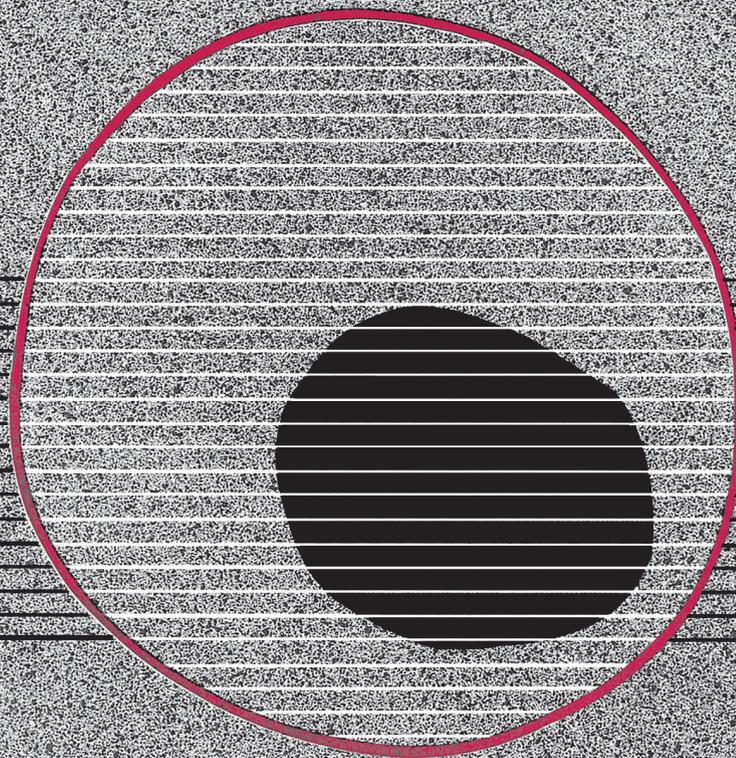


revisiones en

CANCER

CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO (II)

VOL. 24, NUM. 2, 2010



ONCOLOGÍA RADIOTERÁPIA

principios, métodos, gestión
y práctica clínica

Editor coordinador: Felipe A. Calvo

Coeditores: Albert Biete, Vicente Pedraza, Jordi Giralt, Manuel de las Heras



- Más de 100 autores
- Más de 1.500 páginas
- Múltiples imágenes
- 215 x 275 mm
- Encuadernación de lujo

310 €

Para pedidos envíe esta tarjeta a:



Castelló, 128, 1º
Tel.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
28006 Madrid
e-mail: pedidos@grupoaran.com
www.grupoaran.com

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

revisiones en

CANCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (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 2010. 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

<http://www.grupoaran.com>



Asegúrese la recepción de la revista:

revisiones en

CANCER

Tarifa suscripción anual (6 núms./año):

- | | |
|---|-------|
| <input type="checkbox"/> MIR y Estudiantes*: | 48 € |
| <input type="checkbox"/> Médicos Especialistas: | 72 € |
| <input type="checkbox"/> Organismos y Empresas: | 115 € |
| <input type="checkbox"/> Extranjeros (zona Euro): | 282 € |
| <input type="checkbox"/> Resto de países: | 383 € |

*Los MIR y Estudiantes deberán adjuntar documento acreditativo

BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN AÑO 2010

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 - 28006 Madrid - Telf. 917 820 030 - Fax: 915 615 787
e-mail: suscripc@grupoaran.com - www.grupoaran.com

revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 24

NÚM. 2

Papel de la radioterapia en tumores localmente avanzados. Reirradiación en las recidivas y radioterapia en la enfermedad metastásica M. de las Heras González	43
Tratamiento de la enfermedad recurrente irreseccable o metastásica Y. Escobar Álvarez, A. Soria Lovelle, Y. Jerez Gilarranz	53
Nuevas dianas terapéuticas en tumores de cabeza y cuello A. Berrocal, S. Blasco, N. del Pozo	62
Carcinoma de cavum C. Bueno Muñio, L. Rodríguez Lajusticia, M. Oruezábal Moreno	72
Nuevos enfoques terapéuticos en cáncer de tiroides J. Martínez Trufero, I. Gil Arnaiz, J. Madani, M. Álvarez	79
Rehabilitación de la voz en laringectomizados J. Herranz González-Botas, J. C. Vázquez Barro, L. Larrañeta Alcalde	88

revisiones en

CANCER

SUMMARY

VOL. 24

No. 2

Radiation therapy in locally advanced of head and neck tumors. Reirradiation in recurrences and radiotherapy in metastatic disease M. de las Heras González	43
Treatment of unresectable recurrent or metastatic disease Y. Escobar Álvarez, A. Soria Lovelle, Y. Jerez Gilarranz	53
Targeted therapies in head and neck carcinoma A. Berrocal, S. Blasco, N. del Pozo	62
Cavum carcinoma C. Bueno Muño, L. Rodríguez Lajusticia, M. Oruezábal Moreno	72
New therapeutic approaches in thyroid cancer J. Martínez Trufero, I. Gil Arnaiz, J. Madani, M. Álvarez	79
Speech rehabilitation after laryngectomy J. Herranz González-Botas, J. C. Vázquez Barro, L. Larrañeta Alcalde	88

