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de cisplatino. Debido a la gran variabilidad interindividual y a la disponibilidad de muestras limitadas para análisis, los resultados de este ensayo no permiten extraer conclusiones firmes acerca del efecto de bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina. No se han establecido la seguridad y la eficacia de la administración concomitante de radioterapia y Avastin. **4.6. Embarazo y lactancia:** Embarazo. No existen datos sobre el tratamiento con Avastin en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva incluyendo malformaciones (ver sección 5.3). Dado que se sabe que las IgGs atraviesan la placenta, se espera que Avastin inhiba la angiogénesis en el feto, y, por lo tanto, se sospecha que provoca defectos congénitos graves si se administra durante el embarazo. Avastin está contraindicado durante el

Tabla 1: Reacciones Adversas, Muy Frecuentes y Frecuentes

Clasificación por Organos y Sistemas	Reacciones NCI-CTC de Grado 3-5 (Diferencia \geq 2% entre los brazos de tratamiento en al menos uno de los ensayos clínicos)		Reacciones de Todos los Grados (Diferencia \geq 10% entre los brazos de tratamiento en al menos uno de los ensayos clínicos)
	Muy Frecuente	Frecuente	
Infecciones e infestaciones		Sepsis Absceso Infección	Muy Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia Trombocitopenia Neutropenia	Neutropenia febril Anemia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Deshidratación	Anorexia
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica	Accidente cerebrovascular Síncope Somnolencia Cefalea	Disgeusia Cefalea
Trastornos oculares			Trastorno ocular
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva Taquicardia supraventricular	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Tromboembolismo (arterial)* Trombosis venosa profunda Hemorragia	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Embolia pulmonar Disnea Hipoxia Epistaxis	Disnea Epistaxis Rinitis
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Vómitos	Perforación intestinal ileo Obstrucción intestinal Dolor abdominal Trastorno gastrointestinal	Estreñimiento Estomatitis Hemorragia rectal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Síndrome de eritrodismesias palmo-plantar Debilidad muscular	Dermatitis exfoliativa Piel seca Decoloración de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria Infección del tracto urinario	Proteinuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia Fatiga	Dolor Letargia	Pirexia Astenia Dolor

*Agrupación de acontecimientos tromboembólicos arteriales incluyendo accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otros acontecimientos tromboembólicos arteriales. Los datos no están ajustados para los diferentes tiempos en tratamiento.

El tratamiento del tromboembolismo antes del inicio de la terapia con Avastin, ya que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar la terapia en estos pacientes. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombos venosa durante el tratamiento aparentemente no tuvieron una mayor incidencia de hemorragia de grado 3 o superior cuando fueron tratados con dosis completas de warfarina concomitantemente con Avastin. Hemorragia Pulmonar/Hemoptisis. Los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con Avastin pueden tener riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave, en algunos casos mortal. Los pacientes con hemorragia pulmonar/hemoptisis reciente ($>$ 2,5 ml de sangre roja) no deben ser tratados con Avastin. Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC) (ver sección 4.8). En los ensayos clínicos se notificaron acontecimientos relacionados con ICC. Los síntomas oscilaron desde la disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hasta la ICC sintomática, requiriendo tratamiento u hospitalización. La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC tenían cáncer de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antineoplásicos, radioterapia sobre la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo para el desarrollo de ICC, p. ej. enfermedad cardíaca coronaria preexistente o efectos cardiotoxicos de la terapia concomitante. Se debe tener precaución cuando se trate con Avastin a pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o con insuficiencia cardíaca congestiva preexistente. Neutropenia (ver sección 4.8). En pacientes tratados con algunos regímenes de quimioterapia mielotóxica junto con Avastin se ha observado un aumento de la incidencia de neutropenia grave, neutropenia febril o infección asociada a neutropenia grave (incluyendo casos mortales), en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Efecto de agentes antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes en la disponibilidad de Avastin con la administración concomitante de quimioterapia según los resultados de un análisis de farmacocinética poblacional. En los pacientes tratados con Avastin en monoterapia no hubo diferencia en el aclaramiento de Avastin en comparación con los pacientes tratados con Avastin en combinación con un régimen de IFL en bolo. El efecto de la administración concomitante de otras quimioterapias sobre el aclaramiento de Avastin no se considera clínicamente significativo. Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos. Los resultados de un estudio de interacción farmacológica demostraron que bevacizumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de irinotecan y de su metabolito activo SN38. Los resultados de un estudio en pacientes con cáncer colorrectal metastásico demostraron que bevacizumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de capecitabina y de sus metabolitos, ni en la farmacocinética de oxaliplatino, lo que se determinó midiendo los niveles de platino libre y total. Los resultados de un estudio en pacientes con cáncer renal demostraron que bevacizumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética del interferón alfa-2a. Se investigó el posible efecto de bevacizumab en la farmacocinética de cisplatino y gemcitabina en pacientes con CPNM no escamoso. Los resultados del ensayo demostraron que bevacizumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de cisplatino. Debido a la gran variabilidad interindividual y a la disponibilidad de muestras limitadas para análisis, los resultados de este ensayo no permiten extraer conclusiones firmes acerca del efecto de bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina. No se han establecido la seguridad y la eficacia de la administración concomitante de radioterapia y Avastin. **4.6. Embarazo y lactancia:** Embarazo. No existen datos sobre el tratamiento con Avastin en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva incluyendo malformaciones (ver sección 5.3). Dado que se sabe que las IgGs atraviesan la placenta, se espera que Avastin inhiba la angiogénesis en el feto, y, por lo tanto, se sospecha que provoca defectos congénitos graves si se administra durante el embarazo. Avastin está contraindicado durante el

