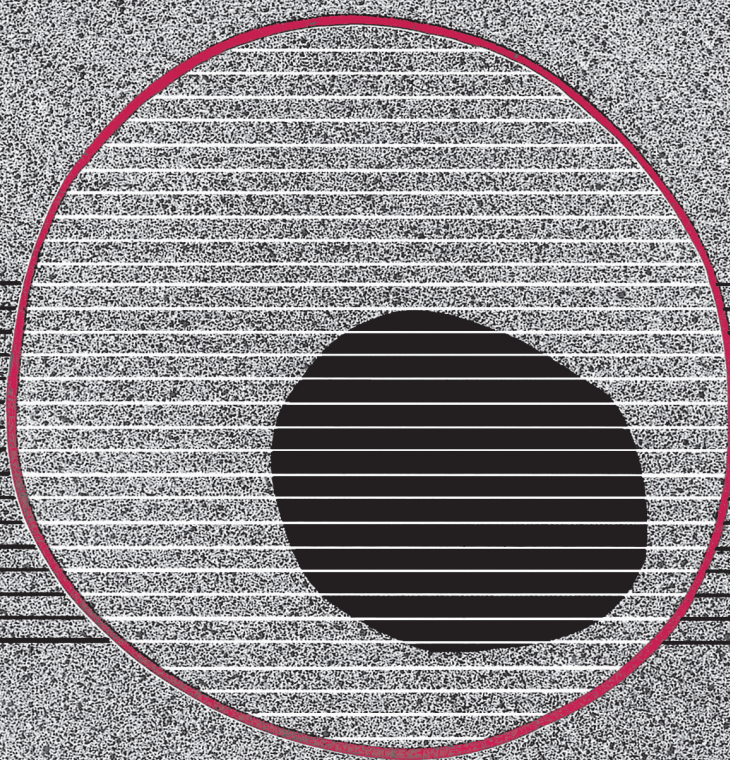


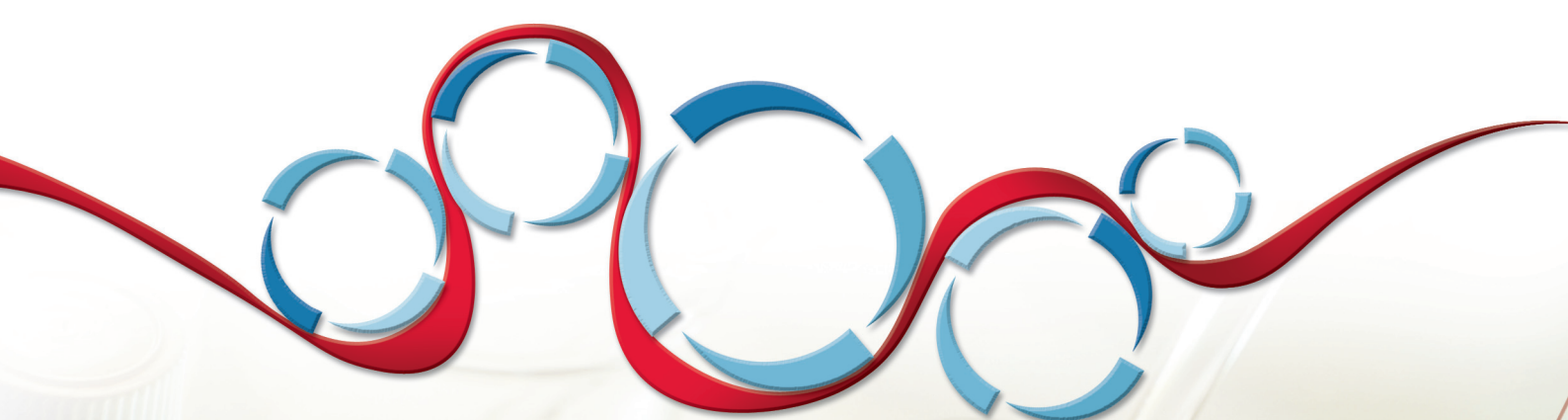
revisiones en

CANCER

CÁNCER DE HÍGADO

VOL. 22, NUM. 2, 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. Klastersky (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>



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 escuras 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 y 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 clínica 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 (la excepción de los opioides por vía transdermal). 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 imprevisto) 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 de buprenorfina. 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 diálizados, 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 afeitador). 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 excesivo 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 que 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 o 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. – Alérgicos en los que la función y el centro respiratorio están gravemente dañados o pueden estarlo. – Pacientes que están recibiendo inhibidores de la MAO o los que los hayan tomado en los dos últimos meses (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 ética 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 la retirada de opioides (ver apartado 4.8). Estos síntomas son: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipotensión, 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 prescribirla a pacientes sospechosos de tener problemas de drogodependencia. 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. Inicialmente 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 petidina 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 este 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 no 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 otros 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: (≥ 1/100000, < 1/10000). Desconocidas (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas sistémicas comunicadas más frecuentemente fueron náuseas y vómitos. Las reacciones adversas locales comunicadas más frecuentemente fueron eritema, y prurito. **4.9. Reacciones adversas graves.** **a) Trastornos del sistema inmune.** Muy raras: reacciones alérgicas graves*. **b) Trastornos metabólicos y nutricionales.** Raras: pérdida de apetito. **c) Trastornos psiquiátricos.** Poco frecuentes: confusión, trastornos del sueño, inquietud. Raras: efectos psicodérmicos (alucinaciones, ansiedad, pesadillas), disminución de la libido. Muy raras: dependencia, cambios de humor. **d) 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. **e) Trastornos oculares.** Raras: alteraciones visuales, visión borrosa, edema papilar. Muy raras: miosis. **f) Trastornos del oído y laberinto.** Muy raras: otalgia. **g) Trastornos cardíacos y vasculares.** Poco frecuentes: trastornos circulatorios (tales como hipotensión o incluso, raramente, colapso circulatorio). Raras: sofocos. **h) Trastornos respiratorios, del tórax y mediastino.** Frecuentes: disnea. Raras: depresión respiratoria. Muy raras: hiperventilación, hipo. **i) Trastornos gastrointestinales.** Muy frecuentes: náuseas. Frecuentes: vómitos, estreñimiento. Poco frecuentes: sequedad de boca. Raras: pruritis. Muy raras: arcadas. **j) Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos.** Muy frecuentes: eritema, prurito. Frecuentes: exantema, diáforesis. Poco frecuentes: erupciones. Raras: urticaria. Muy raras: pustúlas, vesículas. **k) Trastornos urinarios y renales.** Poco frecuentes: retención urinaria, alteraciones de la micción. **l) Trastornos del sistema reproductivo y mamas.** Raras: disminución de la erección. **m) 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.* véase sección c). **n) 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 eliminación 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 disociación 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 la dosis. Estos síntomas incluyen: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipotensión, temblores y trastornos gastrointestinales. **4.9. Sobredosificación.** La sobredosificación 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. Tratamiento. 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 antagonista 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.** Grünertal, 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 precortados individualmente. PVP 38,76 €; PVP IVA 40,31 €. TRANSTEC® 52,5 microgramos/h parche transdérmico. Envase conteniendo 5 parches precortados individualmente. PVP 56,89 €; PVP IVA 59,17 €. TRANSTEC® 70 microgramos/h parche transdérmico. Envase conteniendo 5 parches precortados individualmente. PVP 75,10 €; PVP IVA 78,10 €. **REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica ordinaria. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Aportación normal.

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO. MOVICOL 13,8 g sobre, polvo para solución oral. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada sobre de Movicol contiene los siguientes ingredientes activos: Macrogol 3350; 13,125g. Bicarbonato sódico; 0,1785g. Cloruro sódico; 0,3507g. Cloruro potásico; 0,0466g. El contenido de electrolitos por sobre cuando se lleva hasta 125ml de solución es el siguiente: Sodio: 65 mM. Potasio: 5,4 mM. Cloruro: 53 mM. Bicarbonato: 17 mM. Para excipientes, ver Apartado 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Polvo para solución oral. Polvo blanco fluido. **4. DATOS CLÍNICOS.** **4.1. Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento del estreñimiento crónico. Movicol también es efectivo en resolver la impactación fecal, definida como estreñimiento refractario con carga fecal del recto y/o del colon confirmado mediante examen físico del abdomen y del recto. **4.2. Posología y forma de administración.** **Estreñimiento crónico.** Un tratamiento para el estreñimiento con Movicol no debe sobrepasar normalmente dos semanas, aunque puede repetirse si es necesario. Como para todos los laxantes, no se recomienda el uso prolongado aunque puede ser necesario en pacientes con estreñimiento crónico grave o resistente, secundario a esclerosis múltiple o enfermedad de Parkinson o inducido por fármacos que producen estreñimiento, en particular opiáceos, antimuscarínicos. **Adultos, adolescentes y ancianos:** 1-3 sobres al día en dosis divididas, según la respuesta. En uso prolongado, la dosis puede ser reducida a 1 o 2 sobres al día. **Niños (menores de 12 años):** No recomendado. Impactación fecal. Un tratamiento para la impactación fecal con MOVICOL no excederá normalmente de 3 días. **Adultos, adolescentes y ancianos:** 8 sobres al día. Todos deberán consumirse dentro de un periodo de tiempo de 6 horas. **Niños (menores de 12 años):** No recomendado. **Pacientes con función cardiovascular deteriorada:** Para el tratamiento de impactación fecal la dosis deberá dividirse para que no se tomen más de dos sobres en una hora. **Pacientes con insuficiencia renal:** No se necesita cambio de dosificación para el tratamiento de cualquier estreñimiento o impactación fecal. **Administración:** Cada sobre debe disolverse en 125 ml de agua. Para el uso en impactación fecal pueden disolverse 8 sobres en 1 litro de agua. **4.3. Contraindicaciones.** Obstrucción o perforación intestinal debido a trastornos estructurales o funcionales de la pared del intestino, íleo y condiciones de inflamación aguda del tracto intestinal, tales como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y el megacolon tóxico. Conocida hipersensibilidad a cualquier sustancia activa o cualquier excipiente. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Pueden producirse reacciones adversas moderadas tal y como se indica en la Sección 4.8. Si los pacientes desarrollan cualquier síntoma de pérdida de fluido/electrolitos (e.g. edema, respiración débil, incremento de la fatiga, deshidratación, latido cardíaco), deberá suspenderse rápidamente el uso de Movicol y medir los electrolitos, y cualquier otra anomalía deberá tratarse adecuadamente. No hay dato de estudio clínico sobre el uso de Movicol con los niños, por eso no es recomendado. **4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se han registrado interacciones con otros medicamentos. El Macrogol aumenta la solubilidad de los medicamentos que son solubles en alcohol y relativamente insolubles en agua. Hay por lo tanto una posibilidad teórica de que la absorción de tales medicamentos pueda verse transitoriamente reducida. **4.6. Embarazo y Lactancia.** No hay experiencia del uso de Movicol durante el embarazo y la lactancia y sólo se utilizará si el médico lo considera necesario. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria.** No tiene efecto sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria. **4.8. Reacciones adversas.** Distensión abdominal y dolor, borborigmo y náuseas, atribuibles a que puede producirse un aumento del contenido del tracto intestinal. Diarrea moderada en general responde a la reducción de la dosis. Pueden producirse reacciones alérgicas. **4.9. Sobredosificación.** El dolor agudo o distensión puede tratarse por aspiración nasogástrica. Una pérdida importante de líquidos por diarrea o vómitos puede requerir el tratamiento de los trastornos electrolíticos. **6. DATOS FARMACÉUTICOS.** **6.1. Lista de excipientes.** Acesulfame K (E950). Saborizante limón y limón. **6.2. Incompatibilidades.** No se conocen. **6.3. Periodo de validez.** El periodo de validez de los sobres es de 3 años. Desechar las soluciones preparadas que no se hayan consumido antes de 6 horas. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Sobre: No conservar a temperatura superior a 25°C. Solución: Conservar bien tapada en el frigorífico. **6.5. Naturaleza y contenido del recipiente.** Sobre laminado compuesto de papel/poliétileno de baja densidad/laminilla metálica/poliétileno de baja densidad. Cajas de 2, 6, 8, 10, 20, 30, 50, 60 o 100 sobres conteniendo 13,8 g. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** NORGINE PHARMA, 87, avenue de la Grande Armée, 75.782 PARIS cedex 16. **8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** N° 61.494. **9. FECHA DE RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** MARZO DE 2001. (PRM con Reino Unido como estado de referencia). **10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO.** Junio de 2007. **PRESENTACIÓN Y PVP IVA.** Envase con 10 sobres, 5,30 €. Envase con 20 sobres, 9,70 €. **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN.** Sin receta médica.

MOVICOL[®]


macrogol 3350 + bicarbonato sódico + cloruro sódico + cloruro potásico

El laxante de **4** dimensiones



NORGINE

La compañía europea
de especialidades farmacéuticas



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. 2

Epidemiología e historia natural del cáncer de hígado M. Iñarrairaegui, B. Sangro	51
Quimioembolización en hepatocarcinoma L. Castells	59
Tratamiento sistémico para el hepatocarcinoma avanzado L. Rodríguez Lajusticia, M. L. Villalobos León, J. Sastre Valera	67
Tratamiento del cáncer extrahepático de vías biliares P. García Alfonso, V. Martínez Marín, A. Muñoz Martín, P. Khosravi, J. L. Arranz Cózar, J. M. Tellado Rodríguez	74
Trasplante hepático en carcinoma hepatocelular B. Pérez Saborido, E. Moreno González, J. C. Menéu, S. Jiménez de los Galanes	86

revisiones en

CANCER

SUMMARY

VOL. 22

No. 2

Epidemiology and natural history of liver cancer M. Iñarrairaegui, B. Sangro	51
Transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma L. Castells	59
Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma L. Rodríguez Lajusticia, M. L. Villalobos León, J. Sastre Valera	67
Treatment of extrahepatic biliar tree cancer P. García Alfonso, V. Martínez Marín, A. Muñoz Martín, P. Khosravi, J. L. Arranz Cózar, J. M. Tellado Rodríguez	74
Liver transplantation in hepatocellular carcinoma B. Pérez Saborido, E. Moreno González, J. C. Menéu, S. Jiménez de los Galanes	86

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%)	
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Disgeusia	210 (39%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Cefalea	61 (11%)	2 (<1%)	0 (0%)	
	Frecuente	Mareos	29 (5%)	2 (<1%)	0 (0%)	
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipertensión	115 (21%)	37 (7%)	0 (0%)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuente	Epistaxis	63 (12%)	3 (1%)	0 (0%)	
	Frecuente	Disnea	39 (7%)	4 (1%)	0 (0%)	
Trastornos gastrointestinales	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%)	
	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%)	
Exploraciones complementarias	Frecuente	Edema***	37 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Pirexia	33 (6%)	3 (1%)	0 (0%)	
	Frecuente	Escalofríos	30 (6%)	2 (<1%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Disminución de la fracción de eyección	52 (10%)	12 (2%)	0 (0%)	
Exploraciones complementarias	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%)	
	Frecuente	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:	Tirotropina (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.*

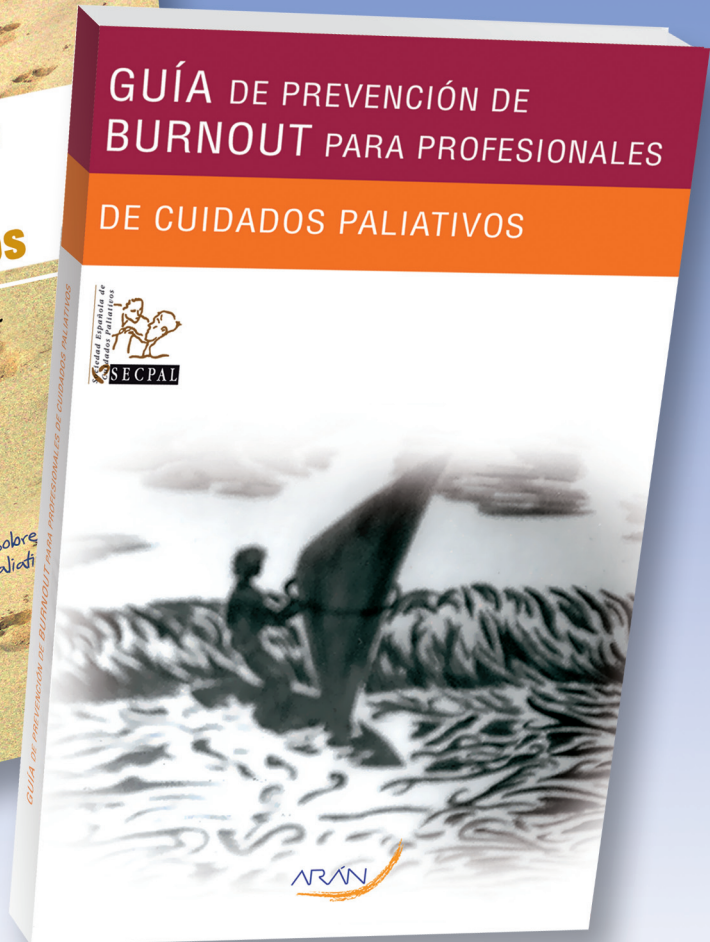
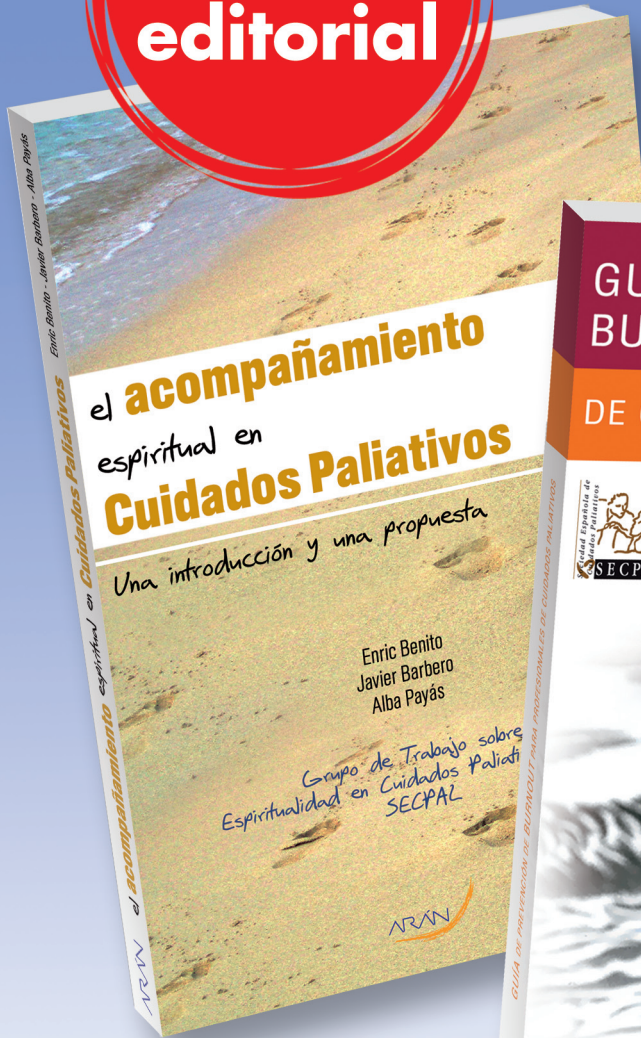
pacientes en tratamiento con sunitinib deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de hipotiroidismo. En los pacientes con signos y síntomas que sugieran hipotiroidismo se debe monitorizar la función tiroidea y se les debe tratar conforme a la práctica médica habitual. Se notificó 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:** 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 ($< 1/10.000$).

Reacciones adversas a partir de la experiencia post-comercialización. Los siguientes tipos de reacciones han sido notificadas a partir de la experiencia post-comercialización de SUTENT. Incluyen notificaciones de casos espontáneos así como reacciones adversas graves notificadas a partir de los estudios en marcha, los programas de acceso expandido, estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no aprobadas.

Novedad editorial

GUÍAS de Cuidados Paliativos

para otros títulos de la editorial consultar página web www.grupoaran.com



ISBN: 978-84-96881-50-1
Nº PÁGINAS: 216
FORMATO: 120X180 mm
PPV: 16 € (IVA incluido)

ISBN: 978-84-96881-51-8
Nº PÁGINAS: 72
FORMATO: 120X180 mm
PPV: 13,50 € (IVA incluido)

Deseo recibir..... ejemplares

Apellidos y nombre.....

Dirección.....

Población y provincia.....C.P.....

Teléfono.....Fax.....

e-mail.....

Especialidad.....

Centro de trabajo.....

Forma de pago: Contra reembolso Talón adjunto

Para pedidos envíe esta tarjeta a:



Castelló, 128, 1º
Tel.: 91 745 17 27 - Fax: 91 561 57 87
28006 Madrid
e-mail: publicaciones@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

1. **NOMBRE DEL MEDICAMENTO.**  Yondelis® 0,25 mg o 1 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. 2. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada vial contiene 0,25 mg o 1 mg de trabectedina. 1 ml de solución reconstituida contiene 0,05 mg de trabectedina. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. **FORMA FARMACÉUTICA.** Polvo para concentrado para solución para perfusión. Polvo blanco o blanquecino. 4. **DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Yondelis® está indicado para el tratamiento de pacientes con sarcoma de tejidos blandos en estado avanzado en los que haya fracasado el tratamiento con antirraucinas e ifostamidina, o bien que no sean candidatos a recibir dichos productos. La eficacia se basa fundamentalmente en datos de pacientes con liposarcoma o leiomiomas. 4.2 **Posología y forma de administración.** Yondelis® debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de quimioterapia. La dosis recomendada es de 1,5 mg/m² de superficie corporal, administrados mediante perfusión intravenosa durante un periodo de 24 horas, con un intervalo de tres semanas entre ciclos. Es muy recomendable la administración de este fármaco a través de una vía venosa central. 30 minutos antes de recibir Yondelis®, se deben administrar 20 mg de dexametasona por vía intravenosa. Se pueden administrar además otros antineoplásicos. Para permitir el tratamiento con Yondelis®, es necesario que se cumplan los siguientes criterios: - Recuento absoluto de neutrófilos (NAN) $\geq 1.500/mm^3$. - Recuento de plaquetas $\geq 100.000/mm^3$. - Bilirrubina \leq límite superior de la normalidad (LSN). - Fosfatasa alcalina $\leq 2,5$ LSN (si la elevación pudiera ser de origen óseo), se deben considerar las isoenzimas hepáticas 5-nucleotidasa o GGT). - Albumina ≥ 25 g/l. - ALT y AST $\leq 2,5$ x LSN. - Aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min. - Creatinina fosfoquinasa (CPK) $\leq 2,5$ LSN. - Hemoglobina ≥ 9 g/dl. Antes de repetir el tratamiento, deben cumplirse estos mismos criterios. En caso contrario, el tratamiento debe retrasarse un periodo máximo de 3 semanas hasta que se cumplan los criterios. Deben realizarse controles adicionales de los parámetros hematológicos bilirrubina, fosfatasa alcalina, aminotransferasa y CPK cada semana durante los 2 primeros ciclos, y en ciclos posteriores, deberán controlarse al menos una vez entre tratamientos. En todos los ciclos se administrará la misma dosis, siempre que no se observe toxicidad de grado 3-4 y que el paciente cumpla los criterios de repetición del tratamiento. **Ajuste de la dosis durante el tratamiento.** Antes de repetir el tratamiento, los pacientes deben cumplir los criterios basales ya definidos. En caso de que se produzca alguna de las siguientes acontecimientos en cualquier momento entre los ciclos, la dosis deberá reducirse a 1,2 mg/m² para los ciclos siguientes: - Neutropenia $< 500/mm^3$ de duración superior a 5 días o asociada con fiebre o infección. - Trombocitopenia $< 25.000/mm^3$. - Incremento de los valores de bilirrubina $>$ LSN y/o fosfatasa alcalina $> 2,5$ x LSN. - Incremento de AST o ALT $> 2,5$ x LSN que no haya recuperado en el día 21. - Cualquier otro efecto adverso de grado 3 ó 4 (náuseas, vómitos, cansancio). Cuando una dosis se haya reducido por toxicidad, no se recomienda realizar un escalado de dosis en los ciclos siguientes. Si alguna de estas toxicidades reaparece en ciclos posteriores en un paciente que muestre un beneficio clínico, la dosis podrá reducirse hasta 1 mg/m². En caso de que fuera necesario seguir reduciendo la dosis, debe considerarse la suspensión del tratamiento. **Duración del tratamiento.** En los ensayos clínicos no hubo límites predefinidos en cuanto al n.º de ciclos administrados. El tratamiento continuó mientras persistió el beneficio clínico. No se han observado toxicidades acumuladas tras múltiples ciclos. **Poblaciones de pacientes especiales. Pacientes pediátricos.** No debe utilizarse en niños ni adolescentes. **Pacientes ancianos.** No se han realizado ensayos específicos en pacientes ancianos. No se recomienda ajustar la dosis en función únicamente de criterios de edad de forma rutinaria. **Pacientes con insuficiencia hepática.** No se han realizado ensayos con el régimen propuesto en pacientes con distensión hepática. Por tanto, no se dispone de datos para recomendar una dosis de inicio menor en pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, se aconseja adoptar precauciones especiales, y puede que sea necesario ajustar las dosis. Los pacientes con niveles elevados de bilirrubina no deben ser tratados con Yondelis®. **Pacientes con insuficiencia renal.** No debe utilizarse si el aclaramiento de creatinina < 30 ml/min; no se recomienda realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. 4.3 **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a trabectedina o a alguno de los excipientes. - Infección concurrente grave o controlada. - Lactancia. - Tratamiento combinado con la vacuna de la fiebre amarilla.