Papel de la radioterapia en tumores localmente avanzados. Reirradiación en las recidivas y radioterapia en la enfermedad metastásica

M. DE LAS HERAS GONZÁLEZ

Jefe de Servicio de Oncología Radioterápica. Instituto de Oncología. Hospital Clínico San Carlos. Instituto Madrileño de Oncología. Grupo IMO. Madrid

RESUMEN

Los tumores malignos de cabeza y cuello representan el 7% de incidencia y a pesar de los avances en la biología de estos tumores y de la progresión terapéutica conseguida en los pacientes con tumores avanzados, apenas el 40% viven a los 5 años.

Tener las mejores técnicas de imagen y radioterapia y trabajar en grupos interdisciplinarios ha representado grandes avances en el manejo de estos tumores. Las nuevas técnicas de irradiación junto con las nuevas moléculas permiten en casos muy seleccionados volver a irradiar sobre un área irradiada, ya sea por fallo local o por nuevos tumores que aparecen en zonas ya tratadas. Los resultados son todavía limitados pero alentadores.

El concepto de *oligometástasis* define el escenario clínico de un tumor no localizado pero en el cual la diseminación metastásica es limitada en número y localizaciones. En caso de escasas localizaciones metastásicas es posible con tratamiento local (RT) prevenir la diseminación más general a otras localizaciones. Los avances tecnológicos actuales permiten tratar estas localizaciones de forma precisa con esquemas de hipofraccionamiento, altas dosis por fracción en pocas sesiones, con tratamientos muy conformados e inmovilización estricta de los pacientes junto a nuevos esquemas de terapias sistémicas. Es otro campo que requiere mucha investigación en oncología y muchos grupos comienzan a publicar sus resultados.

Los tumores de cabeza y cuello son un campo de notable investigación clínica y aplicada debido a que los resultados actuales son mejorables y conllevan una gran toxicidad para los pacientes.

PALABRAS CLAVE: Quimiorradioterapia. Toxicidades. Radioterapia estereotáctica hipofraccionada. IGRT. Reirradiación. Oligometástasis.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de los tumores malignos de cabeza y cuello excede la cifra de 500.000 casos en todo el mun-

ABSTRACT

Malignant tumors in head and neck account for 7% incidence. Despite the advances in the biology of these tumors and the therapeutic progress achieved in only 40% of patients living with advanced tumors at 5 years.

The best imaging, technology in radiotherapy and work in interdisciplinary teams has represented major advances in the management of these tumors. New radiation techniques along with new molecules in very select cases allow re-irradiate over an area already treated with radiotherapy, either due to local failure or new tumors that appear in areas already treated. The results are still limited but encouraging.

The concept of oligometastasis define the clinical setting of a tumor located but in which metastatic spread is limited in numbers and locations. In case of low metastatic sites is possible with local treatment (RT) to prevent wider spread to other locations. Technological advances now allow these locations to deal accurately with hypofractionation schemes, high doses per fraction in a few sessions, with treatments very strict formed and immobilization of the patients together to new patterns of systemic therapies. This is another area that requires much research in oncology and many groups are beginning to publish their results.

The head and neck tumors is a notable location for clinical and applied research because the current results could be improved and involve significant toxicity for patients.

KEY WORDS: Chemoradiotherapy. Toxicities. Hypofractionated stereotactic radiotherapy. IGRT. Re-irradiation. Oligometastases.

do, con más de 300.000 muertes año. Es la 9ª causa de la mortalidad causada por cáncer y representa el 7% de la incidencia de los tumores malignos, aunque el 75% de todos los casos aparecen en países en vías de desa-

rollo (1,2). En España la incidencia en 2007 ha sido de 4.447 casos (3.705 en varones) con 1.800 muertes. La mayoría de tumores se presentan en estadios avanzados y el control del fallo locorregional es fundamental para progresar en la supervivencia de estos tumores.