embarazo (ver sección 4.3). Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante y hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento. Lactancia. No se sabe si bevacizumab se excreta en la leche materna. Dado que la IgG materna se excreta en la leche y que bevacizumab puede afectar negativamente al crecimiento y desarrollo del niño (ver sección 5.3), se debe interrumpir la lactancia materna durante la terapia y durante al menos los 6 meses posteriores a la administración de la última dosis de Avastin. 4.7. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, no hay evidencia de que el tratamiento con Avastin produzca un aumento de las reacciones adversas que podrían provocar un deterioro de la capacidad intelectual o para conducir y utilizar máquinas. 4.8. **Reacciones adversas:** El perfil de seguridad global de Avastin está basado en los datos de más de 3.500 pacientes con varios tipos de cáncer, tratados en su mayoría con Avastin en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos. Las reacciones adversas más graves fueron: Perforaciones gastrointestinales (ver sección 4.4). Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (ver sección 4.4). Tromboembolismo arterial (ver sección 4.4). En los ensayos clínicos las reacciones adversas observadas globalmente con mayor frecuencia en pacientes tratados con Avastin fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal. Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hipertensión y proteinuria durante la terapia con Avastin probablemente sea dosis-dependiente. La Tabla 1 enumera las reacciones adversas asociadas con el uso de Avastin en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones. Estas reacciones se han producido en el grupo de Avastin con una frecuencia superior a la del brazo control, al menos con una diferencia del 2% (reacciones NCI-CTC de grado 3-5) o del 10% (reacciones NCI-CTC de grado 1-5), en al menos uno de los ensayos clínicos pivotaes. Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 1 se clasifican en las siguientes categorías: muy frecuentes (e 1/10); frecuentes (e 1/100, < 1/10); raras (e 1/1.000, < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000), según la incidencia más alta observada en cualquiera de los ensayos clínicos pivotaes. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Algunas de las reacciones adversas son reacciones observadas frecuentemente con la quimioterapia (por ejemplo, el síndrome de eritrodisequia palmo-plantar con capicitabina y la neuropatía sensorial periférica con paclitaxel u oxaliplatino); no obstante, no se puede descartar una exacerbación por el tratamiento con Avastin. Información adicional sobre reacciones adversas graves seleccionadas: Perforaciones gastrointestinales (ver sección 4.4): Se ha asociado el uso de Avastin con casos graves de perforación gastrointestinal o fístulas (ver también bajo el epígrafe Fístulas). En los ensayos clínicos se han notificado casos de perforación gastrointestinal con una incidencia de menos del 1% en pacientes con cáncer de mama metastásico o cáncer de pulmón no microcítico, y de hasta un 2% en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se ha notificado desenlace mortal en aproximadamente un tercio de los casos graves de perforaciones gastrointestinales, lo que representa entre el 0,2% y el 1% de todos los pacientes tratados con Avastin. Hubo diferencia en el tipo y gravedad de estas reacciones, comprendiendo desde la presencia de aire libre detectada en radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin necesidad de tratamiento, hasta la perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace mortal. Algunos casos ya presentaban inflamación intrabdominal subyacente como consecuencia de úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o de colitis asociada a la quimioterapia. Fístulas (ver sección 4.4): El uso de Avastin se ha asociado con casos graves de fístulas incluyendo acontecimientos con desenlace mortal. Se han notificado fístulas gastrointestinales en ensayos clínicos con una incidencia de hasta el 2% en pacientes con cáncer colorrectal metastásico, aunque también se notificaron con menos frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer. En varias indicaciones se observaron casos poco frecuentes (e 0,1% y < 1%) de otros tipos de fístulas que implican a otras partes del organismo diferentes del tracto gastrointestinal (p. ej. fístulas broncopulmonares, urogenitales y biliares). También se han notificado fístulas durante la experiencia post-comercialización. Los casos se notificaron en distintos momentos del tratamiento, desde la primera semana hasta pasado el primer año desde el inicio del tratamiento con Avastin, produciéndose la mayoría de los casos dentro de los 6 primeros meses de tratamiento. Cicatrización de heridas (ver sección 4.4): Debido a que Avastin puede tener un impacto negativo en la cicatrización de heridas, se excluyeron de los ensayos clínicos fase III aquellos pacientes que se habían sometido a cirugía mayor en los últimos 28 días. En los ensayos clínicos de carcinoma metastásico de colon o recto, los pacientes que habían sido sometidos a cirugía mayor entre los 28 y los 60 días antes de iniciar la terapia con Avastin no presentaron un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria ni se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas. Se observó que si los pacientes estaban siendo tratados con Avastin en el momento de la cirugía, presentaban un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria o complicaciones en la cicatrización de heridas en los 60 días siguientes a la cirugía mayor. La incidencia osciló entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15). En el cáncer de mama localmente recidivante y metastásico se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de grado 3-5 en el 1,1% de los pacientes tratados con Avastin + paclitaxel y en ninguno de los pacientes tratados sólo con paclitaxel. Perforaciones del séptum nasal: Se han notificado casos muy raros de perforaciones del séptum nasal en pacientes tratados con Avastin. Hipertensión (ver sección 4.4): En los ensayos clínicos se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión (todos los grados) de hasta un 34% en los pacientes tratados con Avastin comparado con hasta un 14% en los pacientes tratados con el comparador. La hipertensión de grado 3 y 4 (requiriendo medicación antihipertensiva oral) se produjo en 3,0% al 17,9% de los pacientes tratados con Avastin. La hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) se produjo en hasta un 1,0% de los pacientes tratados con Avastin y quimioterapia comparado con hasta el 0,2% de los pacientes tratados con la misma quimioterapia sola. En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales tales como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos y bloqueadores de los canales de calcio. Rara vez fue necesaria la interrupción del tratamiento con Avastin o la hospitalización. Se han notificado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos de los cuales fueron mortales. No existe una correlación entre el riesgo de hipertensión asociada al tratamiento con Avastin y las características basales de los pacientes, la enfermedad subyacente o la terapia concomitante. Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR) (ver sección 4.4): Se han notificado casos raros de pacientes tratados con Avastin que han desarrollado signos y síntomas que concuerdan con el Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR), un trastorno neurológico raro, el cual se puede presentar con los siguientes signos y síntomas, entre otros: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteraciones visuales o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Proteinuria (ver sección 4.4): En los ensayos clínicos, se han notificado casos de proteinuria en un intervalo desde el 0,7% hasta el 38% de los pacientes tratados con Avastin. La gravedad de la proteinuria varió desde clínicamente asintomática, transitoria, indicios de proteinuria hasta síndrome nefrótico, siendo la gran mayoría de los casos proteinuria de grado 1. Se registró proteinuria de grado 3 en < 3% de los pacientes tratados; sin embargo, en pacientes en tratamiento para el carcinoma de células renales metastásico y/o avanzado se registró en hasta un 7%. La proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) se observó en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. La proteinuria observada en los ensayos clínicos no se asoció a insuficiencia renal y rara vez requirió la interrupción permanente del tratamiento. Se recomienda hacer pruebas de proteinuria antes de comenzar el tratamiento con Avastin. En la mayoría de los ensayos clínicos donde los niveles de proteínas en la orina fueron e 2 g/24 h, el tratamiento con Avastin fue suspendido hasta la recuperación de niveles < 2 g/24 h. Hemorragia (ver sección 4.4): En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de episodios hemorrágicos de grado 3-5 según la escala NCI-CTC, osciló desde 0,4% hasta 5% en los pacientes tratados con Avastin, comparado con hasta un 2,9% de los pacientes del grupo de quimioterapia control. Los episodios hemorrágicos observados en los ensayos clínicos fueron en su mayoría hemorragias asociadas al tumor (ver más adelante) y hemorragias mucocutáneas menores (p.ej. epistaxis). Hemorragias asociadas al tumor (ver sección 4.4): La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva se ha observado principalmente en ensayos con pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Los posibles factores de riesgo incluyen histología de células escamosas, tratamiento con fármacos antirreumáticos/antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con Avastin, historial médico previo de aterosclerosis, localización del tumor central y cavitación de tumores antes o durante el tratamiento. Las únicas variables que mostraron una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia fueron el tratamiento con Avastin y la histología de células escamosas. Los pacientes con CPNM con un tipo histológico diagnosticado de células escamosas o con histología de tipo celular mixto con predominio de células escamosas se excluyeron de los ensayos fase III posteriores, mientras que los pacientes con histología tumoral desconocida sí se incluyeron. En pacientes con CPNM excluyendo los que tenían una histología con predominio de células escamosas, se observaron reacciones de todos los grados con una frecuencia de hasta el 9% en los pacientes tratados con Avastin + quimioterapia comparado con el 5% en los pacientes tratados con quimioterapia sola. Las reacciones de grado 3-5 se han observado en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con Avastin + quimioterapia comparado con < 1% con quimioterapia sola. La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva puede presentarse de forma repentina y hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace mortal. En pacientes con cáncer colorrectal se han notificado hemorragias gastrointestinales, incluyendo hemorragia rectal y melena, y se evaluaron como hemorragias asociadas al tumor. También se observaron casos raros de hemorragias asociadas al tumor en otros tipos y localizaciones tumorales, incluyendo un caso de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en un paciente con hepatoma con metástasis no detectadas en el SNC (ver sección 4.3) y otro paciente que desarrolló una hemorragia superficial continua a partir de un sarcoma en el muslo con necrosis. Durante todos los ensayos clínicos, se observó hemorragia mucocutánea en el 20% - 40% de los pacientes tratados con Avastin. Lo más frecuente fueron casos de epistaxis de grado 1 según la escala NCI-CTC que duraron menos de 5 minutos, se resolvieron sin necesidad de tratamiento médico y no requirieron ningún cambio en el régimen de tratamiento con Avastin. Los datos clínicos de seguridad sugieren que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (p.ej. epistaxis) puede ser dependiente de la dosis. Asimismo, con menor frecuencia se produjeron casos de hemorragias mucocutáneas menores en otras localizaciones, tales como hemorragia gingival o hemorragia vaginal. Tromboembolismo (ver sección 4.4): Tromboembolismo arterial: En los pacientes tratados con Avastin en todas las indicaciones, se observó un aumento en la incidencia de acontecimientos tromboembólicos arteriales, incluyendo accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio, ataques isquémicos transitorios y otros acontecimientos tromboembólicos arteriales. En los ensayos clínicos, la incidencia global de los acontecimientos tromboembólicos arteriales fue de hasta un 3,8% en los brazos que incluyeron Avastin comparado con hasta el 1,7% en los brazos de quimioterapia control. Se notificó desenlace mortal en el 0,8% de los pacientes tratados con Avastin comparado con el 0,5% de los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se notificaron accidentes cerebrovasculares (incluyendo ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia comparado con el 0,5% de los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se notificó infarto de miocardio en el 1,4% de los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia comparado con el 0,7% de los pacientes tratados con quimioterapia sola. En el ensayo clínico AVF2192g, se incluyeron pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecan. En este ensayo se observaron acontecimientos tromboembólicos arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes comparado con el 5,8% (6/104) en el grupo de quimioterapia control. Tromboembolismo venoso: La incidencia de acontecimientos tromboembólicos venosos en los ensayos clínicos fue similar en los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia comparado con aquellos que recibieron sólo la quimioterapia control. Los acontecimientos tromboembólicos venosos incluyen trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y tromboflebitis. En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de acontecimientos tromboembólicos venosos osciló desde 2,8% hasta 17,3% de los pacientes tratados con Avastin en comparación con el 3,2% hasta 15,6% de los controles. En los ensayos clínicos en CPNM se observó un aumento de la incidencia global de brazos control. Se han notificado acontecimientos tromboembólicos venosos de grado 3-5 de hasta un 5,6% en el brazo que incluyó Avastin comparado hasta un 7,8% de los pacientes tratados con el 3,2% del brazo de quimioterapia control. Uno de los acontecimientos (0,2%) fue mortal quimioterapia + bevacizumab en el brazo que incluyó Avastin, comparado con ninguno hasta un 4,9% en el brazo de carboplatino-paclitaxel/pacientes tratados con quimioterapia sola. Los pacientes que han sufrido un acontecimiento tromboembólico venoso pueden tener un riesgo mayor de recurrencia con Avastin en combinación con quimioterapia que con quimioterapia sola. Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC): En los ensayos clínicos con Avastin, se observó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas hasta la fecha, aunque tuvo lugar predominantemente en pacientes con cáncer de mama metastásico. En dos ensayos fase III en pacientes con cáncer de mama metastásico (AVF2119g y E2100) se observó un aumento de ICC de grado 3 o mayor con Avastin. La incidencia de ICC en pacientes tratados con Avastin osciló entre un 2,9% y un 3,5% en comparación con hasta un 1,4% en los brazos control. Tras la terapia clínica apropiada, se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda en la mayoría de estos pacientes. En la mayoría de los ensayos clínicos con Avastin, se excluyeron los pacientes con ICC preexistente de grado II-IV de la NYHA (New York Heart Association), por lo tanto, no se dispone de información relacionada con el riesgo de agravamiento de la ICC en esta población. La exposición previa a antraciclinas y/o la radiación previa sobre la pared torácica puede ser un posible factor de riesgo para el desarrollo de ICC. Otras reacciones adversas notificadas durante la experiencia postcomercialización: perforación del séptum nasal, hipertensión pulmonar. Pacientes Ancianos: En los ensayos clínicos aleatorizados, la edad > 65 años estaba asociada con un aumento del riesgo de acontecimientos tromboembólicos arteriales incluyendo accidentes cerebrovasculares, ataques isquémicos transitorios e infartos de miocardio. Otras reacciones durante el tratamiento con Avastin que se observaron con una mayor frecuencia en pacientes mayores de 65 años fueron leucopenia y trombocitopenia