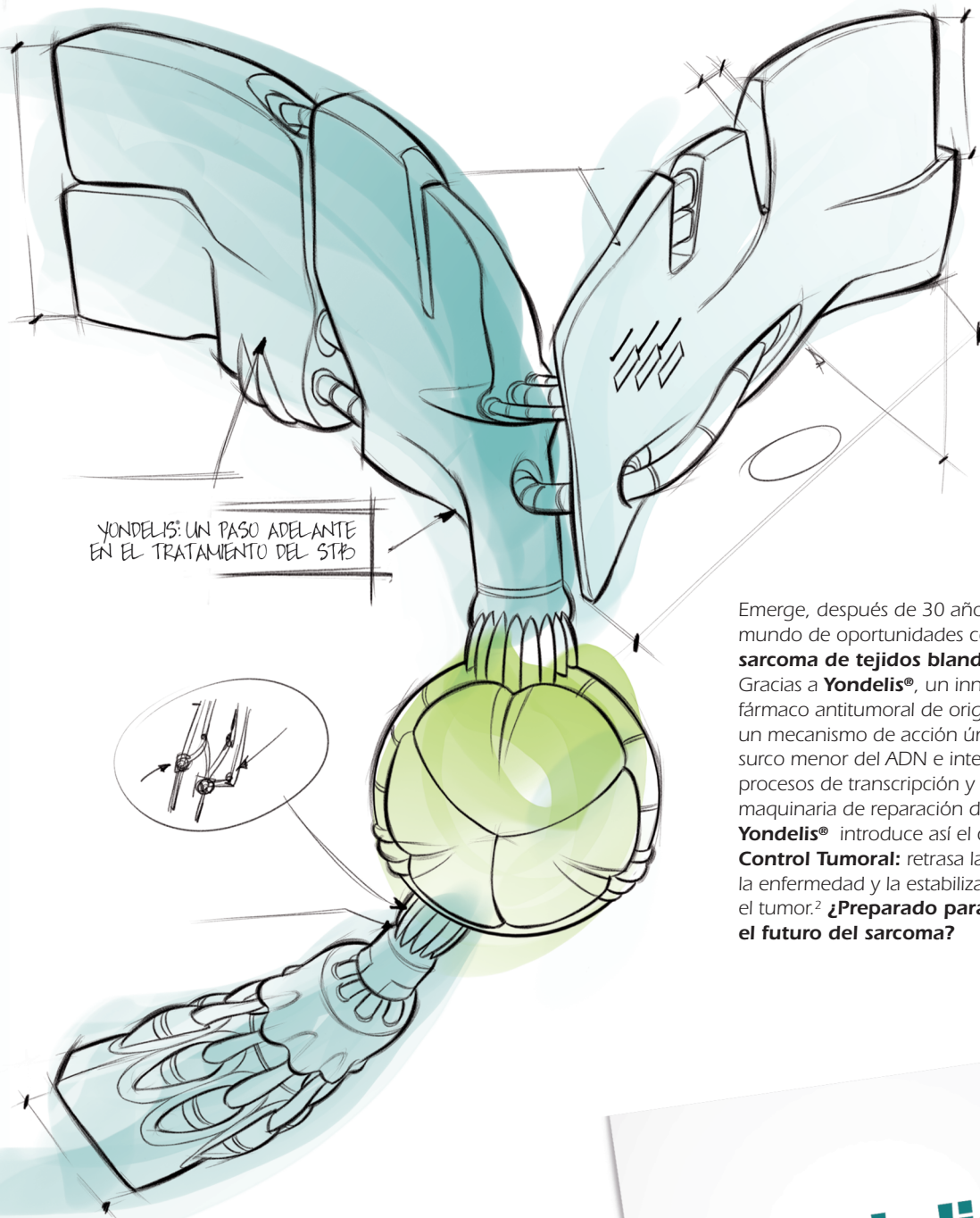
4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo. Insuficiencia hepática.** Es probable que la insuficiencia hepática aumente la exposición sistémica a la trabectedina y se incremente el riesgo de hepatotoxicidad. Los pacientes con hepatopatías clínicamente relevantes deben someterse a una monitorización estrecha para, en caso necesario, realizar un ajuste de la dosis. Los pacientes con niveles elevados de bilirrubina no deben recibir trabectedina. **Insuficiencia renal.** El aclaramiento de creatinina debe monitorizarse antes y durante el tratamiento. No se debe utilizar trabectedina en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min. **Neutropenia y trombocitopenia.** Se han notificado con frecuencia casos de neutropenia y trombocitopenia de grado 3 ó 4. Se deben realizar hemogramas completos, antes de iniciar el tratamiento, cada semana durante los dos primeros ciclos de tratamiento y, posteriormente, al menos una vez entre ciclos. Los pacientes que presenten fiebre deben consultar al médico de inmediato. **Náuseas y vómitos.** Todos los pacientes deberán recibir profilaxis antiemética con dexametasona. **Rabdomiolisis y elevaciones graves de la CPK.** > 10 x LSN. No se debe utilizar trabectedina en pacientes con CPK $> 2,5$ LSN. Raramente se han notificado casos de rabdomiolisis que generalmente se asocian con mieloitoxia, anomalías graves de la prueba de función hepática y/o insuficiencia renal. Por tanto, cuando un paciente pueda experimentar alguna de estas toxicidades se deben monitorizar estrechamente los niveles de CPK. Como se ha indicado anteriormente, si se presentara rabdomiolisis, se deben establecer de inmediato medidas de apoyo como hidratación parenteral, alcalinización de la orina y diálisis. Asimismo, debe interrumpirse el tratamiento con Yondelis® hasta que el paciente se recupere por completo. Se deben tomar medidas de precaución si se administran de forma concomitante trabectedina junto con otros medicamentos asociados con rabdomiolisis (p. ej., estatinas), ya que puede incrementar el riesgo de rabdomiolisis. **Anomalías en las pruebas de la función hepática.** En la mayoría de los pacientes se han notificado incrementos agudos reversibles de AST y ALT. Yondelis® no debe utilizarse en pacientes con niveles elevados de bilirrubina. Los pacientes con incrementos de los niveles de AST, ALT y fosfatasa alcalina entre ciclos pueden necesitar una reducción de la dosis. **Reacciones en el punto de inyección.** Es muy recomendable que la administración se realice a través de una vía venosa central. Cuando se administra trabectedina a través de una vía venosa periférica, los pacientes pueden presentar una reacción potencialmente grave en el lugar de inyección. **Otros.** Debe evitarse la administración concomitante con inhibidores potentes de la enzima CYP3A4. Si esto no es posible, se requiere una monitorización estrecha de las toxicidades, y deberá considerarse la posibilidad de reducir de la dosis de trabectedina. Precaución si se administran medicamentos asociados con hepatotoxicidad de forma concomitante, ya que se puede incrementar el riesgo de hepatotoxicidad. El uso concomitante de trabectedina y fenitoína puede reducir la absorción de esta última y producir una exacerbación de las convulsiones. No se recomienda la combinación de trabectedina ni con fenitoína ni con vacunas que contengan microorganismos vivos atenuados. Está específicamente contraindicada la administración de trabectedina junto con la vacuna de la fiebre amarilla. Debe evitarse el uso concomitante de trabectedina con alcohol. Los varones y las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento. Además, las mujeres deben mantener las medidas anticonceptivas hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento mientras que los varones deben prolongar estas medidas hasta 5 meses después del tratamiento. Asimismo, si se produce un embarazo, se debe informar al médico de inmediato. 4.5 **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Efecto de otras sustancias sobre la trabectedina.** No se han realizado estudios de interacciones *in vivo*. La trabectedina se metaboliza principalmente a través del CYP3A4, por lo que la coadministración de sustancias que inhiben esta isoenzima, tales como ketozolazol, fluconazol, ritonavir o claritromicina, podría disminuir el metabolismo e incrementar las concentraciones de trabectedina. En el caso de que estas combinaciones fueran necesarias, se requeriría un control estrecho de las toxicidades (ver sección 4.4). Asimismo, la coadministración con inductores potentes de esta enzima (p. ej., ritonavir, fenobarbital, hipérico o hierba de San Juan) puede disminuir la exposición sistémica a la trabectedina. Durante el tratamiento con trabectedina debe evitarse el consumo de alcohol, debido a la hepatotoxicidad del medicamento. Los datos preclínicos han demostrado que la trabectedina es un sustrato de la P-gp. La administración concomitante de inhibidores de la P-gp, por ejemplo clozapina y verapamil, puede alterar la distribución de la trabectedina y/o su eliminación. Todavía no se ha establecido la relevancia de esta interacción, por ejemplo, en cuanto a la toxicidad para el SNC. En estas situaciones deberán tomarse medidas de precaución. 4.6 **Embarazo y lactancia. Embarazo.** No se dispone de datos clínicos suficientes sobre exposición a este medicamento durante el embarazo. No obstante, dado su mecanismo de acción, la trabectedina puede producir defectos congénitos graves cuando se administra durante el embarazo. La trabectedina no debe utilizarse durante el embarazo salvo que fuera claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, se informará al paciente del posible riesgo para el feto y se monitorizará estrechamente. Si se administra trabectedina al final del embarazo, deberán monitorizarse cuidadosamente las posibles reacciones adversas en los neonatos. **Fertilidad.** Tanto los varones como las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con Yondelis®. Además, las mujeres deben mantener las medidas anticonceptivas hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento mientras que los varones deben prolongar estas medidas hasta 5 meses después del tratamiento. Asimismo, si se produce un embarazo, se debe informar al médico de inmediato. La trabectedina puede tener efectos genotóxicos. Puesto que existe la posibilidad de que el tratamiento con Yondelis® produzca infertilidad irreversible, antes del tratamiento se debe proporcionar asesoramiento a los pacientes sobre la conservación de esperma. Si durante el tratamiento se produce un embarazo, deberá considerarse la posibilidad de proporcionar asesoramiento genético. El asesoramiento genético también está recomendado para aquellos pacientes que deseen tener hijos después del tratamiento. **Lactancia.** Se desconoce si la trabectedina se excreta en la leche humana. La lactancia está contraindicada durante el tratamiento y durante los 3 meses después de la finalización del mismo. 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. Se ha notificado la aparición de cansancio y ataxia en pacientes en tratamiento con trabectedina. Los pacientes que experimenten cualquiera de estas reacciones durante el tratamiento no deben conducir ni utilizar máquinas. 4.8 **Reacciones adversas.** Salvo que se indique lo contrario, el perfil de seguridad de Yondelis® mostrado a continuación está basado en la evaluación de los datos obtenidos de 569 pacientes incluidos en ensayos clínicos y tratados hasta abril de 2007 con la pauta posológica recomendada para el tratamiento de varios tipos de cáncer, incluidos sarcoma de tejidos blandos, cáncer de mama, osteosarcoma, cáncer de ovario, GIST, melanoma y carcinoma renal. Cabe esperar que aproximadamente el 91 % de los pacientes presente reacciones adversas de cualquier grado. Cabe esperar que aproximadamente el 40 % de los pacientes presente reacciones adversas de una intensidad de grado 3 ó 4. Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado de intensidad fueron náuseas, fatiga, vómitos, anorexia, neutropenia e incrementos en los niveles de AST/ALT. Se han producido reacciones adversas mortales en el 1,9 % de los pacientes. Con frecuencia, estas reacciones mortales fueron el resultado de una combinación de efectos adversos, entre los que se incluyen pancitopenia, neutropenia febril, en algunos casos con sepsis, afectación hepática, insuficiencia renal y rabdomiolisis. **Reacciones adversas.** Las reacciones adversas que se indican a continuación se clasifican como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). La siguiente tabla muestra las reacciones adversas comunicadas en ≥ 1 % de los pacientes de acuerdo con el sistema de clasificación de órganos MEDDRA. Para proporcionar frecuencias se han utilizado tanto las reacciones adversas como los valores de laboratorio. Los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia. **Reacciones adversas más frecuentes. Trastornos hematológicos y del sistema linfático. Neutropenia:** En el 77 % de los pacientes. En el 26 % y el 24 % de los pacientes se produjo neutropenia de grado 3 y grado 4, respectivamente. El análisis por ciclos mostró que la neutropenia de grados 3 y 4 se produjo en aproximadamente el 19 % y 8 % de los ciclos respectivamente. Se produjo neutropenia febril en el 2 % y en < 1 % de los ciclos. La neutropenia siguió un patrón predecible de inicio rápido y reversibilidad, y rara vez se observó asociada con fiebre o infección. **Trombocitopenia:** en el 1 % y el 2 % de los pacientes se produjo trombocitopenia de grado 3 y grado 4, respectivamente. El análisis por ciclos mostró que la trombocitopenia de grados 3 y 4 se produjo en aproximadamente el 3 % y < 1 % de los ciclos, respectivamente. En < 1 % de los pacientes aparecieron reacciones hemorrágicas asociadas con trombocitopenia. **Anemia:** en el 93 % de los pacientes se produjo anemia, aunque el 46 % de estos pacientes ya la presentaban en el momento basal. En el 10 % y el 3 % de los pacientes se produjo anemia de grados 3 y 4, respectivamente. El análisis por ciclos mostró que la anemia de grados 3 y 4 se produjo en aproximadamente el 3 % y el 1 % de los ciclos, respectivamente. **Trastornos hepatobiliares. Incrementos de los niveles de AST/ALT:** incrementos transitorios de grado 3 de AST y ALT en el 38 % y el 44 % de los pacientes. Asimismo, se observaron elevaciones de grado 4 de dichas enzimas en el 3 % y el 7 %, respectivamente. El tiempo medio para alcanzar los valores máximos fue de 5 días tanto para la AST como para la ALT. En los días 14-15 de tratamiento, la mayoría de los casos habían disminuido hasta el grado 1 o se habían resuelto (ver sección 4.4). Los incrementos de grado 3 de AST y ALT se produjeron en el 12 % y el 20 % de los ciclos, respectivamente. Las elevaciones de grado 4 de AST y ALT se produjeron en el 1 % y el 2 % de los ciclos, respectivamente. La mayoría de las elevaciones de las transaminasas mejoraron hasta el grado 1 o a los niveles pre-tratamiento en un plazo máximo de 15 días, y en menos del 2 % de los ciclos se observaron tiempos de recuperación que superaron los 25 días. Los incrementos de ALT y AST no siguieron un patrón acumulativo, sino que mostraron una tendencia hacia elevaciones menos acusadas en el tiempo. **Hiperbilirrubinemia:** en el 23 % de los pacientes se observaron incrementos de la bilirrubina de grado 1 a grado 2. En el 1 % de los pacientes se produjo hiperbilirrubinemia de grado 3. Los valores máximos de bilirrubina aparecieron aproximadamente una semana después de iniciar el tratamiento y se resolvieron en aproximadamente dos semanas después de su aparición. **Las manifestaciones clínicas de lesiones hepáticas graves fueron poco frecuentes, con una incidencia inferior al 1 % de los signos y síntomas individuales, entre los que se incluyen ictericia, hepatomegalia o dolor hepático. La mortalidad por lesión hepática se produjo en menos del 1 % de los pacientes. Otras reacciones adversas: Náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento:** se notificaron casos de náuseas y vómitos en el 63 % y el 38,5 % de los pacientes, respectivamente. En el 6 % y el 6,5 % de los pacientes se notificaron náuseas y vómitos de grado 3-4, respectivamente. En menos del 1 % de los pacientes se notificó diarrea y estreñimiento de grado 3-4. **Estomatitis:** en menos del 1 % de los pacientes se notificó mucositis de grado 3-4. **Cansancio/astenia:** en el 9 % y el 1 % de los pacientes se produjo fatiga/astenia de grado 3-4. **Anorexia:** en menos del 1 % de los pacientes se notificó anorexia de grado 3-4. **Elevaciones de CPK y rabdomiolisis:** en el 26 % de los pacientes se observaron elevaciones de los niveles de CPK de cualquier grado. En el 4 % de los pacientes se observaron incrementos de los niveles de CPK de grado 3 ó 4. En menos del 1 % de los pacientes se notificaron incrementos de los niveles de CPK asociados con rabdomiolisis. **Disnea:** en el 2 % de los pacientes se produjo disnea de grado 3-4 relacionada con el uso de trabectedina. **Alcopecia:** se notificó alopecia en alrededor del 3 % de todos los pacientes; en la mayor parte de ellos la alopecia fue de grado 1. 4.9 **Sobredosis.** Se dispone de pocos datos sobre los efectos de una sobredosis de trabectedina. Las principales toxicidades previstas son de naturaleza gastrointestinal, supresión de médula ósea y hepática. En la actualidad, no se dispone de un antídoto específico para la trabectedina. En caso de sobredosis, se monitorizará estrechamente a los pacientes y se instaurarán medidas de apoyo sintomático cuando sea necesario. 5. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos, código ATC: L01CX01. **Mecanismo de acción.** La trabectedina se une al suero menor del ADN, haciendo que la hélice se doble hacia el suero mayor. Esta unión al ADN desencadena una cascada de acontecimientos que afectan a varios factores de transcripción, proteínas de unión al ADN y vías de reparación del ADN, lo que produce una perturbación del ciclo celular. Se ha demostrado que la trabectedina ejerce actividad antiproliferativa *in vitro* e *in vivo* contra un amplio rango de estirpes de células tumorales humanas y animales experimentales, incluidas neoplasias malignas tales como sarcoma, cáncer de mama, cáncer pulmonar no microcítico, cáncer de ovario y melanoma. **Eficacia clínica.** La eficacia y seguridad de la trabectedina se basa en un ensayo aleatorizado realizado en pacientes con liposarcoma o leiomiomas como metástasis o localmente avanzado, en los que la enfermedad ha progresado o reidivado después del tratamiento con al menos antirraucinas e ifostamidina. En este ensayo se administró a los pacientes una dosis de 1,5 mg/m² de trabectedina mediante una perfusión intravenosa de 24 horas de duración cada 3 semanas o, alternativamente, se les administró una dosis semanal de 0,58 mg/m² en forma de perfusión intravenosa de 3 horas de duración durante 3 semanas de un ciclo de 4 semanas. El análisis retrospectivo en el protocolo para el tiempo hasta la progresión tumoral (TTP) mostró una reducción del 26,6 % del riesgo relativo de progresión para pacientes tratados en el grupo de perfusión durante 24 h o 3 semanas (HR = 0,734 [IC: 0,554-0,974]). Las medianas del TTP fueron 3,7 meses (IC: 2,1-5,4 m) en el grupo que recibió la perfusión 24 h o 3 semanas, y de 2,3 meses (IC: 2,0-3,5 m) en el grupo tratado con perfusión durante 3 h semanal (p = 0,0302). No se detectaron diferencias significativas en la supervivencia global (OS). La mediana de OS con el régimen de perfusión 24 h o 3 semanas fue de 13,9 meses (IC: 12,5-18,6) y el 60,2 % de los pacientes estaban vivos al año (IC: 52,0 %-68,5%). Se dispone de datos adicionales de eficacia procedentes de 3 ensayos de fase II controlados (de brazo único) con poblaciones similares tratadas con la misma pauta. En estos ensayos se evaluaron un total de 100 pacientes con tipo I leiomiomas o 83 pacientes con otros tipos de sarcoma. Este medicamento se ha autorizado en "Circunstancias excepcionales". Esta modalidad de autorización significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisará nuevamente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario. 5.2 **Propiedades farmacocinéticas.** La exposición sistémica tras una administración en forma de perfusión intravenosa a velocidad constante durante 24 horas es proporcional a la dosis administrada en un rango de dosis de hasta 1,8 mg/m², incluida. El perfil farmacocinético de la trabectedina es acorde con un modelo de distribución multicompartmental. Tras la administración intravenosa, se ha demostrado que la trabectedina posee un volumen aparente de distribución elevado, acorde con una unión elevada a proteínas plasmáticas y tisulares (el 94%-96% de la trabectedina en plasma está unida a proteínas). El volumen de distribución en equilibrio de la trabectedina en humanos supera el valor de 5.000 L. La isoenzima P450 3A4 del citocromo P450 responsable mayoritariamente del metabolismo oxidativo de la trabectedina a concentraciones clínicamente relevantes. Otros enzimas del P450 pueden contribuir al metabolismo. La trabectedina no induce ni inhibe las principales enzimas del citocromo P450. La eliminación renal de la trabectedina inalterada en humanos es baja (menos del 1 %). La semivida terminal es larga (valor en la población de la fase de eliminación terminal: 180 h). Tras la administración de una dosis de trabectedina marcada radiactivamente a pacientes con cáncer, la media de la recuperación de la radioactividad total en heces (SD) es del 58 % (17 %) y la media de la recuperación en orina (SD) es del 5,8 % (1,73 %). Basándose en la estimación poblacional del aclaramiento plasmático de la trabectedina (31,5 l/h) y la proporción sangre/plasma (0,89), el aclaramiento de trabectedina en sangre total es de aproximadamente 35 l/h. Este valor es alrededor de la mitad de la velocidad del flujo sanguíneo hepático humano. Por tanto, el índice de extracción de la trabectedina se puede considerar moderado. La variabilidad inter-individual de la estimación poblacional del aclaramiento plasmático de trabectedina fue del 51 %, y la variabilidad intraindividual fue del 28 %. **Poblaciones especiales.** Un análisis de farmacocinética poblacional indicó que ni la edad (19-83 años) ni el sexo afectan al aclaramiento plasmático de la trabectedina. No se han estudiado los efectos de la raza ni la etnia sobre la farmacocinética de la trabectedina. **Insuficiencia renal.** En los pacientes incluidos en los ensayos clínicos, no se observó que la función renal de los pacientes, medida mediante el aclaramiento de creatinina en un rango de valores = (34,4 ml/min), tuviese una influencia relevante sobre la farmacocinética de la trabectedina. No se dispone de datos en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 34,4 ml/min. La baja recuperación (< 9 % en todos los pacientes estudiados) de la radioactividad total en orina después de una dosis única de trabectedina marcada con ¹⁴C indica que la insuficiencia renal afecta poco a la eliminación del fármaco o sus metabolitos. **Insuficiencia hepática.** Aunque los análisis poblacionales no mostraron relación entre las concentraciones de enzimas hepáticas en suero y el aclaramiento plasmático de trabectedina, en pacientes con insuficiencia hepática puede aumentar la exposición sistémica a este fármaco, por lo que debe garantizarse una monitorización estrecha de la toxicidad. 5.3 **Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos preclínicos indican que la trabectedina posee un efecto limitado sobre los sistemas cardiovascular, respiratorio y nervioso central a exposiciones por debajo del intervalo clínico terapéutico en términos de AUC. Los efectos de la trabectedina sobre la función cardiovascular y respiratoria se han investigado mediante estudios *in vivo* (en monos Cynomolgus anestesiados). Se seleccionó un régimen de infusión de 1 hora para alcanzar niveles máximos en plasma (valores de C_{max}) del orden de los observados en la práctica clínica. Los niveles plasmáticos de trabectedina alcanzados fueron 10,6 \pm 5,4 (C_{max}), superiores a los obtenidos en los pacientes después de la infusión de 1.500 μ g/m² durante 24 h (C_{max} de 1,8 \pm 1,1 ng/ml) y similares a los alcanzados después de la administración de la misma dosis mediante perfusión de 3 horas (C_{max} de 10,8 \pm 3,7 mg/ml). La mielosupresión y la hepatotoxicidad fueron los principales efectos tóxicos detectados con trabectedina. Los hallazgos observados incluyeron toxicidad hematopoyética (leucopenia grave, anemia y depleción linfática) y de médula ósea, así como incrementos en las pruebas de función pulmonar, degeneración hepatocelular, necrosis del epitelio intestinal y reacciones locales graves en el lugar de inyección. Se detectaron hallazgos toxicológicos renales en estudios de toxicidad en múltiples ciclos realizados con monos. Estas observaciones fueron secundarias a una reacción local grave en el lugar de administración y, por tanto, no se pueden atribuir con seguridad al uso de trabectedina, no obstante, hay que ser prudente a la hora de interpretar estas hallazgos renales, y no se puede excluir la toxicidad relacionada con el tratamiento. La trabectedina es genotóxica tanto *in vitro* como *in vivo*. No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo. No se han realizado estudios de fertilidad con trabectedina, sin embargo, en los estudios de toxicidad a dosis repetidas se ha observado un número limitado de cambios histopatológicos en las gónadas. Dada la naturaleza del compuesto (citotóxico y mutagénico), es probable que afecte a la capacidad de reproducción. 6. **DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Sacarosa. Dihidrogenato de potasio. Ácido fólico. Hidróxido de potasio. 6.2 **Incompatibilidades.** Yondelis® no se debe mezclar ni diluir con otros fármacos, a excepción de los mencionados en la sección 6.6. 6.3 **Periodo de validez.** Viales sin abrir: 36 meses. Después de la reconstitución, se ha demostrado una estabilidad química y física de 30 horas hasta 25°C. Desde el punto de vista microbiológico, la solución reconstituida deberá diluirse y usarse inmediatamente. Si no se diluye y utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación antes del uso del producto reconstituido son responsabilidad del usuario, y habitualmente no deberán ser superiores a 24 horas 2°C - 8°C, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones de asepsia validadas y controladas. Tras la dilución, se ha demostrado estabilidad química y física durante 30 horas hasta 25°C. 6.4 **Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (2°C - 8°C). Para las condiciones de conservación del producto reconstituido y diluido, ver sección 6.3. 6.5 **Naturaleza y contenido del envase.** Yondelis® se suministra en un vial de vidrio incoloro de tipo I con un cierre de goma de bromobutilo sellado con una cápsula de aluminio de tipo flip-off. Cada vial contiene 0,25 mg o 1 mg de trabectedina. Cada envase contiene un vial. 6.6 **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** **Preparación para perfusión intravenosa.** Deben utilizarse las técnicas de asepsia adecuadas. Yondelis® debe reconstituirse y diluirse antes de la perfusión. Cada vial con 0,25 mg se reconstituye con 5 ml de agua estéril para preparaciones inyectables. Cada vial con 1 mg se reconstituye con 20 ml de agua estéril para preparaciones inyectables. Las soluciones obtenidas poseen una concentración de 0,05 mg/ml y están destinadas aun solo uso. **Instrucciones para la reconstitución.** Debe utilizarse una jeringa para inyectar 5 ml de agua estéril para preparaciones inyectables en el vial. Agitar el vial hasta que el fármaco se disuelva completamente. La solución reconstituida es transparente, incolora o ligeramente amarillenta sin partículas visibles. Esta solución reconstituida contiene 0,05 mg/ml de trabectedina. Requiere diluciones posteriores y está indicada para un solo uso. **Instrucciones para la dilución.** La solución reconstituida debe diluirse con una solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión o con una solución de glucosa de 50 mg/ml (5 %) para perfusión. El volumen necesario se calcula del siguiente modo:

Volumen (ml) = $\frac{SC (m^2) \times \text{dosis individual (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$ Se debe extraer del vial la cantidad de solución adecuada y añadirla a una bolsa de perfusión que contenga = 500 ml de diluyente (solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión o solución de glucosa de 50 mg/ml (5 %) para perfusión) si la administración se va a realizar a través de una vía venosa central. Si no se puede utilizar una vía venosa central y hay que recurrir a una vía venosa periférica, la solución reconstituida debe añadirse a una bolsa de perfusión que contenga ≥ 1.000 ml de diluyente (solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión o solución de glucosa de 50 mg/ml (5 %) para perfusión). Antes de la administración se realizará una inspección visual de las soluciones parenterales para detectar la posible presencia de partículas. La solución para perfusión preparada deberá administrarse de inmediato. **Instrucciones de manipulación y eliminación.** Yondelis®

es un medicamento antineoplásico citotóxico y debe manipularse con precaución. Deben seguirse los procedimientos para una adecuada manipulación y eliminación de los medicamentos citotóxicos. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales para medicamentos citotóxicos. No se han observado incompatibilidades entre Yondelis® y las bolsas y los tubos de poliolefino de vinilo (PVO) y poliolefino (PE) ni con los sistemas de acceso vascular implantables de titanio. 7. **TÍTULO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Pharma Mar, S.A. Avda. de los Reyes 1, Polígono Industrial La Milla. 28770 Colmenar Viejo (Madrid), España. 8. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Yondelis® 0,25mg EUJ107417002.1; Yondelis® 1mg EUJ107417002.9. **PRESENTACIONES Y PRECIOS.** Yondelis® 0,25 mg. C.N. 659927.3. P.VL 530 €; Yondelis® 1 mg. C.N. 659928.0. P.VL 1.994 €. 10. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Uso hospitalario. 11. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 17-Septiembre-2007. 12. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Marzo 2008.

BIBLIOGRAFÍA. 1. Carter NJ, et al. Trabectedin. A review of its use in the management of soft tissue sarcoma and ovarian cancer. Drugs 2007; 67(15): 2257-2276. 2. Morgan JA, et al. Randomized phase I study of trabectedin in patients with liposarcoma and leiomyosarcoma after failure of prior anthracycline and ifosfamide. J Clin Oncol 2007; 25(16S): Abstract 10600.

POR FIN, EMERGE UNA NUEVA CLASE TERAPÉUTICA
▲ **YONDELIS[®]** (trabectedina) REDISEÑA
EL FUTURO DEL SARCOMA
DE TEJIDOS BLANDOS AVANZADO



YONDELIS: UN PASO ADELANTE
EN EL TRATAMIENTO DEL STB

Emerge, después de 30 años, un nuevo mundo de oportunidades contra el **sarcoma de tejidos blandos** avanzado. Gracias a **Yondelis[®]**, un innovador fármaco antitumoral de origen marino con un mecanismo de acción único. Se une al surco menor del ADN e interfiere con los procesos de transcripción y con la maquinaria de reparación del ADN.¹ **Yondelis[®]** introduce así el concepto de **Control Tumoral**: retrasa la progresión de la enfermedad y la estabiliza controlando el tumor.² **¿Preparado para rediseñar el futuro del sarcoma?**

www.yondelis.com

Yondelis[®] está indicado para el tratamiento de pacientes con sarcoma de tejidos blandos en estadio avanzado en los que haya fracasado el tratamiento con antraciclinas e ifosfamida, o bien que no sean candidatos a recibir dichos productos.

Ficha Técnica completa al dorso.

Pharma
Mar
Grupo Zeltia

Yondelis[®]
trabectedina
Control de la enfermedad

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 analgesico 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 hipertensión. 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, disfgia, 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 desecerrada, 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 e historia natural del cáncer de hígado

M. IÑARRAIRAEGUI, B. SANGRO¹

Unidad de Hepatología. Clínica Universitaria de Navarra. ¹Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). Pamplona

RESUMEN

El hepatocarcinoma constituye la cuarta causa de mortalidad asociada al cáncer. En el año 2000 se estima que fueron diagnosticados en Europa casi 50.000 nuevos casos de HCC, lo que supone un 1,8% de todos los cánceres. La distribución por países es muy heterogénea, siendo máxima en el sudeste asiático y el África subsahariana, y mínima en Estados Unidos y la Europa del norte. La cirrosis hepática y la infección por virus B son los principales factores de riesgo para desarrollar HCC, de manera que está justificado realizar programas de cribaje en pacientes con cirrosis o infectados por virus B. La distribución geográfica del HCC refleja la diferente incidencia y evolución natural de la hepatopatía subyacente. Igualmente la cirrosis condiciona el pronóstico y tratamiento de los pacientes con HCC, de forma que todos los sistemas de estadiaje tienen en cuenta la función hepática tanto como la carga tumoral.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma hepatocelular. Historia natural. Epidemiología. Estadiaje.

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma is the fourth most common cause of cancer-related death. Incidence estimates for 2000 in Europe are nearly 50,000 new cases of HCC, which account for 1.8% of all human cancers. World distribution is heterogeneous. The highest incidence is seen in Eastern Asia and sub-Saharan Africa, while United States and Northern Europe are considered low-incidence areas. Hepatitis B and cirrhosis of all causes are the main risk factors for HCC, and screening programs in these populations are expected to be cost-effective. Geographic variability in the incidence of HCC is largely explained by the distribution and natural history of hepatitis B and C viruses and other causes of cirrhosis. Prognosis and treatment of HCC largely depends on the liver function and all staging systems consider liver function as well as tumor burden.

KEY WORDS: Hepatocellular carcinoma. Natural history. Epidemiology. Staging system.

INCIDENCIA Y DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

El carcinoma hepatocelular o hepatocarcinoma (HCC) es una enfermedad de importancia creciente en el mundo occidental. Puede presentarse sobre hígados no cirróticos, pero en la mayor parte de los casos (> de un 80%) asienta sobre una cirrosis previa (1). Es la quinta neoplasia más frecuente a nivel mundial y la cuarta causa de mortalidad asociada a cáncer (2). En el

año 2002 la incidencia mundial estimada fue de 714.600 casos nuevos (3), aunque esta incidencia varía mucho de unas áreas geográficas a otras, en función de la prevalencia de hepatopatía, del sexo y de la edad (4-7). En los países en vías de desarrollo, la incidencia es 2,3 veces más alta que en los países desarrollados. Las mayores tasas de incidencia se localizan en los países del este y sudeste asiático, el África subsahariana y las islas del Pacífico (entre 13,5 y 35,5 casos por 100.000 habi-

tantes) (8), y así China es uno de los países con mayor incidencia de HCC (100 casos por 100.000 habitantes) (6). Tasas intermedias se observan en países del sur, este y oeste de Europa, norte y sur de África, Caribe y Asia occidental (entre 5 y 9,8 casos por 100.000 habitantes) (5-8). Y las tasas más bajas (de 2,2 a 4,8 casos por 100.000 habitantes) las encontramos en el continente americano, países del sur y centro de Asia, Australia, Nueva Zelanda y norte de Europa (6-9). En Europa existe un gradiente de norte a sur, de forma que las tasas de incidencia más elevadas se encuentran en el área mediterránea (Italia con 13,5 casos por 100.000 habitantes y Grecia con 12,1 casos) (9). Portugal y España tienen una tasa de incidencia similar a estos países, estimada en 10 casos anuales por 100.000 habitantes (10). En el año 2000 en Europa se estima que se diagnosticaron 49.895 casos nuevos de HCC, lo que supone el 1,8% de todos los cánceres. En los varones se diagnosticaron 32.548 casos (2,2%) y en mujeres 17.347 casos (1,3%). En el mismo año fallecieron 48.586 pacientes como consecuencia de la enfermedad (11).

TENDENCIAS EN EL TIEMPO

Desde los años 80, se ha objetivado una disminución en la incidencia de HCC precisamente en las áreas con alta incidencia. Este hecho es objetivo en la población china de Hong Kong y Shangai, pero también en Singapur y en Japón (9,12). En el caso de los países subdesarrollados o en vías de desarrollo, esta disminución se podría explicar por la eliminación de algunos factores de riesgo como la infección por virus B y la exposición a aflatoxinas (12) de las que hablaremos más adelante. En cambio, en las áreas de baja incidencia, entre las que se encuentran Estados Unidos, Canadá, Reino Unido y Australia, se ha observado un aumento en la incidencia de HCC en este periodo (12-16). Dicho aumento cabe explicarlo por la mayor prevalencia de la infección por virus C en el mundo desarrollado. Dado que en muchos países, la mayor tasa de infección por virus C ocurrió antes de 1980 (debido a transfusiones, uso de jeringas y agujas no desechables), se prevé que la incidencia del HCC y la mortalidad debida a este tumor vayan a continuar aumentando en los próximos años. Además, la inmigración a países desarrollados desde áreas con elevada prevalencia de hepatitis puede estar contribuyendo a dicho aumento de la incidencia de HCC relacionado con los virus B y C (13-16). Por último, la creciente incidencia en estos países de esteatohepatitis no alcohólica puede también contribuir al aumento de la incidencia de HCC (17-20).

EDAD Y SEXO

La incidencia de HCC aumenta con la edad (4-8) pero la distribución por edades también varía en los distintos países. En áreas de alto riesgo, la incidencia de HCC aumenta a partir de los 20 años, alcanzando las más altas tasas hacia los 40 años de edad. En áreas de

riesgo bajo o intermedio, como los países desarrollados, la incidencia de HCC empieza a aumentar a partir de los 45 años y continúa aumentando hasta los 75 años. Estos datos reflejan una vez más las diferencias en la exposición a los virus B y C, que ocurre a edades más tempranas en los países con elevada incidencia. En cuanto al sexo, el HCC en el contexto de la cirrosis hepática muestra una gran predilección por el sexo masculino, siendo la relación hombre:mujer de 2:1 a 4:1, también con variaciones según el origen geográfico de los pacientes (4-8). En las áreas de alta incidencia, la diferencia entre hombre y mujer es más acusada, y además surge a edades más tempranas. En cambio, en poblaciones con baja incidencia de HCC, las diferencias entre hombre y mujer son más marcadas a partir de los 60-70 años de edad (5). La explicación a esta diferencia de incidencias entre hombre y mujer no está del todo clara, aunque parecen influir factores ambientales (mayor prevalencia de infecciones virales, abuso de alcohol y tabaco en hombres) y también factores genéticos y hormonales. Algunos estudios han objetivado una asociación positiva entre los niveles de testosterona en sangre y la aparición de HCC en varones infectados por virus B (21). Y trabajos recientes en modelos animales han observado un efecto protector de los estrógenos frente al HCC mediado por la reducción de la expresión de interleuquina 6 (22). La mayor relevancia de los factores exógenos sobre los genéticos queda ilustrada por los estudios realizados en poblaciones inmigrantes que reflejan que, en la primera generación, la incidencia de HCC es similar a la del país de origen. En la segunda y sucesivas generaciones, sin embargo, la incidencia va disminuyendo, como reflejo probablemente de una mejoría en las condiciones sanitarias (vacunación contra la hepatitis B en recién nacidos de madres portadoras del virus B y programas de vacunación universales) (5,6).

FACTORES DE RIESGO

La infección por virus B y la cirrosis de cualquier etiología son los principales factores de riesgo de desarrollar HCC (1,4-7,23), aunque el riesgo no es uniforme en todos los individuos con dichos factores. Establecer qué pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar HCC es importante a la hora de establecer programas de cribaje (1,23). Se han utilizado diferentes modelos de análisis de decisiones para determinar a partir de qué incidencia de HCC resulta coste-efectivo realizar programas de cribaje. Estos modelos sugieren que en pacientes con cirrosis de distinta etiología, los programas resultan efectivos cuando el riesgo de HCC supera el 1,5% al año (6). Una situación especial constituye la infección crónica por el virus B, que supone un factor de riesgo de HCC *per se*, aun en ausencia de cirrosis. En estos casos, los programas de cribaje son coste-efectivos cuando la incidencia anual supera el 0,2% (6). Así, las indicaciones más extendidas de cribaje de HCC son las que constan en la tabla I.

TABLA I

GRUPOS DE POBLACIÓN CON INDICACIÓN DE PROGRAMAS DE CRIBAJE DE HCC

<i>Infectados por el virus B (HBsAg+)</i>	<i>Pacientes con cirrosis producida por:</i>
Varones asiáticos > 40 años	Infección por virus C
Mujeres asiáticas > 50 años	Consumo de alcohol
Individuos africanos > 20 años	Hemocromatosis
Estadio cirrótico	Cirrosis biliar primaria
Historia familiar de HCC	Esteatohepatitis no alcohólica

INFECCIONES VIRALES

Las hepatitis crónicas por virus B y C están bien definidas como factores etiológicos de HCC y en global, contribuyen al 75-80% de los casos de HCC (5). Un metaanálisis realizado sobre estas infecciones y el HCC mostró que, en comparación con individuos no infectados, el riesgo de desarrollar HCC era:

—De 22 (IC 95%: 19,5-21,6) para los portadores de virus B (HBsAg positivo con marcadores de virus C negativos).

—De 17 (IC 95%: 13,9-21,6) para los infectados por el virus C (anti-VHC y ARN-VHC positivos y HBsAg negativo).

—De 165 (IC 95%: 81,2-374) para los individuos co-infectados (positivos para ambos marcadores virales).

Estos datos tan ilustrativos sugieren un sinergismo entre ambos virus a la hora de favorecer la hepatocarcinogénesis (24).

La variabilidad geográfica en la incidencia de HCC refleja la epidemiología e historia natural de la infección por virus B y C. La infección por virus B mediante transmisión materno-fetal o en edades tempranas se da en áreas de alta incidencia, y se traduce en la aparición de HCC en edades más precoces. Sin embargo, en países desarrollados, con baja incidencia de HCC, la mayoría de las infecciones se adquieren en la adolescencia o edad adulta. En estas poblaciones, el impacto de cofactores como el alcohol o el tabaco contribuye a retrasar la máxima incidencia del HCC hasta edades más avanzadas (5).

Globalmente la infección por virus B es la principal causa de HCC. Estudios de caso-control han demostrado un aumento del riesgo de desarrollar HCC de entre 5 y 15 veces en portadores crónicos de virus B. La mayoría de los HCC en pacientes infectados por virus B aparecen en la fase cirrótica de la enfermedad crónica, aunque el virus puede ser causa de HCC aun en ausencia de cirrosis por su capacidad de integración en el genoma celular (7). El riesgo de HCC en pacientes con infección por virus B también aumenta en presencia de niveles elevados de replicación viral, y en los últimos años se ha sugerido la influencia de los distintos genotipos (mayor para el genotipo C) en el riesgo de HCC (25,26). La infección por virus C también es un factor de riesgo para el desarrollo de HCC. En el único estudio poblacional sobre 12.008 varones, el riesgo de desarrollar HCC en pacientes con infección crónica por virus C (anti VHC positivo) fue 20

veces mayor que en individuos no infectados (27). A diferencia de la hepatitis B, en los pacientes infectados por virus C, factores ambientales y del huésped parecen ser tan importantes o más que los propios factores virales en la progresión y el desarrollo de HCC. Favorecen el desarrollo de HCC la mayor edad de adquisición de la infección, el sexo masculino, el consumo de alcohol, la diabetes, la obesidad y la co-infección por VIH (28) o virus B (7). Algunos estudios han demostrado que, utilizando técnicas muy sensibles para la detección de secuencias virales como la PCR, se detecta ADN de virus B o ARN de virus C en el hígado de pacientes con HCC y marcadores virales negativos en un porcentaje no desdeñable de casos (llegando hasta 33% para ADN de virus B y 7% para ARN de virus C en un estudio sobre 503 pacientes) (29,30).

ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es una enfermedad emergente, que se desarrolla predominantemente en pacientes con síndrome metabólico (hipertensos, obesos, diabéticos, dislipémicos). Las características histopatológicas son similares a la hepatopatía alcohólica y su historia natural y pronóstico no están todavía bien establecidos. Sin embargo, cada vez hay más pruebas, aunque de distinta importancia, de que el HCC es parte de la historia natural de la EHNA. Estudios retrospectivos han revelado que los rasgos de EHNA (predominio en mujeres, obesidad, diabetes) son más frecuentes en los pacientes con HCC sobre cirrosis criptogénica que en aquellos con HCC sobre cirrosis de etiología viral o alcohólica (31,32). Por otro lado, en los últimos años son muchas las publicaciones aparecidas de casos clínicos de HCC sobre cirrosis por EHNA (19,20,33-35). Por último, en un estudio prospectivo de las complicaciones a largo plazo de 420 pacientes con enfermedad grasa del hígado no alcohólica se ha observado una incidencia de HCC del 10% en aquellos pacientes que evolucionaron a cirrosis (36). Aunque por el contrario, en una serie de 23 pacientes con cirrosis por EHNA seguidos durante 5 años ninguno desarrolló HCC (37). Probablemente estas diferencias sean explicables por un menor tiempo de seguimiento, ya que la progresión de la cirrosis por EHNA sigue un curso más lento que la de otras etiologías y el desarrollo de HCC es más tardío. Este hecho dificulta la realización de estudios prospectivos con largos periodos de seguimiento para poder determinar la incidencia real del HCC en la cirrosis por EHNA (18). De todo ello se concluye que el HCC probablemente es una complicación infrecuente de la EHNA, pero que la importancia de esta como factor etiológico irá aumentando en los próximos años debido al aumento de incidencia del síndrome metabólico.

HEMOCROMATOSIS Y OTRAS HEPATOPATÍAS

La cirrosis por hemocromatosis hereditaria supone un gran riesgo de desarrollar HCC con un riesgo relativo en

torno a 20 (6). También aquí actúan como cofactores el sexo masculino, la edad superior a 50 años, el consumo de alcohol y tabaco y las infecciones virales (4). La incidencia de HCC en la cirrosis biliar primaria es similar a la de la cirrosis por VHC (38). No hay datos suficientes para establecer la incidencia de HCC en la hepatitis autoinmune y otras hepatopatías como el déficit de alfa-antitripsina, aunque las evidencias disponibles sugieren que la incidencia es igualmente alta.