A pesar de los avances acontecidos en el conocimiento de la biología de estos tumores y de la indudable progresión terapéutica conseguida en los últimos años, apenas el 40% de los pacientes con tumores avanzados viven a los 5 años y en estadios IVA-IVb estas cifras bajan a menos del 15% (3).

La RT moderna es un tratamiento tremendamente complejo y es el único tratamiento oncológico que puede ser modulado en espacio y en el tiempo. La exclusión de tejidos normales del volumen de irradiación, la selección de los volúmenes blancos a tratar, la homogeneidad o inhomogeneidad en el blanco según las conveniencias clínicas, la prescripción de una dosis equivalente biológica liberada a un *target* preciso y el posterior registro y verificación sólo puede realizarse en el contexto de la llamada "radioterapia de alta precisión".

La mejora de los sistemas de inmovilización y la simulación virtual y la planificación tridimensional (con incorporación de imágenes de PET y RM en las planificaciones), así como los sistemas nuevos de control de imagen portal con silicio amorfo (*flat-panel*) están ya en uso en la clínica diaria y contribuyen de forma fundamental a mejorar los resultados obtenidos con RT.

La radioterapia conformada tridimensional (RT en 3D) dispone los haces de irradiación en diferentes ángulos y con diferentes pesos para conseguir una alta conformidad y homogeneidad de la dosis sobre el volumen tumoral establecido, con menor daño a los tejidos sanos y se utiliza el TAC para determinar las dosis en los volúmenes blancos y los órganos críticos (4). La técnica de conformación de campos se realiza por medio de colimadores multiláminas, que consisten en 80-120 pares de láminas, focalizadas al isocentro, con tamaños que varían entre 1-0,5 cm en el isocentro y que son controladas automáticamente por el propio acelerador permitiendo tratamientos más complejos que de otra forma sería imposible, además de mejorar la reproductividad de los mismos.

En los sistemas de planificación disponemos de los llamados histogramas dosis-volumen (HDV), tanto de la localización tumoral como de los órganos críticos que deseamos proteger, en los cuales podemos evaluar la dosis que recibe cada volumen de tratamiento y la distribución de dosis tanto en el volumen blanco como en los órganos de riesgo para cada paciente.

La radioterapia con modulación de intensidad de dosis (IMRT) es un avance de la radioterapia en 3D, en la cual se modula la fluencia (cantidad de fotones por unidad de superficie) de los haces durante cada sesión de radiación (5). Esquemáticamente, la radioterapia con modulación de intensidad se diferencia de la radioterapia "convencional" en la etapa de la planificación inversa (aunque también se puede aceptar la planificación directa) y en las técnicas de irradiación.

— Planificación inversa. En la radioterapia conformacional 3D convencional el diseño de una distribución de dosis se consigue a través de diferentes configuraciones de

haces, tanto en incidencia como en tamaño etc., hasta conseguir la más idónea. En la radioterapia con modulación de intensidad se realiza de forma inversa, es decir, primero determinamos la dosis y su distribución en el volumen blanco diseñado y posteriormente se configuran los haces de irradiación necesarios para conseguir ese objetivo.

— Técnicas de irradiación. Disponemos de dos modos de irradiación: estática y dinámica.

- Para la irradiación estática, las láminas del colimador multihojas son estáticas durante la irradiación y se desplazan cuando termina la irradiación.

- Para la irradiación dinámica, la modulación de intensidad se obtiene por el desplazamiento continuo de las láminas durante la irradiación.

Todas las etapas del proceso requieren de una mayor precisión que la radioterapia conformacional 3D, e igualmente requiere un tiempo extra por parte del médico y del físico. Con estas técnicas de intensificación de dosis y planificación tridimensional, se pueden administrar dosis superiores a las habituales en orden de un 10 al 25% sin aumentar las complicaciones (6).

Las indicaciones clínicas se centran en cabeza y cuello al permitir:

- Una irradiación con menor dosis en los tejidos sanos.

- En algunos tumores, realizar una escalada de dosis, para obtener mejores resultados como el cáncer de nasofaringe.

- La reducción de dosis en tejidos sanos, como en las glándulas parótidas, mejora la xerostomía, efecto colateral que altera mucho la calidad de vida de estos pacientes (Fig. 1).

En los últimos años existe una clara evolución hacia la radioterapia con modulación de la intensidad de los haces (IMRT) y radioterapia guiada por la imagen (IGRT) que en los tumores de cabeza y cuello son de gran importancia al poder conseguir la preservación de la salivación y la escalada de las dosis, y asegurar no tener errores geográficos en las dosis administradas.



Fig. 1. Tumor de base de lengua tratado con técnica de IMRT y protección de la parótida contralateral.