Tabla 2: Resultados de eficacia del ensayo AVF2107g

	AVF2107g	
	Brazo 1 IFL + Placebo	Brazo 2 IFL + Avastin ^a
Número de Pacientes	411	402
Supervivencia global		
Mediana de tiempo (meses)	15,6	20,3
Intervalo de Confianza del 95%	14,29 - 16,99	18,46 - 24,18
Razón de riesgo ^b	0,660	
	Valor de p = 0,00004	
Supervivencia libre de progresión		
Mediana de tiempo (meses)	6,2	10,6
Razón de riesgo	0,54	
	Valor de p = < 0,0001	
Tasa de respuesta global		
Tasa (%)	34,8	44,8
	Valor de p = 0,0036	

^a 5 mg/kg cada 2 semanas.

^b Relativo al brazo control.

Tabla 3: Resultados de eficacia de los ensayos AVF0780g y AVF2192g

	AVF0780g			AVF2192g	
	5 FU/FA	5-FU/FA + Avastin ^a	5-FU/FA + Avastin ^a	5-FU/FA + placebo	5-FU/FA + Avastin
Número de Pacientes	36	35	33	105	104
Supervivencia global					
Mediana de tiempo (meses)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
Intervalo de Confianza del 95%				10,35-16,95	13,63-19,32
Razón de riesgo ^b	-	0,52	1,01		0,79
Valor de p		0,073	0,978		0,16
Supervivencia libre de progresión					
Mediana de tiempo (meses)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Razón de riesgo		0,44	0,69		0,5
Valor de p		0,0049	0,217		0,0002
Tasa de respuesta global					
Tasa (%)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
Intervalo de confianza del 95%	7,0-33,5	24,4-57,8	11,7-42,6	9,2-23,9	18,1-35,6
Valor de p		0,029	0,43		0,055
Duración de la respuesta					
Mediana de tiempo (meses)	NR	9,3	5,0	6,8	9,2
Percentil del 25-75 (meses)	5,5-NR	6,1-NR	3,8-7,8	5,9-9,17	5,88-13,01