ALCOHOL Y TABACO

El consumo crónico de alcohol y la cirrosis alcohólica son una causa reconocida de HCC (5). Sin embargo, no está claro si el alcohol actúa como un carcinógeno verdadero o si actúa como cofactor en presencia de infección coexistente por virus B y/o virus C. La prevalencia de marcadores serológicos de virus B y virus C en pacientes alcohólicos es superior a la de la población general, e incluso mayor en pacientes alcohólicos con HCC, lo que sugiere la existencia de sinergismo también entre el alcohol y los virus B y C (39,40). La asociación entre consumo de tabaco y HCC ha sido ampliamente investigada, sin resultados concluyentes, debido a que la infección por VHB actúa como factor de confusión en la mayoría de estos estudios epidemiológicos (5). Datos más recientes de China y Taiwán apuntan a una asociación entre tabaco y HCC independiente de la infección por virus B.

ANTICONCEPTIVOS ORALES

Algunos trabajos han demostrado la asociación entre adenomas benignos y HCC en mujeres que han consumido ACO durante largos periodos de tiempo, con un riesgo relativo de desarrollar HCC de 1,6 a 5,5 (5). Sin embargo, en un estudio llevado a cabo en población negra en Sudáfrica, donde la incidencia de infección por virus B es muy elevada, no se encontró asociación entre el HCC y el consumo de ACO (41). Un estudio multicéntrico ha demostrado asociación entre el HCC y la duración del consumo de ACO en el subgrupo de HCC sin cirrosis y sin marcadores serológicos de infección viral (42). Por el contrario, un reciente metaanálisis de 12 estudios caso-control de consumo de ACO en pacientes con HCC no ha demostrado una asociación estadísticamente significativa (riesgo relativo de 1,57, IC 95% 0,96-2,54; $p = 0,07$) (41). Por tanto, con estos datos contradictorios, lo único que cabe decir es que se necesitan más estudios para clarificar y cuantificar el papel de los ACO en el desarrollo del HCC, pero que individualmente es razonable que los pacientes con otros factores de riesgo de HCC se abstengan del empleo de ACO.

AFLATOXINA

El HCC está asociado con la exposición accidental a aflatoxina a partir de alimentos contaminados (4,7). Se

ha observado que los individuos portadores de HBsAg con exposición a aflatoxina tienen mayor riesgo de desarrollar HCC que los portadores del virus no expuestos a la toxina, sugiriendo una asociación entre ambos factores de riesgo (44). Esta asociación no se ha demostrado en los pacientes infectados por el virus C. Además, la prevalencia de mutaciones específicas en el gen supresor de tumores p53 es significativamente más alta en los pacientes con HCC y exposición a aflatoxina, y estas mutaciones pueden inducirse en modelos animales mediante exposición al tóxico (45).

HISTORIA NATURAL DEL HEPATOCARCINOMA

Como ya hemos comentado, el HCC asienta en más del 80% de los casos sobre una cirrosis hepática. La existencia de esta enfermedad subyacente determina que el pronóstico de estos pacientes dependa tanto de la evolución que siga la enfermedad hepática de base como del grado de extensión del tumor en el momento del diagnóstico (1,23). Además, el pronóstico depende también del éxito del tratamiento. Hasta hace poco tiempo, el pronóstico del HCC era ominoso, y la mayoría de los pacientes habían muerto al cabo de un año del diagnóstico (46) independientemente de si se trataban o no. Ello se debía fundamentalmente a que se diagnosticaban en estadios muy avanzados. En las últimas décadas varios hechos han cambiado este panorama. Por un lado, la identificación de los principales factores de riesgo y la mejora de las técnicas de imagen han permitido desarrollar programas de cribado, en los que el HCC se detecta en una fase más precoz. Por otro, el desarrollo de nuevas técnicas terapéuticas, como la destrucción percutánea o el trasplante, permiten hoy en día bien destruir el tumor diagnosticado más precozmente allí donde la resección no es posible, o incluso alterar la historia natural de la enfermedad hepática de base (47). Y todo ello ha conllevado una mejoría del pronóstico, de forma que en los países más desarrollados el 20-30% de los tumores se diagnostican en estadios iniciales que permiten aplicar tratamientos curativos (48) y se alcanzan cifras de supervivencia entre el 40 y el 70% a los 5 años (23).

HCC PRECOZ

Resulta difícil conocer la historia natural del HCC precoz no tratado, ya que la mayoría de los pacientes diagnosticados en estadios precoces se pueden beneficiar de un tratamiento curativo (45). Si el paciente no es sometido a dicho tratamiento, el motivo de dicha abstención terapéutica puede implicar un sesgo asociado a una peor supervivencia. De hecho, los estudios descriptivos de la evolución natural del HCC precoz no tratado observan una supervivencia menor que la de los pacientes diagnosticados en fases más avanzadas (supervivencia del 90, 55 y 10-20% al año, 2 años y 3 años respectivamente) (49-51). Definido el HCC precoz como aquel susceptible de tratamiento con intención curativa, su supervivencia

alcanza el 50-70% a los cinco años tras la resección, el trasplante hepático o tratamientos percutáneos (52,53). En los últimos años nuevos datos clínicos e histopatológicos en pacientes con tumores menores de 2 centímetros han llevado al concepto nuevo de HCC “muy precoz”, con importantes implicaciones diagnósticas y pronósticas (47,54,55). El HCC “muy precoz”, verdadero carcinoma *in situ*, es un HCC bien diferenciado, de aspecto nodular mal definido, sin invasión de ninguna estructura. Su pronóstico es todavía más favorable, con una supervivencia a los cinco años del 89% tras la resección y del 71% tras el tratamiento percutáneo (54). La tasa de recurrencia también disminuye (8% a los 3 años frente al 74% de recurrencia de los HCC menores de 2 centímetros convencionales que no cumplen estas características histopatológicas) (55).

HCC AVANZADO

Por el contrario, la evolución natural del HCC avanzado es mejor conocida, aunque enormemente heterogénea. Si se analizan datos obtenidos de pacientes no tratados, la supervivencia fluctúa entre el 10 y el 72% al año y el 6 y el 50% a los dos años (56,57). Estas variaciones tan amplias en la supervivencia reflejan la heterogeneidad de este grupo de pacientes, no subsidiarios de tratamientos de intención curativa. Muchos han sido los intentos de definir subpoblaciones dentro de este amplio grupo que permitiesen sistemas de estadiaje adecuados. En España, entre 102 pacientes de dos grupos control no tratados en un ensayo clínico aleatorizado, se observó que el estadio funcional, la invasión vascular tumoral y las metástasis extrahepáticas fueron los factores relacionados con la supervivencia, de forma que los pacientes asintomáticos sin invasión vascular (denominados “estadio intermedio”) mostraron una supervivencia del 80 y 50% a 1 y 3 años, mientras que los pacientes sintomáticos o con invasión vascular (denominados estadio avanzado) mostraron una supervivencia significativamente inferior, del 29% y 8% a 1 y 3 años (58). En Italia, se analizaron 435 pacientes con HCC de forma retrospectiva, y hallaron que los factores relacionados con la supervivencia fueron el estadio funcional de Child-Pugh, los niveles de alfa-fetoproteína, el aspecto tumoral y la trombosis portal (59). En ambos casos, los análisis sirvieron para el establecimiento de sistemas de estadiaje que se comentarán más adelante.

Es importante tener en cuenta que, aún hoy en día siguen diagnosticándose pacientes en situación de franca insuficiencia hepática (estadio C de la clasificación de Child-Pugh), en los que la mediana de supervivencia es inferior a 6 meses, y en los que el tratamiento antitumoral sólo anecdóticamente tiene impacto en la supervivencia.

SISTEMAS DE ESTADIAJE

Por lo ya comentado, en el HCC, a diferencia de otros tumores, son necesarios sistemas de estadiaje que tengan en cuenta no sólo la enfermedad tumoral sino

también la enfermedad hepática subyacente en sus dos aspectos: insuficiencia hepatocelular e hipertensión portal. Por ello, los sistemas de estadiaje del HCC más utilizados combinan parámetros de función hepática y de estadio tumoral. El primero de ellos data de los años 80 y es de origen japonés (60) (Tabla II). Es una sencilla clasificación basada en cuatro parámetros: tres datos clínico-analíticos de fácil obtención (presencia de ascitis y niveles séricos de albúmina y bilirrubina) y la medición del porcentaje de volumen tumoral respecto al volumen hepático total. Agrupa a los pacientes en 3 estadios y, si bien identifica correctamente a los pacientes con elevada mortalidad precoz (estadio III), no discrimina tan bien subgrupos de pacientes con distinto buen pronóstico entre aquellos con estadio I. Por ello, a finales de los años 90, dos grupos europeos han propuesto nuevos sistemas de estadiaje, más complejos que el japonés, pero con mayor potencia discriminatoria. El sistema de puntuación italiano (CLIP) (59) (Tabla III) valora, además de datos de función hepática agrupados en una clasificación con importante significado pronóstico en pacientes cirróticos como la de Child-Pugh, otras variables relacionadas con el estadio tumoral como los niveles séricos de alfa-fetoproteína y datos morfológicos del tumor y la presencia de trombosis portal. Con respecto a la clasificación de Okuda, aporta mayor capacidad discriminativa para aquellos pacientes con estadios I y II de Okuda.

TABLA II

CLASIFICACIÓN DE OKUDA

Puntos	Ocupación	Ascitis	Albúmina	Bilirrubina
0	< 50%	No	> 3 mg/dl	< 3 mg/dl
1	> 50%	Sí	< 3 mg/dl	> 3 mg/dl

Estadio I: 0 puntos (mediana de supervivencia: 32,5 meses)
 Estadio II: 1-2 puntos (mediana de supervivencia: 12,0 meses)
 Estadio III: 3-4 puntos (mediana de supervivencia: 1,5 meses)

TABLA III

SCORE CLIP (CANCER OF THE LIVER ITALIAN PROGRAM)

Puntos	0	1	2
Tamaño Child	Único y < 50% A	Múltiple y < 50% B	Masivo o > 50% C
AFP (ng/ml)	< 400	> 400	
Trombosis portal	No	Sí	
	Puntuación	Mediana de supervivencia en meses	
	0	42,5	
	1	32,0	
	2	16,5	
	3	4,5	
	4	2,5	
	5+6	1,0	

TABLA IV

CLASIFICACIÓN BCLC (*BARCELONA CLINIC LIVER CANCER*)

Estadio	Performance status	Estadio tumoral	Estadio Okuda	Función hepática	Tratamiento propuesto
A: precoz	0	HCC único < 5 cm Hasta ≤ 3 nódulos de ≤ 3 cm	I-II	Child A-B	Radical
B. intermedio	0	Multinodular	I-II	Child A-B	QEA/EA
C: avanzado	1-2	Invasión vascular/M1	I-II	Child A-B	Nuevos agentes
D: terminal	3-4	Cualquiera	III	Child C	Sintomático

Supervivencia:

Estadio A: 50-70% a 5 años

Estadio B-C: 20-40% a 3 años

Estadio D: 10-20% a 1 año

El sistema español (61) (Tabla IV) se basa en estudios de cohortes y de ensayos clínicos y es más complejo porque incluye a su vez dos variables compuestas como el estadio de Child-Pugh y el de Okuda. Su principal diferencia es que pretende ser también un algoritmo de indicación terapéutica para lo cual clasifica a los pacientes en cuatro estadios. En el estadio precoz (BCLC-A) se incluyen los pacientes asintomáticos con función hepática relativamente conservada y que son subsidiarios de tratamientos con intención curativa (entre los que se incluyen sólo la resección, el trasplante, y la ablación percutánea) y con buen pronóstico. El estadio intermedio (BCLC-B) incluye a pacientes asintomáticos con función hepática relativamente conservada y tumores multinodulares susceptibles de tratamiento regional como la quimioembolización arterial. El estadio avanzado (BCLC-C) comprende a los pacientes con función hepática relativamente conservada que o bien están sintomáticos, o bien presentan invasión vascular o metástasis extrahepáticas y propugna que deben ser incluidos en ensayos clínicos con nuevos agentes. La demostración reciente de que el tratamiento con sorafenib prolonga la supervivencia de pacientes con HCC mayoritariamente en este estadio ha llevado a defender que este debe ser el tratamiento de elección para este subgrupo. Por último, los pacientes en estadio terminal (BCLC-D) son aquellos con franca afectación del estado general o insuficiencia hepática manifiesta y en ellos se contraindica cualquier tratamiento que no sea sintomático.

A la hora de utilizar cualquiera de estos sistemas de estadiaje debe tenerse en cuenta que el valor pronóstico depende en gran medida de la aplicabilidad y el rendimiento de los tratamientos a emplear. Como ejemplo, el pronóstico de pacientes con 1 ó 2 puntos de CLIP o estadio BCLC-A no será tan bueno como reflejan los datos publicados si el acceso al trasplante hepático está

limitado o la experiencia en ablación percutánea del centro es escasa. Además, las fronteras de la indicación terapéutica son a menudo borrosas y la presencia de cirrosis debe ser tenida en cuenta independientemente de la función hepática, especialmente en la aplicabilidad de tratamientos tanto regionales (resección o tratamientos embolizantes) como sistémicos (quimioterapia o agentes biológicos). Por eso, los sistemas de estadiaje no han de convertirse en guías rígidas de actuación ni sustituir el criterio médico individual que tenga en cuenta todos los factores al enfrentarse con pacientes con HCC. La elevada prevalencia del HCC y la proporción de pacientes que aún hoy día siguen sin poder recibir ningún tratamiento antitumoral específico nos obliga a seguir investigando en la biología del HCC, en sus vías de señalización intracelulares y en las alteraciones moleculares para abrir nuevas ventanas terapéuticas basadas en agentes biológicos dirigidos frente a estas vías intracelulares, en la terapia génica y en la inmunoterapia (62,63).

CORRESPONDENCIA:

Bruno Sangro
 Unidad de Hepatología
 Departamento de Medicina Interna
 Clínica Universitaria de Navarra
 Avda. Pío XII, 36
 31008 Pamplona
 Fax: 948 296 500
 e-mail: bsangro@unav.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907-17.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001; 94: 153-6.
3. The World health report: Shaping the future. World Health Organization, 2003.
4. McGlynn KA, London WT. Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. *Best Practice & Research clinical gastroenterology* 2004; 19: 3-23.
5. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R. Primary liver cancer: Worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; 127: s5-s16.
6. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, risk factors, and screening. *Seminars in liver diseases* 2005; 25: 143-54.
7. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2357-76.
8. Ribes J, Cleries R, Bosch FX. Epidemiología del cáncer hepático en Europa. *Gastroenterología y Hepatología continuada* 2002; 1: 263-271.
9. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB (eds.). *Cancer Incidence in Five Continents IARC Scientific Publications No. 155, vol III*. Lyon: IARC Press, 2002.
10. Lorga D, Romaozinho JM. Epidemiología del carcinoma hepatocelular. En M Casto-M. Romero (eds). *Carcinoma Hepatocelular*. Madrid: Ergón. 2004. 17-25.
11. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *Globocan 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Version 1.0*. Lyon, France: IARC Press; 2001.
12. Mc Glynn KA, TSao L, Hsing AW, Devesa SS, Fraumeni Jr. JF. International trends and patterns of primary liver cancer. *Int J Cancer* 2001; 94: 290-6.
13. Deuffic S, Buffat L, Poynard T, Valleron AJ. Modeling the hepatitis C virus epidemic in France. *Hepatology* 1999; 29: 1576-601.
14. El-Serag HB, Mason Ac. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999; 340: 745-50.
15. El-Serag HB, Davila JA, Petersen NJ, McGlynn KA. The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: An update. *Ann Intern Med* 2003; 139: 817-23.
16. Hassan MM, Frome A, Patt YZ, El-Serag HB. Rising prevalence of hepatitis C virus infection among patients recently diagnosed with hepatocellular carcinoma in the United States. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 266-9.
17. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: From cryptogenetic cirrosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002; 125: 1733-41.
18. Bugianesi E. Non-alcoholic steatohepatitis and cancer. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 191-207.
19. Hashizume H, Sato K, Takagi H, Irokawa T, Kojima A, Soharu N, et al. Primary liver cancer with non-alcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 827-34.
20. Hai S, Kubo S, Shuto T, Tanaka H, Takemura S, Yamamoto T, et al. Hepatocellular carcinoma arising from non-alcoholic steatohepatitis: Report of two cases. *Surg Today* 2006; 36: 390-4.
21. Yu MW, Yang YC, Yang SY, Cheng SW, Liaw YF, Lin SM, et al. Hormonal markers and hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma risk: A nested case-control study among men. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1644-51.
22. Wands J. Hepatocellular carcinoma and sex. *N Engl J Med* 2007; 357: 1974-7.
23. Llovet JM. Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2005; 40: 225-35.
24. Donato F, Boffeta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1998. 75: 347-54.
25. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Basal core promoter mutations of hepatitis B virus increase the risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B carriers. *Gastroenterology* 2003; 124: 327-34.
26. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Genotypes and clinical phenotypes of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Microbiol* 2004; 40: 1207-9.
27. Sun CA, Wu DM, Lin CC. Incidence and cofactors of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: A prospective study of 12008 men in Taiwan *Am J Epidemiol* 2003; 157: 674-82.
28. Giordano TP, Kramer JR, Soucek J, Richardson P, El-Serag HB. Cirrhosis and hepatocellular carcinoma in HIV-infected veterans with and without the hepatitis C virus: A cohort study, 1992-2001. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2349-54.
29. Ruiz J, Sangro B, Cuende JI, Belouqui O, Riezu-Boj JI, Herrero JI, et al. Hepatitis B and C viral infections in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1992; 16: 637-41.
30. Brechot C, Jaffredo F, Lagorce D, Gerken G, Büschenfelde KM, Papakonstantinou A, et al. Impact of HBV, HCV and GBV-V/HGV on hepatocellular carcinomas in Europe: Results of an European concerted action. *J Hepatol* 1998; 29: 173-83.
31. Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, Conjeevaram HS, Emick DM, Lok AS. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology* 2002; 36: 1349-54.
32. Regimbeau JM, Colombat M, Mognol P, Durand F, Abdalla E, Degott C, et al. Obesity and diabetes as a risk factor for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004; 10 (2 Suppl. 1): S69-S73.
33. Shimada M, Hashimoto E, Taniai M, Hasegawa K, Okuda H, Hayashi N, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Journal of Hepatology* 2007; 37: 154-60.
34. Zen Y, Katayanagi K, Tsuneyama K, Harada K, Araki I, Nakanuma Y. Hepatocellular carcinoma arising in non-alcoholic steatohepatitis. *Pathol Int* 2001; 51: 127-31.
35. Mori S, Yamasaki T, Sakaida I, Takami T, Sakaguchi E, Kimura T, et al. Hepatocellular carcinoma with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 2004; 39: 391-6.
36. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113-21.
37. Hui JM, Kench JG, Chitturi S, Sud A, Farrell GC, Byth K, et al. Long-term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 420-7.
38. Caballería L, Parés A, Castells A, Gines A, Bru C, Rodes J. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrosis: Similar incident to that in hepatitis C virus-related cirrosis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1160-63.
39. Di Bisceglie AM, Carithers RL Jr, Gores GJ. Hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998; 28: 1161-5.
40. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: The effect of lifetime intake and hepatitis virus infection in men and women. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 323-31.
41. Kew MC, Song E, Mohammed A, Hodkinson J. Contraceptive steroids as a risk factor for hepatocellular carcinoma: A case/control study in South African black women. *Hepatology* 1990; 11: 298-302.
42. Oral contraceptives and liver cancer. Results of the Multicentre International Liver Tumor Study (MILTS). *Contraception* 1997; 56: 275-84.
43. Maheshwari S, Sarraj A, Kramer J, El-Serag HB. Oral contraception and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2007; 47: 506-13.
44. Qian GS, Ross RK, Yu MC, Yuan JM, Gao YT, Henderson BE, et al. A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3: 3-10.
45. Bressac B, Kew M, Wands J, Ozturk M. Selective G to T mutation of p53 gene in hepatocellular carcinoma from southern Africa. *Nature* 1991; 350: 429-431.

46. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985; 56: 918-28.
47. Iñarrairaegui M, Sangro M. Diagnóstico de hepatocarcinoma de pequeño tamaño. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30: 498-505.
48. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 519-24.
49. Ebara M, Hatano R, Fukuda H, Yoshikawa M, Sugiura N, Saisho H. Natural course of small hepatocellular carcinoma with underlying cirrhosis. A study of 30 pacientes. *Hepatogastroenterology* 1997; 45: 1214-20.
50. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, Fusconi F, Zironi G, Sirinog S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 1992; 16: 132-7.
51. Livraghi T, Bolondi L, Buscarini L, Cottone M, Mazziotti A, Morabito A, et al. No treatment, resection and ethanol injection in hepatocellular carcinoma: A retrospective analysis of survival in 391 patients with cirrhosis. Italian Cooperative HCC Study Group. *J Hepatol* 1995; 22: 522-6.
52. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 728-9.
53. Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinoma: A retrospective and nationwide survey in Japan. *Hepatology* 2003; 32: 1224-29.
54. Sakamoto M, Hirohashi S. Natural history and prognosis of adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma: Multiinstitutional analysis of 53 nodules followed up for more than 6 months and 141 patients with single early hepatocellular carcinoma treated by surgical resection or percutaneous ethanol injection. *Jpn J Clin Oncol* 1998; 28: 604-08.
55. Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, Sakamoto M, Yamamoto J, Shimada K, et al. Early hepatocellular carcinoma as an entity with high rate of surgical cure. *Hepatology* 1998; 28: 1241-6.
56. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429-42.
57. Sangro B, Herráiz M, Martínez-González MA, Bilbao I, Herrero I, Beloqui O, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma in relation to treatment: A multivariate analysis of 178 patients from a single European institution. *Surgery* 1998; 124: 575-83.
58. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso MC, Sala M, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999; 29: 62-7.
59. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: A retrospective study of 435 patients: The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998; 28: 751-5.
60. Okuda K, Obata H, Nakajima Y, Ohtsuki T, Okazaki N, Ohnishi K. Prognosis of primary hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1984; 4: 3S-6S.
61. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329-38.
62. Avila MA, Berasain C, Sangro B, Prieto J. New therapies for hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2006; 25: 3866-84.
63. Sangro B, Mazzollini G, Prieto J. Future therapies for hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 515-21.

Quimioembolización en el hepatocarcinoma

L. CASTELLS

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). Servicio de Medicina Interna-Hepatología. Hospital General Universitari Vall d'Hebrón. Universitat Autònoma de Barcelona

RESUMEN

Los tratamientos curativos para el carcinoma hepatocelular (CHC) como el trasplante hepático, la resección quirúrgica y los tratamientos percutáneos sólo pueden aplicarse alrededor de un 30-40% de los casos. En los pacientes con CHC avanzados se han intentado varios tratamientos paliativos. La embolización arterial (EA) sin o con quimioterapia (QEA) asociada, ha sido una de las más utilizadas. Cuando se aplica a los pacientes con tumores multinodulares sin invasión vascular, asintomáticos y con buena función hepática, se consiguen respuestas objetivas entre el 30-50% de los casos y con un incremento significativo en la supervivencia de los pacientes. El procedimiento es relativamente seguro con una mortalidad relacionada del 4%, siendo la complicación más frecuente el denominado síndrome post-embolización. Con la intención de evitar la progresión tumoral, la mayoría de centros utilizan la QEA en los pacientes con CHC en lista de espera para el trasplante hepático, a pesar de que no existe ninguna evidencia que demuestre un efecto beneficioso ni en la reducción de las recidivas tumorales ni en una mayor supervivencia post-trasplante.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma hepatocelular. Embolización arterial. Quimioembolización arterial.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) es una de las neoplasias más frecuentes en el mundo, con una incidencia anual de entre 250.000 a 1.200.000 nuevos casos por año y con una tendencia a aumentar (1-3). Presenta una marcada variación geográfica, incluso entre grupos étnicos o religiosos en una misma región geográfica, lo que sugiere la existencia de una predisposición racial o

ABSTRACT

Curative therapies for hepatocellular carcinoma, such as liver transplantation, liver resection and percutaneous ablation can be applied to in a small number of patients (30-40%) with hepatocellular carcinoma. In patients with advanced stages different palliative therapies had been tested. Arterial embolization with or without chemotherapy had been one of the most used therapies. The ideal candidates for this option are patients with well-preserved liver function with multinodular asymptomatic tumours without vascular invasion. In these cases, objective response rates of 30-50% can be achieved, with an increase in patient's survival. The procedure is quite sure and the treatment-related mortality is less than 4%, and the most frequent complication is the so-called postembolization syndrome. With the intention to reduce tumoral progression during the stay in the waiting list for liver transplantation, most centres uses chemoembolization as a bridge to liver transplantation. However, there is insufficient evidence that chemoembolization offers any benefit when used prior to liver transplant, neither for early nor for advanced HCC.

KEY WORDS: Hepatocellular carcinoma. Arterial embolization. Arterial chemoembolization.

genética en la patogénesis del CHC. Por otro lado, es bien conocido que estas diferencias geográficas vienen condicionadas por la interacción con otros agentes etiológicos como son los virus de la hepatitis y otros factores ambientales.

Entre los diferentes factores de riesgo, la existencia de una cirrosis hepática (CH) constituye el sustrato anatómo-patológico en el 90-95% de los casos en nuestro medio. En los pacientes cirróticos, la incidencia

acumulada de CHC a los 5 años de seguimiento alcanza el 20%, siendo en la actualidad la primera causa de muerte en los pacientes con CH (4). Por este motivo, las recomendaciones en el manejo de los pacientes con CH aconsejan la realización de forma periódica (semestral) de una ecografía abdominal para el diagnóstico precoz del CHC de pequeño tamaño, susceptible de poder ser tratado eficazmente (5). Habitualmente, el pronóstico de los pacientes con CHC depende básicamente del estadio tumoral y del grado de insuficiencia hepática, variables que condicionan el tratamiento que debe aplicarse (5). A pesar de los programas de detección precoz, sólo alrededor de un 30-40% de los pacientes con CHC se beneficia de tratamientos con intención curativa (5-7).

Los tratamientos considerados curativos incluyen: el trasplante hepático (TH), la resección quirúrgica y los tratamientos percutáneos (ya sea la alcoholización o la radiofrecuencia percutánea). Estas diferentes modalidades terapéuticas compiten como primera opción de tratamiento en los pacientes con CHC en estadio inicial.

Dado que no existen estudios controlados que comparen las diferentes estrategias terapéuticas, la decisión de la elección del tratamiento de primera línea se basa, mayoritariamente, en los resultados obtenidos en estudios de cohortes con un elevado número de pacientes. La mayoría de estos estudios muestran que con la resección quirúrgica y el TH la supervivencia a los 5 años es

del 70-75% en los mejores candidatos. En los pacientes con tumor único menor o igual de 5 cm de diámetro con buena función hepática (Child-Pugh A) y sin evidencia de hipertensión portal significativa, la resección quirúrgica se considera el tratamiento de primera elección; mientras que si existe hipertensión portal, mala función hepática (Child-Pugh B o C) o presentan hasta un máximo de 3 tumores inferiores o iguales a 3 cm cada uno, el TH será la opción de tratamiento indicado (5).

En relación a la indicación de los diferentes tratamientos según la extensión y la función hepática, las guías de práctica clínica de la Sociedad Americana para el Estudio del Hígado (AASLD) aconseja la utilización de la clasificación pronóstica BCLC (6) por ser la única que ha probado clasificar adecuadamente a pacientes en todos los estadios evolutivos y por ser la única que vincula cada estadio de la enfermedad con el tratamiento (Fig. 1). En esta clasificación pronóstica, los pacientes se dividen en diferentes categorías:

1. Estadio inicial (estadio A): incluye aquellos pacientes asintomáticos con tumores únicos o hasta 3 tumores inferiores o igual a 3 cm de diámetro. Estos pacientes son los que más frecuentemente podrán beneficiarse de los tratamientos potencialmente curativos. La supervivencia depende del tratamiento aplicado, oscilando entre 50-75%. Una especial mención requiere el grupo de pacientes con el denominado *carcinoma in situ* (tumores únicos inferiores a 2 cm sin invasión vas-

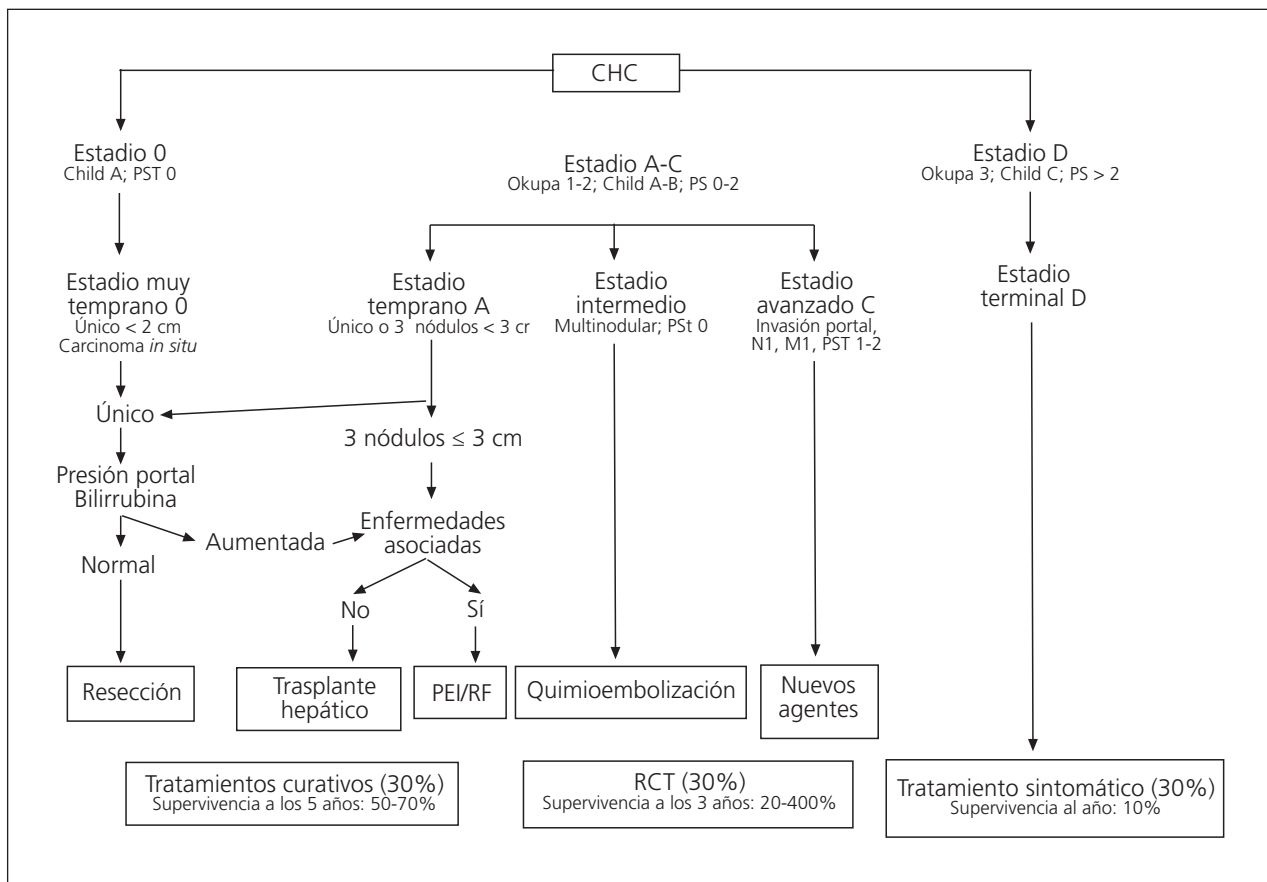


Fig. 1. Clasificación pronóstica y de estadiaje del carcinoma hepatocelular del BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer).

cular microscópica ni nódulos satélites) y que forma el estadio muy inicial (estadio 0).

2. Estadio intermedio-avanzado: a pesar de los programas de detección precoz, aproximadamente el 45% de los pacientes se diagnostican en este estadio. Un estudio realizado por Llovet y cols. (8) identificó los factores pronósticos de supervivencia (síntomas relacionados con el tumor, invasión vascular tumoral y metástasis) que permiten dividir estos pacientes en un estadio intermedio (estadio B) (sin ningún factor de mal pronóstico) con una supervivencia del 50% a los 3 años y estadio avanzado (estadio C) (presencia de algún factor de mal pronóstico) en los que la supervivencia a los 3 años fue del 8%. Los pacientes en este estadio intermedio-avanzado son tributarios únicamente de los tratamientos paliativos (embolización arterial con o sin citostáticos, quimioterapia sistémica, radiación interna con I¹³¹ o con Ytrium⁹⁰, tratamiento hormonal con tamoxifeno y/o antiandrógenos, inmunoterapia con interferón o octeótride). De todos ellos, el único que ha demostrado presentar un impacto en la supervivencia es el tratamiento con quimioembolización arterial (QEA) (9,10) por lo que es el tratamiento de elección en el estadio intermedio. Recientemente, se ha demostrado la eficacia en el aumento de supervivencia de sorafenib (inhibidor de la Raf kinasa y del factor de crecimiento del endotelio vascular "VEGF") en el tratamiento de los pacientes en estadio avanzado (11).

3. Estadio terminal (estadio D): incluye aquellos pacientes en estadio de Okuda III, *Performance status* (PST) 3-4 y con Child-Pugh C que no pueden beneficiarse del TH, ni ninguno de los tratamientos paliativos, presentando una mediana de supervivencia de menos de 3 meses, siendo tributarios, únicamente, de tratamiento sintomático.

BASE RACIONAL PARA LA EMBOLIZACIÓN ARTERIAL

La progresión histológica del CHC está claramente relacionada con la actividad de neoangiogénesis. En las fases iniciales, el tumor está escasamente vascularizado y recibe el soporte vascular tanto desde la vena porta como de la arteria hepática. Sin embargo, cuando el tumor crece y progresa a un estadio más avanzado (tumor de diámetro superior a 2 cm), el soporte vascular depende, mayoritariamente, de la arteria hepática y finalmente, en los tumores de gran tamaño, el aporte vascular es casi exclusivamente procedente de la arteria hepática (12). Esta vascularización particular del CHC justifica las características radiológicas que se utilizan habitualmente para el diagnóstico de la enfermedad por medio de las técnicas de imagen (ecografía con contraste, tomografía computadorizada y/o resonancia magnética nuclear) sin la necesidad de confirmación histológica. Así, el hallazgo en un hígado cirrótico, de un patrón vascular específico (con intensa captación del contraste en la fase arterial seguido de lavado del contraste en la fase venosa) en un nódulo de más de 2 centímetros de diámetro en una de las exploraciones de imagen citadas, o en dos técnicas cuando el nódulo es entre 1-2 cm, per-

mite el diagnóstico de CHC con una marcada fiabilidad (5). Por otro lado, esta exclusiva forma de arterialización del CHC proporciona la base del efecto terapéutico de la necrosis isquémica tumoral ocasionada por la obstrucción mecánica del flujo arterial.

Materiales utilizados

Esta obstrucción puede realizarse a través de la oclusión extrínseca o por medio de la inyección intravascular de diferentes agentes o sustancias. La oclusión extrínseca consiste en la ligadura quirúrgica de la arteria hepática. Esta técnica fue utilizada durante años, sobre todo en casos de hemoperitoneo secundario a la rotura tumoral, pero presenta una elevada morbi/mortalidad y una revascularización precoz de la circulación intrahepática por formación de colaterales, por lo que es una opción desestimada en la actualidad, prefiriéndose la oclusión intravascular.