El mayor problema de la IMRT consiste en la incertidumbre geométrica relacionada con la posición relativa y con la morfología del tumor y de los órganos sanos en cada sesión de tratamiento; cualquier error en este sentido provoca un riesgo de infradosificación del volumen de tratamiento definido y/o una sobredosificación de tejidos normales adyacentes (7). Otro problema de la IMRT es el aumento de la dosis integral, por la gran cantidad de incidencias de haces para conseguir la optimización del tratamiento, lo que puede colaborar a aumentar la dosis integral, y por tanto una potencial carcinogénesis en un área que ya tiene una cancerización inicial en los volúmenes a tratar. También la IMRT puede aumentar la dosis en la piel, lo que tiene importancia en los tumores de cabeza y cuello, en donde ya la epitelitis G2-G3 es importante, ahora potenciada con algunas de las terapias dirigidas a diana (8).

De todas formas es indudable el beneficio de la IMRT en cabeza y cuello tanto en disminuir las toxicidades en órganos críticos como las parótidas, como en la probabilidad de escalar la dosis. Lo que es fundamental es la seguridad del tratamiento del blanco, que debemos garantizarla así como evitar las incertidumbres. Por dicho motivo, se han introducido la radioterapia guiada por la imagen (IGRT), que tiene por objeto identificar las estructuras anatómicas mediante la adquisición de imágenes volumétricas durante el tratamiento, bien instalando en la misma sala de tratamiento dos unidades independientes, TAC (imagen) y Acelerador Lineal (tratamiento), o lo que es más frecuente emplear el llamado *cone-beam* que incorpora un sistema de imagen de kilovoltaje o megavoltaje colocado ortogonalmente respecto al Acelerador Lineal.

La integración de sistema de radiodiagnóstico con rayos X, en el acelerador lineal permite obtener múltiples imágenes TAC y reflejar más exactamente variaciones temporales en la anatomía del paciente y la configuración de los volúmenes blanco (Fig. 2).



Fig. 2. Imagen guiada tomada por el propio acelerador (Cortestía de Electa).

La IGRT permite durante el tratamiento evaluar los cambios habidos durante el tratamiento y si las variaciones son importantes, realizar una nueva planificación. Estas mejoras son capaces de incorporar las variaciones de la distribución de dosis debido a la disminución del volumen tumoral o al cambio de la anatomía del paciente (pérdida de peso, etc.), hallazgos frecuentes en los tumores de cabeza y cuello, y realizar los cambios apropiados en la dosis de forma que conozcamos más verazmente las dosis administradas a cada paciente (9).

En los tumores de cabeza y cuello, el PET/TAC, permiten acoplar la imagen funcional o metabólica a la anatómica, lo que ofrece una mayor especificidad y sensibilidad (Fig. 3).

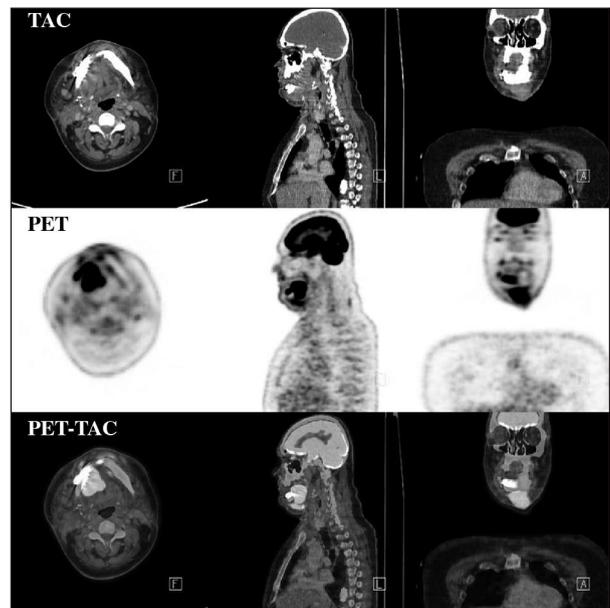


Fig. 3. Estudio de PET-TAC. Tumor del suelo de la boca con invasión de la mandíbula. Estudio combinado PET y TAC en paciente con carcinoma de orofaringe y suelo de la boca que presenta elevada captación de ^{18}F -FDG en masa tumoral y adenopatías regionales.

Además nuevos trazadores están siendo testados: determinar el valor pronóstico de la hipoxia, proliferación y realizar estrategias de tratamiento adaptadas a la agresividad individual de cada tumor. Es la caracterización molecular mediante el uso de marcadores a través de PET-TAC. Aunque en la actualidad no es posible la utilización de la imagen molecular en clínica práctica numerosos esfuerzos se están realizando en este sentido.