^a 5 mg/kg cada 2 semanas

^b 10 mg/kg cada 2 semanas

^c Relativo al brazo control

NR = No alcanzado

de grado 3-4; y neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga de todos los grados en comparación con los de edad ≤ 65 años (Tromboembolismo, ver secciones 4.4 y 4.8). No se observó un aumento en la incidencia de otras reacciones, incluyendo perforación gastrointestinal, complicaciones en la cicatrización, hipertensión, proteinuria, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia; en los pacientes ancianos (> 65 años) tratados con Avastin en comparación con los pacientes ≤ 65 años tratados con Avastin. Anomalías de Laboratorio: La disminución del recuento de neutrófilos, la disminución del recuento de glóbulos blancos y la presencia de proteínas en la orina pueden estar asociadas con el tratamiento con Avastin. En los ensayos clínicos, globalmente, las siguientes anomalías de laboratorio de grado 3 y 4 aparecieron en pacientes tratados con Avastin con al menos un 2% de diferencia en comparación con los grupos control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hiperpotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento de la razón normalizada internacional (INR). 4.9. Sobredosis: La dosis más alta ensayada en humanos (20 mg/kg de peso corporal, por vía intravenosa, cada 2 semanas) se asoció con migraña grave en varios pacientes. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, anticuerpo monoclonal, código ATC: L01XC07. Mecanismo de acción. Bevacizumab se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor clave de la vasculogénesis y la angiogénesis, inhibiendo así la unión de éste a sus receptores Flt 1 (VEGFR 1) y KDR (VEGFR 2), situados en la superficie de las células endoteliales. Al neutralizar la neutralización de la actividad biológica del VEGF se reduce la producción de la vascularización de los tumores y, por tanto, se normaliza la vasculatura residual del tumor e inhibe la neovasculización tumoral, inhibiendo así el crecimiento del tumor. Efectos farmacodinámicos. La administración de bevacizumab o del anticuerpo murino correspondiente en ratones inmunodeficientes (nude) xeno-trasplantados (modelos de cáncer) resultó en una amplia actividad antitumoral sobre varios tipos de cáncer humano, incluyendo colon, mama, páncreas y próstata. Se inhibió la progresión de la enfermedad metastásica y se redujo la permeabilidad microvascular. Eficacia clínica. Carcinoma metastásico de colon o recto (CCRM). La seguridad y la eficacia de la dosis recomendada (5 mg/kg de peso corporal cada dos semanas) en carcinoma metastásico de colon o recto fueron estudiadas en tres ensayos clínicos aleatorizados controlados con comparador activo, en combinación con una quimioterapia de primera línea basada en fluoropirimidinas. Avastin se combinó con dos regímenes quimioterápicos: AVF2107g: Un esquema semanal de irinotecan/5 fluorouracilo en bolo/ácido folínico (IFL) durante un total de 4 semanas de cada ciclo de 6 semanas (régimen de Saltz). AVF0780g: En combinación con 5 fluorouracilo en bolo/ácido folínico (5 FU/FA) durante un total de 6 semanas de cada ciclo de 8 semanas (régimen de Roswell Park). AVF2192g: En combinación con 5 FU en bolo/FA durante un total de 6 semanas de cada ciclo de 8 semanas (régimen de Roswell Park) en pacientes que no eran candidatos óptimos para un tratamiento de primera línea con irinotecan. Se llevaron a cabo dos ensayos adicionales en primera (N016966) y segunda línea (E3200) de tratamiento del carcinoma metastásico de colon o recto, con Avastin administrado en combinación con FOLFOX-4 (5FU/LV/Oxaliplatino) y XELOX (Capecitabina/Oxaliplatino) en los siguientes regímenes posológicos: N016966: Avastin a una dosis de 7,5 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas en combinación con capecitabina oral y oxaliplatino intravenoso (XELOX) o 5 mg/kg de Avastin cada 2 semanas en combinación con leucovorin + 5-fluorouracilo en bolo, seguido de una perfusión de 5-fluorouracilo con oxaliplatino intravenoso (FOLFOX-4). E3200: Avastin a una dosis de 10 mg/kg de peso corporal cada 2 semanas en combinación con leucovorin y 5-fluorouracilo en bolo, seguido de una perfusión de 5-fluorouracilo con oxaliplatino intravenoso (FOLFOX-4). AVF2107g: En este ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con comparador activo se estudió Avastin en combinación con IFL como tratamiento en primera línea del carcinoma metastásico de colon o recto. Se aleatorizaron 813 pacientes para ser tratados con IFL + placebo (Brazo 1) o IFL + Avastin (5 mg/kg cada 2 semanas, Brazo 2) (ver Tabla 2). Un tercer grupo de 110 pacientes recibieron 5 FU en bolo/FA + Avastin (Brazo 3). Tal y como estaba planificado, se interrumpió la inclusión de pacientes en el Brazo 3 una vez que se determinó y se consideró aceptable la seguridad de Avastin con el régimen de IFL. Todos los tratamientos se administraron hasta progresión de la enfermedad. La media de edad fue de 59,4 años. En la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de calidad de vida, el 56,6% de los pacientes tenía una puntuación de 0, el 43% tenía un ECOG 1 y el 0,4% un ECOG 2. Previamente, el 15,5% habían recibido radioterapia y el 28,4% quimioterapia. La variable principal de eficacia del ensayo fue la supervivencia global. La adición de Avastin a IFL dio lugar a un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta global (ver Tabla 2). El beneficio clínico, medido como supervivencia global, se observó en todos los subgrupos pre-especificados de pacientes, incluyendo aquellos definidos según la edad, género, rendimiento general, localización del tumor primario, número de órganos afectados y duración de la enfermedad metastásica. Los resultados de eficacia de Avastin en combinación con quimioterapia IFL se muestran en la Tabla 2. Entre los 110 pacientes aleatorizados al Brazo 3 (5 FU/FA + Avastin), antes de la interrupción de inclusión de pacientes en este brazo, la mediana de la supervivencia global fue de 18,3 meses y la mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 8,8 meses. AVF2192g: Ensayo clínico fase II, aleatorizado, doble ciego controlado con comparador activo, en el que se evaluaron la eficacia y la seguridad de Avastin en combinación con 5 FU/FA como tratamiento en primera línea de cáncer colorrectal metastásico en pacientes que no eran candidatos óptimos para el tratamiento en primera línea con irinotecan. Se aleatorizaron 105 pacientes en el brazo de 5 FU/FA + placebo y 104 pacientes en el brazo de 5 FU/FA + Avastin (5 mg/kg cada 2 semanas). Todos los tratamientos se administraron hasta progresión de la enfermedad. La adición de Avastin 5 mg/kg cada dos semanas a 5 FU/FA aumentó la tasa de respuesta objetiva, prolongó significativamente la supervivencia libre de progresión y mostró una tendencia a una supervivencia más larga si se compara con el tratamiento con 5 FU/FA solo. AVF0780g: Ensayo clínico fase II, aleatorizado, abierto y controlado con comparador activo, en el que se investigó Avastin en combinación con 5 FU/FA para el tratamiento en primera línea de cáncer colorrectal metastásico. La mediana de edad fue de 64 años. El 19% de los pacientes habían recibido quimioterapia y el 14% radioterapia previas. Se aleatorizaron 71 pacientes para ser tratados con 5 FU/FA en bolo o 5 FU/FA + Avastin (5 mg/kg cada 2 semanas). Un tercer grupo de 33 pacientes fue tratado con 5 FU/FA en bolo + Avastin (10 mg/kg cada 2 semanas). Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad. Las variables principales del ensayo fueron la tasa de respuesta objetiva y la supervivencia libre de progresión. La adición de 5 mg/kg de Avastin cada dos semanas a 5 FU/FA dio lugar a un aumento en la tasa de respuesta objetiva, a la prolongación de la supervivencia libre de progresión y a una tendencia a supervivencia más larga en comparación con 5 FU/FA solo (ver Tabla 3). Estos datos de eficacia son concordantes con los resultados obtenidos en el ensayo AVF2107g. Los datos de eficacia de los ensayos AVF0780g y AVF2192g en los que se investigó Avastin en combinación con 5 FU/FA se resumen en la Tabla 3. N016966. Ensayo clínico fase III aleatorizado, doble ciego (para bevacizumab), en el que se investigó Avastin a una dosis de 7,5 mg/kg en combinación con capecitabina oral y oxaliplatino IV (XELOX), administrado en un esquema de 3 semanas; o Avastin a una dosis de 5 mg/kg en combinación con leucovorin con 5-fluorouracilo en bolo, seguido de una perfusión de 5-fluorouracilo con oxaliplatino IV (FOLFOX-4), administrado en un esquema de 2 semanas. El ensayo tuvo dos fases: una fase inicial abierta de dos brazos (Parte I) en la que los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos diferentes de tratamiento (XELOX y FOLFOX-4) y una fase posterior con un diseño factorial 2 x 2 de 4 brazos (Parte II) en la que los pacientes fueron aleatorizados a cuatro grupos de tratamiento (XELOX + placebo, FOLFOX 4 + placebo, XELOX + Avastin, FOLFOX 4 + Avastin). En la Parte II la asignación del tratamiento fue doble ciego con respecto a Avastin. Se aleatorizaron aproximadamente 350 pacientes en cada uno de los 4 brazos de la Parte II del ensayo clínico. La variable principal de eficacia del ensayo fue la duración de la supervivencia libre de progresión. En este ensayo hubo dos objetivos principales: mostrar que XELOX era no inferior a FOLFOX-4 y mostrar que Avastin en combinación con FOLFOX-4 o XELOX era superior frente a la quimioterapia sola. Se cumplieron los dos objetivos principales: i) En la comparación global se demostró la no inferioridad de los brazos que contenían XELOX frente a los que contenían FOLFOX-4 en la población de pacientes incluidos por protocolo en términos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global. ii) En la comparación global se demostró la superioridad de los brazos que contenían Avastin frente a los brazos que contenían quimioterapia sola en la población por intención de tratar en términos de supervivencia libre de progresión (Tabla 5). Los análisis secundarios de supervivencia libre de progresión, en base a la evaluación de la respuesta durante el tratamiento, confirmaron el beneficio clínico significativamente superior para los pacientes tratados con Avastin (los análisis se muestran en la Tabla 5), siendo consistente con el beneficio estadísticamente significativo observado en el análisis agrupado. En el subgrupo de tratamiento con FOLFOX, la mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 8,6 meses en los pacientes tratados con placebo y de 9,4 meses en los tratados con bevacizumab, razón de riesgos (hazard ratio HR) = 0,89, IC del 97,5% = [0,73; 1,08]; valor de p = 0,1871, siendo los resultados correspondientes en el subgrupo de tratamiento con XELOX de 7,4 frente a 9,3 meses, HR = 0,77, IC del 97,5% = [0,63; 0,94]; valor de p = 0,0026. En el subgrupo de tratamiento con FOLFOX, la mediana de la supervivencia global fue de 20,3 meses en los pacientes tratados con placebo y de 21,2 meses en los tratados con bevacizumab, HR = 0,94, IC del 97,5% = [0,75; 1,16]; valor de p = 0,4937, siendo los resultados correspondientes en el subgrupo de tratamiento con XELOX de 19,2 frente a 21,4 meses, HR = 0,84, IC del 97,5% = [0,68; 1,04]; valor de p = 0,0698. ECOG E3200: En este ensayo clínico fase III, aleatorizado, abierto y controlado con comparador activo se investigó en pacientes con cáncer colorrectal avanzado tratados previamente (segunda línea) la administración de Avastin a una dosis de 10 mg/kg en combinación con leucovorin con 5-fluorouracilo en bolo y después 5-fluorouracilo en perfusión con oxaliplatino IV (FOLFOX-4), administrado en un esquema de 2 semanas. En los brazos con quimioterapia se utilizó un régimen de FOLFOX-4 con el mismo esquema y dosis que se muestra en la Tabla 4 para el ensayo N016966. La variable principal de eficacia del ensayo fue la supervivencia global, que se definió como el tiempo que transcurre desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. Se aleatorizaron 829 pacientes (de los cuales 292 recibieron FOLFOX-4, 293 Avastin + FOLFOX-4 y 244 Avastin en monoterapia). La adición de Avastin a FOLFOX-4 dio como resultado una prolongación de la supervivencia estadísticamente significativa. También se observaron mejoras estadísticamente significativas en la supervivencia libre de progresión y en la tasa de respuesta objetiva (ver Tabla 6). No se observaron diferencias significativas en la duración de la supervivencia global entre los pacientes que recibieron Avastin en monoterapia y los pacientes tratados con FOLFOX-4. La supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta objetiva fueron inferiores en el brazo de Avastin en monoterapia comparado con el brazo de FOLFOX-4. En ensayos clínicos aleatorizados no se ha estudiado si tratar nuevamente con Avastin beneficia a los pacientes con cáncer colorrectal metastásico que habían sido tratados previamente con Avastin. Cáncer de mama metastásico (CMm). El ensayo E2100, multicéntrico, aleatorizado, abierto y controlado con comparador activo, en el que se evaluó Avastin en combinación con paclitaxel para el tratamiento del cáncer de mama metastásico o localmente recidivante en pacientes que no habían recibido previamente quimioterapia para la enfermedad metastásica y localmente recidivante. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir paclitaxel solo (90 mg/m² IV durante 1 hora una vez a la semana, tres semanas de cada cuatro) o en combinación con Avastin (10 mg/kg en perfusión IV cada dos semanas). Se permitió que los pacientes hubieran recibido tratamiento hormonal previo para la enfermedad metastásica. La terapia adyuvante con taxanos se permitió sólo en aquellos casos en que hubiera sido completada al menos 12 meses antes de la incorporación al ensayo. De los 722 pacientes del ensayo, la mayoría eran pacientes con tumores HER2-negativos (90%), salvo un pequeño número con estatus HER2-desconocido (8%) o HER2-positivo (2%), que habían sido tratados previamente con trastuzumab o no se consideraron candidatos para trastuzumab. Además, el 65% de los pacientes habían recibido quimioterapia en adyuvancia, incluyendo un 19% con tratamiento previo de taxanos y un 49% con tratamiento previo de antineoplásicos. Se excluyeron aquellos pacientes con metástasis en el sistema nervioso central, incluyendo los tratados previamente o con lesiones cerebrales resecaadas. En el ensayo E2100, los pacientes se trataron hasta la progresión de la enfermedad. En aquellas situaciones en que se requirió la interrupción temprana de la quimioterapia, el tratamiento continuó con Avastin en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. Las características basales de los pacientes fueron similares entre los brazos del ensayo. La variable principal del ensayo fue la supervivencia libre de progresión (SLP), basada en la evaluación de los investigadores del ensayo de la progresión de la enfermedad. Además, también se realizó una revisión independiente de la variable principal. En la tabla Tabla 7 se recogen los resultados de este ensayo. El beneficio clínico de Avastin, medido mediante la SLP, se observó en todos los subgrupos pre-especificados en el ensayo (incluyendo el intervalo libre de enfermedad, el número de metástasis, la quimioterapia adyuvante previa y el estatus de los receptores de estrógenos (RE)). En un análisis exploratorio, el beneficio de Avastin fue menos pronunciado en el subgrupo de pacientes mayores de 65 años. Cáncer de Pulmón No Microcítico (CPNM). En los ensayos E4599 y B01774 se investigaron la seguridad y eficacia de Avastin asociado a quimioterapia basada en platino, en el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) con un tipo histológico sin predominio de células escamosas. En el ensayo E4599 se ha demostrado un beneficio en la supervivencia global con una dosis de bevacizumab de 15 mg/kg cada 3 semanas. El ensayo B017704 ha demostrado que tanto la dosis de 15 mg/kg cada 3 semanas como la de 7,5 mg/kg cada tres semanas de bevacizumab aumentan la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta. Debido a la corta duración del seguimiento en el ensayo B017704 no se pueden extraer