Los materiales utilizados en la embolización arterial pueden ser muy variados e incluyen: las espirales metálicas (poco utilizadas), esponjas de fibrina (Spongostan®/Gelfoam®), partículas de alcohol de polivinilo (PVA) (Ivalon®), microesferas o incluso coágulos de sangre autóloga (13). La utilización de las partículas de Ivalon consigue una embolización más distal y puede ser utilizadas para la embolización de pequeños vasos y colaterales formadas después de repetidas embolizaciones. De todos ellos, el más utilizado son las esponjas de fibrina o "spongostan". Se trata de un material reabsorbible que provoca una obstrucción mecánica con una reacción inflamatoria de la pared vascular. Se administra en forma de partículas de 1 mm mezcladas con contrastes yodados. La utilización de polvo de fibrina no se aconseja ya que existe el riesgo de provocar obstrucciones más distales con el consiguiente riesgo de isquemia de las vías biliares. Las partículas de PVA son de un material no reabsorbible que provoca una oclusión vascular permanente. Se presenta en forma de partículas calibradas y envasadas en función del tamaño (100-1.000 µm). Se aconseja la utilización de partículas de más de 500 µm para evitar el paso al espacio sinusoidal y minimizar el riesgo de necrosis hepática e isquemia biliar. Su utilización provoca problemas técnicos debido a la tendencia de las partículas a aglutinarse, tanto en el interior de los vasos sanguíneos como de los microcatéteres, lo que puede condicionar la embolización más proximal de lo deseado. Actualmente el PVA se presenta en forma de microesferas, partículas biocompatibles y deformables. Pueden estar compuestas de derivados de PVA (Contour, Boston Scientific; Bead Block, Biocompatibles) o de Tris-acril-gelatina (Embosphere, Biosphere Medical).

PROCEDIMIENTO

Los procedimientos utilizados pueden ser de dos tipos: los que consiguen la oclusión arterial, como la

embolización arterial (EA) o la quimioembolización arterial (QEA), o aquellos que lo consiguen es liberar fármacos anti-tumorales sin ocluir el flujo arterial, como sería la quimioterapia intrarterial o la lipiodolización.

El procedimiento se realiza habitualmente a través del cateterismo de una arteria periférica (femoral, axilar, humeral o radial). Inicialmente se realiza un estudio angiográfico del tronco celiaco, arteria mesentérica superior y selectivo de la arteria hepática con el objetivo de identificar las posibles variantes anatómicas de la arteria hepática, valorando la vascularización tumoral, localizando las lesiones tumorales y constatando la permeabilidad portal. Seguidamente se procede a la cateterización supraseductiva de las arterias que nutren el tumor y, a continuación, se inyecta el agente embolizante hasta obtener la obstrucción completa de la arteria. La utilización de los microcatéteres permite la realización de una embolización más supraseductiva mejorando la eficacia del procedimiento (14) y minimizando el reflujo del material al territorio digestivo y de la arteria cística. Una vez finalizado, se realiza un nuevo estudio angiográfico para confirmar la correcta oclusión de las arterias embolizadas.

EMBOLIZACIÓN/QUIMIOEMBOLIZACIÓN ARTERIAL

Los agentes embolizados pueden administrarse de forma aislada (embolización arterial) o en combinación con un agente quimioterápico mezclado con lipiodol (quimioembolización arterial). El lipiodol es un contraste yodado liposoluble, utilizado habitualmente para la realización de linfografías. Tras su administración queda fijado en las células tumorales hepáticas ya que no puede ser eliminado por las células de Kupffer (ausentes en los nódulos neoplásicos) lo que permite una actuación más local, con una mayor exposición de las células neoplásicas al citostático, y una menor toxicidad sistémica. La quimioterapia administrada debe distribuirse entre los lóbulos afectados. Cuando el tumor afecta únicamente a un lóbulo, habitualmente se inyecta hasta un 25% del fármaco en la zona del hígado libre de tumor, con la intención de actuar como marcaje para posibles nódulos no detectados mediante las exploraciones de imagen. Las dosis de los fármacos se ajustan a la función hepática del paciente. Los agentes quimioterápicos más utilizados son la doxorubicina y el cisplatino, aunque no existen estudios controlados que demuestren la superioridad de ninguno de ellos. Los agentes quimioterápicos pueden administrarse de forma conjunta con el agente embolizante en forma encapsulada con el objetivo de disminuir los efectos tóxicos sistémicos de los fármacos y obtener una mayor concentración del mismo dentro del tumor. Se han investigado diversas formas de encapsulamiento para conseguir una liberación local más progresiva del agente quimioterápico, consiguiéndose mayores tasas de respuesta tumoral inicial sin incrementar la toxicidad (15).

Indicaciones y tolerancia del tratamiento

La embolización arterial (EA), ya sea con o sin quimioterapia asociada, es un procedimiento terapéutico, generalmente bien tolerado, siempre que esté correctamente indicado. La principal indicación será en aquellos pacientes con CHC en estadio intermedio de la clasificación BCLC (6), o sea, pacientes con CHC multinodular asintomáticos, sin invasión vascular ni extrahepática y con una función hepática preservada (Child-Pugh A). Sólo en este subgrupo de pacientes seleccionados, se ha demostrado una eficacia objetiva en cuanto a la mejoría de supervivencia (9). En aquellos pacientes con trombosis portal (ya sea parcial o total de las ramas principales o segmentarias) y/o con mala función hepática (Child-Pugh B o C), y en casos con flujo hepatofugal o en presencia de derivaciones sistémicas, la agresión isquémica provocada por la EA/QEA puede provocar una descompensación de la cirrosis hepática subyacente pudiendo condicionar de forma significativa la supervivencia del paciente a corto plazo. Así mismo, el procedimiento está contraindicado en casos de insuficiencia renal y trastornos de la coagulación.

Se han descrito un gran número de efectos secundarios producidos por el procedimiento terapéutico. Entre ellos, entre el 60-80% de los casos (13), aparece el denominado síndrome postembolización que consiste en la aparición, de forma transitoria (entre 48-72 h) y de intensidad variable, de un cuadro clínico formado por fiebre, dolor abdominal de predominio en hipocondrio derecho, náuseas y vómitos e íleo paralítico. La aparición de este síndrome suele considerarse un predictor de respuesta y, en estos casos, la utilización de antibióticos de forma profiláctica no está indicada, ya que la fiebre se produce por necrosis tumoral (16). La aparición de complicaciones relacionadas con el procedimiento pueden aparecer hasta en el 10% de los casos, y entre ellas destacan la colecistitis isquémica, los abscesos hepáticos o estenosis biliares. Otras complicaciones relacionadas con la aplicación de quimioterapia pueden ser la alopecia, reacciones cutáneas, aplasia medular o insuficiencia renal. La mortalidad relacionada con el procedimiento es del 4% en los casos seleccionados, pudiendo llegar hasta el 20% en pacientes mal seleccionados con mala función hepática (13,16).

La administración de quimioterapia intrarterial y la lipiodolización (administración de un quimioterápico en suspensión con el lipiodol) se realizan sin la oclusión del flujo arterial. Su uso se ha sugerido como tratamiento paliativo en pacientes con trombosis portal, pero existe escasa experiencia clínica y su uso no se aconseja de forma rutinaria.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA

La valoración de la respuesta al tratamiento se realiza, habitualmente, mediante la tomografía computadorizada o la resonancia magnética nuclear. Los controles suelen realizarse no antes de un mes y a los 3 meses del procedimiento. Para evaluar la respuesta se utilizan los

criterios de la OMS modificados, teniendo en cuenta no sólo la disminución del tamaño tumoral sino también valorando el área de necrosis producida por el procedimiento. Así, se define como una respuesta completa a la desaparición de un tumor viable; respuesta parcial a la reducción de más de un 50% del tumor viable; progresión tumoral al aumento de más de un 25% o aparición de nuevas lesiones y estabilización cuando no existe ni respuesta ni progresión. Si bien es cierto que la tasa de respuesta completa es excepcional (< 2%), entre un 12-42% de los casos demuestra una respuesta objetiva, lo que favorece un enlentecimiento en la progresión tumoral (13). Un tema controvertido es el de si la eficacia de la QEA es superior a la de la EA sin quimioterápico. Existen pocos estudios que comparen ambas técnicas de tratamiento pero no parece que existan diferencias ni en cuanto a la intensidad de la necrosis tumoral, ni en cuanto a mejora de supervivencia (13).

A pesar de conseguir una extensa necrosis tumoral en una gran parte de los pacientes, durante el seguimiento, las células tumorales residuales consiguen recuperar su aporte vascular facilitando la recidiva tumoral. A consecuencia de ello, la mayoría de los pacientes tratados mediante QEA, ya sea de forma única o repetida, suelen fallecer más frecuentemente por progresión tumoral que no por insuficiencia hepática.

En relación al efecto beneficioso sobre la supervivencia de la EA/QEA, este ha sido un tema controvertido durante años, condicionado por los resultados dispares de los diferentes estudios. La mayoría de trabajos publicados hasta el 2002 ofrecían resultados negativos (17-21). Pero en el 2002, la publicación de 2 estudios procedentes de Hong-Kong (22) y de Barcelona (9), demostraron el efecto beneficioso de la QEA sobre la

supervivencia de los pacientes. En ambos estudios se identificó que la respuesta al tratamiento era la única variable independiente asociada con una mayor supervivencia. Más recientemente, estos resultados han sido confirmados por un meta-análisis que incluía todos los estudios controlados y randomizados existentes en la literatura (10) (Fig. 2). A pesar de que todos los estudios incluidos en el meta-análisis presentan una marcada heterogeneidad en relación a las características de la población estudiada, diferentes intervalos entre las tandas de tratamiento y del tipo de quimioterápico y material de embolización utilizado, en todos ellos el tratamiento se asocia con un marcado efecto antitumoral y con un retraso en la progresión tumoral con una tasa de respuesta objetiva del 35% (rango 16-61%) (9,17-22). Estos resultados apoyan y confirman el papel de la QEA como una buena estrategia terapéutica como tratamiento paliativo en los pacientes afectados de CHC. En la tabla I, quedan resumidos los diferentes factores predictores independientes de supervivencia resultantes del análisis multivariado en los pacientes con CHC tratados con EA/QEA. Los factores pronósticos están relacionados con las características tumorales (tamaño tumoral, invasión vascular, niveles de AFP), con el grado de disfunción hepática (estadio de Child-Pugh), con el estado general del paciente (presencia o no de síndrome constitucional y estadio según la clasificación de Karnofsky o del *performance status*) y de la respuesta al tratamiento (9,19,21-23). Sin embargo, el efecto beneficioso de la QEA se limita a aquellos pacientes con una buena función hepática (Child-Pugh A), con un CHC multinodular y sin síntomas relacionados con la progresión tumoral, lo que representa únicamente entre un 10-15% de los pacientes afectados de CHC (13). A pesar de ello, no

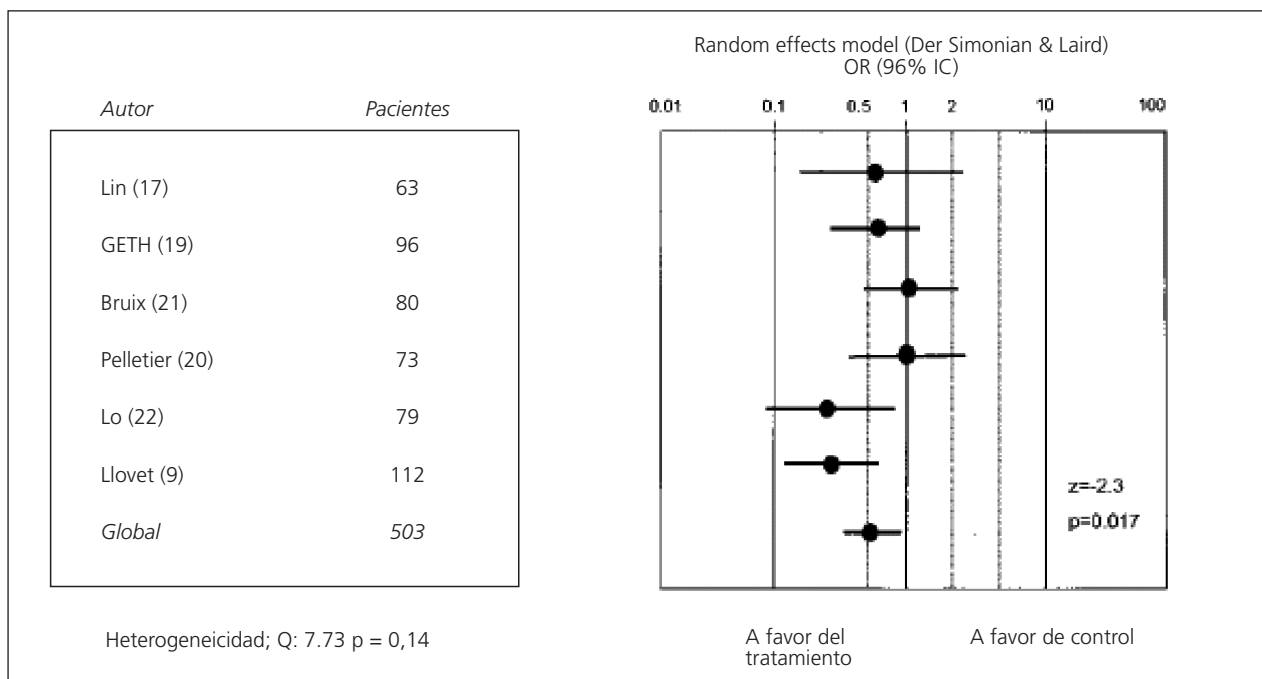


Fig. 2. Meta-análisis de los estudios controlados comparando EA/QEA versus tratamiento de soporte en pacientes con carcinoma hepatocelular (Llovet y cols.) (10).

TABLA I
FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA EN LOS
PACIENTES CON CHC TRATADOS CON EMBOLIZACIÓN
ARTERIAL O QUIMIOMBOLIZACIÓN ARTERIAL:
ANÁLISIS MULTIVARIADO

Autor	N	Variables	p
Embolización arterial/quimioembolización arterial			
Mondazzi et al (23)	84	Edad	<0,01
		Child-Pugh	<0,05
		Bilirrubina	<0,025
		Tamaño tumoral	<0,001
		Intensidad acúmulo lipiodol	<0,01
GETH (19)	96	Estadio de Karnofsky	0,004
		Ascitis	0,001
		Albúmina	0,004
		Tipo tumor	0,02
		Masa tumoral	<0,001
		Trombosis portal segmentaria	<0,001
		Nivel AFP	0,009
Bruix et al (21)	80	Performance status	0,005
		Bilirrubina	0,05
Llovet et al (9)	112	Tratamiento con QEA	0,02
		Respuesta al tratamiento	0,0007
		Síndrome constitucional	0,04
Lo et al (22)	79	Tratamiento con QEA	0,006
		Trombosis vena porta	0,004

todos estos pacientes responden al tratamiento, por lo que la respuesta objetiva al tratamiento se relaciona de forma significativa con una menor incidencia de trombosis portal y con una mayor tasa de supervivencia (9,19,22,24). En este sentido, en un estudio reciente, Sergio y cols. (24) presentan una serie de 71 pacientes tratados mediante QEA con una supervivencia del 57% a los 4 años, superior a la habitual y relacionado con una tasa de respuesta completa o subcompleta (0-10% de actividad tumoral residual) del 34%, significativamente mayor a la descrita en la mayoría de estudios (9,17). Uno de los factores importantes a tener en cuenta en las tasas de respuesta son el tamaño tumoral y el patrón de vascularización tumoral. Desde el punto de visto biológico, se ha correlacionado la agresividad tumoral con los niveles de determinadas citoquinas como son el factor de crecimiento vascular endotelial (*vascular endothelial growth factor* o VEGF) o el factor de crecimiento básico de los fibroblastos (*basic fibroblast growth factor* o b-FGF). En este sentido, en un estudio reciente se ha objetivado un incremento significativo en los niveles de VEGF y b-FGF en los pacientes con mala respuesta a la embolización tumoral. Este hecho explicaría que cuando el tratamiento fracasa, los pacientes se caracterizan por un proceso más activo de neoangiogénesis y confirma el hallazgo descrito según el cual, el

incremento de los niveles de VEGF después de la QEA tiene un papel crucial en el desarrollo nuevas colaterales que nutren el tejido tumoral residual (24,25). De forma similar, los niveles de VEGF se han correlacionado con los valores de alfafetoproteína (AFP) previa a la QEA y representan un factor básico en la predicción de respuesta al tratamiento y de supervivencia del paciente (24,26).

Finalmente, otro tema controvertido es qué esquema terapéutico es más eficaz, si la realización de tratamientos repetidos a intervalos de tiempo variables (3-6 meses) o en base a la progresión tumoral. Hasta la actualidad no existen estudios comparativos, por lo que no existe una norma y, habitualmente, depende de la experiencia de cada centro.

QEA PREVIA AL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Con la intención de reducir el tamaño tumoral y facilitar la resección quirúrgica, se ha sugerido la utilización de la QEA previa a la cirugía hepática. Son pocos y de escasa calidad los estudios que han evaluado esta estrategia, con resultados decepcionantes. En un estudio controlado de 52 pacientes con CHC reseccables de gran tamaño se randomizaron a recibir QEA o no previa la cirugía. Los resultados mostraron que los pacientes con QEA pre-cirugía presentaron una menor supervivencia, por lo que esta es una estrategia abandonada en la actualidad (27-29).

En relación al trasplante hepático (TH), la utilización de la QEA se basa en conseguir la mayor necrosis tumoral posible mientras el paciente se encuentra en la lista de espera. La intención es la de enlentecer la progresión tumoral, facilitando, así, que el paciente llegue al TH dentro de los criterios establecidos para el TH (habitualmente los denominados "criterios de Milán") y evitar las caídas de lista (*drop-out*) por progresión tumoral. Algunos autores han postulado la utilización de la QEA en el tratamiento de los CHC avanzados con la intención de conseguir una reducción tumoral (o *downstaging*) con la finalidad de reconvertir a pacientes inicialmente no tributarios de TH. Si bien es cierto que el tratamiento consigue en algunos pacientes reducir el tamaño tumoral, esta estrategia no es uniformemente aceptada y a pesar de que se han descrito resultados prometedores (30), también se ha relacionado con una mayor incidencia de recurrencia post-TH (31,32), por lo que no existen suficientes datos para su aplicación de forma rutinaria (33).

La pregunta de si la QEA, como tratamiento neoadyuvante antes del TH en los pacientes con CHC mejora el pronóstico es de difícil respuesta, ya que no existen estudios controlados y bien diseñados que comparen pacientes con CHC sometidos a TH con o sin QEA previa. La falta de estos estudios puede explicarse por el hecho de que se requeriría un número de pacientes muy elevado para poder demostrar diferencias significativas y por el hecho de que la mayor parte de equipos médicos no considerarían aceptable no ofrecer algún tipo de tratamiento antitumoral mientras están en la lista de

espera. Son múltiples los estudios que han evaluado, de forma retrospectiva, el efecto de la QEA en la evolución post-TH (33-36). En ninguno de ellos se ha conseguido demostrar un efecto beneficioso ni reducir las tasas de caída de la lista por progresión tumoral ni sobre la supervivencia post-TH de los pacientes sometidos a la QEA pre-TH. Datos recientes sugieren que, con la introducción del sistema MELD en la priorización de órganos, en los Estados Unidos (37) los pacientes con CHC en lista de espera presentan un riesgo reducido (7-11%) de caer de la lista de espera por progresión tumoral durante los seis primeros meses, por lo que la necesidad de realizar la QEA en los pacientes en listas de espera sigue siendo un tema controvertido, y tal vez sólo estaría indicado si la previsión de permanecer en lista supera los 6 meses.

Recientemente, Lesurtel y cols, (33) en una extensa revisión de todos los estudios publicados, concluyen que en la actualidad no existe ninguna evidencia que demuestre un efecto beneficioso de la QEA previa al

TH ni en la reducción de las recidivas tumorales ni en una mayor supervivencia post-TH. A pesar de ello, sigue siendo una práctica generalizada en la mayoría de centros de trasplante la realización de la QEA a todos aquellos pacientes con CHC en lista de espera, especialmente si el tamaño es superior a 3 centímetros de diámetro y si la expectativa de estar en lista es superior a los 6 meses.

CORRESPONDENCIA:

L. Castells
 Servicio de Medicina Interna-Hepatología
 Hospital General Universitario Vall d'Hebron
 Universidad Autónoma
 Barcelona
 e-mail: llcastells@vhebron.net

BIBLIOGRAFÍA

- Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cleries R. Primary liver cancer: Worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; 127 (5 Supl. 1): S5-S16.
- El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999; 340: 745.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001; 94 (2): 153-6.
- Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, De Fazio C, Ronchi G, Romeo R, et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 2004; 126: 1005-14.
- Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-36.
- Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma. The BCLC staging classification. *Sem Liver Dis* 1999; 19: 329-39.
- Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907-17.
- Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso M, Sala M, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: Rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999; 29: 62-7.
- Llovet JM, Real MI, Montaña X, Plana R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734-9.
- Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429-42.
- Llovet JM, Mazzaferro V, Hilgard P, Raoul J, Zeuzem S, Poulin-Costelo M, et al. Sorafenib improves survival in advanced hepatocellular carcinoma. Results of a phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP trial). *Journal of Clinical Oncology. ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. 2007; 25 (Supl.): LBA1.*
- Nakashima T, Kojiro M. Pathologic characteristics of hepatocellular carcinoma. *Sem Liver Dis* 1986; 6: 259-66.
- Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S179-88.
- Dharancy S, Boitard J, Decaens T, Sergent G, Boleslawski E, Duvoux C, et al. Comparison of two techniques of transarterial chemoembolization before liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A case-control study. *Liver Transpl* 2007; 13: 665-71.
- Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: Efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007; 46 (3): 474-81.
- Castells A, Bruix J, Ayuso C, Bru C, Montaña X, Boix L, et al. Transarterial embolization for hepatocellular carcinoma. Antibiotic prophylaxis and clinical meaning of postembolization fever. *J Hepatol* 1995; 22: 410-5.
- Lin DY, Liaw YF, Lee TY, Lai CM. Hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. A randomized controlled study. *Gastroenterology* 1998; 94: 453-6.
- Pelletier G, Roche A, Ink O, Anciaux ML, Derhys S, Rangier P, et al. A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1990; 11: 181-4.
- Group d'Etude et de traitement du Carcinome Hépatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 332: 1256-61.
- Pelletier G, Ducreux M, Gay F, Lubinski M, Hagège H, Dao T, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: A multicenter randomized trial. *J Hepatol* 1998; 29: 129-34.
- Bruix J, Llovet JM, Castells A, Montaña X, Bru C, Ayuso MC, et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 1998; 127: 1578-83.
- Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lan CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 1164-71.
- Mondazzi L, Bottelli R, Brambilla G, Rampoldi A, Rezakovic I, Zavaglia C, et al. Transarterial oily chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: A multivariate analysis of prognostic factors. *Hepatology* 1994; 19: 1115-23.

24. Sergio A, Cristofori C, Cardin R, Pivetta G, Ragazzi R, Baldan A, et al. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): The role of angiogenesis and invasiveness. *Am J Gastroenterol*; 2008 (in press).
25. Li X, Liu X. Influence of transarterial chemoembolization on angiogenesis and expression of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in rat with Walker-256 transplanted hepatoma: An experimental study. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2445-9.
26. Farinati F, Marino D, De Giorgio M, Baldan A, Cantarini M, Cursano C, et al. Diagnostic and prognostic role of alpha-feto-protein in hepatocellular carcinoma: Both or neither? *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 524-32.
27. Wu, CC, Ho, YZ, Ho, WL, Wu TC, Lin TJ, P'eng FK, et al. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma: A reappraisal. *Br J Surg* 1995; 82: 122.
28. Schwartz JD, Schwartz M, Mandeli J, Sung M. Neoadjuvant and adjuvant therapy for resectable hepatocellular carcinoma: Review of the randomised clinical trials. *Lancet Oncol* 2002; 3: 593-603.
29. Kim IS, Lim YS, Lee HC, Suh DJ, Lee YJ, Lee SG. Pre-operative transarterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma adversely affects post-operative patient outcome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27 (4): 338-45.
30. Yao FY, Hirose R, LaBerge JM, Davern TJ 3rd, Bass NM, Kerlan RK, et al. A prospective study on downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 1505-14.
31. Roayaie S, Fisher JS, Emre SH, Fishbein TM, Sheiner PA, Sung M, et al. Long-term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinoma larger than 5 cm. *Ann Surg* 2002; 235: 533-9.
32. Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, Koenigsrainer A, Nachbaur R, Jaschke W, et al. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transpl* 2003; 9: 557-63.
33. Lesurtel M, Müllhaupt B, Pestalozzi BC, Pfammatter T and Clavien PA. Transarterial chemoembolization as a bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: An evidence-based analysis. *Am J Transpl* 2006; 6: 2644-50.
34. Oldhafer KJ, Chavan A, Fruhauf NR, Flemming P, Schlitt HJ, Kubicka S, et al. Arterial chemoembolization before liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: marked tumor necrosis, but no survival benefit? *J Hepatol* 1988; 29: 953-9.
35. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Bresson-Hadni S, Meyer C, Gugenheim T, Durand F, et al. Impact of pretransplantation transarterial chemoembolization on survival and recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2005; 11: 767-75.
36. Perez Saborido B, Meneu JC, Moreno E, Garcia I, Moreno A, Fundora Y. Is transarterial chemoembolization necessary before liver transplantation for hepatocellular carcinoma? *Am J Surg* 2005; 190: 383-7.
37. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Merriman R, Davern TJ, Kerlan R, et al. A follow-up analysis of the pattern and predictors of dropout from the waiting list for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: Implications for the current organ allocation policy. *Liver Transpl* 2003; 9: 684-92.

Tratamiento sistémico para el hepatocarcinoma avanzado

L. RODRÍGUEZ LAJUSTICIA, M. L. VILLALOBOS LEÓN, J. SASTRE VALERA

Servicio de Oncología. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

El hepatocarcinoma es el quinto cáncer en frecuencia a nivel mundial, y la tercera causa más frecuente de muerte por cáncer. La resección quirúrgica y el trasplante hepático son las únicas opciones curativas, pero sólo son aplicables al 15% de los pacientes, de los cuales hasta el 50% recaerán a los 2 años. Más del 80% de los pacientes presentan enfermedad irresecable o metastásica. El estadiaje según el TNM (tumor-ganglios-metástasis) es subóptimo en estos tumores, y la quimioterapia sistémica proporciona un beneficio escaso. Tras los resultados de un estudio fase III presentado en ASCO del 2007, sorafenib se ha convertido en el tratamiento estándar en primera línea en pacientes con hepatocarcinoma al demostrar por primera vez beneficio en supervivencia global en este tipo de tumores.

PALABRAS CLAVE: Hepatocarcinoma avanzado. Quimioembolización. Quimioterapia. Terapia molecular.

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma is the fifth most common cancer and the third most common cause of cancer-related death worldwide. Surgical resection and liver transplantation are considered the only curative approaches, but only 15% of patients are candidates for a surgical treatment, with a recurrence rate that can be as high as 50% at 2 years. Patients with unresectable or metastatic disease (> 80%) have a median survival time of few months. Tumor-Node-Metastasis staging is poor at determining the appropriate treatment options and systemic therapy with cytotoxic agents provides marginal benefit. After the presentation of the results of a phase III study at the recent Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, sorafenib became the first agent that has demonstrated an improvement in overall survival benefit in patients with advanced hepatocellular carcinoma and now is considered the new standard for first-line treatment.

KEY WORDS: *Advanced hepatocellular carcinoma. Chemoembolization. Chemotherapy. Molecular targeted therapies.*

INTRODUCCIÓN

Aunque la patología neoplásica más frecuente a nivel hepático son las metástasis de tumores originados previamente en otra localización, los tumores hepáticos primarios representan una de las neoplasias malignas más comunes a nivel mundial, con una incidencia aproximada de un millón de casos anuales y una relación varón:mujer de 4:1.

El tratamiento de estos tumores es complicado por las numerosas opciones terapéuticas que existen y por la hepatopatía de base que presentan la mayoría de estos pacientes (Tabla I). Su historia natural es muy variable y se han descrito casos de supervivencias prolongadas (1). Los tumores que debutan en estadios avanzados por invasión vascular, repercusión clínica o extensión extrahepática, tienen una supervivencia media de unos 5 meses sin tratamiento. Los resultados

TABLA I
MODALIDADES DE TRATAMIENTO DEL
HEPATOCARCINOMA

MODALIDADES TERAPÉUTICAS PARA
HEPATOCARCINOMA

Resección quirúrgica

Hepatectomía parcial

Trasplante hepático

Terapias ablativas locales

- Crioblación
- Ablación por microondas
- Inyección de etanol
- Inyección de ácido acético
- Ablación por radiofrecuencia

Terapias regionales: tratamientos directos sobre arteria hepática

- Quimioterapia transarterial
- Embolización transarterial
- Quimioembolización transarterial
- Radioterapia transarterial
- Microesferas Yttrium⁹⁰
- Lipiodol Iodo¹³¹

Radioterapia externa

Terapias sistémicas

- Quimioterapia
- Inmunoterapia
- Hormonoterapia

Tratamiento de soporte

obtenidos con tratamiento son difíciles de interpretar debido a que la escasa supervivencia refleja también en gran medida los efectos de la hepatopatía subyacente. Por tanto, es necesario un equipo multidisciplinar para el tratamiento de esta neoplasia, incluyendo a los servicios de digestivo, radiología intervencionista, cirugía, trasplante hepático, oncología médica y oncología radioterápica (Fig. 1).

En los hepatocarcinomas en estadios I-II se pueden plantear diversas técnicas locales como la resección quirúrgica, la crioblación (hoy en desuso), la ablación por radiofrecuencia, la inyección percutánea de etanol, la radioterapia e, incluso, el trasplante hepático, sin que quede claramente definido el papel de la neoadyuvancia y de la adyuvancia en estos casos. La elección del tratamiento adecuado está vinculada al tipo de hepatopatía basal, la reserva funcional hepática, la localización, número y tamaño de las lesiones, y las preferencias del médico y del paciente.

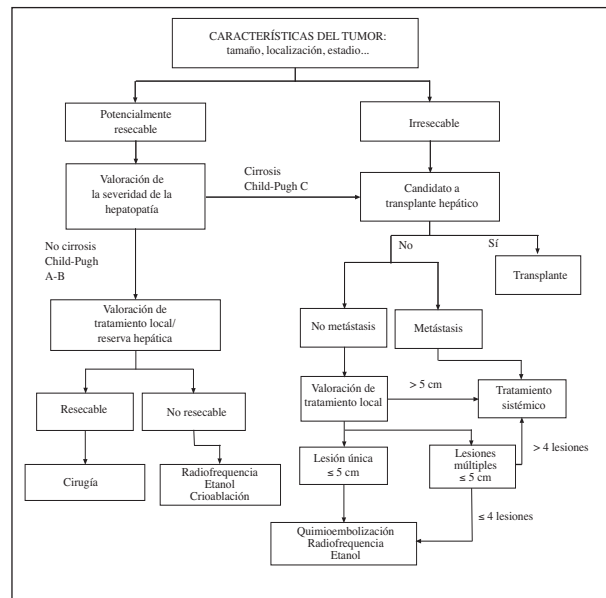


Fig. 1. Algoritmo terapéutico del hepatocarcinoma.

TRATAMIENTO SISTÉMICO PARA EL HEPATOCARCINOMA
AVANZADO

QUIMIOEMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL

Teniendo en cuenta que la mayor parte del aporte sanguíneo del hígado procede de la arteria hepática, se han desarrollado diversas técnicas destinadas a eliminarlo mediante la embolización de dicha arteria con partículas o la administración de quimioterapia directamente sobre el tumor. Aunque la embolización con sólo partículas ha sido empleada con éxito en tumores irresecables, la mayoría de los estudios publicados se han realizado con quimioembolización transarterial (QET). La QET consiste en la inyección de un agente quimioterápico dentro de la arteria hepática, con o sin Lipiodol® u otro material procoagulante para promover la retención intratumoral del fármaco activo, debido a que la oclusión simultánea o secuencial de la arteria hepática puede conseguir una mayor eficacia que el empleo de quimioterapia sola (2). Los factores previos al tratamiento que condicionan una peor supervivencia con esta técnica son los niveles elevados de α FP, una ocupación tumoral mayor del 50% del volumen hepático, y un estadio avanzado de Child-Pugh. En cuanto a los factores postratamiento, la trombosis venosa portal y la captación difusa heterogénea de Lipiodol® en el TC conlleva una menor supervivencia (3).

Las contraindicaciones absolutas para aplicar esta técnica incluyen la trombosis venosa portal, la encefalopatía hepática o la obstrucción de vía biliar. Son contraindicaciones relativas las cifras de bilirrubina ≥ 2 mg/dl, LDH ≥ 425 U/l, GOT ≥ 100 U/l, un volumen tumoral mayor del 50% hepático, la insuficiencia renal o cardíaca, la presencia de ascitis y la trombocitopenia importante. El síndrome postembolización es el efecto

adverso más común de este tratamiento, que incluye fiebre (95%), dolor abdominal (60%), anorexia (60%) y, en más de un 20% de los pacientes, elevación transitoria de transaminasas. Con mucha frecuencia los pacientes hepatópatas presentarán descompensación tras la realización del procedimiento. Otras complicaciones menos frecuentes son la colecistitis isquémica, el hipotiroidismo o la aparición de derrame pleural (4,5).

Existen numerosos estudios con quimioterapia intrahepática con mejores resultados que con la intravenosa, con fármacos como cisplatino, doxorubicina y mitomicina (6), pero quedan por definir sus dosis óptimas. Casi todos se han realizado con administración en bolos de infusión arterial intrahepática. La embolización intrahepática se puede realizar con Lipiodol®, gelatina, almidón, microesferas o alcohol de polivinilo (este último en desuso actualmente por su hepatotoxicidad), con resultados similares.

Ninguno de los estudios con quimioterapia más embolización consigue tasas de respuesta mayores del 50%, y muy pocos obtienen beneficios en la supervivencia. Un metaanálisis que incluía siete estudios randomizados mostró un beneficio estadísticamente significativo a favor de la quimioembolización, pero no se confirmó en otro metaanálisis posterior que incluía cuatro estudios más (7,8).

En general, se recomienda QET en pacientes sintomáticos, con hepatocarcinomas no resecables en los que el tumor es demasiado grande para radiofrecuencia o tumor multifocal. Si fuese necesario repetir la técnica o hacerla en ambos lóbulos hepáticos, debería transcurrir al menos un mes de tiempo entre las dos intervenciones. Sólo se repetiría el procedimiento en caso de buena respuesta previa y evidencia de crecimiento del tumor en el momento actual, siempre y cuando no sea posible otro tipo de tratamiento.

QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA

Esta opción no se ha empleado tradicionalmente en el carcinoma hepatocelular por varias razones. Por un lado, esta neoplasia se ha comportado tradicionalmente como quimiorrefractaria, en relación con la expresión en estos tumores del gen de resistencia a múltiples fármacos MDR-1. Por otra parte, la población en la que se basan los ensayos clínicos es muy heterogénea, incluyendo desde pacientes jóvenes con hepatitis viral crónica a pacientes en torno a los 60 años con cirrosis alcohólica. Además, la hepatopatía de base que presentan los pacientes, en muchos casos severa, favorece la intolerancia a gran parte de los fármacos empleados. No obstante, se han realizado numerosos estudios con quimioterápicos intravenosos, tanto con agentes únicos como en combinación (Tabla II).

Aunque la doxorubicina en monoterapia (60 mg/m² cada 21 días) es la terapia más ampliamente utilizada, sólo un pequeño número de estudios han demostrado respuestas (TR) en el 20% de los pacientes (9,10). Únicamente en un ensayo controlado con

TABLA II

RESPUESTAS OBSERVADAS CON QUIMIOTERAPIA EN MONOTERAPIA EN HEPATOCARCINOMA AVANZADO

<i>Quimioterapia en hepatocarcinoma</i>	
<i>Esquema</i>	<i>Respuesta parcial (%)</i>
<i>Quimioterapia sistémica</i>	
– Doxorubicina	0-15
– Neocarzinostatina	8
– Doxorubicina, bleomicina	16
– VP-16	13-18
– Cisplatino	0-17
– Mitoxantrone	8-23
– Paclitaxel	0
– 5-FU + IFN	18
<i>Quimioterapia transarterial</i>	
– Cisplatino	40-55
– Epirubicina	15

14 pacientes se observó un pequeño aumento en la supervivencia global (SG) comparando con el mejor tratamiento de soporte (11) (10,6 semanas vs. 7,5 semanas sin tratamiento). Varios estudios comparando doxorubicina con etopósido o esquemas basados en 5-Fluoruracilo (5-FU), mostraron una mayor TR para la doxorubicina, pero sin ventajas en la SG (12,13). Lo mismo ocurre cuando se administran doxorubicina y tamoxifeno simultáneamente (14). Una alternativa sería la epirubicina, por su mejor perfil de toxicidad que la doxorubicina en cuanto a mielosupresión y cardiotoxicidad, pero en los estudios fase II tiene una actividad limitada, y no ha demostrado mejores resultados que la primera (15). Su combinación con etopósido mejora discretamente la TR pero a costa de una considerable toxicidad hematológica (16). Y en cuanto a las antraciclinas liposomales en general, que también deberían presentar una eficacia terapéutica similar con una menor toxicidad, no han conseguido ninguna respuesta objetiva en los estudios fase II desarrollados (17,18).

El 5-FU tiene eficacia antitumoral y un aceptable perfil de toxicidad en estos tumores, pudiendo administrarse en pacientes con hepatopatía severa a pesar de su metabolismo hepático. Las respuestas en monoterapia son muy bajas, y cuando se asocia a leucovorín su actividad oscila entre mínimas respuestas hasta un 28% (19). Otro agente que se ha empleado en monoterapia en varios ensayos fase II es la gemcitabina, observándose respuestas parciales de corta duración (20). Lo mismo ha sucedido con la capecitabina (21).

En cuanto a los esquemas de combinación, aquellos basados en cisplatino obtienen mayores respuestas objetivas que los que no contienen este fármaco, aunque no está clara la existencia de un beneficio en la supervivencia en ninguno de ellos y suponen mayor toxicidad que la monoterapia. Los más ampliamente estudiados son:

gemcitabina-oxaliplatino (con la ventaja de evitar la toxicidad hepática o renal) (22), gemcitabina-doxorrubicina (23), cisplatino-doxorrubicina (24), cisplatino-epirubicina-UFT (25), cisplatino-doxorrubicina-capecitabina (26), etc. (cuyos resultados se reflejan en la tabla III).

TABLA III

RESULTADOS ESTUDIOS DE QUIMIOTERÁPICOS EN COMBINACIÓN EN HEPATOCARCINOMA AVANZADO

Esquema	TR (%)	SLP (meses)	SG (meses)	Toxicidad
Gemcitabina Oxaliplatino	18	6,3	11,5	No toxicidad renal ni hepática
Gemcitabina Doxorrubicina	11,8	2,5	4,6	Neutropenia G3-4 51,4%
Cisplatino Doxorrubicina	18,9	6,6	7,3	Neutropenia G3-4 14,3%
Cisplatino Epirubicina UFT	16,9		24,6 semanas	Neutropenia G3-4 38,5%
Cisplatino Doxorrubicina Capecitabina	24	3,7	7,7	Sólo incluye pacientes Child A

Tras analizar los datos de estos estudios, ningún agente en monoterapia o combinación consigue tasas de respuesta mayores del 25%, ni tiene efectos en la supervivencia, obteniéndose peores resultados en los pacientes con cirrosis en estadios avanzados. Se recomienda la inclusión de los pacientes en ensayos clínicos siempre que sea posible, y se ha de tener en cuenta que el empleo de tratamiento con quimioterapia sistémica puede reactivar una hepatitis B, por lo que se recomienda mantener el tratamiento antiviral o realizar profilaxis con lamivudina en pacientes portadores.

OTRAS TERAPIAS

Ante la escasa eficacia del tratamiento convencional hasta ahora, se están evaluando nuevas terapias para el manejo del hepatocarcinoma.

Interferón alfa (α -IFN) ha demostrado actividad en modelos preclínicos. Sin embargo sus resultados en estudios posteriores son contradictorios. Un ensayo con 75 pacientes tratados con α -IFN vs. doxorrubicina mostró superioridad en TR y tolerancia al primero (27). Otro ensayo mostró un aumento significativo de la SG frente a tratamiento sintomático (14,5 frente a 7,5 meses) (28). Estos resultados no se confirmaron en estudios más recientes, aunque hay datos que apoyan el valor del α -IFN para reducir las recurrencias después de otras terapias más definitivas (29).

La combinación de quimioterapia con α -IFN también obtiene resultados contradictorios. Se han llevado a cabo ensayos con cisplatino- α IFN-doxorrubicina-5FU (PIAF) consiguiendo un 26% de respuestas parciales (incluso alguna respuesta completa), sin cambios en la supervivencia. Otro estudio fase III randomizaba a los pacientes a recibir doxorrubicina vs. PIAF (cisplatino 20 mg/m² días 1 a 4, α -IFN 5 MU/m² sc días 1 a 4, doxorrubicina 40 mg/m² día 1, y 5-FU 400 mg/m² días 1 a 4, cada 21 días) encontrándose una mayor TR con PIAF que no alcanzó la significación estadística respecto a doxorrubicina en monoterapia, sin diferencias en SG, y con una elevada toxicidad (30). Probablemente este esquema de tratamiento deba utilizarse únicamente en pacientes jóvenes, con buen *performance status* y hepatopatías leves.

El beneficio de la combinación de 5-FU con α -IFN no está claro. Los ensayos existentes utilizan distintos esquemas y dosis, desde infusión continua a administración en bolus, pasando por terapias combinadas de 5-FU sistémico y arterial intrahepático asociados al α -IFN, con respuestas que van desde menos del 20% hasta un 50% (31,32).

Teniendo en cuenta que en aproximadamente 1/3 de los hepatocarcinomas están presentes receptores estrogénicos, se postuló un posible beneficio del bloqueo de estos receptores con hormonoterapia. Ninguno de los estudios realizados con tamoxifeno, solo o asociado a quimioterapia, mostró beneficio (33). Existen estudios que muestran beneficio del tratamiento con megestrol, encontrándose mejoría en la supervivencia, pero sin respuestas objetivas (34). Sin embargo, se necesitan estudios más extensos para conocer el verdadero beneficio de esta terapia.

En las células del carcinoma hepatocelular también se han encontrado múltiples receptores de somatostatina. Este hecho llevó a la planificación de un ensayo en el que los pacientes eran randomizados a recibir octeotride o placebo, encontrándose un importante aumento de la SG en los pacientes tratados (13 vs. 4 meses) (35). Estos prometedores resultados no han sido confirmados en otros estudios (36). No obstante, octeotride o lanreotide podrían ser una opción de tratamiento razonable en pacientes que no son candidatos a otras terapias. Paralelamente, los resultados con antiandrógenos (37) o talidomida (38,39) son decepcionantes.

Se ha utilizado también la radioterapia externa para el manejo de la enfermedad, y parece existir cierta relación dosis-respuesta. El hepatocarcinoma es un tumor muy radiosensible, al igual que el parénquima hepático sano, por lo que la hepatitis radica que conlleva este tratamiento es un problema importante en estos pacientes con deterioro de base de su función hepática. Una alternativa es la utilización de isótopos radioactivos, que son administrados selectivamente al tumor a través de la arteria hepática. También parecen existir buenas respuestas administrando radioterapia como "adyuvancia" después de una quimioembolización. Antes de plantear esta opción como una técnica habitual se precisa un mayor seguimiento de los estudios realizados y el diseño de estudios comparativos

randomizados con las demás terapias conservadoras ya existentes.

Actualmente hay estudios en marcha con infusión continua de quimioterapia intravenosa e intrahepática, combinación de quimio y radioterapia, y se está investigando la posibilidad de terapias adyuvantes después de un trasplante hepático.

TERAPIAS MOLECULARES

Varios estudios han demostrado expresión de EGFR en la superficie celular del hepatocito en la hepatitis crónica, fibrosis, cirrosis y hepatocarcinoma, y podría estar implicada en la proliferación tumoral. Debido a estos hallazgos, se han diseñado dos estudios fase II con erlotinib oral en monoterapia, con una tolerancia muy buena. En uno de ellos (40), casi el 50% de los pacientes habían recibido quimioterapia previa. La TR fue del 9% y un 50% de los pacientes alcanzaron enfermedad estable durante una mediana de 3,8 meses. La SG fue de 13 meses, pero no se pudo hacer correlación entre la respuesta tumoral y el grado de expresión de EGFR en esta población. El otro estudio (41) no permitía tratamientos sistémicos previos, y obtuvo una SLP a los 4 meses de tratamiento del 42,5%, con una SG de 10,7 meses. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grado de expresión de EGFR y la supervivencia. Queda por explorar la posibilidad de tratamiento combinado de erlotinib con otros agentes en estos pacientes. Por otro lado, se han iniciado estudios con cetuximab, solo (con TR nula en estudios iniciales) o con quimioterapia (42).

Ante la alta densidad de vascularización y los niveles elevados de VEGF en los hepatocarcinomas, el bevacizumab podría actuar directamente como antiangiogénico y optimizar el tratamiento quimioterápico al normalizar la vascularización tumoral y disminuir la presión intratumoral, pero habría que tener muy en cuenta el riesgo de sangrado de estos pacientes por sus alteraciones de la coagulación, la plaquetopenia mantenida y la existencia de varices esofágicas. En ASCO 2006 se comunicó una TR del 8% con bevacizumab en monoterapia a dosis de 5 o 10 mg/kg cada 2 semanas, con una SLP de 6,5 meses (43). Basándose en estos resultados y en otros estudios previos, se diseñó un estudio fase II con gemcitabina, oxaliplatino y bevacizumab, con buena tolerancia, alcanzando una TR 18% y obteniendo unas SLP y SG de 5,3 y 9,6 meses respectivamente (44). El siguiente paso sería diseñar estudios que compararan el tratamiento quimioterápico con o sin bevacizumab. Otras combinaciones posibles ya probadas son con capecitabina (TR 16%) (45) o con erlotinib (46).

El sorafenib es un inhibidor oral multikinasa, que actúa a nivel de la vía RAF, VEGFR y PDGFR. En un estudio fase II, el tiempo a la progresión fue de 4,2 meses, con una supervivencia de 9,2 meses; más de un 40% de los pacientes permanecieron con la enfermedad controlada, con una toxicidad aceptable (47). En base a

estos resultados se diseñó un estudio fase III en el que los pacientes eran randomizados a recibir sorafenib vs. placebo, cuyos resultados fueron comunicados en ASCO 2007. A diferencia del fase II que incluía pacientes Child A y B, este sólo contaba con pacientes del primer tipo. Tras un análisis preliminar de los datos obtenidos, existía un aumento estadísticamente significativo en el control de la enfermedad (32 vs. 43%), SLP (de 2,8 a 5,5 meses) y SG (de 7,9 a 10,7 meses) en el grupo de pacientes en tratamiento con sorafenib (48), lo que recientemente ha llevado a la aprobación de este fármaco para su uso en hepatocarcinoma avanzado, considerado en la actualidad como el nuevo tratamiento estándar en pacientes con enfermedad avanzada. En la reunión ASCO GI 2008 los resultados iniciales de un estudio fase II, donde los pacientes eran randomizados a recibir doxorubicina más placebo o con sorafenib. Los datos preliminares muestran un beneficio significativo en cuanto a supervivencia libre de progresión y global para el tratamiento de la combinación de ambos fármacos (49).

Hasta ahora sólo hay estudios fase II con sunitinib, otro inhibidor oral de tirosinkinasa de VEGFR, PDGFR, c-KIT, FLT3 y RET. A dosis de 37,5 mg al día cuatro de cada seis semanas, obtuvo una TR del 3%, con 38,5% de los pacientes en enfermedad estable más de 3 meses y una SLP de 4,1 meses (50). A dosis de 50 mg al día, la TR fue del 2% y el 39% de los pacientes alcanzaron estabilización de su enfermedad, precisando disminución de dosis el 27% de los participantes (51). En ambos casos se objetivó necrosis tumoral en un número significativo de los pacientes con el tratamiento, lo cual deberá ser tenido en cuenta como posible indicador de respuesta en futuros estudios. Este fármaco parece tener mayor toxicidad en pacientes con hepatocarcinoma respecto a experiencias previas con otros tumores, por lo que se deberá intentar seleccionar tanto la población candidata para su uso, como la dosis óptima de tratamiento.

Faltan por estudiar las posibilidades de estas nuevas dianas en el contexto de tratamiento adyuvante (tras quimioembolización, radiofrecuencia, resección quirúrgica o trasplante hepático) y en los pacientes con hepatocarcinoma avanzado con disfunción hepática severa.

El futuro del tratamiento de este tumor pasa por la identificación de marcadores moleculares o proteómicos que seleccionen pacientes más sensibles a un tipo determinado de tratamiento según sus posibilidades de respuesta y su riesgo de recurrencia.

Javier Sastre Valera
Servicio de Oncología
Hospital Universitario Clínico San Carlos
C/ Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: jsastre.hcsc@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso Mdel C, Sala M, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: Rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999; 29: 62-7.
2. Ramsey DE, Kernagis LY, Soulen MC, Geschwind JF. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13: S211.
3. Lladó L, Virgili J, Figueras J, Valls C, Dominguez J, Rafecas A, et al. A prognostic index of the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer* 2000; 88: 50.
4. Chan AO, Yuen MF, Hui CK, Tso WK, Lai CL. A prospective study regarding the complications of transcatheter intraarterial lipiodol chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 1747.
5. Wigmore SJ, Redhead DN, Thomson BN, Currie EJ, Parks RW, Madhavan KK, et al. Postchemoembolisation syndrome-tumour necrosis or hepatocyte injury? *Br J Cancer* 2003; 89: 1423.
6. Solomon B, Soulen MC, Baum RA, Haskal ZJ, Shlansky-Goldberg RD, Cope C. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with cisplatin, doxorubicin, mitomycin-C, ethiodol, and polyvinyl alcohol: prospective evaluation of response and survival in a U.S. population. *J Vasc Interv Radiol* 1999; 10: 793-8.
7. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429-42.
8. Geschwind JF, Ramsey DE, Choti MA, Thuluvath PJ, Huncharek MS. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma: Results of a metaanalysis. *Am J Clin Oncol* 2003; 26: 344-9.
9. Chlebowski RT, Brzechwa-Adjukiewicz A, Cowden A, Block JB, Tong M, Chan KK. Doxorubicin (75mg/m²) for hepatocellular carcinoma: Clinical and pharmacokinetic results. *Cancer Treat Rep* 1984; 68: 487-91.
10. Sciarro E, Simonetti RG, Le Moli S, Pagliaro L. Adriamycin treatment for hepatocellular carcinoma. Experience with 109 patients. *Cancer* 1985; 56: 2751-5.
11. Lai CL, Wu PC, Chan GC, Lok AS, Lin HJ. Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer* 1988; 62: 479-83.
12. Falkson G, Moertel CG, Lavin P, Pretorius FJ, Carbone PP. Chemotherapy studies in primary liver cancer: A prospective randomized clinical trial. *Cancer* 1978; 42: 2149.
13. Melia WM, Johnson PJ, Williams R. Induction of remission in hepatocellular carcinoma. A comparison of VP 16 with adriamycin. *Cancer* 1983; 51: 206.
14. Cheng AL, Yeh KH, Fine RL, Chuang SE, Yang CH, Wang LH, Chen DS. Biochemical modulation of doxorubicin by high-dose tamoxifen in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998; 45: 1955.
15. Hochster HS, Green MD, Speyer J, Fazzini E, Blum R, Muggia FM. Epirubicin: Activity in hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1535-40.
16. Bobbio-Pallavicini E, Porta C, Moroni M, Bertulezzi G, Civelli L, Pugliese P, et al. Epirubicin and etoposide combination chemotherapy to treat hepatocellular carcinoma patients: A phase II study. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1784-8.
17. Halm U, Etzrodt G, Schiefke I, Schmidt F, Witzigmann H, et al. A phase II study of pegylated liposomal doxorubicin for treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2000; 11: 113-4.
18. Poh SB, Bai LY, Chen PM. Pegylated liposomal doxorubicin based combination chemotherapy as salvage treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2005; 28: 540-6.
19. Porta C, Moroni M, Nastasi G, Arcangeli G. 5-Fluorouracil and leucovorin calcium are active to treat unresectable hepatocellular carcinoma patients: Preliminary results of a phase II study. *Oncology* 1995; 52: 487-91.
20. Yang TS, Lin YC, Chen JS, Wang HM, Wang CH. Phase II study of gemcitabine in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 750-6.
21. Patt YZ, Hassan MM, Aguayo A, Nooka AK, Lozano RD, Curley SA, et al. Oral capecitabine for the treatment of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and gallbladder carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 578-86.
22. Louafi S, Boige V, Ducreux M, Bonyhay L, Mansourbakht T, de Baere T, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2007; 109: 1384-90.
23. Yang TS, Wang CH, Hsieh RK, Chen JS, Fung MC. Gemcitabine and doxorubicin for the treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma: a phase I-II trial. *Ann Oncol* 2002; 13: 1771-8.
24. Lee J, Park JO, Kim WS, Park SH, Park KW, Choi MS, et al. Phase II study of doxorubicin and cisplatin in patients with metastatic hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 54: 385-90.
25. Kim SJ, Seo HY, Choi JG, Sul HR, Sung HJ, Park KH, et al. Phase II study with a combination of epirubicin, cisplatin, UFT and leucovorin in advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 57: 436-42.
26. Park SH, Lee Y, Han SH, Kwon SY, Kwon OS, Kim SS, et al. Systemic chemotherapy with doxorubicin, cisplatin and capecitabine for metastatic hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2006; 6: 3.
27. Lai CL, Wu PC, Lok AS, Lin HJ, Ngan H, Lau JY, et al. Recombinant alpha 2 interferon is superior to doxorubicin for inoperable hepatocellular carcinoma: A prospective randomised trial. *Br J Cancer* 1989; 60: 928-33.
28. Lai CL, Lau JY, Wu PC, Ngan H, Chung HT, Mitchell SJ, et al. Recombinant interferon-alpha in inoperable hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. *Hepatology* 1993; 17: 389-94.
29. Shiratori Y, Shiina S, Teratani T, Imamura M, Obi S, Sato S, et al. Interferon therapy after tumor ablation improves prognosis in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 2003; 138: 299-306.
30. Yeo W, Mok TS, Zee B, Leung TW, Lai PB, Lau WY, et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1532-8.
31. Stuart K, Tessitore J, Huberman M. 5-Fluorouracil and alpha-interferon in hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1996; 19: 136-9.
32. Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, Brown TD, Vauthey JN, Curley SA, et al. Phase II trial of systemic continuous fluorouracil and subcutaneous recombinant interferon alpha-2b for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 421-7.
33. Barbare JC, Bouché O, Bonnetain F, Raoul JL, Rougier P, Abergel A, et al. Randomised controlled trial of tamoxifen in advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4338-46.
34. Villa E, Ferretti I, Grottola A, Buttafoco P, Buono MG, Giannini F, et al. Hormonal therapy with megestrol in inoperable hepatocellular carcinoma characterized by variant oestrogen receptors. *Br J Cancer* 2001; 16: 411-7.
35. Kouroumalis E, Skordilis P, Thermos K, Vasilaki A, Moschandra J, Manousos ON. Treatment of hepatocellular carcinoma with octeotide: A randomised controlled study. *Gut* 1998; 42: 442-7.
36. Yuen MF, Poon RT, Lai CL, Fan ST, Lo CM, Wong KW, et al. A randomized placebo-controlled study of long-acting octeotide for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 36: 687-91.
37. Grimaldi C, Bleiberg H, Gay F, Messner M, Rougier P, Kok TC, et al. Evaluation of antiandrogen therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: Results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer multicentric double-blind trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 411-7.
38. Lin AY, Brophy N, Fisher GA, So S, Biggs C, Yock TI, et al.

- Phase II study of thalidomide in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 119-25.
39. Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, Nooka AK, Schnirer II, Zeldis JB, et al. Thalidomide in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma: A phase II trial. *Cancer* 2005; 103: 749-55.
 40. Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, Thomas J, Pitot HC, Kim G, et al. Phase II study of Erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6657-63
 41. Thomas MB, Chadha R, Glover K, Wang X, Morris J, Brown T, et al. Phase 2 study of erlotinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2007; 110: 1059-67.
 42. Zhu AX. Systemic Therapy of advanced hepatocellular carcinoma: How hopeful should se be? *The Oncologist* 2006; 11: 790-800.
 43. Schwartz JD, Sung M, Schwartz M, Lehrer D, Mandeli J, Liebes L, et al. Bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) for patients without metastasis and without invasion of the portal vein. ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18S): 4144A (abstr).
 44. Zhu AX, Blaszkowsky LS, Ryan DP, Clark JW, Muzikansky A, Horgan K, et al. Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1898-903.
 45. Hsu C, Yang T, Hsu C, Toh H, Epstein RJ, Hsiao L, et al. Modified dose capecitabine and bevacizumab for the treatment of advanced/metastatic hepatocellular carcinoma: A phase II, single arm study. ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2007; 25 (18S): 15190A (abstr).
 46. Thomas MB, Chadha R, Iwasaki M, Glover K, Abbruzzese JL. The combination of bevacizumab and erlotinib shows significant biological activity in patients with advanced hepatocellular carcinoma. ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2007; 25 (18S): 4567A (abstr).
 47. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, Amadori D, Santoro A, Figier A, et al. Phase II study of Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4293-300.
 48. J. Llovet, S. Ricci, V. Mazzaferro, P. Hilgard, J. Raoul, S. Zeuzem, et al. For the SHARP Investigators Study Group. Sorafenib improves survival in advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC): Results of a Phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP trial). ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2007; 25 (18S): LBA1.
 49. Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox J, et al. Final results of phase II, randomized, double blind study of sorafenib plus doxorubicin and placebo plus doxorubicin in patients with advanced hepatocellular carcinoma. 2008 Gastrointestinal Cancer Symposium. Abstract 128.
 50. Zhu AX, Sahani DV, di Tomaso E, et al. A phase II study of sunitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2007; 25 (18S): 4637A (abstr).
 51. Faire SJ, Raymond E, Douillard JBE, et al. Assessment of safety and drug induced tumor necrosis with sunitinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2007; 25 (18S): 3546A (abstr).

Tratamiento del cáncer extrahepático de vías biliares

P. GARCÍA ALFONSO, V. MARTÍNEZ MARÍN, A. MUÑOZ MARTÍN, P. KHOSRAVI, J. L. ARRANZ CÓZAR, J. M. TELLADO RODRÍGUEZ

Servicio de Oncología. Hospital Gregorio Marañón. Madrid

RESUMEN

Los tumores de vía biliar son un conjunto de cánceres poco frecuentes y de mal pronóstico. La incidencia de estos tumores se está incrementando gradualmente por motivos desconocidos.

El diagnóstico requiere de la integración de información clínica, estudios de imagen del parénquima hepático y del tracto biliar, marcadores tumorales y diagnóstico histológico. Dentro de las opciones terapéuticas la cirugía es la única opción curativa, aunque pocos pacientes son candidatos a cirugía radical. La descompresión biliar paliativa puede mejorar los síntomas. Los pacientes con colangiocarcinoma irreseccable o con colangitis esclerosante preexistente deben ser considerados para trasplante hepático con quimioirradiación neoadyuvante en centros especializados.

Es de esperar que los avances en resonancia magnética (identificación de nuevos marcadores tumorales, mejoría en la citología biliar y el uso de terapia fotodinámica en el tratamiento adyuvante) mejoren el diagnóstico y el tratamiento de estos tumores.

La quimioterapia, la radioterapia y el tratamiento combinado permanecen siendo los únicos tratamientos para pacientes inoperables. Sin embargo, estos no son eficaces en mejorar la supervivencia del paciente.

PALABRAS CLAVE: Neoplasias de vías biliares. Colangiocarcinoma. Cáncer de vesícula. Cirugía. Radioterapia. Quimioterapia.

INTRODUCCIÓN

Los tumores de vía biliar son un conjunto de cánceres poco frecuentes y de mal pronóstico. Esto es debido no sólo a su localización anatómica, sino también a que habitualmente se presentan con síntomas vagos e inespecíficos, provocando el retraso diagnóstico y su descubrimiento en estadios avanzados en la mayoría de las ocasiones.

ABSTRACT

Malignancies arising from biliary tract epithelia, are rare tumors that have a poor prognosis. For reasons that are not clear, the incidence of these tumors is gradually increasing in many countries.

The diagnosis requires the integration of clinical information, imaging studies of the hepatic parenchyma and biliary tract, tumor markers, and histology. In terms of the treatment options, surgery can be curative, although few patients are candidates for surgery. Palliative biliary decompression can provide symptomatic relief.

Patients with unresectable cholangiocarcinoma or pre-existing primary sclerosing cholangitis should be considered for liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation, in specialized centres.

Advances in MRI and positron-emission tomography scanning, identification of new tumor markers, improved utility of biliary cytology, and the use of photodynamic therapy for adjunct treatment are all expected to enhance the diagnosis, evaluation and management of cholangiocarcinoma.

Chemotherapy, radiation therapy or combination therapies remain as the only treatment for inoperable patients. However, these are uniformly ineffective in patients' survival.

KEY WORDS: Biliar tree cancer. Cholangiocarcinoma. Biliary tract cancer. Surgery. Radiation therapy. Chemotherapy.

El colangiocarcinoma es un tumor que surge de los colangiocitos, células epiteliales de los conductos biliares, en cualquier nivel del árbol biliar, mientras que el cáncer de vesícula biliar lo hace de las células epiteliales de la misma (1,2). Se denomina tumor de Klastkin a todo aquel que envuelve la bifurcación del conducto hepático común, sin tener en cuenta si se origina en la poción intrahepática o extrahepática del árbol biliar (3).

CLASIFICACIÓN

Según la localización anatómica, los colangiocarcinomas se dividen en intrahepáticos y extrahepáticos, subdividiéndose estos últimos en perihiliares y de segmentos distales, teniendo como punto de transición entre ambos subtipos la zona del conducto biliar común que descansa detrás del duodeno (1-3).

Los tumores perihiliares representan entre un 60-70% de los colangiocarcinomas, los extrahepáticos distales son aproximadamente un cuarto del total, mientras que los tumores intrahepáticos representan el resto.

Los colangiocarcinomas perihiliares se pueden clasificar según el patrón de afectación de los conductos hepáticos; es la llamada “clasificación de Bismuth-Corlette”: tipo I (tumores bajo la confluencia del conducto hepático derecho e izquierdo); tipo II (tumores que alcanzan la confluencia); tipos IIIa y IIIb (tumores que ocluyen el conducto hepático común además del hepático derecho o el hepático izquierdo respectivamente) y tipo IV (tumores multicéntricos o que afectan a la vez tanto a la confluencia como a ambos conductos hepáticos, derecho e izquierdo). Existe también un tipo de clasificación macroscópica o según la imagen mostrada en la colangiografía, de forma que podemos observar: patrón en masa o nodular, infiltración periductal o esclerosante e infiltración intraductal o papilar (3,4).

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de vesícula en Estados Unidos es el más frecuente de los tumores de vía biliar y el quinto más frecuente dentro de los tumores digestivos, siendo más prevalente entre nativos americanos, países de Sudamérica, Europa Central, Israel y Japón; postulándose que se debe a la correlación existente con la prevalencia geográfica de la colelitiasis. Aparece con más frecuencia en mujeres y en caucásicos. Aumenta con la edad (5).

El colangiocarcinoma representa un 3% de los cánceres digestivos, con una baja incidencia (en Estados Unidos de 1-2 casos por 100.000 habitantes), siendo frecuente en el sudeste asiático y en China. Sin embargo la incidencia está aumentando de forma global a expensas de los tumores extrahepáticos, pese a que los datos epidemiológicos son difíciles de interpretar, pues un 15% de los hepatocarcinomas diagnosticados corresponden en realidad a casos de colangiocarcinomas intrahepáticos, mientras que los tumores biliares extrahepáticos diagnosticados anualmente corresponden en dos tercios a cáncer de vesícula biliar. Este aumento parece atribuible a los nuevos métodos de diagnóstico, sin embargo paradójicamente no se ha observado un incremento en la proporción de tumores diagnosticados en estadio temprano. Existen estudios que justifican este fenómeno con un aumento concomitante de algunos factores de riesgo implicados en el desarrollo de estos tumores. En contraposición se ha visto un descenso en el número de colangiocarcinomas extrahepáticos sin una causa clara que lo explique (6,7).

En general el colangiocarcinoma es más frecuente en hombres y aumenta con la edad, con un pico entre los 50 y 70 años, aunque puede aparecer hasta dos décadas antes en los efectos de colangitis esclerosante primaria (8).

FACTORES DE RIESGO

Se han identificado varios factores de riesgo asociados a colangiocarcinoma, aunque hay muchos pacientes en los que no ha sido posible establecer relación con ninguno.

Los principales factores de riesgo son: la colangitis esclerosante primaria (incidencia anual de colangiocarcinoma 0,6 a 1,5%; pero a lo largo de la vida aumenta hasta un 10,15%, llegando a un 30% en series de autopsias); enfermedades fibropoliúísticas hepáticas (síndrome de Caroli, fibrosis hepática congénita y colédocoquistosis); infecciones parasitarias (*Clonorchis* y *Opisthorchis*); colelitiasis y hepatolitiasis; exposición tóxica (Thorotrast); síndrome de Lynch II y papilomatosis biliar; hepatopatía crónica viral (VHC, VHB) y no viral (cirrosis idiopática y alcohólica); hábito tabáquico; diabetes mellitus; infección por VIH (3,9).

En cuanto a los factores asociados al cáncer de vesícula se han identificado: la litiasis vesicular (estando presente en un 70-90% de los cánceres de vesícula); la vesícula “de porcelana” (asociada a cáncer en más de 25%), pólipos de vesícula (especialmente los mayores de 1cm en pacientes ancianos); infecciones por *Salmonella* y *Helicobacter pilory*; enfermedades congénitas con quistes biliares; variantes anatómicas de la unión de los conductos pancreático y biliar (10).

ESTADIFICACIÓN

El sistema más utilizado es el TNM del AJCC 2002 (Tabla I). Sin embargo este sistema no es un buen predictor de supervivencia global ni de resecabilidad (11).

En vesícula biliar además de la clasificación del AJCC 2002 (Tabla II) (12), existe la clasificación de Nevin (13) descrita originalmente en 1976 y aún usada en Europa, según la cual encontramos 5 estadios diferentes:

- Estadio I: sólo afectación intramucosa.
- Estadio II: afectación de mucosa y muscular.
- Estadio III: afectación de las 3 capas.
- Estadio IV: afectación de las 3 capas y ganglio linfático cístico.
- Estadio V: afectación de hígado por contigüidad o metástasis a distancia.

PATOGÉNESIS MOLECULAR

A diferencia de otros tumores digestivos, los mecanismos moleculares implicados en la patogenia de los tumores biliares no son bien conocidos. En el colangiocarcinoma se han observado una gran diversidad de

TABLA I

TNM COLANGIOPCARCINOMA INTRAHEPÁTICO

Tumor primario (T)	
TX	Tumor primario que no puede ser evaluado
T0	No evidencia de tumor primario
T1	Tumor único sin invasión vascular
T2	Tumor único sin invasión vascular, o múltiples tumores ninguno mayor de 5 cm
T3	Múltiples tumores mayores de 5 cm o tumor que afecta a la rama principal de vena porta o hepática
T4	Tumores con invasión directa de órganos adyacentes distintos de la vesicular o con perforación del peritoneo visceral

Nódulos linfáticos regionales (N)

NX	Nódulos linfáticos regionales que no pueden ser evaluados
N0	No metástasis regionales linfáticas
N1	Metástasis linfáticas regionales

Metástasis a distancia (M)

MX	Metástasis a distancia que no pueden ser evaluadas
M0	No metástasis a distancia
M1	Presencia de metástasis a distancia

Escala de fibrosis (F)

F0	Fibrosis escala 0-4 (de nada a fibrosis moderada)
F1	Fibrosis escala 5-6 (fibrosis severa o cirrosis)

Estadaje

Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio IIIA	T3	N0	M0
Estadio IIIB	T4	N0	M0
Estadio IIIC	Cualquier T	N1	M0
Estadio IIV	Cualquier T	Cualquier N	M1

TNM Colangiocarcinoma extrahepático

Tumor primario (T)

TX	Tumor primario no puede ser evaluado
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor confinado al conducto biliar
T2	Tumor que invade sobrepasando la pared del conducto biliar
T3	Tumor que invade el hígado, vesicular, páncreas, y/o ramas unilaterales de vena porta (derecha o izquierda) o arteria hepática (derecha o izquierda)
T4	Tumor que invade cualquiera de los siguientes: vena porta principal o sus ramas bilateralmente, arteria hepática común, u otras estructuras adyacentes como colon, estómago, duodeno o pared abdominal.

Nódulos linfáticos regionales (N)

NX	Nódulos linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	No metástasis linfáticas regionales
N1	Metástasis linfáticas regionales*

Metástasis a distancia (M)

MX	Metástasis a distancia no pueden ser evaluadas
M0	No metástasis a distancia
M1	Presencia de metástasis a distancia

Estadaje

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T2	N0	M0
Estadio IIA	T3	N0	M0
Estadio IIB	T1-3	N1	M0
Estadio III	T4	Cualquier N	M0
Estadio IIV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Nódulos hiliares, celiacos, periduodenales, peripancreáticos y mesentéricos superiores.