Otras técnicas que permiten altos gradientes de dosis de irradiación con preservación de órganos sanos son la *radioterapia esterotáxica fraccionada extracranial* (SBRT) que cada vez van a ser más utilizadas en protocolos de hipofraccionamiento en oligometástasis como posteriormente va a ser revisado (10).

Una de las líneas de investigación novedosas es la llamada terapia individualizada. Es una estrategia mediante personalización del tratamiento basada en las imágenes metabólicas y biomarcadores a nivel molecu-

lar, se ha llamado radioterapia *theragnostica* o radioterapia individual (de las palabras griegas: *therapy* “terapia” y *gnosis* “conocimiento”) (11). Esta radioterapia consiste en utilizar la imagen funcional y molecular para prescribir la distribución de la radioterapia en 4 dimensiones, las tres dimensiones del espacio y el tiempo. Además de incorporar diversas técnicas que permiten evaluar las variaciones en el microambiente tumoral y en los diferentes fenotipos celulares, y de esta forma modular el mapa de irradiación.

RADIOTERAPIA EN ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA

Lo que llamamos enfermedad localmente avanzada está compuesta por enfermedades con pronóstico muy distinto y con diferentes factores predictivos de respuesta a los tratamientos. De todas formas es en esta patología en donde han acontecido los cambios más determinantes en los últimos años en el tratamiento de los tumores de cabeza. Estos adelantos son consecuencia de:

1. Disponer de pruebas de imagen y biomarcadores más eficientes.
2. La existencia de una investigación más orientada en los tratamientos locales y sistémicos.
3. Un mejor conocimiento de los factores clínicos y moleculares más determinantes.
4. Pero, sobre todo, evaluar a los pacientes de una forma más integrada dentro de grupos interdisciplinarios.

La quimiorradioterapia (o radioquimioterapia) concomitante es el tratamiento estándar para los tumores irreseables, y aunque la quimioterapia de inducción con taxanos todavía tiene un papel controvertido, tanto en tumores operables como inoperables, contiene ventajas teóricas como son: reducción de la enfermedad micrometastásica desde el inicio, *debulking* del tumor macroscópico, toxicidad más manejable, un aceptable número de conservación de órganos, test predictivo de posterior respuesta a la radioterapia, investigar biomarcadores moleculares de respuesta (12,13).

Las mejorías técnicas en la administración de radioterapia (modulación de intensidad y radioterapia guiada) permiten reducir las toxicidades e incrementar la dosis. Los tratamientos con esquemas de irradiación no convencionales (hiperfraccionamiento, *boost* concomitante, radioterapia acelerada, radioterapia acelerada continua, etc.) son maneras diferentes de administrar la radioterapia mediante varias fracciones al día, diferentes dosis por fracción, distinta dosis total, y tratamiento administrado en tiempos diferentes (14). Estos esquemas de radioterapia no convencional tienen sus bases biológicas en una mejor distribución de la radioterapia en el ciclo celular. En el hiperfraccionamiento se consigue una mayor protección de los tejidos de respuesta lenta (tejidos normales) y finalmente una toxicidad tardía algo menor, aunque la toxicidad aguda puede incrementarse, y en los esquemas de radioterapia acelerada el objetivo es evitar las aceleraciones de la población tumoral. Este objetivo se consigue al disminuir el tiempo total del tratamiento, evitándose así la repoblación

tumoral que acontece tardíamente en los esquemas normofraccionados (3^a-5^a semana de la irradiación estándar). Estos fraccionamientos acelerados son muy útiles sobre todo en tumores indiferenciados y con fenotipos de una mayor agresividad clínica.

A pesar de las innegables mejoras en el tratamiento, los aumentos en supervivencia han sido modestos y los incrementos de la intensidad terapéutica están llevando al límite la tolerancia de los tejidos sanos. Por lo tanto, además de las mejoras conseguidas en la combinación de tratamientos (radioterapia más quimioterapia concurrente, radioterapia junto a nuevas dianas precisas, etc.) es prioritario seleccionar los pacientes según el riesgo individual de cada tumor.