Tabla 4: Regímenes de tratamiento en el ensayo N016966 (CCRM)

	Tratamiento	Dosis Inicial	Esquema
FOLFOX-4 o FOLFOX-4 + Avastin	Oxaliplatino	85 mg/m ² IV 2h	Oxaliplatino el día 1
	Leucovorin	200 mg/m ² IV 2h	Leucovorin los días 1 y 2
	5-Fluorouracilo	400 mg/m ² IV en bolo, 600 mg/m ² IV 22h	5-Fluorouracilo IV en bolo/ perfusión cada uno los días 1 y 2
	Placebo o Avastin	5mg/kg IV 30-90 min	Día 1 antes de FOLFOX-4 cada 2 semanas
XELOX o XELOX + Avastin	Oxaliplatino	130 mg/m ² IV 2h	Oxaliplatino el día 1
	Capecitabina	1000 mg/m ² oral	Capecitabina oral 2 veces al día durante 2 semanas (seguido de 1 semana de descanso)
	Placebo o Avastin	7,5mg/kg IV 30-90 min	Día 1 antes de XELOX cada 3 semanas

5 Fluorouracilo: IV en bolo inmediatamente después de leucovorin.

Tabla 5: Resultados principales de eficacia del análisis de superioridad (población por intención de tratar (ITT), Ensayo N016966)

Variable meses	FOLFOX-4 o XELOX + Placebo (n=701)	FOLFOX-4 o XELOX + Bevacizumab (n=699)	Valor de P
Variable principal			
Mediana de SLP (meses)**	8,0	9,4	0,0023
Razón de riesgos (IC del 95%) ^a	0,83 (0,72-0,95)		
Variables secundarias			
Mediana de SLP durante el tratamiento (meses)**	7,9	10,4	<0,0001
Razón de riesgos (IC del 97,5%)	0,63 (0,52-0,75)		
Tasa de respuesta global (evaluación de investigadores)**	49,2%	46,5%	
Mediana de supervivencia global ^a	19,9	21,2	0,0769
Razón de riesgos (IC del 97,5%)	0,89 (0,76-1,03)		