TABLA II

TNM CÁNCER DE VESÍCULA BILIAR

Definición de TNM

Tumor primario (T)

TX	Tumor primario no puede ser evaluado
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor invade lámina propia o capa muscular
T1a	Tumor invade lámina propia
T1b	Tumor invade capa muscular
T2	Tumor invade tejido colectivo perimuscular; no extensión a serosa ni hígado
T3	Tumor perfora la serosa (peritoneo visceral) y/o directamente invade hígado y/o otros órganos adyacentes como estómago, duodeno, páncreas, omento o conductos biliares extrahepáticos
T4	Tumor invade vena porta principal o arteria hepática, o invasión múltiple de estructuras u órganos extrahepáticos

Nódulos linfáticos regionales (N)

NX	Nódulos linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	No metástasis linfáticas regionales
N1	Metástasis linfáticas regionales

Metástasis a distancia (M)

MX	Metástasis a distancia no pueden ser evaluadas
M0	No metástasis a distancia
M1	Presencia de metástasis a distancia

Estadaje

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T2	N0	M0
Estadio IIA	T3	N0	M0
Estadio IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Estadio III	T4	Cualquier N	M0
Estadio IIV	Cualquier T	Cualquier N	M1

mutaciones y defectos asociados a genes supresores tumorales como p53, SMAD4 y también a oncogenes (k-ras, c-erbB-2, c-met, c-myc y c-neu), así como polimorfismos en los genes CYP1A2 y NAT2. En los pacientes con colangitis esclerosante primaria y colangiocarcinoma se han sugerido mutaciones el promotor p16INK4a.

Los tumores intrahepáticos presentan alteraciones genéticas comunes con el hepatocarcinoma (3,14).

En el cáncer de vesícula asociado a variantes anatómicas del conducto biliopancreático en japoneses, se han objetivado mutaciones también en K-ras y, más raro, en p53. En el cáncer que aparece en chilenos las alteraciones más comunes son mutaciones en p53 (10).

HISTOLOGÍA

Más del 90% de los colangiocarcinomas son adenocarcinomas, siendo el resto tumores de células escamosas. En su mayoría son bien diferenciados y presentan un crecimiento lento con altas tasas de invasión local, producen mucina, tienden a invadir las vainas nerviosas, pero no suelen metastatizar a distancia. El subtipo histológico más frecuente para el cáncer de vesícula también es el adenocarcinoma y puede presentar un patrón infiltrativo nodular o papilar, siendo este último de mejor pronóstico. Durante su crecimiento invade toda la pared vesicular y suele invadir el hígado por contigüidad.

No hay un patrón inmunohistoquímico patognomónico, sin embargo la positividad para la citoqueratina-7 suele ser bastante específica de origen biliar (1-3,15).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El cuadro clínico en general es inespecífico y no suele ser florido hasta que la enfermedad se halla en estadios avanzados. Los síntomas derivados de la obstrucción de vía biliar como ictericia, coluria, acolia y prurito son comunes en colangiocarcinoma y en cáncer de vesícula. En ambos tipos se puede presentar pérdida de peso, dolor abdominal, anorexia, náuseas y fiebre. En el colangiocarcinoma el dolor abdominal suele ser vago y constante en cuadrante superior derecho, sin embargo, en los tumores vesiculares puede mimetizar un cólico biliar o una colecistitis, lo que puede dificultar el diagnóstico (1,3).

En los tumores biliares puede objetivarse ictericia, hepatomegalia, elevación de enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia. La aparición de masa abdominal palpable o ascitis es menos frecuente. En el colangiocarcinoma puede hacerse palpable la vesícula biliar, fenómeno conocido como "signo de Courvoisier", aunque es infrecuente (16).

DIAGNÓSTICO

—Marcadores tumorales: CEA y CA19.9 pueden estar elevados en colangiocarcinoma y cáncer de vesícula, pero no son específicos. Un índice combinado de ambos aumenta la sensibilidad en la colangitis esclerosante primaria, y una cifra de CA19.9 superior o igual a 400U/ml es altamente sospechosa de tumor en estos

pacientes. CA 125 e interleukina-6 son potencialmente útiles y nuevos marcadores proteicos como CEACAM1 y MUC2 están siendo evaluados (3,17).

—Ecografía externa: es útil para estudiar la causa de obstrucción biliar, así como para evaluar el estado de las estructuras vasculares mediante Doppler. En tumores de vesícula es útil para estudiar la litiasis pero no para diagnosticar tumor (2,3,9).

—Ecoendoscopia: se utiliza para definir la extensión tumoral y el estadiaje. Es más útil en los tumores extrahepáticos, pudiéndose realizar biopsias guiadas. Se utiliza para el diagnóstico diferencial de pólipos de vesícula con tumor (2,3,9).

—TC: se utiliza para el diagnóstico de lesiones intrahepáticas y para definir estadiaje. No es útil para diferenciar lesiones vesicales polipoideas benignas de malignas, debiendo recurrir al TC helicoidal o la RMN (2,3,9).

—Colangiorresonancia, angiografía, CPRE (colangiopancreatografía endoscópica retrógrada) y CTPH (colangiografía transhepática percutánea): definen la extensión tumoral y la afectación del árbol biliar. Utilizadas para toma de citología y biopsia, así como para establecer criterios de reseabilidad. La CTPH es especialmente útil en la valoración de tumores hiliares. En los tumores de vesícula no han demostrado ser útiles, ya que en la mayoría de los casos no se visualiza la vesícula (2,3,9).

—PET: permite visualizar los colangiocarcinomas aunque sean de escaso tamaño, sin embargo pierde poder de detección ante tumores infiltrantes. De utilidad para el diagnóstico de metástasis ocultas. Se evalúa su papel en *screening* para pacientes con colangitis esclerosante primaria (18).

—Laparoscopia exploradora: se utiliza para completar el estadiaje preoperatorio y valorar reseabilidad (2).

TRATAMIENTO

COLANGIOCARCINOMA

Las opciones terapéuticas del colangiocarcinoma están determinadas por la extensión local de la enfermedad, la afectación vascular, la presencia o ausencia de metástasis y la posibilidad de extirpación local.

Globalmente hay una plétora de opciones terapéuticas y el manejo de estos pacientes es muy complejo. Las únicas opciones curativas son la resección quirúrgica y el trasplante hepático, sin embargo, la proporción de pacientes candidatos a cirugía es bajo, por lo que el colangiocarcinoma tiene un pobre pronóstico con una tasa media de supervivencia a 3 años del 5 al 10%.

CIRURÍA

Todos los pacientes deben ser evaluados para resección quirúrgica, aunque por desgracia pocos pacientes cumplen con los criterios de reseabilidad.

La evaluación debe incluir la valoración de reseccabilidad del tumor, el nivel de disfunción hepática y la presencia de otras condiciones comórbidas que pueden influir en la morbilidad y mortalidad quirúrgicas.

Los criterios de reseccabilidad incluyen la enfermedad localizada con ausencia de afectación ganglionar N2, metástasis a distancia o invasión vascular, aunque es frecuente que la reseccabilidad real se establezca en la exploración quirúrgica (19). Las tasas de reseccabilidad son más altas para lesiones extrahepáticas distales, e inferiores (90%) que para las hiliares (60%) o intrahepáticas (56%) (20) (Tabla III). La tasa de cirugía curativa con márgenes libres de tumor para lesiones hiliares es del 20%, tasas inferiores a las obtenidas en lesiones inferiores distales extrahepáticas (50%) o intrahepáticas (40%). Estas tasas tan bajas reflejan la dificultad para identificar los márgenes del tumor en el momento de la cirugía. El mejor pronóstico se asocia con las resecciones que obtienen márgenes libres y con la ausencia de afectación ganglionar.

TABLA III

CRITERIOS DE IRRESECCABILIDAD DE LAS LESIONES HILIARES

1. *Extensión de la enfermedad local*
 - a. Atrofia de un lóbulo hepático con afectación contralateral de la porta o de los conductos biliares secundarios
 - b. Extensión tumoral a los conductos biliares bilaterales
 - c. Afectación de la porta próxima a la bifurcación
 - d. Extensión unilateral a los conductos biliares secundarios con afectación contralateral de la porta
2. *Diseminación a distancia*
 - a. Metástasis en pulmón, hígado o peritoneo
 - b. Afectación de los ganglios linfáticos peripancreáticos, peridudenales, celiacos o mesentéricos superiores
3. *Condiciones médicas comórbidas*

Para lesiones intrahepáticas que forman “masas”, Okabayashi y cols. (21) han propuesto un sistema de estadificación basado en la afectación vascular y en la diseminación regional o a distancia. El sistema de estadificación se correlaciona con las tasas de supervivencia a 3 años.

Para las lesiones hiliares otros autores han propuesto otros sistema de estadificación basado en la afectación ductal biliar, la afectación vascular y la atrofia lobar. Este sistema de estadificación incorpora información sobre la extensión local del tumor y es útil para predecir la reseccabilidad y la supervivencia de largas series (22). Además tiene utilidad práctica respecto al de la AJCCS, que está basado en criterios patológicos y, por lo tanto, es inadecuada para la evaluación preoperatoria.

La supervivencia a largo plazo después de la cirugía depende de que la resección sea radical con márgenes de resección negativos. La técnica quirúrgica realizada

dependerá de la localización anatómica y de la valoración de la extensión de la enfermedad (Tabla IV). En colangiocarcinomas intrahepáticos suele ser necesaria la realización de resecciones hepática mayores para conseguir la curación. En lesiones extrahepáticas distales la resección completa afecta requiere una pancreatoduodenectomía. En las lesiones hiliares la resección se basa en la clasificación de Bismuth-Corlette. El resultado de varias series recientes indica que la hepatectomía parcial puede ser necesaria para la curación, definida como resección del tumor con márgenes quirúrgicos negativos (23).

TABLA IV

PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS EN EL COLANGIOCARCINOMA Y SUPERVIVENCIA ESPERADA

Localización	Técnica quirúrgica	Supervivencia
Colangiocarcinoma	Técnica de Whipple (pancreático-extrahepático duodenectomía)	SV 5 años 15%-25%
Intrahepático	Resección hepática	SV 3 años 22%-60%
Hiliar: la extensión de la resección depende la clasificación de Bismuth-Corlette	Tipo 1 y 2: resección en bloque de conducto biliar extrahepático y vesícula y linfadenectomía regional con hepaticoyeyunostomía en Y de Roux Tipo 2 y 3: además de lo anterior Lobectomía hepática y caudado	
	Tipo 3 y 4: hepatectomía con resección portal	SV 5 años 10%-45%

La cuidadosa estadificación preoperatorio es fundamental para seleccionar a los candidatos a una resección radical. La laparoscopia puede mejorar la estadificación de pacientes inicialmente reseccables, ya que los estudios de imagen pueden infravalorar la enfermedad peritoneal y las metástasis hepáticas, aunque esta técnica puede fallar en la valoración de las lesiones locales irreseccables.

Los resultados de la resección quirúrgica han mejorado recientemente en comparación con las series antiguas. La cirugía con intención curativa obtiene tasas de supervivencia a 5 años del 30-40% en lesiones hiliares y del 22-36% en colangiocarcinoma intrahepático. Estas bajas tasas de supervivencia indican la dificultad para

identificar la extensión de la enfermedad intraoperatoriamente. Otros factores de mal pronóstico son la distribución bilobar, afectación ganglionar, invasión vascular y metástasis a distancia.

La embolización de la vena portal preoperatorio es una técnica que se ha utilizado para producir hipertrofia lobar y poder incrementar los límites de la resección. Aunque puede incrementar la tasa de reseabilidad también se acompaña de un incremento en la morbilidad y mortalidad asociada con la cirugía.

En las lesiones hiliares es frecuente la afectación metastásica de los ganglios linfáticos, sin embargo, no hay evidencia de que la disección ganglionar ofrezca una ventaja en la supervivencia. La supervivencia no parece reducirse ante la presencia de afectación ganglionar del ligamento hepatoduodenal, sin embargo se considera una contraindicación a la resección la presencia de afectación ganglionar a distancia como los ganglios celiacos o los paraaórticos (24).

La colocación de una endoprótesis está indicada en pacientes con obstrucción de la vía biliar. Sin embargo, el papel de la descompresión biliar y la colocación de *stent* son controvertidos (25). Muchos cirujanos prefieren ir directamente a la cirugía, ya que la colocación de un *stent* puede dificultar la identificación de la extensión real de la enfermedad en el momento de la cirugía. Otros prefieren la colocación del *stent* con la finalidad de disminuir la morbilidad y mortalidad resultante de la

colostasis o de otros síntomas. En un estudio realizado en pacientes con ictericia que recibieron *stent* preoperatorio, estos fueron comparados con aquellos a los que no se les colocó y no se encontraron diferencias en la mortalidad ni en insuficiencia hepática, pero sí hubo una incidencia superior de abscesos subfrénicos y fugas biliares postoperatorias. Otra técnica consiste en realizar el drenaje biliar si la bilirrubina es superior a 10 mg/dl y si es menor de 3 mg/dl ir directamente a la cirugía.

TRASPLANTE HEPÁTICO

El trasplante hepático en el colangiocarcinoma es controvertido. A pesar de que existen múltiples estudios de trasplante hepático para colangiocarcinoma, los datos son insuficientes para extraer una conclusión clara sobre su eficacia. En una serie de 207 pacientes con tumor irreseccable tratados con trasplante hepático, la supervivencia a 5 años fue del 23% (26). A pesar de los datos esperanzadores en tumores menores de 1 cm la recurrencia es muy frecuente, lo que impide la realización de trasplante como procedimiento de rutina.

Hay que destacar que un 10% de pacientes con colangiocarcinoma tienen colangitis esclerosante, y en este contexto es frecuente que el tumor sea multicéntrico y asociado a enfermedad hepática subyacente. En estos casos la cirugía obtiene unos resultados muy pobres con altas tasas de recurrencia, lo que lleva a valorar la realización del trasplante hepático. Ya que el crecimiento del colangiocarcinoma hiliar es locorregional, la utilización de tratamiento neoadyuvante está justificada. En una serie de la Clínica Mayo el tratamiento preoperatorio de quimiorradioterapia seguido de trasplante obtuvo un beneficio en la supervivencia que alcanzó una tasa del 82% a los 5 años para pacientes con enfermedad hiliar irreseccable. El protocolo consiste en radioterapia externa sensibilizada con 5FU en infusión continua seguida de braquiterapia con iridio 192. Los pacientes reciben una exploración abdominal para estadificación y, si es negativa, se inicia capecitabina por 2 semanas cada 3 semanas, hasta el trasplante hepático. A pesar de la reestadificación con TAC, resonancia y ultrasonografía endoscópica, el 15-20% de los pacientes tuvo una exploración abdominal quirúrgica con presencia de tumor. La tasa de supervivencia para esta serie con 78 pacientes trasplantados es de aproximadamente el 70%, lo que supone los mejores resultados para esta enfermedad (27). Los criterios de elección para este protocolo son pacientes con colangiocarcinoma hiliar irreseccable, o colangiocarcinoma hiliar con colangitis esclerosante. La dimensión radial del tumor debe ser de 3 cm o menor sin metástasis intrahepáticas o extrahepáticas previas a tratamiento con radioterapia y biopsia transperitoneal (28). No hay datos en la actualidad que reproduzcan estos resultados. Por lo tanto, pacientes muy seleccionados pueden beneficiarse de un abordaje multidisciplinario que incluya el trasplante hepático.

TABLA V
QUIMIOTERAPIA PALIATIVA EN CÁNCER DE VÍAS BILIARES

Autor	Esquema	N	% respuestas objetivas	Supervivencia (meses)
Choi (41)	5FU/LV	28	32	6
Patt (42)	5FU/interferón	35	34	9,5
Patt (43)	Cisplatino/doxorubicina/ 5FU IC/interferón	41	21	-
	<i>Colangiocarcinoma</i>		10	14
	<i>Ca. de vesícula</i>		31	18
Ducreux (44)	Cisplatino/5FU	25	24	-
Ellis (46)	Epirrub/cisplatino/5FU	36	40	-
Park (48)	Cisplatino/epirubicina/ capecitabina	40	40	8
Kornek (49)	MMC/capecitabina	51	31	9,3
	MMC/gemcitabina		20	6,7
Thongprasert (50)	Gemcitabina/cisplatino	72	28	9
Kim (51)	Gemcitabina/cisplatino	72	35	11
Knox (53)	Gemcitabina/capecitabina	45	31	-
Cho (54)	Gemcitabina/capecitabina	44	32	14
Bargava (55)	Gemcitabina/irinotecán	16	12	-
Nehls (56)	XELOX	56	16	-
André (57)	GEMOX	33	36	15,4
Papakostas (58)	Docetaxel	25	20	8

TRATAMIENTO ADYUVANTE

El tratamiento adyuvante está justificado dado los pobres resultados de estos pacientes tratados con cirugía, con elevadas tasas de recurrencia. La recurrencia puede provocar obstrucción biliar, fallo hepático o sepsis. Sin embargo, la quimioterapia y la radioterapia adyuvante no han demostrado claramente obtener una ventaja en la supervivencia para estos pacientes. Sí parece obtenerse beneficio del tratamiento con quimiorradioterapia en pacientes con resección incompleta (29). En un estudio prospectivo randomizado de 60 pacientes tratados con radioterapia postoperatoria no se observó beneficio en la supervivencia (30). En un estudio retrospectivo comparando quimioirradiación postoperatoria con 5-FU no se observó beneficio en la supervivencia cuando los pacientes fueron agrupados por estadio. Sin embargo, se reportó un incremento en la supervivencia para los tumores distales (11). En resumen, no hay evidencia que justifique el uso de quimiorradioterapia adyuvante después de resecciones con márgenes negativos.

Los colangiocarcinomas parecen tener mejor respuesta a la gemcitabina que al 5FU, por lo que las estrategias terapéuticas de quimioirradiación se pueden beneficiar de la inclusión de la gemcitabina.

La información disponible de tratamiento neoadyuvante es escasa para extraer conclusiones, aunque hay datos preliminares esperanzadores (31). En el apartado de trasplante hepático se ha descrito el protocolo de quimioirradiación de la Clínica Mayo. En una serie de 9 pacientes tratados con quimioirradiación preoperatorio, 3 tuvieron respuesta completa patológica y el resto mostraron diferentes grados de respuesta histológica al tratamiento. La resección con márgenes negativos fue posible en los nueve pacientes en comparación con el 50% de los pacientes que no recibieron quimioirradiación neoadyuvante (32).

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA

La quimioirradiación es una técnica habitualmente empleada en pacientes operados con márgenes positivos o en pacientes con enfermedad irresecable o con recurrencia local. La radioterapia empleada incluye la externa convencional o técnica de braquiterapia con *iridium* 192. En la braquiterapia se introducen finos cables de Ir-192 en el conducto biliar mediante un catéter, lo que permite administrar altas dosis de radiación en el tumor, con bajas dosis en los tejidos circundantes.

Muchas series retrospectivas y pequeños estudios fase II sugieren unos resultados superiores en pacientes resecados con márgenes quirúrgicos positivos que reciben radioterapia externa con 5FU más braquiterapia transcáteter. La mayoría de estas series son mixtas con pacientes resecados de forma completa e incompleta. En general este tratamiento consigue una reducción en la tasa de recaídas locales y un aumento de superviven-

cia. En una pequeña serie observacional en pacientes con márgenes positivos de resección la supervivencia a 5 años fue superior para los que recibieron quimioirradiación postoperatoria (34 vs. 14%) (33).

En una serie retrospectiva de 91 pacientes con colangiocarcinoma hiliar resecado (78 con márgenes positivos microscópicos, el resto negativo), 20 fueron tratados con cirugía sólo, 30 con radioterapia externa sólo y 41 con radioterapia externa más braquiterapia. La incidencia de progresión local no fue significativamente diferente entre los tres grupos. Sin embargo, la mediana de supervivencia fue significativamente más larga en los pacientes que recibieron radioterapia adyuvante (21 y 30 meses para radioterapia externa con o sin braquiterapia vs. 8 meses para los controles). Con una mediana de seguimiento de 29 meses después de la cirugía, ninguno de los 20 pacientes del brazo de sólo cirugía sobrevivió en comparación con los 21 de los 71 tratados con radioterapia (30%) (34). El beneficio de la radioterapia postoperatoria con o sin quimioterapia en pacientes con márgenes de resección microscópicamente positivos permanece incierto, si bien es una técnica recomendada (35). En enfermedad local irresecable y en recurrencia local la combinación de radioterapia externa con braquiterapia y quimioterapia con 5FU con o sin doxorubicina o mitomicina C obtiene un beneficio en la supervivencia en los que recibieron 55 Gy o más (36).

La terapia fotodinámica está emergiendo como una importante opción paliativa en colangiocarcinoma irresecable, aunque es una técnica no disponible en muchos centros.

TRATAMIENTO PALIATIVO

En los pacientes que no son candidatos a un tratamiento quirúrgico radical se pueden aplicar distintos tratamientos con intención paliativa. En pacientes que se presentan con enfermedad inoperable el tratamiento paliativo debe corregir síntomas muy debilitantes como son el dolor, el prurito y la ictericia resultantes de la obstrucción de la vía biliar.

STENT

Los *stent* endoscópicos se están usando ampliamente para la oclusión de la vía biliar, siendo habitual la colocación en el momento del diagnóstico. Sin embargo, como ya se ha comentado previamente, la colocación de *stent* en pacientes operables es más controvertida al tener el riesgo de incrementar las colangitis. La realización de MRCP para planificar la resección quirúrgica o la descompresión paliativa es el mejor procedimiento para evitar colocaciones de *stent* inadecuados.

Los *stent* según su material pueden ser metálicos o de plástico, siendo en estos últimos más frecuentes las oclusiones y la necesidad de sustitución. En casos de lesiones hiliares con afectación bilateral no parece

que se obtenga mayor beneficio con el drenaje de ambos lóbulos. Algún estudio retrospectivo ha sugerido que la supervivencia podría mejorar con el drenaje bilateral, sin embargo, un reciente estudio prospectivo no encuentra diferencias en la tasa de mortalidad a 30 días entre el drenaje unilateral y el bilateral (37). La cirugía con anastomosis bilioentérica para descompresión biliar no ofrece ventajas respecto a la colocación de un *stent* y sin embargo, se acompaña de un incremento de complicaciones y de morbilidad (38).

QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA

El colangiocarcinoma es un tumor muy quimiorresistente en el que la quimioterapia ha sido usada para paliación con un beneficio muy limitado.

Un estudio randomizado ha comparado en una serie de 90 pacientes con cáncer de páncreas y de vías biliares, la quimioterapia sistémica basada en 5FU vs. el mejor tratamiento de soporte, encontrando un beneficio en la supervivencia para la quimioterapia (mediana de supervivencia de 6 meses vs. 2,5 meses respectivamente) (39).

Las series publicadas consisten en pequeños estudios fase II con monoterapia o con esquemas en combinación en los que habitualmente se incluyen, junto con los colangiocarcinomas, cáncer de vesícula, de páncreas y en ocasiones hepatocarcinomas. Los agentes más activos son 5FU, gemcitabina, docetaxel y oxaliplatino.

Regímenes basados en 5FU: las series con 5FU en monoterapia o en combinación con 5FU en bolo obtienen una tasa de respuestas entre 0 y 34%, con una mediana de supervivencia típicamente corta, habitualmente menor de 6 meses. Las mejores tasas de respuesta se han obtenido con 5FU en infusión continua o con 5FU modulado con leucovorín, aunque no está claro que este beneficio se traslade a un aumento de la supervivencia (40).

La capecitabina es un agente eficaz, aunque por razones poco aclaradas parece más útil en el tratamiento de la vesícula que del colangiocarcinoma (41). El esquema de 5FU modulado por leucovorín tiene un perfil de toxicidad adecuada pero una modesta actividad. En un serie de 28 pacientes con cáncer de vía biliar avanzado se administró el esquema de 5FU 375 mg/m² y 25 mg/m² LV por 5 días, cada 3 ó 4 semanas. Se obtuvo un 32% de respuestas, dos de las cuales fueron completas. Sin embargo, la mediana de supervivencia no superó los 6 meses (42).

La asociación de 5FU con interferón fue evaluado en una serie de 35 pacientes con cáncer de vía biliar. Se utilizó el 5FU a dosis de 750 mg/m² en infusión continua por 5 días con interferón alfa 2b 5 millones subcutáneos 3 días en semana cada 14 días. Se obtuvo una tasa de respuestas del 34% con una mediana de tiempo hasta la progresión de 9,5 meses (43).

La adicción de otras drogas a esta combinación añade toxicidad sin mejorar la eficacia.

El régimen PIAF incluye cisplatino 80 mg/m², doxorubicina 40 mg/m², 5FU 500 mg en infusión continua por 3 días, e interferón alfa 2b 5 millones del día 1 a 4 fue evaluado en una serie de 41 pacientes con cáncer de vesícula y de vía biliar. La tasa de respuestas fue del 21%, mayor para los pacientes con cáncer de vesícula que para los de cáncer de vías biliares (31 vs. 10% respectivamente). La mediana de supervivencia fue de 14 y 18 meses para el colangiocarcinoma y el cáncer de vesícula respectivamente. La toxicidad fue significativa con neutropenia grado 3/4 del 41%, trombopenia del 20%, náusea y vómitos del 34%, y astenia en el 20% de los pacientes (44).

El 5FU se ha combinado con cisplatino en varias series. En una serie de 25 pacientes con cáncer de vía biliar avanzado se utilizó el cisplatino 100 mg/m² día 1, y 5FU 1 gramo en infusión continua durante 5 días. Se obtuvo una tasa de respuesta del 24% (45). Otro ensayo administró cisplatino bisemanal en 29 pacientes y reportó un 34% de respuestas con un tiempo hasta la progresión de 6,5 meses (46).

El régimen ECF (epirubicina 50 mg/m², cisplatino 60 mg/m² y 5FU 200 mg/m² en infusión continua durante 21 días), frecuentemente usado en cáncer gástrico, se ha empleado en una serie de 36 pacientes con cáncer biliar avanzado o con hepatocarcinoma. La tasa de respuestas fue del 40% y el tiempo de duración de respuestas de 10 meses (47). Un estudio fase III ha demostrado la misma eficacia para este esquema que para la asociación de 5FU/ leucovorín y etopósido (48).

La combinación de cisplatino y epirubicina con capecitabina ha obtenido una tasa de respuestas del 40% y una mediana de supervivencia de 8 meses. La incidencia de toxicidad grado 3/4, consistente en neutropenia y mucositis, fue del 26 y 19% respectivamente (49).

La mitomicina más capecitabina ha obtenido resultados prometedores en una serie de 51 pacientes randomizados a recibir mitomicina en combinación con gemcitabina o capecitabina. Aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, la combinación de mitomicina con capecitabina obtuvo una tasa de respuestas superior (31% vs. 20%) y una supervivencia libre de progresión superior (5,3 vs. 4,2 meses), así como una supervivencia global superior (9,3 vs. 6,7 meses) (50).

La gemcitabina es el agente más prometedor, con tasas de respuestas entre 13 y 60%, pero la mediana de supervivencia raramente es superior a 8 meses. Las tasas de respuesta de la gemcitabina son comparables a las obtenidas con combinaciones de gemcitabina con 5FU/leucovorín; 5FU, doxorubicina y mitomicina (31%), epirubicina, cisplatino y 5FU en infusión continua (40%), 5FU en infusión continua con interferón alfa 2b. Sin embargo, series no controladas sugieren una mayor eficacia para la combinación de gemcitabina con cisplatino, capecitabina, irinotecán u oxaliplatino.

Los esquemas de combinación más prometedores son los de gemcitabina con cisplatino, combinación activa y bien tolerada. En dos estudios publicados con

72 pacientes (60 con colangiocarcinoma) la tasa de respuestas objetivas fue del 28 y 35% respectivamente, y la mediana de supervivencia de 9 y 11 meses respectivamente (51,52). Sin embargo, no está claro que estos resultados sean mejores que los obtenidos con gemcitabina en monoterapia.

En un análisis combinado de 104 pacientes con cáncer biliar avanzado con varios regímenes de quimioterapia concluyeron que gemcitabina con cisplatino es la combinación que ofrece mayores tasas de respuestas y de control tumoral en relación con los regímenes sin cisplatino o sin gemcitabina. Sin embargo, este beneficio no se traslada en un incremento de la supervivencia libre de progresión ni de la supervivencia global (53).

La gemcitabina con capecitabina es otra combinación eficaz. En un estudio de 45 pacientes (23 colangiocarcinoma y 22 cánceres de vesícula) se aplicó gemcitabina 1.000 mg/m² día 1 y 8, más capecitabina (650 mg/m² cada 12 horas por 14 días cada 21 días). La tolerancia fue buena y hubo 14 respuestas objetivas con una mediana de tiempo hasta la progresión de aproximadamente 14 meses (54).

Similares resultados se obtuvieron con el mismo régimen en 44 pacientes (30 biliarios, 7 vesícula y 7 ampullar). Catorce pacientes tuvieron respuesta con una mediana de tiempo a la progresión de 6 meses y una mediana de supervivencia de 14 meses. La toxicidad grado 3 fue la neutropenia y trombopenia transitoria, y otras toxicidades manejables como náusea, diarrea y síndrome mano-pie (55). Si este esquema es más eficaz que la gemcitabina en monoterapia debe ser contestado con un estudio randomizado.

La combinación de gemcitabina e irinotecán es activa. En una serie de 16 pacientes, 6 con colangiocarcinoma y 10 con cáncer de vesícula, hubo 2 respuestas objetivas y 6 pacientes adicionales tuvieron enfermedad estable. Hubo un 50% de pacientes con mielosupresión grado 3/4 y un 28% trombopenia grado 3/4 transitorios, aunque no hubo episodios de neutropenia febril (56).

Las combinaciones de oxaliplatino con capecitabina o con gemcitabina son muy prometedoras. Una serie de 56 pacientes con tumores del tracto biliar (20 vesícula y 36 colangiocarcinoma) recibió capecitabina 1000 mg/m² cada 12 horas días 1 a 14 y oxaliplatino 130 mg/m² día 1 cada 3 semanas. Hubo 2 respuestas completas y 7 parciales, en total 16% de respuestas y un sustancial número de pacientes tuvieron enfermedad estable prolongada. La supervivencia no fue reportada (57).

La combinación GEMOX (gemcitabina más oxaliplatino) ha sido evaluada en estudios fase II. El esquema con gemcitabina 1.000 mg/m² a 10 mg/m² por minuto de infusión en día 1 y oxaliplatino 100 mg/m² día 2, en un grupo seleccionado de 33 pacientes con cáncer de vías biliar diseminado con buen *performance status* obtuvo una tasa de respuestas del 36%, y una mediana de supervivencia de 15,4 meses. Los resultados fueron menos favorables en 23 pacientes con mal *performance status*, con niveles elevados de bilirrubina y con tratamiento en

segunda o en tercera línea, en los que sólo obtuvo un 22% de respuestas y una mediana de supervivencia de 7,6 meses (58).

Docetaxel: La actividad en monoterapia (100 mg/m² cada 21 días) en un estudio fase II de 25 pacientes con cáncer de vía biliar metastásico o localmente avanzado, con una tasa de respuestas del 20% y toxicidad hematológica con neutropenia grado 3/4 en el 56% de los pacientes. La mediana de supervivencia fue 8 meses (59). Desafortunadamente, los resultados preliminares sugieren una mínima actividad para la combinación de docetaxel y gemcitabina.

Erlotinib: Hay datos favorables con este inhibidor tirosinquinasa al bloquear el receptor del factor de crecimiento epidérmico. En un estudio de 42 pacientes con cáncer biliar avanzado, 57% de los cuales habían recibido quimioterapia previa, estos recibieron erlotinib a dosis de 150 mg/día. Hubo 3 respuestas parciales y 7 pacientes estuvieron libres de progresión a los 6 meses. La combinación con quimioterapia se debe explorar en posteriores estudios (60).

La quimioterapia en la enfermedad avanzada o metastásica es un procedimiento terapéutico recomendado, aunque es difícil establecer cuál es el tratamiento estándar. La mejor opción es la inclusión de estos pacientes en ensayos clínicos y, si esto no es posible, la mejor alternativa es el tratamiento con gemcitabina en monoterapia o en combinación con otros fármacos.

CÁNCER DE VESÍCULA

La cirugía es la única modalidad curativa, sin embargo, sólo una minoría de pacientes son elegibles para cirugía con intención curativa (10-30%) debido a la extensión locoregional o a distancia o por infiltración local de estructuras críticas. Entre las contraindicaciones absolutas están las metástasis peritoneales, la ascitis, la afectación del ligamento hepatoduodenal, y la oclusión de vasos mayores. La supervivencia a 5 años es del 5-12% en largas series. La tasa de supervivencia según el *National Cancer Data Base* depende del estadio: Tis 60%; T1 N0 39%; T2 N0 15%; T3N0 o N1 5% (61). Sin embargo, estos son datos de muchas instituciones en los que el tratamiento es muy variable. Es frecuente la aparición incidental de un cáncer de vesícula en cirugía por patología benigna. Se debe tener un elevado nivel de sospecha en estas cirugías, sobre todo en pacientes con larga evolución de cálculos, vesícula en porcelana y en ancianos. Si hay datos de sospecha se debe realizar una biopsia antes de la disección de la vesícula. Si no se ha sospechado, se debe repetir la cirugía con criterios oncológicos excepto en tumores T1a.

La cirugía óptima para cada estadio no está bien establecida en ensayos clínicos (62). Las opciones son la colecistectomía simple, la colecistectomía extendida o radical (que incluye 2 cm de lecho vesicular y disección ganglionar del ligamento hepatoduodenal,

segunda porción del duodeno, cabeza del páncreas y eje celiaco), y la colecistectomía radical más resección hepática segmentaria o lobar. En tumores T3 y T4 la resección hepática de los segmentos IV-b y V es generalmente necesaria. Sin embargo, la resección radical en estadio Ia (T1N0) es controvertida. Un estudio retrospectivo que revisa la experiencia retrospectiva de cirugía radical en EE. UU. no consigue concluir sobre el valor de la cirugía más extensa que la colecistectomía simple, y enfatiza la necesidad de comparar estas técnicas en estudios randomizados (63). Las tasas de morbilidad y mortalidad son muy amplias 5-54% y 0-21%, respectivamente.

El beneficio de la radioterapia o quimiorradioterapia con 5FU adyuvante no ha sido evaluado en estudios prospectivos. Algunas pequeñas series retrospectivas encuentran datos esperanzadores, lo que ha llevado a su utilización rutinaria en algunos países como en EE. UU. La radioterapia intraoperatoria (RIO) en un estudio no randomizado de pacientes con estadio T4 encontró una supervivencia mejor que en los que sólo recibieron cirugía con o sin radioterapia externa (64).

En el cáncer localmente avanzado se puede administrar radioterapia externa con intención paliativa. Los datos al respecto proceden de pequeñas series heterogéneas que también incluyen colangiocarcinomas. Los datos indican que el control locorregional se obtiene en pocas ocasiones, debido a la proximidad de tejidos con limitación de dosis. La utilización de radioterapia sensibilizada con quimioterapia incrementa la actividad, aunque hay pocos datos sobre si esta estrategia mejora la supervivencia en el cáncer de vesícula localmente avanzado.