La asociación del tumor al virus del papiloma humano-HPV, que en algunos tumores de orofaringe representan hasta el 90% en la variante HPV16, comienza a ser un marcador biológico que discrimina una población de tumores que se dan en personas más jóvenes, con mayor cultura, menor consumo de alcohol y tabaco, una mayor higiene bucal, y una mayor promiscuidad sexual. Este subgrupo de pacientes se relacionan con mejores factores clínicos y pronósticos comparados con los mismos tumores sin relación con el HPV. Esta bioselección abre la posibilidad de administrar radioterapia y tratamientos sistémicos concomitantes de una menor intensidad. Tal vez unas dosis de RT de 60 Gy para macro-enfermedad y 40 Gy en micro-enfermedad, así como administrar platino semanal o sólo tratamiento con erbitux, podrían ser suficientes en estos pacientes. Esta desescalada de los tratamientos puede ser igual de eficaz y conseguir menores toxicidades agudas y tardías y por lo tanto una mejor calidad de vida en este subgrupo de pacientes (15).

Las toxicidades tardías, así como los segundos tumores deben ser reflejadas con más fidelidad en el seguimiento de los pacientes. Las muertes tardías no debidas al cáncer son atribuidas genéricamente a las llamadas enfermedades intercurrentes sin definir la contribución que las morbilidades graves secundarias a los propios tratamientos aportan a estas muertes. El estudio del Intergrupo (Adelstein y cols.) (16) observaron una discrepancia entre la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en los diferentes grupos de quimiorradioterapia, pero sólo un 3% de los 271 pacientes son contabilizadas como muertes secundarias a los tratamientos, aunque existe un 14% de pacientes más que mueren no como muertes achacables al cáncer y no son debidamente evaluados ni contabilizados.

Las conclusiones es que una parte substancial de muertes de los estudios no atribuidas al tumor, pueden deberse directa o indirectamente a los tratamientos.

La tendencia actual a seguir intensificando los tratamientos sin evaluar las secuelas no parece que vaya a aumentar el índice terapéutico, pues es bien conocida la frase en oncología “*más no siempre es mejor*” y tal vez intensificación sin selección no sea el camino correcto. Grupos de pacientes más homogéneos, factores pronósticos y predictivos (carcinoma de orofaringe HPV+, tumores con menor carga tumoral, etc.) más determinantes, junto con avances en el tratamiento locoregional

(radioterapia de máxima conformación, radioterapia hiperfraccionada) y tratamientos sistémicos con menor toxicidad (dianas reguladoras de señales específicas, modificadores de la hipoxia, etc.), pueden conducirnos a mantener la supervivencia inmediata y a menores secuelas tardías que secundariamente mejorarán los resultados.

Mucha investigación queda todavía por hacer en los tumores de cabeza y cuello, que no necesariamente debe orientarse a la intensificar los tratamientos, sino que por el contrario pudiera estar dirigida a valorar cual es la terapia mínima eficaz en cada estadio tumoral.

Las nuevas posibilidades de la imagen, tanto el valor predictivo negativo del PET-TAC tras el tratamiento, la valoración de respuesta con RNM según el porcentaje de difusión, etc., pueden actuar también como biomarcadores selectivos en un futuro próximo.

Las evidencias (datos robustos) que disponemos en la actualidad en el tratamiento de los tumores localmente avanzados pueden sintetizarse en:

1. La radioquimioterapia concurrente (con platino cada 21 días) es el tratamiento de elección en estos tumores.

2. Los fraccionamientos alterados (sobre todo el hiperfraccionamiento) representa un aumento en la supervivencia del mismo orden que el conseguido con la radioquimioterapia concomitante según los datos desprendidos del metaanálisis, aunque este efecto desaparece si se añade quimioterapia simultánea.

3. El cetuximab junto a la radioterapia mejora los resultados de la radioterapia exclusiva.

4. Los modificadores de la hipoxia mejoran los resultados de la radioterapia, aunque sólo está demostrado con el nimorazole.

5. En los pacientes mayores de 71 años, la quimioterapia concomitante no añade beneficios, tal vez debido al aumento de toxicidades y ser pacientes más frágiles.

FUTURAS NUEVAS INDICACIONES DE RADIOTERAPIA EN LOS TUMORES DE CABEZA Y CUELLO

1. La radioterapia gracias al enorme avance tecnológico (en imagen y en sistemas de administración de la dosis) se utiliza cada vez más en indicaciones nuevas como son: en *reirradiación* (17) y en *enfermedad oligometástasica* (18).

A. Reirradiación: fundamentos y desarrollo.

La incidencia de segundas neoplasias tras los tratamientos oscila entre un 15 a un 30% de los tumores controlados previamente, lo que es consecuencia del daño amplio que ya poseen las mucosas como consecuencia del alcohol y tabaco previos y de las múltiples inestabilidades genéticas que estos tumores poseen. La displasia severa y carcinoma *in situ* está ampliamente instaurada en las mucosas de los pacientes portadores de tumores de cabeza y cuello, lo que hace que de forma espontánea o debido a los propios tratamientos administrados, aparezcan nuevos tumores en áreas muy cercanas o diferentes a las ya tratadas lo que ocasiona un problema de difícil solución. Todo parece consecuencia del fenómeno conocido como "cancerización" del campo (19).