^a Análisis de supervivencia global en la fecha de corte de datos clínicos: 31 de enero de 2007
^{**} Análisis principal en la fecha de corte de datos clínicos: 31 de enero de 2006
^a Referente al brazo control

Tabla 6: Resultados de eficacia del Ensayo E3200

	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + Avastin
Nº de pacientes	292	293
Supervivencia global		
Mediana del tiempo (meses)	10,8	13,0
Intervalo de confianza del 95%	10,12 - 11,86	12,09 - 14,03
Razón de riesgos ^a	0,751 (valor de p=0,0012)	
Supervivencia Libre de Progresión		
Mediana del tiempo (meses)	4,5	7,5
Razón de riesgos	0,518 (valor de p=<0,0001)	
Tasa de Respuesta Objetiva		
Tasa	8,6%	22,2%
	(valor de p=<0,0001)	

^a 10 mg/kg cada 2 semanas
^b Referente al brazo control

Conclusiones acerca del beneficio en la supervivencia global. En el ensayo E4599 multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado con comparador activo se evaluó Avastin como tratamiento en primera línea de pacientes con CPNM localmente avanzado (estadio IIIb con derrame pleural maligno), metastásico o recidivante con un tipo histológico sin predominio de células escamosas. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir quimioterapia basada en platino (PC: paclitaxel 200 mg/m² y carboplatino AUC = 6,0; ambos mediante perfusión IV) en el día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta 6 ciclos o PC en combinación con Avastin a una dosis de 15 mg/kg mediante perfusión IV el día 1 de cada ciclo de 3 semanas. Tras la finalización de los seis ciclos de quimioterapia con carboplatino-paclitaxel o tras la interrupción prematura de la quimioterapia, los pacientes en el brazo de Avastin + carboplatino-paclitaxel continuaron recibiendo Avastin en monoterapia cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad. Se aleatorizaron 878 pacientes para los dos brazos. Durante el ensayo, de los pacientes que recibieron el tratamiento de estudio, el 32,2% (136/422) de los pacientes recibió entre 7-12 administraciones de Avastin y el 21,1% (89/422) de los pacientes recibió 13 o más administraciones de Avastin. El objetivo principal fue la duración de supervivencia. En la Tabla 8 se presentan los resultados. En un análisis exploratorio, el beneficio de Avastin en la supervivencia global fue menos pronunciado en el subgrupo de pacientes que no tenían histología de adenocarcinoma. En el ensayo B017704 fase III aleatorizado, doble ciego de Avastin asociado a cisplatino y gemcitabina controlado frente a placebo, cisplatino y gemcitabina se incluyeron pacientes con CPNM localmente avanzado (estadio IIIb con metástasis de ganglios linfáticos supraclaviculares o con derrame pericárdico o pleural maligno), metastásico o recidivante con un tipo histológico sin predominio de células escamosas, que no habían recibido quimioterapia previa. La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP). Los pacientes fueron aleatorizados para la quimioterapia basada en platino, perfusión de 80 mg/m² IV de cisplatino en el día 1 y perfusión de 1250 mg/m² IV de gemcitabina en los días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas hasta 6 ciclos (CG) o CG en combinación con Avastin a una dosis de 7,5 o 15 mg/kg mediante perfusión IV el día 1 de cada ciclo de 3 semanas. En los brazos que contenían Avastin, los pacientes podían recibir Avastin en monoterapia una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o hasta que la toxicidad no fuera tolerable. Los resultados del ensayo muestran que el 94% (277 / 296) de los pacientes incluidos seguían recibiendo bevacizumab en monoterapia en el ciclo 7. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 9. Cáncer de Células Renales avanzado y/o metastásico (CRm). Avastin en combinación con Interferón alfa-2a para el Tratamiento en Primera Línea del Cáncer de Células Renales Avanzado y/o Metastásico (B017705). Se realizó un ensayo clínico fase III aleatorizado, doble ciego, en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de Avastin en combinación con interferón (IFN) alfa-2a (Roferon®) frente a IFN alfa-2a en monoterapia como tratamiento en primera línea del CRm. Los 649 pacientes aleatorizados (641 tratados) tenían un estado funcional de Karnofsky (KPS) ≥ 70%, no tenían metástasis en el sistema nervioso central y tenían una adecuada función orgánica. Los pacientes fueron nefrectomizados por carcinoma primario de células renales. Se administró 10 mg/kg de Avastin cada 2 semanas hasta progresión de la enfermedad. Se administró IFN alfa-2a durante 52 semanas o hasta progresión de la enfermedad a una dosis inicial recomendada de 9 MUI tres veces por semana, permitiendo una reducción de la dosis a 3 MUI tres veces por semana en 2 etapas. Los pacientes fueron distribuidos según las características demográficas y la puntuación Motzer y los brazos de tratamiento demostraron estar bien equilibrados según los factores pronóstico. En la fecha de corte de datos, se habían notificado 505 casos de progresión, 111 pacientes seguían en tratamiento, 287 lo habían interrumpido (las interrupciones del tratamiento debidas a reacciones adversas fueron de un 12% con IFN alfa-2a frente a un 28% con IFN alfa-2a + Avastin), y 251 murieron. En 97 pacientes en el brazo de IFN alfa-2a y en 131 pacientes en el brazo de Avastin se redujo la dosis de IFN alfa-2a de 9 MUI hasta 6 ó 3 MUI tres veces por semana, según lo especificado en el protocolo. En base a los resultados de la tasa de supervivencia libre de progresión (SLP libre de eventos) a lo largo del tiempo, la reducción de dosis de IFN alfa-2a no afectó a la eficacia de la combinación de Avastin y IFN alfa-2a, tal y como se demostró por un análisis de subgrupos. Los 131 pacientes en el brazo de bevacizumab + IFN alfa-2a que redujeron y mantuvieron la dosis de IFN alfa-2a a 6 ó 3 MUI durante el ensayo, presentaron resultados de la tasa de supervivencia libre de progresión (SLP libre de eventos) a los 6, 12 y 18 meses del 73, 52 y 21%, respectivamente, en comparación con el 61, 43 y 17% de la población total de los pacientes que recibieron bevacizumab + IFN alfa-2a. La combinación de Avastin con IFN alfa-2a aumentó significativamente la SLP y la tasa de respuesta tumoral objetiva (Tabla 10). Cuando se realizó el análisis provisional, los resultados de supervivencia global (SG) no eran maduros. AVF2938. Se realizó un ensayo clínico fase II, aleatorizado, doble ciego, en el que se investigó Avastin 10 mg/kg en un esquema de 2 semanas frente a la misma dosis de Avastin en combinación con 150 mg de erlotinib diarios, en pacientes con Carcinoma Renal de células claras con metástasis. En este ensayo, un total de 104 pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento, 53 con Avastin 10 mg/kg cada 2 semanas + placebo y 51 con Avastin 10 mg/kg cada 2 semanas en combinación con erlotinib 150 mg diariamente. El análisis objetivo de la variable principal de eficacia no mostró diferencia entre el brazo de Avastin + Placebo y el brazo de Avastin + Erlotinib (mediana de SLP 8,5 frente a 9,9 meses). Siete pacientes en cada brazo mostraron una respuesta objetiva. La adición de erlotinib a bevacizumab no mostró una mejora en la supervivencia global (SG) (razón de riesgo = 1,764; p=0,1789), duración de la respuesta objetiva (6,7 frente a 9,1 meses) o el tiempo hasta la progresión de los síntomas (razón de riesgo = 1,172; p = 0,5076). AVF0890. Se realizó un ensayo clínico fase II aleatorizado para comparar la eficacia y seguridad de bevacizumab frente a placebo. Se aleatorizaron un total de 116 pacientes para recibir bevacizumab 3 mg/kg cada 2 semanas (n = 39), 10 mg/kg cada 2 semanas; (n = 37), o placebo (n = 40). Un análisis provisional demostró que había un incremento significativo del tiempo hasta la progresión de la enfermedad en el grupo de 10 mg/kg en comparación con el grupo placebo (razón de riesgo = 2,55; p<0,001). Hubo una pequeña diferencia, al límite de la significación estadística, entre el tiempo a la progresión de la enfermedad en el grupo de 3 mg/kg y en el grupo placebo (razón de riesgo = 1,26; p=0,053). Cuatro pacientes mostraron una respuesta objetiva (parcial), y todos estos habían recibido la dosis de 10 mg/kg de bevacizumab; la tasa de respuesta global (TRG) para la dosis de 10 mg/kg fue del 10%. 