La quimioterapia sistémica tiene una utilidad limitada. La mayoría de las series son pequeñas e incluyen casos de colangiocarcinoma, cáncer de páncreas y hepa-

tocarcinoma. La tasa de respuestas objetivas es del 25 al 50% sin un claro impacto en la supervivencia. Los esquemas de quimioterapia empleados son los referidos en el apartado del colangiocarcinoma con resultados equiparables, dada la heterogenicidad de las series. Como peculiaridad cabe destacar que en la serie de Patt y cols. (41) de neoplasias de vía biliar tratadas con capecitabina hubo un 50% de respuestas en cáncer de vesícula y ninguna en colangiocarcinoma. La combinación de gemcitabina y capecitabina es de utilidad en cáncer de vía biliar. En una serie de 24 pacientes con cáncer de vesícula un tercio tuvieron respuesta parcial y una mediana de supervivencia de 16 meses.

El resto de las combinaciones están descritas en el apartado de colangiocarcinoma y, como ya se ha dicho, se obtiene una discreta actividad sin poder establecer un régimen estándar. Los esquemas más recomendables son la gemcitabina sola o en combinación con cisplatino, o la capecitabina en monoterapia o en combinación con oxaliplatinato en pacientes con enfermedad avanzada que son capaces de tolerar la quimioterapia.

P. García Alfonso
Servicio de Oncología
Hospital Gregorio Marañón
C/ Doctor Esquerdo, 46
28009 Madrid
e-mail: pgarciaa.hugm@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

- De Groen PC, Gores GJ, La Russo NF, Gunderson LL, Nagorney DM. Biliary tract cancers. *N Engl J Med* 1999; 341: 1368.
- Malhi H, Gores GJ. The modern diagnosis and therapy of cholangiocarcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23 (9): 1287-96.
- Patel T. Cholangiocarcinoma. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3 (1): 33-42.
- Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1992; 215: 31.
- Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: Geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer* 2006; 118: 1591.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 106
- Patel, T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology* 2001; 33: 1353.
- Vauthey, JN, Blumgart, LH. Recent advances in the management of cholangiocarcinomas. *Semin Liver Dis* 1994; 14: 109.
- Yachimsky P, Pratt DS. Cholangiocarcinoma. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42 (2): 178-90.
- Lazcano-Ponce, EC, Miquel, JF, Munoz, N, et al. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 349
- Greene, FL, Page, DL, Fleming, ID, et al., editors. *Cancer Staging Manual. AJCC (American Joint Committee on Cancer)*. 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002.
- Greene, FL, Page, DL, Fleming, ID, et al., editors. *Cancer Staging Manual. AJCC (American Joint Committee on Cancer)*. 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002. p. 139.
- Nevin, JE, Moran TJ, Kay S, King, R. Carcinoma of the gallbladder: staging, treatment, and prognosis. *Cancer* 1976; 37: 141.
- Isa T, Tomita S, Nakachi A, Miyazato H, Shimoji H, Kusano T, et al. Analysis of microsatellite instability, K-ras gene mutation and p53 protein overexpression in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 604.

15. Henson DE, Albores-Saavedra J, Corle D. Carcinoma of the gallbladder. Histologic types, stage of disease, grade, and survival rates. *Cancer* 1992; 70: 1493.
16. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S, et al. Cholangiocarcinoma: A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 1996; 224: 463.
17. Bonney GK, Craven RA, Prasad R, Melcher AF, Selby PJ, Banks RE. Circulating markers of biliary malignancy: opportunities in proteomics? *Lancet Oncol*. 2008; 9(2): 149-58.
18. Anderson CD, Rice MH, Pinson CW, Chapman WC, Chari RS, Delbeke D. Fluorodeoxyglucose PET imaging in the evaluation of gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 90.
19. Tsao JI, Nimura Y, Kamiya J, Hayakawa N, Kondo S, Nagino M, et al. Management of hilar cholangiocarcinoma: comparison of an American and Japanese experience. *Ann Surg* 2000; 232: 166-174.
20. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S, CJ, et al. Cholangiocarcinoma: a spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 1996; 224: 463-473.
21. Okabayashi T, Yamamoto J, Kosuge T, Shimada K, Yamasaki S, Takayama T, et al. A new staging system for mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma: analysis of preoperative and postoperative variables. *Cancer* 2001; 92: 2374-2383.
22. Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, Gonen M, Burke EC, Bodniewicz BSJ, et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2001; 234: 507-517.
23. Chamberlain RS, Blumgart LH. Hilar cholangiocarcinoma: a review and commentary. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 55-66.
24. Jarnagin WR, Shoup M. Surgical management of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004, 24: 189-199.
25. Cherqui D, Benoist S, Malassagne B, Humeres R, Rodríguez V, Fagniez PL. Major liver resection for carcinoma in jaundiced patients without preoperative biliary drainage. *Arch Surg* 2000; 135: 302-308.
26. Meyer CG, Penn I, James L. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients. *Transplantation* 2000; 69: 1633-1637.
27. Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG, Alberts SR, Nyberg SL, Ishitani MB, et al. Liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 201-207.
28. Gores GJ, Nagorney DM, Rosen CB. Cholangiocarcinoma: Is transplantation an option? For Whom? *J Hepatol*; 2007, 47: 455-459.
30. Serafini FM, Sachs D, Bloomston M, Carey LC, Karl RC, Murr MM, et al. Location, not staging, of cholangiocarcinoma determines the role for adjuvant chemoradiation therapy. *Am Surg* 2001; 67: 839-843.
31. Pitt HA, Nakeeb A, Abrams RA, Coleman J, Piantadosi S, Yeo CJ, et al. Perihilar cholangiocarcinoma. Postoperative radiotherapy does not improve survival. *Ann Surg* 1995; 221: 788-797.
32. McMasters KM, Tuttle TM, Leach SD, Rich T, Cleary KR, Evans DB, et al. Neoadjuvant chemoradiation for extrahepatic cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 1997; 174: 605-608.
33. McMasters KM, Tuttle TM, Leach SD, Rich T, Cleary KR, Evans DB, et al. Neoadjuvant chemoradiation for extrahepatic cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 1997; 174: 605.
34. Nakagawa Y, Todoroki T, Kondo T, Kawamoto T, Ohkohchi N, Ohara K. Benefits of adjuvant radiotherapy after radical resection of locally advanced main hepatic duct carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 581.
35. Gerhards MF, van Gulik TM, González González D, Rauws EA, Gouma DJ. Results of postoperative radiotherapy for resectable hilar cholangiocarcinoma. *World J Surg* 2003; 27: 173.
36. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) treatment guidelines available online at www.nccn.org/professional/physician_gls/default.asp
37. Ben-Josef E, Normolle D, Ensminger WD, Walker S, Tatro D, Ten Haken RK, et al. Phase II trial of high-dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery floxuridine for unresectable intrahepatic malignancy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8739.
38. De Palma GD, Galloro G, Siciliano S, Iovino P, Catanzano C. Unilateral versus bilateral endoscopic hepatic duct drainage inpatients with malignant hilar biliary obstruction: results of a prospective, randomized, and controlled study. *Gastrointest Endosc* 2001, 53: 547-553.
39. Washburn WK, Lewis WD, Jenkins RL: Aggressive surgical resection for cholangiocarcinoma. *Arch Surg* 1995; 130: 270-276.
40. Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO, Jacobsson G, Sellström H, Enander LK, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996; 7: 593.
41. Chen JS, Jan YY, Lin YC, Wang HM, Chang WC, Liao CT., et al. Weekly 24 h infusion of high-dose 5-fluorouracil and leucovorin in patients with biliary tract carcinomas. *Anticancer Drugs* 1998; 9: 393.
42. Patt YZ, Hassan MM, Aguayo A, Nooka AK, Lozano RD, Curley SA, et al. Oral capecitabine for the treatment of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and gallbladder carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 578.
43. Choi CW, Choi IK, Seo JH, Kim BS, Kim JS, Kim, et al. Effects of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of pancreatic-biliary tract adenocarcinomas. *Am J Clin Oncol* 2000; 23 :425.
44. Patt YZ, Jones DV Jr, Hoque A, Lozano R, Markowitz A, Rajman I, et al. Phase II trial of intravenous fluorouracil and subcutaneous interferon alfa-2b for biliary tract cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2311.
45. Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, Waugh KA, Hoque AM, Frome AI, et al. Phase II trial of cisplatin, interferon alpha-2b, doxorubicin, and 5 fluorouracil for biliary tract cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 3375.
46. Ducreux M, Rougier P, Fandi A, Clavero-Fabri MC, Villing AL, Fassone F, et al. Effective treatment of advanced biliary tract carcinoma using 5-fluorouracil continuous infusion with cisplatin. *Ann Oncol* 1998; 9: 653.
47. Taïeb J, Mitry E, Boige V, Artru P, Ezenfis J, Lecomte T, et al. Optimization of 5-fluorouracil/ cisplatin combination chemotherapy with a new schedule of leucovorin, 5FU, and cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with biliary tract carcinoma. *Ann Oncol* 2002; 13: 1192.
48. Ellis PA, Norman A, Hill A, O'Brien ME, Nicolson M, Hickish T, et al. Epirubicin, cisplatin and infusional 5-fluorouracil (ECF) in hepatobiliary tumours. *Eur J Cancer* 1995; 31 A: 1594.
49. Rao S, Cunningham D, Hawkins RE, Hill ME, Smith D, Daniel F, et al. Phase III study of 5FU, etoposide and leucovorin (FELV) compared to epirubicin, cisplatin and 5FU (ECF) in previously untreated patients with advanced biliary cancer. *Br J Cancer* 2005; 92: 1650.
50. Park SH, Park YH, Lee JN, Bang SM, Cho EK, Shin DB, et al. Phase II study of epirubicin, cisplatin and capecitabine for advanced biliary tract adenocarcinoma. *Cancer* 2006; 106: 361.
51. Kornek GV, Schuell B, Laengle F, Gruenberger T, Penz M, Karall K, et al. Mitomycin C in combination with capecitabine or biweekly high-dose gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer: a randomised phase II trial. *Ann Oncol* 2004; 15: 478.
52. Thongprasert S, Napapan S, Charoentum C, Moonprakan S. Phase II study of gemcitabine and cisplatin as first-line chemotherapy in inoperable biliary tract carcinoma. *Ann Oncol* 2005; 16: 279.
53. Kim ST, Park JO, Lee J, Lee KT, Lee JK, Choi SH, et al. A phase II of gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *Cancer* 2006; 106: 1339.
54. Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* 2007; 96: 896.
55. Knox JJ, Hedley D, Oza A, Feld R, Siu LL, Chen E, et al. Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2332.
56. Cho JY, Nam JS, Park MS, Yu JS, Paik YH, Lee SJ, et al. A phase II study of capecitabine combined with gemcitabine in patients with advanced gallbladder carcinoma. *Yonsei Med* 2005; 46:525.

57. Bhargava P, Jani CR, Savarese DM, O'Donnell JL, Stuart KE, Rocha Lima CM. Gemcitabine and irinotecan in locally advanced or metastatic biliary cancer: preliminary report. *Oncology (Williston Park)* 2003; 17: 23.
58. Nehls O, Oettle H, Hartmann JT, et al. A multicentre phase II study of capecitabine plus oxaliplatin in advanced biliary system adenocarcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 336s.
59. André T, Tournigand C, Rosmorduc O, Provent S, Maindrault-Goebel F, Avenin D, et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. *Ann Oncol* 2004; 15:1339.
60. Papakostas P, Kouroussis C, Androulakis N, Samelis G, Aravantinos G, Kalbakis K, et al. First-line chemotherapy with docetaxel for unresectable or metastatic carcinoma of the biliary tract. A multicentre phase II study. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1833.
61. Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, Thomas J, Pitot HC, Kim G, et al. Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3069.
62. Donohue JH, Stewart AK, Menck Hr. The National Cancer Data Base report on carcinoma of the gallbladder, 1989-1995. *Cancer* 1998; 83: 2618.
63. Ouchi K, Suzuki M, Saijo S, Ito K, Matsuno S. Do recent advances in diagnosis and operative management improve the outcome of gallbladder carcinoma? *Surgery* 1993; 113: 324.
64. Gagner M, Rossi RL. Radical operations for carcinoma of the gallbladder: present status in North America. *World J Surg* 1991; 15: 344.
65. Todoroki T, Iwasaki Y, Orii K, Otsuka M, Ohara K, Kawamoto T, et al. Resection combined with intraoperative radiation therapy (IORT) for stage IV (TNM) gallbladder carcinoma. *World J Surg* 1991; 15: 357.

Trasplante hepático en carcinoma hepatocelular

B. PÉREZ SABORIDO, E. MORENO GONZÁLEZ, J. C. MENÉU, S. JIMÉNEZ DE LOS GALANES

Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales. Hospital 12 de Octubre. Madrid

RESUMEN

El carcinoma hepatocelular (CHC) es uno de los tumores malignos más frecuentes, con una incidencia global de 0,5-1 millón de casos nuevos al año. España se sitúa entre los países de incidencia intermedia, diagnosticándose 6-8 casos/100.000 habitantes cada año, lo que supone 2.400-3.600 nuevos casos al año. Los dos únicos tratamientos que se consideran curativos son la resección hepática y el trasplante hepático ortotópico (THO), sin embargo, ya que la mayoría asientan sobre hígado cirrótico, las posibilidades de resección se ven limitadas. Con una selección estricta se han obtenido tasas de supervivencia a largo plazo similares a aquellos pacientes que no tenían CHC, alcanzando mejores tasas de supervivencia (alrededor del 70%) y menores tasas de recidiva (en torno a un 10%) que con la resección parcial. En la actualidad tienen indicación de THO los pacientes con CHC solitario menor o igual de 5 cm o 2-3 nódulos ninguno superior de 3 cm; excluida la presencia de invasión vascular o enfermedad extrahepática (criterios de Mazzaferro o de Milán). Han demostrado ser factores pronóstico de recidiva tumoral, el tamaño tumoral > de 5 cm, más de 3 nódulos, una AFP mayor de 200 ng/ml, tumores moderada o pobremente diferenciados, la presencia de invasión vascular, la presencia de satelitosis o el incumplimiento de los criterios de Milán. Como puente al THO se han planteado terapias ablativos locales como quimioembolización transarterial o radiofrecuencia durante la permanencia del paciente en lista de espera.

PALABRAS CLAVE: Hepatocarcinoma. Trasplante hepático. Recidiva tumoral. Supervivencia.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) es uno de los tumores malignos más frecuentes, con una incidencia global de 0,5-1 millón de casos nuevos al año (1-3). El 5,4 % de todos los cánceres que pueden aparecer en el

SUMMARY

Hepatocellular carcinoma is one of the malignant tumors more frequent, with an overall incidence of 0.5-1 million of new cases per year. Spain is one of the countries of middle incidence, with 6-8 new cases/100.000 persons every year, 2400-3600 new cases every year. The two curative treatments are liver resection and liver transplantation, but, as most of these patients have liver cirrhosis, liver resection is limited. With a good selection, we can get very good long term survival like to those patients without HCC, with long term survival of 70% and tumour recurrence of 10%, better than with liver resection. Nowadays the selection criteria are 1 tumour no greater than 5 cm and two-three nodules anyone no greater than 3 cm, without vascular invasion or extrahepatic involvement. Prognostic factors of tumour recurrence are: tumour size greater than 5 cm, more than 3 nodules, AFP greater than 200ng/ml, moderately or poorly differentiated tumours, vascular invasion, satellitosis, not met Milan criteria. During the waiting list we can use transarterial chemoembolization or radiofrequency to avoid tumour progression.

KEY WORDS: *Hepatocellular carcinoma. Liver Transplantation. Recurrence. Survival.*

hombre corresponden a un CHC (4); representando el quinto tumor maligno más frecuente en el hombre y el octavo en la mujer (1). España se sitúa entre los países de incidencia intermedia, diagnosticándose 6-8 casos/100.000 habitantes cada año, lo que supone 2.400-3.600 nuevos casos al año (5).

De todos los tratamientos que se han postulado, los dos únicos que se consideran curativos son la resección hepática y el trasplante hepático ortotópico (THO). Inicialmente el único tratamiento quirúrgico curativo planteado era la resección quirúrgica parcial. Sin embargo, esta modalidad terapéutica está gravada con una alta incidencia de recidiva tumoral debido a que elimina el tumor pero sigue persistiendo la enfermedad hepática de base con su potencial de degeneración maligna; y, por otro lado, su potencial de aplicación es limitado, ya que el 80% de los CHC asientan sobre hígado cirrótico y, por lo tanto, existe riesgo de desarrollar insuficiencia hepática postoperatoria. Con el objetivo de tratar conjuntamente tanto el tumor como la hepatopatía de base, y así disminuir la recidiva y aumentar la supervivencia a largo plazo de estos pacientes, se planteó el THO como opción de tratamiento.

Desde los primeros trasplantes hepáticos realizados por Starzl y Calne, en todas las series que incluían pacientes con CHC, se observó que, aunque existían casos de supervivencias prolongadas, la recidiva era mayor de la esperada, llegando a tasas de recidiva del 65% y constituyendo la principal causa de muerte, con una supervivencia a largo plazo menor que aquellos pacientes trasplantados por causas no tumorales (6-11).

En los años posteriores, con una selección estricta de los pacientes con cirrosis y CHC candidatos a THO, se han obtenido tasas de supervivencia a largo plazo similares a aquellos pacientes que no tenían CHC (12-15), alcanzando mejores tasas de supervivencia (alrededor del 70%) y menores tasas de recidiva (en torno a un 10%) que con la resección parcial (16-19).

Según el Registro Español de Trasplante Hepático, desde 1984 al 2000, el CHC es la causa principal del 9% de los THO efectuados en España, siendo causa secundaria en el 6,2%, alcanzándose una supervivencia del 53,3% a los 8 años (20).

En nuestra experiencia, desde abril de 1986 a diciembre del 2001, de los 816 THO realizados en nuestra institución, 71 de ellos se realizaron en pacientes con CHC, lo que representa un 8,7% del total de trasplantes. Con una incidencia de recidiva tumoral del 19% (12 pacientes), conseguimos una supervivencia global del 54%, con una supervivencia actuarial a 1,3 y 5 años del 79,3; 61 y 50,3% respectivamente y una supervivencia media de $95,2 \pm 13$ meses (21).

FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA Y DE RECIDIVA TUMORAL

A lo largo de los años todos los equipos han tratado de determinar qué factores tenían una influencia en la supervivencia a largo plazo y en la incidencia de recidiva tumoral de los pacientes trasplantados por CHC, con objeto de establecer el grupo de pacientes que realmente se beneficiarían del trasplante.

TAMAÑO Y NÚMERO DE NÓDULOS

Bismuth y cols., en una serie de 60 pacientes trasplantados por CHC, encontraron que los pacientes con

tumores solitarios menores de 3 cm y con 1-2 nódulos (tradicionalmente considerados candidatos a la resección parcial) tenían mejor SLE que con la resección parcial (83 vs. 18% a los 3 años), y consideran a este grupo de pacientes como los mejores candidatos para el THO (22). En un estudio posterior confirman que el tamaño tumoral, el número de nódulos y la presencia de invasión vascular determinaban la incidencia de recidiva (23).

Mazzaferro en 1996 (24) publica un estudio presentando una SLE a 4 años del 83% en pacientes trasplantados con CHC solitario menor de 5 cm o con menos de 3 nódulos no mayores de 3 cm, y considera estos unos criterios de selección válidos para ofertar un trasplante hepático.

Klintmalm, en el Registro Internacional de Tumores Hepáticos en Trasplante Hepático, confirma que un tamaño tumoral mayor de 5 cm tiene un importante impacto en la supervivencia, tanto en tumores conocidos como incidentales (25,26).

Por lo tanto, parece claro que el número de nódulos y el tamaño de los mismos tienen una influencia trascendental en la incidencia de recidiva y en la supervivencia de estos pacientes. Son múltiples los estudios que han demostrado altas tasas de supervivencia con baja recidiva utilizando el número de nódulos (menor de 3) y el tamaño tumoral como criterios de selección (27,28). En nuestro estudio también hemos observado una significativa mayor incidencia de recidiva tumoral en los pacientes que no cumplen los criterios de Milán (41,2 vs. 10,9%), pacientes con más de 3 nódulos y un tamaño tumoral mayor de 3 cm, aunque sin afectar significativamente a la supervivencia actuarial (21).

El grupo de la Universidad de California establece nuevos criterios de selección de los pacientes con CHC candidatos a THO: un tumor solitario menor de 6,5 cm o 3 nódulos o menos con el nódulo de mayor tamaño, menor o igual a 4,5 cm, siendo el diámetro tumoral total menor o igual a 8 cm. En su experiencia los pacientes que cumplen estos criterios tienen una supervivencia a 2 años > 70%, y demuestran que los pacientes que cumplen estos criterios pero superan los criterios de Milán tienen una supervivencia a 2 años del 86%. Consideran, por lo tanto, que estos criterios se adaptan mejor que los criterios de Milán a la evolución a largo plazo (29).

PRESENCIA DE INVASIÓN VASCULAR

Un factor histológico claramente relacionado con la recidiva y con la SLE, confirmado en múltiples series, es la presencia de invasión vascular macroscópica (13,17,19,25-27,30,31), también confirmado en nuestro estudio (con una supervivencia al año del 14 vs. 82%) (21). En un trabajo de Hemming, los pacientes con invasión vascular presentaban una recidiva del 65% a los 5 años, frente a un 4% de recidiva en los pacientes sin invasión vascular (14). Desgraciadamente, la invasión vascular se suele detectar en el examen histológico de la pieza de hepatectomía y no se consigue diagnosticar preoperatoriamente en muchos casos. Serían necesa-

rias técnicas de imagen más precisas para conseguir su diagnóstico y eliminar así a estos pacientes de aquellos a los que se les ofrece un THO como tratamiento de su CHC. Se ha evidenciado que un tamaño tumoral mayor de 5 cm y la presencia de un tumor pobremente diferenciado se asocian con la presencia de invasión vascular macroscópica (30). Esto llevaría a pensar que una biopsia preoperatoria nos podría ayudar, conociendo el grado de diferenciación histológica, a predecir la invasión vascular. Sin embargo, como opina Hemming, la biopsia no aportaría un beneficio importante por la baja proporción de pacientes con grado pobremente diferenciado y el riesgo de diseminación tumoral en el trayecto de la punción. Sí parece lógico mantener como límite el tamaño tumoral de 5 cm por la alta asociación de invasión vascular observada por encima de los 5 cm (14).

ESTADIO TUMORAL

Múltiples estudios demuestran que los pacientes con estadio IV de la clasificación TNM tienen una mayor probabilidad de recidiva y una menor SLE (14,25,31, 32) Estos datos también se han confirmado en nuestro estudio, con un 28% de supervivencia al año en el estadio IV (21). Sin embargo, en estadios intermedios (I, II, III), no se ha demostrado una clara correlación con la incidencia de recidiva, lo que ha llevado a algunos autores a plantearse un nuevo sistema de estadificación teniendo en cuenta los factores que han demostrado afectar la SLE (profundidad de invasión vascular, distribución bilobar, estado de los nódulos, tamaño tumoral) (14,33) Iwatsuki postula un nuevo sistema de clasificación en función de la suma de los riesgos relativos de recidiva de los factores: afectación bilobar, tamaño tumoral o presencia de invasión vascular. Establece una escala de 0 a 5, encontrando una mejor correlación con la SLE que el sistema TNM (34).

OTROS FACTORES

Otros factores clínicos e histológicos que se han relacionados con mayores tasas de recidiva y peores supervivencias son: nivel de AFP mayor de 300 ng/ml (27), ausencia de cápsula, afectación bilateral (21,34), presencia de nódulos satélites (21,27), afectación de ganglios linfáticos (25,26,31), grado histológico pobremente diferenciado (21,25,26) y cirrosis hepática de origen vírico (31). Hemming no pudo demostrar diferencias significativas entre los pacientes con cirrosis por VHC y aquellos con cirrosis de otra etiología, aunque sí existe una tendencia a una peor supervivencia, probablemente en relación con la recidiva de la hepatitis C que puede exponer al paciente al riesgo de desarrollar un nuevo CHC. En este mismo estudio existe una peor supervivencia en los pacientes VHB + que desaparecía cuando se trataba a estos pacientes con lamivudina o IgHB, alcanzando supervivencias a 5 años del 72% (14).

El tipo de inmunosupresión empleada no parece influir en la supervivencia e incidencia de recidiva. Sin

embargo, en un trabajo de Mazzaferro se observa que existía una peor SLE en los pacientes que mantenían los esteroides más de 6 meses, con un riesgo de desarrollar recidiva 4 veces mayor que aquellos que suspendían los esteroides antes de este periodo (32). La política actual de retirada precoz de los esteroides en los regímenes inmunosupresores, no parece tener especial importancia en la incidencia de recidiva.

PAPEL DEL TRASPLANTE HEPÁTICO EN EL TRATAMIENTO DEL CHC AVANZADO

En los últimos años, aparecen estudios que sugieren que se podrían ampliar los criterios de selección y que el trasplante hepático podría jugar también un papel en el tratamiento de pacientes con CHC avanzado.

Yao y cols. proponen un criterio ampliado, considerando candidatos a trasplante hepático pacientes con tumores solitarios menores de 6,5 cm o menos de tres nódulos no mayores de 4,5 cm con un diámetro tumoral total menor de 8 cm. De los 70 pacientes incluidos en su serie, los 60 pacientes que cumplían estos criterios presentaban una supervivencia a los 5 años del 75 frente un 50% al año en los 10 pacientes que superaban estos criterios. Observaron también que muchos de los pacientes incluidos en el estadio pT3 se ajustaban a estos criterios alcanzando mayor supervivencia que aquellos que no se ajustaban al mismo. Por lo tanto, según estos autores se podrían ampliar los criterios de selección de Mazzaferro manteniendo buenas supervivencias (35).

En otro estudio del *Mount Sinai Medical Center* se emplea el THO, combinado con quimioembolización transarterial preoperatoria y quimioterapia peri y postoperatoria, para el tratamiento de pacientes con CHC mayores de 5 cm. Consiguen una SLE media de 45,5 meses, permaneciendo 19 de 43 pacientes (44%) vivos al final del estudio, con una tasa de recidiva del 40%. Encontraron que un diámetro mayor de 7 cm y la presencia de invasión vascular se relacionaban con la presencia de recidiva, aunque sólo el diámetro tumoral afectaba de manera significativa la SLE. Por lo tanto, estos autores consideran que estos pacientes, especialmente con tumores entre 5 y 7 cm, pueden seguir beneficiándose del THO asociando un adecuado programa de terapia adyuvante (36).

Quizás un factor importante que puede influir drásticamente en la supervivencia a largo plazo, especialmente cuando se amplían los criterios de selección, es el tiempo que el paciente permanece a la espera del trasplante. En esta espera se puede producir un crecimiento tumoral, que puede hacer que el paciente pase ya a un estadio histológico en el que los resultados a largo plazo sean pobres, e incluso puede aparecer enfermedad extrahepática haciendo que el paciente salga de lista. En un estudio de Llovet y cols., en el que analizan el beneficio del THO en el tratamiento de pacientes con CHC, observaron que hasta un 23% de los pacientes en espera del trasplante se perdían por progresión tumoral o por fallecimiento por insuficiencia hepática, minimizándose

así el potencial beneficio del THO en la supervivencia en pacientes con CHC (37).

PAPEL DE LAS TERAPIAS ADYUVANTES ASOCIADAS AL THO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CHC

Con el objeto de frenar la progresión tumoral durante el tiempo de espera del paciente a un THO, la mayoría de los equipos han empleado técnicas adyuvantes, fundamentalmente la quimioembolización transarterial (QETA). Sin embargo, esta podría descompensar la enfermedad hepática del paciente, haciéndole salir de la lista de espera. Por ello, ¿juega realmente algún papel el empleo de la QETA previa al trasplante hepático? En un estudio de Spreafico empleando QETA preoperatoria obtiene una respuesta en el 36% de los pacientes (con necrosis mayor del 90% del nódulo tumoral), sin ninguna muerte relacionada con la QETA, y concluye que es un tratamiento efectivo en pacientes en espera de un trasplante hepático (38). Harnois y cols. también consideran que la QETA es bien tolerada en pacientes en espera de un trasplante hepático, consiguiendo buenos resultados de supervivencia (39). Bismuth y cols. practican QETA preoperatoria en el 52% de los pacientes de su serie y sólo demuestran un discreto beneficio en los pacientes con tumores menores de 3 cm (23). Para disminuir el posible efecto pernicioso de la quimioembolización sobre la función hepática, Yao y cols. realizan la misma 24 horas antes del trasplante. A pesar de todo ello, no pudieron demostrar ningún beneficio en cuanto a supervivencia o tasa de recidiva de los pacientes con QETA (60% de los pacientes) respecto a los que no la recibieron (35). Mazzaferro tampoco objetiva ningún beneficio con la QETA previa al trasplante (24). Oldhafer y cols. publican un trabajo, en el que a pesar de presentarse una necrosis mayor del 50% en los tumores de la mayoría de los pacientes que recibieron QETA pretrasplante, no existe ningún beneficio en la supervivencia, e incluso parece haber un mayor riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas postoperatorias (40).

En nuestra experiencia, de los 71 pacientes trasplantados por CHC, una vez excluidos los tumores incidentales, realizamos QETA en 18 (39,5%). Aunque se reduce la incidencia de recidiva tumoral (17 vs. 36%), las diferencias no son significativas. Tampoco hemos observado una mejoría significativa de la supervivencia y supervivencia libre de enfermedad. Por lo tanto, aunque es un procedimiento seguro y bien tolerado en nuestros pacientes, no podemos recomendar el uso rutinario en los pacientes candidatos a THO por CHC durante su permanencia en lista de espera.

Otra forma de disminuir la incidencia de recidiva es la aplicación de quimioterapia postoperatoria (41). Bismuth, en su centro, emplea quimioterapia sistémica postoperatoria en aquellos pacientes que presentan signos histológicos de mal pronóstico (invasión vascular, nódulos satélites o ausencia de cápsula) (23). Sin embargo, su empleo no está muy extendido en la actualidad.

Quizás estas terapias jueguen un mayor papel si se amplían los criterios de selección a tumores más avanzados. Ya hemos visto que, con un programa combinado de QETA previa al trasplante y quimioterapia sistémica durante el trasplante y durante el postoperatorio, se consiguen buenas supervivencias en pacientes con CHC mayores de 5 cm (36,42).

PAPEL DEL TRASPLANTE HEPÁTICO CON DONANTE VIVO EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON CHC

Uno de los principales problemas del trasplante hepático como tratamiento de un paciente con cirrosis y CHC es el tiempo de espera, que puede ser largo, y que puede ocasionar la progresión tumoral haciendo que el paciente pierda la oportunidad de tratamiento por diseminación tumoral. Se ha intentado frenar esta progresión mediante la aplicación de terapias adyuvantes. En nuestros días, surge como alternativa el trasplante hepático con injerto parcial procedente de un donante vivo, que podría acortar drásticamente los tiempos de espera e incluso hacer que se amplíen las indicaciones. En la literatura existen casos aislados de trasplante hepático con donante vivo en pacientes con CHC, y aunque no se pueden sacar conclusiones, parece una opción válida equiparable al trasplante hepático con donante cadáver (43-46).

Una de las series más largas la presenta el grupo de Tanaka, con 56 pacientes con CHC trasplantados con lóbulo hepático derecho procedente de donante vivo. El único criterio de exclusión era la presencia de metástasis extrahepática y de invasión vascular. A pesar de ello, el 54% de los pacientes son estadio TNN IVa y el 45% no cumplen los criterios de Milán. Consiguen una supervivencia a los 3 años del 55% y consideran que es una opción válida para tratar a estos pacientes, ampliando los criterios de Milán (47).

Dado que no existen estudios controlados se han ideado análisis de decisión utilizando el modelo Markov para estudiar el impacto real del trasplante hepático con donante vivo en la supervivencia de pacientes con CHC. En un análisis de Cheng y cols. sobre una hipotética cohorte de pacientes con cirrosis estadio Child A y un tumor solitario de 3-5 cm, el trasplante hepático con donante vivo aumentaba la esperanza de vida 4,5 años respecto al trasplante hepático con donante cadáver (48).

En otro análisis de esperanza de vida y coste-efectividad de Sarasin y cols. observaron que el trasplante hepático con donante vivo mejora la esperanza de vida en pacientes con CHC precoz con una razón coste-beneficio aceptable cuando el tiempo de espera supera los 7 meses. Esta mejora en la esperanza de vida y en la relación coste-beneficio era más dependiente de la tasa de salida de lista y de la evolución postrasplante, que de la mortalidad del donante. Para un tiempo ganado de 12 meses en la lista de espera, la esperanza de vida puede mejorar hasta en 2,8 años con el trasplante hepático con donante vivo respecto al trasplante hepático de cadáver (49).

Con la evolución de la técnica del trasplante hepático con donante vivo se podrá definir cuál es el papel real de esta opción terapéutica en el tratamiento de los pacientes con cirrosis hepática y CHC.

PAPEL DEL TRASPLANTE HEPÁTICO EN EL TRATAMIENTO DE UNA RECIDIVA DE CHC

Finalmente, el trasplante hepático podría jugar un papel en el rescate de pacientes que presentan una recidiva hepática tras una resección hepática parcial y que, por empeoramiento de la función hepática, ya no son candidatos a una nueva resección. No existen muchos casos publicados en la literatura. Jonas y cols. aportan dos casos y postulan que es posible el control tumoral mediante un trasplante hepático en pacientes con recidiva de un CHC tras una resección parcial. Sin embargo, estas indicaciones deben ser individualizadas, intentan-

do, mediante las pruebas de imagen preoperatorias, eliminar la posibilidad de que exista invasión vascular ya que, por otro lado, la existencia de una recidiva puede hacer presuponer la presencia de infiltración vascular, salvo en los casos de tumores *de novo* (50).