El fracaso a la radioterapia o de la radioquimioterapia en estos tumores puede deberse a (20):

A. Radiorresistencia intrínseca o adquirida del tumor.

B. Fallo de la dosis aplicada (dosis insuficiente: en el GTV del tratamiento previo [< 70 Gy]).

C. Fallo de la técnica (errores geográficos o *cold spots*).

D. Metástasis a otras localizaciones de cabeza y cuello.

E. Segundos primarios en zona ya previamente tratada.

Sea cual fuera la causa del fracaso del tratamiento primario, el pronóstico de estos pacientes es pobre con menos del 10% sobreviven a los 24 meses (21).

El tratamiento convencional de las recidivas locorreccionales o de los segundos tumores es la quimioterapia, aunque menos del 50% de los pacientes van a responder a esta QT de rescate. También sabemos que las respuestas completas con tratamientos sistémicos exclusivos son anecdóticas ($< 4\%$) y por tanto nunca va a existir posibilidad de control tumoral, así que la supervivencia a los 5 años es menor del 5%. Los nuevos esquemas de QT con taxanos no parecen mejorar los resultados en supervivencia a medio plazo. La supervivencia a 2 años del 10% en algunas series con nuevos esquemas terapéuticos, no se confirman con más de seguimiento y no mejora lo conseguido con los fármacos clásicos como cisplatino, 5-FU, hidroxiurea, etc. (22,23).

La cirugía de rescate es el tratamiento de elección en estos tumores y si es posible siempre debe ser intentada (24). El gran problema de la cirugía en estos pacientes es que sólo el 25% de los fracasos son operables. La localización del tumor primario influye en la cirugía de rescate, y los rescates en laringe, hipofaringe y cuello tienen mayores posibilidades de éxito que los fallos en cavidad oral, orofaringe o nasofaringe. Cuando la recidiva acontece, los pacientes se presentan con un limitado estado funcional, y los tratamientos previos cada vez más intensivos en los últimos años dificultan las opciones quirúrgicas. Sólo pacientes con un aceptable estado funcional y pocas comorbilidades son candidatos a ser intervenidos, aunque existe una gran variabilidad en las indicaciones quirúrgicas tanto entre especialistas e instituciones (25).

A pesar del rescate quirúrgico con radicalidad oncológica, casi el 50% de estos pacientes van a recidivar en la localización previa, por lo que la radioterapia se emplea con frecuencia tras cirugía las recidivas locorreccionales de rescate.

La reirradiación en este escenario se contempla cada vez como una posibilidad a valorar. La reirradiación no es un concepto nuevo, pero ha sido poco utilizada debido a:

— Miedo a las toxicidades graves (G3-4) y gran incertidumbre de la tolerancia medular.

— Escaso desarrollo tecnológico antes de los años 90, con inseguridad en las dosis y volúmenes administrados. No disponer de histogramas Dosis-Volumen-HDV en donde podamos evaluar la dosis recibida por órganos críticos y una gran variabilidad en el depósito de la dosis, etc.

En la actualidad se han retomado sus indicaciones por:

— Disponer de grandes avances tecnológicos y de imagen. El PET-TAC es fundamental para estadifica-

ción previa de la reirradiación y planificación del tratamiento. Técnicas de modulación de intensidad de los haces de irradiación para mejorar el índice de conformación (IMRT), y adquirir las imágenes en tiempo real, antes de cada tratamiento como ocurre con la RT guiada por la imagen-IGRT, son imprescindibles, aunque los nuevos aceleradores lineales ya las aportan. Máquinas con ambas posibilidades en una única unidad como acontece en la tomoterapia helicoidal o robots que siguen el *target* a tratar como el *cyberknife* son facilidades técnicas que permiten conformar mejor la segunda irradiación.

— La ayuda con la quimioterapia y nuevas terapias dirigidas a dianas, tienen una sinergia con la radioterapia e incluso algunas de estas dianas precisas como es el caso del cetuximab, sin una toxicidad importante añadida.

Lo primero que se debe definir es qué se entiende por reirradiación. La reirradiación es la administración de un segundo curso de radioterapia sobre un volumen ya previamente irradiado, después de un intervalo de tiempo que puede oscilar entre meses y años. *Reirradiación* es definida por las siguientes características:

1. Volumen de tratamiento superponible (*overlap*) generalmente *substantial*.

2. Acumulación importante de dosis, generalmente por encima de los niveles de tolerancia (> TD5/5). Asumimos un daño grave a tejidos sanos mayor del 5% a los 5 años que es el límite de tolerancia que generalmente aceptamos en condiciones normales.