5.2. Propiedades farmacocinéticas. Los datos farmacocinéticos de bevacizumab provienen de 8 ensayos clínicos realizados en pacientes con tumores sólidos. En todos los ensayos clínicos, bevacizumab se administró en perfusión IV. El ritmo de perfusión se estableció en base a la tolerabilidad, con una duración de 90 minutos para la administración inicial. La farmacocinética de bevacizumab fue lineal en un intervalo de dosis de 1 a 10 mg/kg. Absorción. No procede. Distribución. Según el análisis farmacocinético realizado en una población de 491 pacientes tratados con Avastin semanalmente, cada 2 ó 3 semanas, a dosis entre 1 y 20 mg/kg, el volumen del compartimento central (Vc) fue de 2,92 l. Además, los resultados indican que, tras corregir según el peso corporal, los hombres tenían mayor Vc (+ 22%) que las mujeres. Metabolismo. La evaluación del metabolismo de bevacizumab en conejos, tras la administración de una dosis única IV de 125l bevacizumab indicó que su perfil metabólico era similar al esperado para una IgG nativa que no se uniera al VEGF. El metabolismo y la eliminación de bevacizumab son similares a los de la IgG endógena, es decir, el catabolismo se produce principalmente por vía proteolítica en todo el organismo, incluyendo las células endoteliales, y no depende principalmente de la eliminación hepática y renal. La unión al receptor FcRn protege la IgG del metabolismo celular, resultando en una prolongada semivida de eliminación terminal. Eliminación: El aclaramiento de bevacizumab fue de 0,231 litros/día. El volumen del compartimento central (Vc) y el aclaramiento se corresponden con una semivida de eliminación inicial de 1,4 días y una semivida de eliminación terminal de alrededor de 20 días. Esta semivida concuerda con la de la eliminación final de la IgG humana endógena, que es de 18 a 23 días. En pacientes con niveles bajos de albúmina (d 29 g/l) y altos de fosfatasa alcalina (e 484 UI/l) (ambos marcadores de la gravedad de la enfermedad), el aclaramiento fue aproximadamente un 20% mayor que en pacientes con valores de laboratorio dentro de la media habitual. Farmacocinética en Poblaciones Especiales. Se analizó la farmacocinética poblacional para determinar los efectos de las características demográficas. Los resultados mostraron que no existe una diferencia significativa en la farmacocinética de bevacizumab en relación con la edad. Niños y adolescentes: No se ha estudiado la farmacocinética de bevacizumab se ha estudiado en un número limitado de pacientes pediátricos. Los datos farmacocinéticos resultantes sugieren que el volumen de distribución y el aclaramiento de bevacizumab son comparables a los obtenidos en adultos con tumores sólidos. Insuficiencia renal: No se ha estudiado la farmacocinética de bevacizumab en pacientes con insuficiencia renal porque los riñones no son un órgano principal para el metabolismo o excreción de bevacizumab. Insuficiencia hepática: No se ha estudiado la farmacocinética de bevacizumab en pacientes con insuficiencia hepática porque el hígado no es un órgano principal para el metabolismo o excreción de bevacizumab. 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad. En estudios de hasta 26 semanas de duración realizados con macacos (monos cynomolgus), se observó displasia ósea en animales jóvenes con cartilagos de crecimiento abiertos, a concentraciones séricas medias de bevacizumab inferiores a las esperadas con dosis recomendadas para los humanos. En conejos, se ha observado que bevacizumab inhibe la cicatrización a dosis inferiores a la dosis clínica recomendada. Se ha observado que los efectos sobre la cicatrización son completamente reversibles. No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico y carcinogénico de bevacizumab. No se han llevado a cabo estudios específicos en animales para evaluar el efecto sobre la fertilidad. Sin embargo, puede esperarse un efecto adverso sobre la fertilidad femenina ya que en estudios de toxicidad a dosis repetidas realizados en animales, se ha observado una inhibición de la maduración de los folículos ováricos, una disminución/ausencia del cuerpo lúteo y una disminución asociada del peso de ovarios y útero así como una disminución en el número de ciclos menstruales. Se ha observado que bevacizumab es embriotóxico y teratogénico en conejos. Entre los efectos observados se incluyen disminución del peso corporal materno y fetal, aumento del número de resorciones fetales y aumento de la incidencia de malformaciones macroscópicas específicas y esqueléticas del feto. Las consecuencias negativas sobre el feto se observaron con todas las dosis estudiadas. Con la dosis más baja empleada, las concentraciones séricas medias fueron aproximadamente 3 veces mayores que en humanos tratados con 5 mg/kg cada 2 semanas. 6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1. Lista de excipientes. Trehalosa dihidrato. Fosfato sódico. Polisorbato 20. Agua para preparaciones inyectables. 6.2. Incompatibilidades. Se ha observado que el perfil de degradación de bevacizumab depende de la concentración cuando se diluye con soluciones de glucosa (5%). 6.3. Período de validez. 2 años. Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso entre 2°C y 30°C durante 48 horas una vez diluido con una solución inyectable de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento hasta su empleo serán responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas entre 2°C y 8°C, a menos que la dilución se haya realizado bajo condiciones asepticas controladas y validadas. 6.4. Precauciones especiales de conservación. Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Para las condiciones de conservación del medicamento tras su dilución, ver sección 6.3. 6.5. Naturalidad y contenido del envase. Vial de un solo uso (vidrio tipo I) con tapón de goma butílica que contiene 100 mg de bevacizumab en 4 ml de concentrado para solución para perfusión. Vial de un solo uso (vidrio tipo I) con tapón de goma butílica que contiene 400 mg de bevacizumab en 16 ml de concentrado para solución para perfusión. Envase de 1 vial que contiene 4 ml. Envase de 1 vial que contiene 16 ml. 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones. Avastin no contiene ningún conservante antimicrobiano, por lo tanto, se debe tener precaución para asegurar la esterilidad de la disolución preparada. Avastin debe ser preparado por un profesional sanitario empleando técnicas asepticas. Extraer la cantidad necesaria de bevacizumab y diluir con solución inyectable de cloruro sódico al 0,9% hasta el volumen requerido para la administración. La concentración de la solución final de bevacizumab debe mantenerse dentro del intervalo de 1,4-16,5 mg/ml. Describir la cantidad no utilizada que quede en el vial debido a que el producto no contiene conservantes. Los medicamentos de uso parenteral deben comprobarse visualmente antes de su administración para detectar la posible existencia de partículas o decoloración. No se han observado incompatibilidades entre Avastin y el equipo de perfusión o las bolsas de cloruro de polivinilo o poliolefinas. 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN: Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Reino Unido. 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN: EU/1/04/300/001 - vial de 100 mg/4 ml. EU/1/04/300/002 - vial de 400 mg/16 ml. 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN: 12 de Enero de 2005. 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO: 26 de Febrero de 2008

Tabla 7: Resultados de Eficacia del Estudio E2100

Supervivencia Libre de Progresión	Evaluación de los Investigadores		Evaluación del Comité de Revisión Independiente	
	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/Avastin (n=368)	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/Avastin (n=368)
Mediana de SLP (meses)	5,8	11,4	5,8	11,3
Razón de riesgos (IC del 95%)	0,421 (0,343 ; 0,516)		0,483 (0,385 ; 0,607)	
Valor de P	<0,0001		<0,0001	
Tasa de respuesta (pacientes con enfermedad medible)	Evaluación de los Investigadores		Evaluación del Comité de Revisión Independiente	
	Paclitaxel (n=243)	Paclitaxel/Avastin (n=229)	Paclitaxel (n=243)	Paclitaxel/Avastin (n=229)
0% pacientes con respuesta objetiva	23,4	48,0	22,2	49,8
Valor de P	<0,0001		<0,0001	
*análisis principal				
Supervivencia global	Evaluación de los Investigadores		Evaluación del Comité de Revisión Independiente	
	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/Avastin (n=368)	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/Avastin (n=368)
Mediana de supervivencia global (meses)	24,4		26,5	
Razón de riesgos (IC del 95%)			0,869 (0,722 ; 1,046)	
Valor de P			0,1374	