CORRESPONDENCIA:

B. Pérez Saborido
Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo
y Trasplante de Órganos Abdominales
Hospital Universitario 12 de Octubre
Avd. de Córdoba, s/n
Madrid 28041

BIBLIOGRAFÍA

- Bosch FX, Ribes J, Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer. *Seminars in Liver Disease* 1999; 19 (3): 271-85.
- Anthony PP. Hepatocellular carcinoma: An overview. *Histopathology* 2001; 39: 109-18.
- Okuda K. Hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2000; 32 (supl 1): 225-37.
- Solís-Herruzo JA. Carcinoma hepatocelular. Epidemiología y factores etiológicos. *Rev Esp Enferm Dig* 2003; 95 (6): 373-6.
- Santoyo J, Suárez MA, Fernández JL, Jiménez M, Ramírez C, Pérez Daga A, et al. Tratamiento quirúrgico del hepatocarcinoma en el paciente cirrótico: ¿resección o trasplante? *Cir Esp* 2001; 70: 42-7.
- Iwatsuki S, Gordon RD, Shaw BW, Starzl TE. Role of liver transplantation in cancer therapy. *Ann Surg* 1985; 202 (4): 401-7.
- O'Grady JG, Polson RJ, Rolles K, Calne RY, Williams R. Liver transplantation for malignant disease. Results in 93 consecutive patients. *Ann Surg* 1988; 207 (4): 373-9.
- Ringe B, Wittekind C, Bechstein WO, Bunzendahl H, Pichlmayr R. The role of liver transplantation in hepatobiliary malignancy. A retrospective analysis of 95 patients with particular regard to tumor stage and recurrence. *Ann Surg* 1989; 209 (1): 88-98.
- Yokoyama I, Todo S, Iwatsuki S, Starzl TE. Liver transplantation in the treatment of primary liver cancer. *Hepatogastroenterology* 1990; 37 (2): 188-93.
- Pichlmayr R, Weimann A, Steinhoff G, Ringe B. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: clinical results and future aspects. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 31 (Supl.): S157-61.
- Dalgic A, Mirza DF, Gunson BK, D'Silva M, Mayer AD, Buckels JAC, et al. Role of total hepatectomy and transplantation in hepatocellular carcinoma. *Transplantation Proceedings* 1994; 26 (6): 3564-5.
- Moreno González E, Gómez R, García I, González Pinto I, Loínaz C, Ibáñez J, et al. Liver transplantation in malignant primary hepatic neoplasms. *Am J Surg* 1992; 163 (4): 395-400.
- Figueras J, Jaurrieta E, Valls C, Benasco C, Rafecas A, Xiol X, et al. Survival after liver transplantation in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma: a comparative study. *Hepatology* 1997; 25 (6): 1485-9.
- Hemming AW, Cattral MS, Reed AI, Van der Werf WJ, Greig PD, Howard RJ. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2001; 233 (5): 652-9.
- Hemming AW, Nelson DR, Reed AI. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Minerva Chir* 2002; 57 (5): 575-85.
- Pichlmayr R, Weimann A, Tusch G, Schlitt HJ. Indications and role of liver transplantation for malignant tumors. *Oncologist* 1997; 2 (3): 164-70.
- Figueras J, Jaurrieta E, Valls C, Ramos E, Serrano T, Rafecas A, et al. Resection or transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: outcomes based on indicated treatment strategy. *J Am Coll Surg* 2000; 190 (5): 580-7.
- Molmenti EP, Klintmalm GB. Hepatocellular cancer in liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 427-434.
- Figueras J, Ramos E, Ibáñez L, Valls C, Serrano T, Rafecas A, et al. Tratamiento quirúrgico del carcinoma hepatocelular. Resultados a largo plazo. *Med Clin (Barc)* 2002; 118 (11): 410-4.
- Cuende N. Resultados del registro español de trasplante hepático. *Cir Esp* 2002; 71 (Supl. 1): 3-14.
- Pérez B, Loínaz C, Gimeno A, Meneu JC, Abradelo M, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: our experience from 1986. *Transp Proced* 2003; 35: 1285-6.
- Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg* 1993; 218 (2): 145-51.
- Bismuth H, Majno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Seminars in liver disease* 1999; 19 (3): 311-22.
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334 (11): 693-9.
- Klintmalm GB. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A registry report of the impact of tumor characteristics on outcome. *Ann Surg* 1998; 228 (4): 479-90.
- Molmenti EP, Klintmalm GB. Liver transplantation in association with hepatocellular carcinoma: an update of the International Tumor Registry. *Liver Transpl* 2002; 8 (9): 736-48.

27. Figueras J, Ibáñez L, Ramos E, Jaurrieta E, Ortiz-de-Urbina J, Pardo F, et al. Selection criteria for liver transplantation in early-stage hepatocellular carcinoma and cirrhosis: results of a multicenter study. *Liver Transpl* 2001; 7 (10): 877-83.
28. Bechstein VO, Blumhardt G, Lobeck H, Keck H, Lemmens HP, Knoop M, Neuhaus P. Selection of small hepatocellular carcinoma improves long-term results of hepatic transplantation for malignancy. *Transpl Int* 1994; 7 (Supl. 1): S238-40.
29. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Bacchetti P, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria. *Liver Transpl* 2002; 8 (9): 765-74.
30. Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller T, Herrmann M, Radke C, Berg T, et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 2001; 33 (5): 1080-6.
31. Herrero JI, Sangro B, Quiroga J, Pardo F, Herraiz M, Cienfuegos JA, et al. Influence of tumor characteristics on the outcome of liver transplantation among patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2001; 7 (7): 631-6.
32. Mazzaferro M, Rondinara GF, Rossi G, Regalia E, De Carlis L, Caccamo L, et al. Milan multicenter experience in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation Proceedings* 1994; 26 (6): 3557-60.
33. Marsh JW, Dvorchik I, Bonham CA, Iwatsuki S. Is the pathologic TNM staging system for patients with hepatoma predictive of outcome? *Cancer* 2000; 88 (3): 538-43.
34. Iwatsuki S, Dvorchik I, Marsh JW, Madariaga JR, Carr B, Fung JJ, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg* 2000; 191 (5): 389-94.
35. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33 (6): 1394-403.
36. Roayaie S, Frischer JS, Emre SH, Fishbein TM, Sheiner PA, Sung M, et al. Long-term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 centimeters. *Ann Surg* 2002; 235 (4): 533-9.
37. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999; 30 (6): 1934-40.
38. Spreafico C, Marchiano A, Regalia E, Frigerio LF, Garbagnati F, Andreola S, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma in patients who undergo liver transplantation. *Radiology* 1994; 192 (3): 687-90.
39. Harnois DM, Steers J, Andrews JC, Rubin JC, Pilot HC, Burtgart L, et al. Preoperative hepatic artery chemoembolization followed by orthotopic liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl Surg* 1999; 5 (3): 192-9.
40. Oldhafer KJ, Chavan A, Fruhauf NR, Flemming P, Schlitt HJ, Kubicka S, et al. Arterial chemoembolization before liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: Marked tumor necrosis, but no survival benefit? *J Hepatol* 1998; 29 (6): 953-9.
41. Olthoff KM, Rosove MH, Shackleton CR, Imagawa DK, Farmer DG, Northcross P, et al. Adjuvant chemotherapy improves survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1995; 221 (6): 734-41.
42. Cherqui D. Role of adjuvant treatment in liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998; 5: 35-40.
43. Miller CM, Gondolesi GE, Florman S, Matsumoto C, Muñoz L, Yoshizumi T, et al. One hundred nine living donor liver transplants in adults and children: A single-center experience. *Ann Surg* 2001; 234 (3): 301-11.
44. Azoulay D, Castaing D, Adam R, Savier E, Smail A, Veilhan LA, et al. Adult to adult living-related liver transplantation. The Paul-Brousse Hospital preliminary experience. *Gastroenterol Clin Biol* 2001; 25 (8-9): 773-80.
45. Kawasaki S. Living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2002; 49 (43): 53-5.
46. Gondolesi G, Muñoz L, Matsumoto C, Fishbein T, Sheiner P, Emre S, et al. Hepatocellular carcinoma: A prime indication for living donor liver transplantation. *J Gastrointest Surg* 2002; 6 (1): 102-7.
47. Kaihara S, Kiuchi T, Ueda M, Oike F, Fujimoto Y, Ogawa K, et al. Living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation* 2003; 75 (3 Supl.): S37-40.
48. Cheng SJ, Pratt DS, Freeman RB, Kaplan MM, Wong JB. Living-donor versus cadaveric liver transplantation for non-resectable small hepatocellular carcinoma and compensated cirrhosis: A decision analysis. *Transplantation* 2001; 72 (5): 861-8.
49. Sarasin FP, Majno PE, Llovet JM, Bruix J, Mentha G, Hadengue A. Living donor liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: A life-expectancy and cost-effectiveness perspective. *Hepatology* 2001; 33 (5): 1073-9.
50. Jonas S, Steinmüller T, Settmacher U, Langehr J, Müller A, Neuhaus P. Liver transplantation for recurrent hepatocellular carcinoma in Europe. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 422-6.

PRÓXIMO NÚMERO

CÁNCER DE PÁNCREAS EXOCRINO

VOL. 22, NÚM. 3, 2008

Epidemiología e historia natural del cáncer de páncreas exocrino

J. C. Cámara Vicario

Tratamiento quirúrgico del cáncer de páncreas

A. Sánchez Pernaute

Tratamiento adyuvante del cáncer de páncreas

A. Carrato Mena

Quimioterapia en el cáncer de páncreas

E. Marcuello Gaspar

Nuevas dianas terapéuticas en el tratamiento del cáncer de páncreas

C. Grávalos

Asegúrese la recepción de la revista:

revisiones en

CANCER

Tarifa suscripción anual (6 núms./año):

- | | |
|---|-------|
| <input type="checkbox"/> MIR y Estudiantes*: | 46 € |
| <input type="checkbox"/> Médicos Especialistas: | 69 € |
| <input type="checkbox"/> Organismos y Empresas: | 110 € |
| <input type="checkbox"/> Extranjeros (zona Euro): | 269 € |
| <input type="checkbox"/> Resto de países: | 365 € |

*Los MIR y Estudiantes deberán adjuntar documento acreditativo

BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN AÑO 2008

DIRECCIÓN DE ENVÍO

Nombre y apellidos _____
Dirección _____
Tel. _____ E-mail: _____
Población _____ Cod. Postal _____ Provin. _____
Especialidad _____ Centro _____ Cargo _____

SUSCRÍBANME A:

revisiones en

CANCER

(6 núms./año)

- A través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)
- Mediante talón n.º _____ que adjunto
- Contra reembolso

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACIÓN BANCARIA

revisiones en **CANCER**

BANCO/CAJA _____
DIRECCIÓN _____ POBLACIÓN _____ C.P. _____
TITULAR DE LA CUENTA _____
CÓDIGO C/C.: BANCO SUCURSAL D.C. N.º CUENTA

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por ARÁN EDICIONES, S.L.

Les saluda atentamente,

(Firma)

_____ de _____ de 20____

DOCUMENTO PARA EL BANCO



Más información o envíos a:

Castelló, 128, 1º - 28006 Madrid - Teléfono (91) 745 17 27 - Fax: (91) 561 57 87
e-mail: suscripc@grupoaran.com - www.grupoaran.com

BIBLIOGRAFÍA: 1. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer*, 2003;96:1735-1744. 2. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with small cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*, 2004;100:2613-2621. 3. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2004;96:879-882. 4. Kohno N, Aogi K, Minami H, et al. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*, 2005;23:3314-3321. 5. Pavakis N, Schmidt RL, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005 Jul 20(3):CD003474.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Zometa® 4 mg/5 ml concentrado para solución para perfusión. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Un vial con 5 ml de concentrado contiene 4 mg de ácido zoledrónico (anhídrido). Un ml de concentrado contiene ácido zoledrónico (como monohidrato) equivalente a 0,8 mg de ácido zoledrónico (anhídrido). Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Concentrado para solución para perfusión. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas:** Prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fracturas patológicas, compresión medular, radiación o cirugía ósea, o hipercalcemia inducida por tumor) en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea. - Tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumor (HIT). **4.2 Posología y forma de administración:** Zometa® sólo debe ser utilizado por clínicos experimentados en la administración intravenosa de bisfosfonatos. **Prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea, Adultos y personas de edad avanzada:** La dosis recomendada en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea es de 4 mg de ácido zoledrónico. El concentrado debe ser diluido con 100 ml de cloruro sódico al 0,9% p/v estéril o solución de glucosa al 5% p/v y administrado como perfusión intravenosa durante 15 minutos como mínimo cada 3 ó 4 semanas. Deberá administrarse a los pacientes diariamente un suplemento oral de calcio de 500 mg y 400 UI de vitamina D. **Tratamiento de la HIT: Adultos y personas de edad avanzada:** La dosis recomendada en hipercalcemia (concentración corregida de calcio sérico respecto a la albúmina $\geq 12,0$ mg/dl ó $3,0$ mmol/l) es de 4 mg de ácido zoledrónico. El concentrado debe ser diluido con 100 ml de cloruro sódico al 0,9% p/v estéril o solución de glucosa al 5% p/v y administrado como perfusión intravenosa única durante 15 minutos como mínimo. Los pacientes deben mantenerse bien hidratados antes y después de la administración de Zometa®. **Insuficiencia renal: HIT:** Deberá considerarse solamente el tratamiento con Zometa® en los pacientes con HIT que también sufran insuficiencia renal grave tras la evaluación de los riesgos y los beneficios del tratamiento. En los ensayos clínicos, se excluyeron a los pacientes con creatinina sérica $> 4,5$ mg/dl. No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con HIT con una creatinina sérica < 400 μ mol/l ó $< 4,5$ mg/dl (ver sección 4.4). **Prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea:** Cuando se inicia el tratamiento con Zometa® en pacientes con mieloma múltiple o con lesiones metastásicas óseas de tumores sólidos, se deberá determinar la creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina (CrCl). El CrCl se calcula a partir de la creatinina sérica utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault. No se recomienda Zometa® en los pacientes que presenten insuficiencia renal grave, definida para esta población como CrCl < 30 ml/min, antes del inicio del tratamiento. En los ensayos clínicos con Zometa®, se excluyeron los pacientes con creatinina sérica > 265 μ mol/l ó $> 3,0$ mg/dl. En pacientes con metastásicas óseas que presentaban insuficiencia renal de leve a moderada, definida para esta población como CrCl 30-60 ml/min, antes del inicio de tratamiento se recomienda la siguiente dosis de Zometa® (ver también sección 4.4):

Aclaramiento de creatinina basal (ml/min)	Dosis recomendada de Zometa®*
> 60	4,0 mg
50-60	3,5 mg*
40-49	3,3 mg*
30-39	3,0 mg*

*Las dosis se han calculado asumiendo un AUC objetivo de 0,66 (mg-hr/l) (CrCl = 75 ml/min). Se espera que en los pacientes con insuficiencia renal las dosis reducidas alcancen la misma AUC que la observada en los pacientes con aclaramiento de creatinina de 75 ml/min.

Una vez iniciado el tratamiento deberá medirse la creatinina sérica antes de cada dosis de Zometa® y el tratamiento deberá interrumpirse si se ha deteriorado la función renal. En los ensayos clínicos, el deterioro renal se definió como se indica a continuación: - Para pacientes con creatinina sérica basal normal ($< 1,4$ mg/dl ó < 124 μ mol/l), un aumento de 0,5 mg/dl ó 44 μ mol/l. - Para pacientes con creatinina basal anormal ($> 1,4$ mg/dl ó > 124 μ mol/l), un aumento de 1,0 mg/dl ó 88 μ mol/l. En los ensayos clínicos, el tratamiento con Zometa® se reanuda únicamente cuando el nivel de creatinina volvió a hallarse dentro de un 10% del valor basal (ver sección 4.4). El tratamiento con Zometa® deberá reanudarse a la misma dosis que tenía antes de la interrupción del tratamiento. Instrucciones para preparar dosis reducidas de Zometa®: Retirar un volumen apropiado del concentrado necesario, como se indica a continuación: - 4,4 ml para una dosis de 3,5 mg; - 4,1 ml para una dosis de 3,3 mg; - 3,8 ml para una dosis de 3,0 mg. La cantidad de concentrado retirada debe diluirse posteriormente en 100 ml de solución estéril de cloruro sódico al 0,9% p/v o en solución de glucosa al 5% p/v. La dosis deberá administrarse como perfusión intravenosa única durante 15 minutos como mínimo. No se ha estudiado el uso de Zometa® en pacientes pediátricos. No deberá utilizarse Zometa® en esta población de pacientes hasta que no se disponga de más datos. **4.3 Contraindicaciones:** Zometa® concentrado está contraindicado en el embarazo, en mujeres en periodo de lactancia, en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa al ácido zoledrónico, otros bisfosfonatos o a alguno de los excipientes de la formulación de Zometa®. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo: General:** Los pacientes deben ser evaluados antes de la administración de Zometa® para asegurar que están adecuadamente hidratados. Debe evitarse la sobrehidratación en pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca. Los parámetros metabólicos habituales relacionados con la hipercalcemia, como las concentraciones séricas de calcio, fosfato y magnesio, deben ser cuidadosamente vigilados después de iniciar la terapia con Zometa®. Puede ser necesario un tratamiento adicional a corto plazo si se produce hipocalcemia, hipofosfatemia o hipomagnesemia. Los pacientes con hipercalcemia no tratada, presentan generalmente algún grado de alteración de la función renal, por lo tanto, deberá considerarse la monitorización cuidadosa de la función renal. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Zometa® en pacientes pediátricos. **Insuficiencia renal:** Deberá evaluarse apropiadamente a los pacientes con HIT y evidencia de deterioro de la función renal, teniendo en consideración si el beneficio potencial del tratamiento con Zometa® supera el posible riesgo. La decisión de tratar a pacientes con metastásicas óseas para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto deberá tener en consideración que el inicio del efecto del tratamiento es de 2-3 meses. Al igual que sucede con otros bisfosfonatos, Zometa® se ha asociado con descripciones de disfunción renal. Los factores que pueden aumentar el riesgo de deterioro de la función renal incluyen deshidratación, insuficiencia renal preexistente, ciclos múltiples de Zometa® y otros bisfosfonatos y también el uso de otros fármacos nefrotóxicos. A pesar de que el riesgo se reduce con una dosis de Zometa® 4 mg administrada durante 15 minutos, puede presentarse todavía deterioro de la función renal. Se han notificado casos de deterioro de la función renal con progresión a insuficiencia renal y diálisis después de la administración de la dosis inicial o de una dosis única de Zometa®. En algunos pacientes con administración crónica de Zometa® a las dosis recomendadas para prevención de eventos relacionados con el esqueleto también se presentan aumentos de creatinina sérica, aunque con menor frecuencia. Antes de cada dosis de Zometa® deberán valorarse los niveles de creatinina sérica de los pacientes. Al inicio del tratamiento de pacientes con metastásicas óseas con insuficiencia renal de leve a moderada, se recomiendan dosis más bajas de Zometa®. En pacientes que muestren evidencia de deterioro renal durante el tratamiento, deberá interrumpirse la administración de Zometa®, Solamente deberá reanudarse el tratamiento con Zometa® cuando la creatinina sérica vuelva a hallarse dentro de un 10% del valor basal (ver sección 4.2). En vista del impacto potencial de los bisfosfonatos incluyendo Zometa® sobre la función renal, la ausencia de datos clínicos de seguridad en pacientes con insuficiencia renal grave (definida en los ensayos clínicos como creatinina sérica ≥ 400 μ mol/l ó $\geq 4,5$ mg/dl para pacientes con HIT y ≥ 265 μ mol/l ó $\geq 3,0$ mg/dl para pacientes con cáncer y metastásicas óseas, respectivamente) a nivel basal y los limitados datos de farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal grave a nivel basal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), no se recomienda el uso de Zometa® en pacientes con insuficiencia renal grave. **Insuficiencia hepática:** Dado que sólo se dispone de datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave, no pueden darse recomendaciones específicas para esta población de pacientes. **Osteonecrosis de mandíbula:** Se ha observado osteonecrosis de mandíbula, predominantemente en pacientes con cáncer, tratados con bisfosfonatos, incluyendo Zometa®. Muchos de estos pacientes también recibían quimioterapia y corticosteroides. La mayoría de los casos descritos se han asociado con procesos dentales, tales como una extracción dental. Muchos mostraron signos de infección local incluyendo osteomielitis. En aquellos pacientes con factores de riesgo concomitante (p.ej, cáncer, quimioterapia, corticosteroides, una higiene oral pobre), deberá considerarse un examen dental con una apropiada odontología preventiva, antes de iniciar el tratamiento con bisfosfonatos. Durante el tratamiento, si es posible, estos pacientes deben evitar procesos dentales invasivos. La cirugía dental puede agravar la situación en pacientes que desarrollen osteonecrosis de mandíbula durante la terapia con bisfosfonatos. No hay datos disponibles que indiquen si la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de mandíbula en pacientes que

precisen procesos dentales. La valoración clínica del médico, debe orientar sobre cómo proceder con cada paciente según la valoración individual de la relación beneficio-riesgo. **Dolor musculoesquelético:** En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de dolor óseo, articular y muscular grave y ocasionalmente incapacitante, en pacientes que toman bisfosfonatos. Sin embargo, estos informes han sido infrecuentes. Esta categoría de fármacos incluye Zometa® (ácido zoledrónico). El tiempo hasta la aparición de los síntomas varió desde un día hasta varios meses tras el inicio del tratamiento. La mayor parte de los pacientes mejoró al suspender el tratamiento. Un subgrupo presentó recurrencia de los síntomas al administrar otra vez el mismo fármaco u otro bisfosfonato. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** En ensayos clínicos, Zometa® se ha administrado simultáneamente con agentes anticancerosos, diuréticos, antibióticos y analgésicos utilizados comúnmente sin que ocurrieran interacciones clínicamente evidentes. *In vitro*, el ácido zoledrónico no se une considerablemente a proteínas plasmáticas y no inhibe las enzimas humanas del citocromo P450 (ver sección 5.2), aunque no se han realizado ensayos clínicos estrictos de interacciones. Se recomienda precaución cuando se administran bisfosfonatos con aminoglicosidos, dado que ambos agentes pueden ejercer un efecto aditivo, dando como resultado una menor concentración de calcio sérico durante periodos más largos de los necesarios. Se recomienda precaución cuando se utilice Zometa® junto con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos. También debe prestarse atención a la posibilidad de que se desarrolle hipomagnesemia durante el tratamiento. En los pacientes con mieloma múltiple, el riesgo de disfunción renal puede verse aumentado cuando se utilizan bisfosfonatos por vía intravenosa en combinación con talidomida. **4.6 Embarazo y lactancia:** No existen datos suficientes sobre la utilización de ácido zoledrónico en mujeres embarazadas. Estudios de reproducción en animales con ácido zoledrónico han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se observó distocia a la dosis mínima asociada en rata (0,01 mg/kg de peso corporal). Se desconoce el riesgo en seres humanos. Zometa® no debe utilizarse durante el embarazo. Se desconoce si el ácido zoledrónico se excreta en la leche materna. Zometa® no debe ser utilizado en mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas:** La frecuencia de las reacciones adversas para Zometa® 4 mg está basada principalmente en la recogida de datos de tratamiento crónico. Las reacciones adversas con Zometa® son similares a las observadas con otros bisfosfonatos y puede esperarse que tengan lugar en aproximadamente un tercio de los pacientes. La administración intravenosa se ha asociado comúnmente con un síndrome similar a la gripe en aproximadamente el 9% de los pacientes, incluyendo dolor óseo (9,1%), fiebre (7,2%), fatiga (4,1%) y escalofríos (2,9%). Ocasionalmente se han descrito casos de artralgia y mialgia en aproximadamente el 3%. No se dispone de información sobre la reversibilidad de estas reacciones adversas. Con frecuencia, la reducción de la excreción renal de calcio se acompaña de un descenso de las concentraciones séricas de fosfato (en aproximadamente el 20% de los pacientes), el cual es asimtomático y no requiere tratamiento. El calcio sérico puede disminuir hasta concentraciones hipocalcémicas asintomáticas en aproximadamente el 3% de los pacientes. Se han descrito reacciones gastrointestinales, como náuseas (5,8%) y vómitos (2,6%), después de la perfusión intravenosa de Zometa®. Ocasionalmente también se han observado reacciones locales en el punto de perfusión, como enrojecimiento o tumefacción y/o dolor en menos del 1% de los pacientes. En el 1,5% de los pacientes tratados con Zometa® 4 mg se ha descrito anorexia. Se han observado pocos casos de erupción o prurito (inferior al 1%). Al igual que con otros bisfosfonatos, se han descrito casos de conjuntivitis en aproximadamente el 1% de los pacientes. Ha habido algunos casos de disfunción renal (2,3%) a pesar de que la etiología parece ser en muchos casos multifactorial. En base a un análisis conjunto de estudios controlados con placebo, se describió anemia grave (Hb $< 8,0$ g/dl) en el 5,2% de los pacientes que recibieron Zometa®, frente al 4,2% de los pacientes con placebo. Las siguientes reacciones adversas del fármaco (Tabla 1) se han recopilado de los ensayos clínicos principalmente tras el tratamiento crónico con ácido zoledrónico: **Tabla 1:** Las reacciones adversas están ordenadas según su frecuencia, las más frecuentes primero, utilizando la siguiente estimación: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$, incluyendo notificaciones aisladas). **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** Frecuente: Anemia. Poco frecuente: Trombocitopenia, leucopenia, Rara: Panцитopenia. **Trastornos del sistema nervioso:** Frecuente: Cefalea. Poco frecuente: Vértigo, parestesia, alteraciones del gusto, hipostesia, hiperestesia, temblor. **Trastornos psiquiátricos:** Poco frecuente: Ansiedad, alteraciones de sueño. Rara: Confusión. **Trastornos oculares:** Frecuente: Conjuntivitis. Poco frecuente: Visión borrosa. Muy rara: Uveítis, epícleritis. **Trastornos gastrointestinales:** Frecuente: Náuseas, vómitos, anorexia. Poco frecuente: Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia estomática, sequedad de boca. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediásticos:** Poco frecuente: Disnea, tos. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Poco frecuente: Prurito, erupción (incluyendo erupción eritematosa y macular), aumento de la sudoración. **Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos:** Frecuente: Dolor óseo, mialgia, artralgia, dolor generalizado. Poco frecuente: Calambres musculares. **Trastornos cardiovasculares:** Poco frecuente: Hipertensión, hipotensión. Rara: Bradicardia. **Trastornos renales y urinarios:** Frecuente: Insuficiencia renal, Poco frecuente: Fallo renal agudo, hematuria, proteinuria. **Trastornos del sistema inmunológico:** Poco frecuente: Reacción de hipersensibilidad. Rara: Edema angioneurótico. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Frecuente: Fiebre, síndrome similar a la gripe (incluyendo fatiga, escalofríos, malestar y sofocos). Poco frecuente: Astenia, edema periférico, reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo dolor, irritación, tumefacción, induración), dolor torácico, aumento de peso. **Exploraciones complementarias:** Poco frecuente: Hipofosfatemia. Frecuente: Aumento de la creatinina y urea sanguíneas, hipocalcemia, Poco frecuente: Hipomagnesemia, hipopotasemia. Rara: Hipertensión, hipernatremia. En un ensayo clínico controlado, doble ciego, aleatorizado y de 3 años de duración que evaluó la eficacia y seguridad de 5 mg de ácido zoledrónico administrados una vez al año frente a placebo en el tratamiento de la osteoporosis (OP) postmenopáusica, la incidencia global de fibrilación auricular en pacientes que recibieron tratamiento con 5 mg de ácido zoledrónico y con placebo fue de un 2,5% (96 de 3.862) y 1,9% (75 de 3.852), respectivamente. La proporción de reacciones adversas graves de fibrilación auricular fue de 1,3% (51 de 3.862) y 0,6% (22 de 3.852) en pacientes que recibieron 5 mg de ácido zoledrónico y placebo, respectivamente. La diferencia observada en este ensayo se ha descrito en otros ensayos con ácido zoledrónico, incluyendo los ensayos con Zometa® (ácido zoledrónico) 4 mg, administrado cada 3-4 semanas en pacientes oncológicos. Se desconoce el mecanismo causante del aumento de la incidencia de fibrilación auricular en este ensayo clínico en particular. **Experiencia post-comercialización:** Se han descrito casos de osteonecrosis (especialmente de las mandíbulas) predominantemente en pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos, incluyendo Zometa®. Muchos de estos pacientes presentaron signos de infección local incluyendo osteomielitis, y la mayoría de los informes hacen referencia a pacientes con cáncer tras una extracción dentaria u otras cirurgías dentales. La osteonecrosis de la mandíbula tiene múltiples factores de riesgo bien documentados, incluyendo cáncer diagnosticado, tratamientos concomitantes (p.ej, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides) y situaciones comórbidas (p.ej, anemia, coagulopatías, infección, afección oral preexistente). Aunque no se ha determinado la causalidad, es prudente evitar la cirugía dental ya que la recuperación puede ser larga (ver sección 4.4). En casos muy raros, se han notificado las siguientes reacciones adversas: síncope o colapso circulatorio secundarios a hipotensión, sobre todo en pacientes con factores de riesgo subyacentes, fibrilación auricular, somnolencia, broncoconstricción. **4.9 Sobredosis:** La experiencia clínica sobre la sobredosis con Zometa® es limitada. Los pacientes que han recibido dosis superiores a las recomendadas, deben someterse a una monitorización estrecha, dado que se han observado alteraciones de la función renal (incluyendo insuficiencia renal) y valores anómalos de los electrolitos séricos (incluyendo calcio, fósforo y magnesio). Si se produce una hipocalcemia, debe administrarse perfusiones de gluconato cálcico, según criterio clínico. **5. DATOS FARMACÉUTICOS: 5.1 Lista de excipientes:** Manitol, Citrato de sodio. Agua para preparaciones inyectables. **5.2 Incompatibilidades:** Para evitar incompatibilidades potenciales, Zometa® concentrado se diluye con una solución de cloruro sódico al 0,9% p/v o una solución de glucosa al 5% p/v. Zometa® concentrado no debe mezclarse con soluciones que contengan calcio, como la solución de Ringer. Los estudios realizados con frascos de vidrio y con diferentes tipos de bolsas para perfusión y líneas de perfusión de cloruro de polivinilo, polietileno y polipropileno (previamente llenadas con cloruro sódico al 0,9% p/v o solución de glucosa al 5% p/v) no revelaron incompatibilidad con Zometa®. **5.3 Período de validez:** 3 años. La solución de Zometa® es estable durante 24 horas a 2°C - 8°C tras la dilución en 100 ml de suero fisiológico salino o solución de glucosa al 5% p/v. **5.4 Precauciones especiales de conservación:** Ninguna precaución especial de conservación. Después de la dilución aseptica, conviene utilizar el producto diluido inmediatamente. Si éste no se usa enseguida, el tiempo y las condiciones de conservación antes de su utilización son responsabilidad del manipulador. El tiempo transcurrido entre la dilución y conservación en nevera a 2°C - 8°C y el final de la administración no debe exceder de 24 horas. **5.5 Naturaleza y contenido del recipiente:** Zometa® 4 mg/5 ml concentrado para solución para perfusión se suministra en envases que contienen 1 vial. Vial: vial de plástico de 5 ml de copolímero de cicloolefina transparente, incoloro, con un tapón de caucho de bromobutilo recubierto de fluoropolímero y una cápsula de aluminio con una lengüeta de plástico. **5.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Antes de la administración, se deberán diluir 5,0 ml de concentrado en un vial o el volumen de concentrado requerido con 100 ml de una solución para perfusión exenta de calcio (solución de cloruro sódico al 0,9% p/v o solución de glucosa al 5% p/v). La solución, si se ha refrigerado, deberá alcanzar la temperatura ambiente antes de la administración. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Novartis Europharm Limited, Wimblesbury Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB Reino Unido. **7. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EU/1/01/176/004. **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: 24.03.2003. Fecha de la primera renovación: 20.03.2006. **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Octubre 2007. Régimen de prescripción y dispensación: con receta médica, Especialidad de uso hospitalario, P.V.L.: 256,37€, P.V.P. (IVA): 313,32€.



AYUDA A PRESERVAR LA
AUTONOMÍA
DEL PACIENTE
CON METÁSTASIS ÓSEAS

- **ZOMETA**® previene, reduce y retrasa las complicaciones óseas y sus síntomas, incluyendo el dolor y los problemas de movilidad.⁽¹⁻⁵⁾
- **ZOMETA**® es el único bisfosfonato efectivo y aprobado para la prevención de los ERE en varios tipos de tumor, incluido el mieloma múltiple.⁽¹⁻⁵⁾
- **ZOMETA**® es el bisfosfonato que ofrece la mayor reducción del riesgo de desarrollar complicaciones óseas en el cáncer de mama.⁽¹⁻⁵⁾



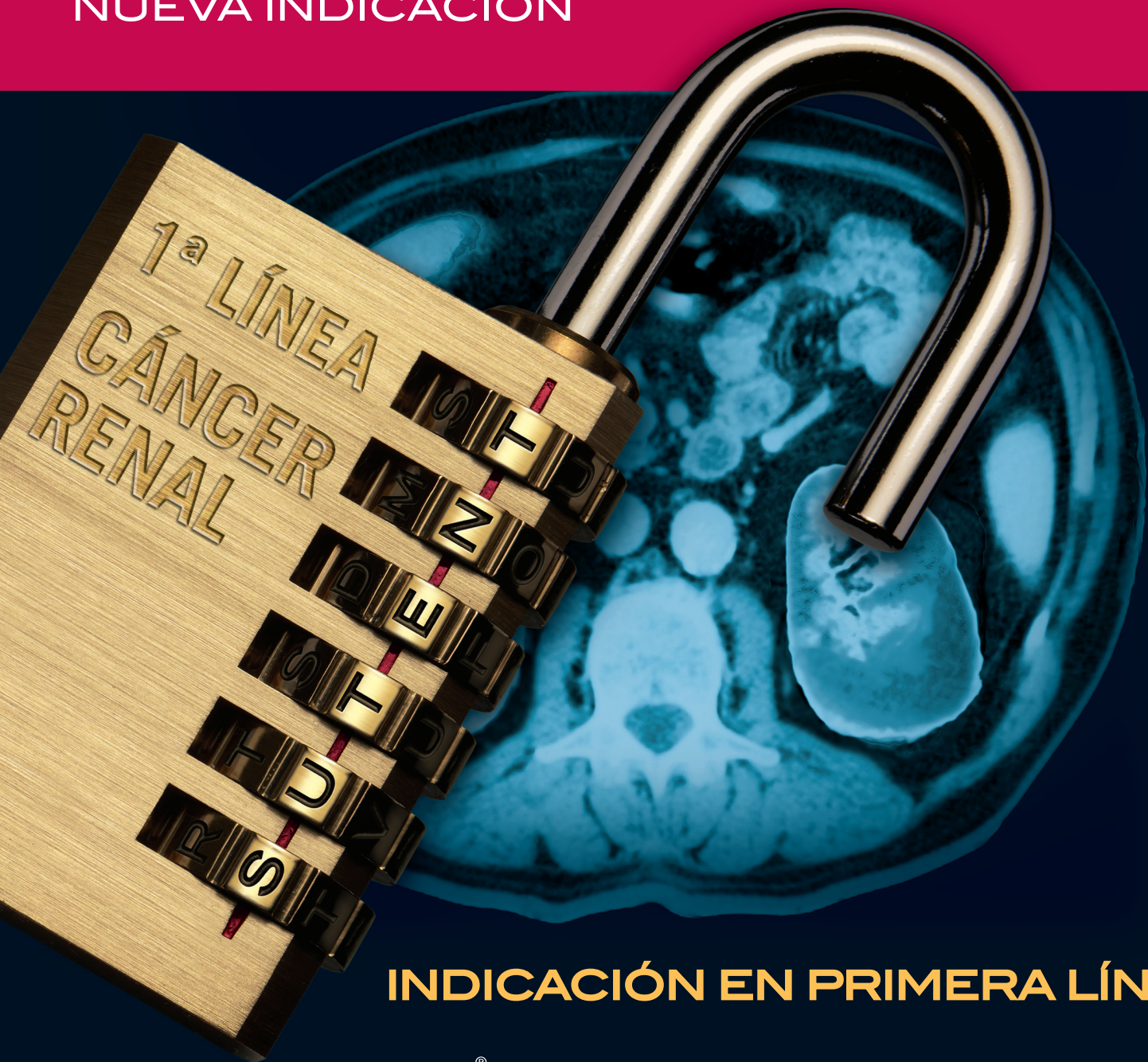
 **NOVARTIS**
ONCOLOGY

ZOMETA® 
ácido zoledrónico

Compromiso hecho realidad

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Vía de les Corts Catalanes, 764
Tel: 93-306 42 00
08013 Barcelona
www.novartis.es

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[®] Cápsulas
Malato de Sunitinib



Inhibición Multiselectiva