Tabla 8: Resultados de Eficacia del Ensayo E4599

	Brazo 1 carboplatino/ Paclitaxel	Brazo 2 carboplatino/ Paclitaxel+Avastin 15 mg/Kg cada 3 semanas
Número de pacientes	444	434
Supervivencia global		
Mediana del tiempo (meses)	10,3	12,3
Razón de riesgos	0,80 (p=0,003) IC del 95% (0,69;0,93)	
Supervivencia libre de progresión		
Mediana del tiempo (meses)	4,8	6,4
Razón de riesgos	0,65 (p<0,0001) IC del 95% (0,56; 0,76)	
Tasa de respuesta global		
Tasa (%)	12,9	29,0 (p=0,0001)

Tabla 9: Resultados de Eficacia del Ensayo B017704

	Cisplatio/Gemcitabina + Placebo	Cisplatio/Gemcitabina + Avastin 7,5 mg/Kg cada 3 semanas	Cisplatio/Gemcitabina + Avastin 15 mg/Kg cada 3 semanas
Número de pacientes	347	345	351
Supervivencia libre de progresión			
Mediana del tiempo (meses)	6,1	6,7 (p=0,0026)	6,5 (p=0,0301)
Razón de riesgos	0,75 (0,62;0,91)		0,82 (0,68;0,98)
Tasa de Mejor Respuesta Global ^a	20,1	34,1 (p=0,0001)	30,4 (p=0,0023)

^a Pacientes con enfermedad diagnosticable al inicio.

Tabla 10: Resultados de Eficacia del Ensayo B017705

	B017705	
	Placebo+ IFN ^a	8V ^b + IFN ^a
Número de pacientes	322	327
Supervivencia libre de progresión		
Mediana de tiempo (meses)	5,4	10,2
Razón de riesgos	0,63 (0,52; 0,75) (valor de p < 0,0001)	
Tasa de respuesta objetiva (%) en pacientes con enfermedad medible		
n	289	306
Tasa de respuesta	12,8%	31,4% (valor de p < 0,0001)

^a Interferón alfa-2a 9 MUI 3 veces por semana

^b Bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas

Ampliación de la indicación en cáncer colorrectal metastásico (CCRm)

“Avastin (bevacizumab) está indicado en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.”



AVASTIN[®]
bevacizumab
Turn down angiogenesis

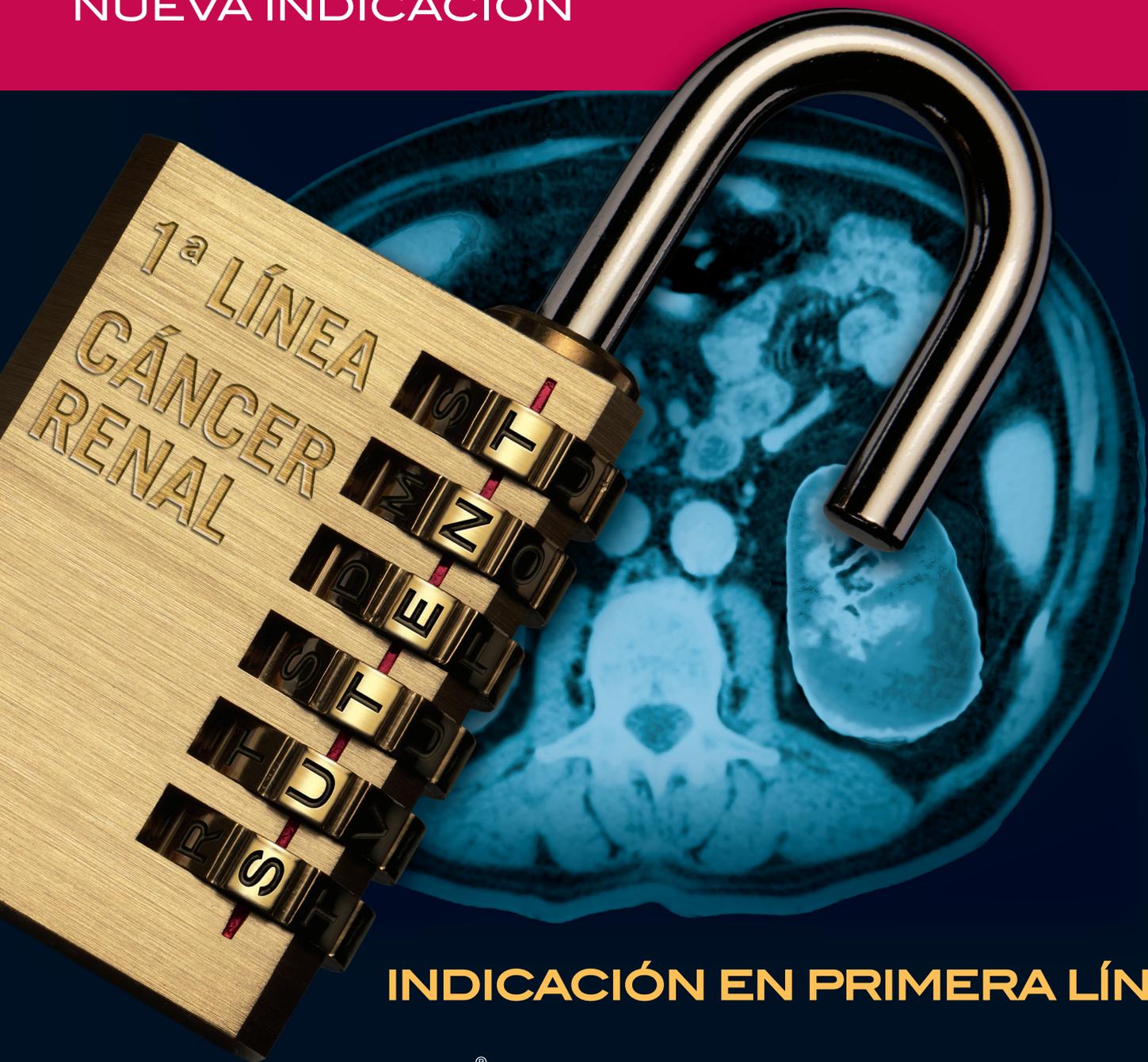
02.08-AVA-A12



Roche Farma, S.A.
C/ Eucalipto, 33
28016 Madrid
Tel. 91 324 81 00
Fax 91 744 10 27
www.roche.es

“Esta ampliación de la indicación ha sido autorizada por la EMEA el 25 de enero de 2008. En España esta pendiente de la decisión administrativa sobre precio y reembolso por parte del Sistema Nacional de Salud”

NUEVA INDICACIÓN



INDICACIÓN EN PRIMERA LÍNEA

- SUTENT[®] ha demostrado ser más eficaz que IFN en primera línea de tratamiento de Cáncer Renal avanzado o metastásico, en un ensayo en fase III, aleatorizado, multicéntrico de 750 pacientes¹
- La Supervivencia Libre de Progresión (SLP) fue significativamente superior a la de IFN α (11 meses vs 5 meses; HR = 0,42; 95% IC 0,32-0,54; $p < 0,001$)
- La Tasa de Respuestas Global fue también significativamente superior (31% vs 6%; $p < 0,001$)

ESP 04/08 SU 14



Por un mundo más sano™



NUEVO
SUTENT[®]
Malato de Sunitinib

Cápsulas



Inhibición Multiselectiva