Es importante cuando se quiere reirradiar un paciente valorar:

1. Evaluar al paciente y ver si es un candidato para una reirradiación.

2. Valorar cuidadosamente el daño y toxicidades causado por el primer tratamiento.

3. Considerar otros factores que afectan a la tolerancia de los tejidos sanos: si ha recibido QT, y si ha recibido con qué esquema, secuencia y dosis.

4. Edad y comorbilidades de los pacientes.

5. Es imprescindible conocer los datos de la RT anterior. Dosis total, dosis por fracción, tiempo transcurrido entre ambas irradiaciones. Histogramas dosis volumen de la RT previa es fundamental. Si ha recibido fotones o fotones y electrones. Si ha sido tratado en 2D o en 3D. Dosis en tejidos sanos y si estos muestran o no recuperación. Es por todo lo anterior, que lo mejor para reirradiar a un paciente es ser evaluado en el centro en que se hizo el primer tratamiento.

Los principios generales que siempre deben tenerse en la mente cuando se va a planificar una reirradiación son:

A. Mantener el volumen a irradiar tan pequeño como sea posible (utilizar PET-TAC en la planificación).

B. Utilizar técnicas muy conformadas y reproducibles: IMRT con IGRT.

C. Emplear hiperfraccionamientos si es posible.

D. Los radioprotectores aunque son muy atractivos no han demostrado demasiado en ensayos clínicos.

E. La dosis total siempre en enfermedad macroscópica no mayor de 60 Gy, y escalar más depende de los objetivos y los riesgos que se quieran asumir.

Aunque se han publicado muchas series sobre reirradiación, con diferentes esquemas de tratamiento, con resultados distintos, y con toxicidades también diferentes, extraer conclusiones sobre estos trabajos es difícil. Las medianas de supervivencia están sobre 10 meses y 15-25% de supervivencia global a los 2 años. Estas cifras son algo peores que las quirúrgicas, pero son fracasos no resecables con cirugía.

Lo primero que puede decirse es que es posible reirradiar, pero en pacientes muy seleccionados. Para administrar un segundo curso de RT debemos hacer una exhaustiva evaluación de cada paciente, disponer de equipos para planificación y administración de las radiaciones ionizantes de última generación, la decisión debe tomarse desde un equipo interdisciplinar, asumir unas toxicidades importantes a corto y a medio-largo plazo, y así debe conocerlo el paciente que debe disponer de toda la información sobre control posible y el nivel de evidencia que tenemos en reirradiación son estudios fase II con escaso número de pacientes y un seguimiento limitado (26). Los resultados finales del ensayo RTOG 96-10 (27) de pacientes con carcinomas de cabeza y cuello irresecables son reirradiados con quimioterapia simultánea. Los fármacos utilizados son hydrea, 5-Fu y radioterapia dos veces al día (BID) con 1,5 Gy en cada tratamiento. La supervivencia a 2 años es mayor de 15% pero apenas llega al 5% a los 5 años de seguimiento, aunque con toxicidad aceptable.

Otro nuevo estudio fase II también de la RTOG el 99-11 (28) prácticamente en el mismo tipo de pacientes, manteniendo el mismo esquema de irradiación con hiperfraccionamiento, pero con fármacos más actuales como son CDDP y Taxotere. La supervivencia aumenta a los 2 años hasta el 26% y la supervivencia libre de enfermedad llega al 16%. Las toxicidades y el tiempo de seguimiento muy corto. El grupo francés (GORTECC) (29) ha publicado en estudio fase III en recidivas de tumores de alto riesgo operados, y se aleatorizaba entre reirradiar o vigilar. La reirradiación mejora la supervivencia causa específica pero no la supervivencia total.

En resumen podemos afirmar que con los medios actuales es posible reirradiar a pacientes muy seleccionados, siempre que se disponga de una tecnología apropiada, con fármacos concomitantes y evaluados por un comité de expertos.

RADIOTERAPIA EN ENFERMEDAD METASTÁSICA. OLIGOMETÁSTASIS

La QT es el tratamiento utilizado en la enfermedad metastásica en cualquier tumor y también en las neoplasias de cabeza y cuello. La radioterapia tiene sólo una indicación paliativa, para disminuir el dolor por metástasis vertebrales o en el tratamiento urgente en casos de compresión medular o en casos muy limitados con intención hemostática.

El concepto de oligometástasis fue empleado por primera vez en 1995 por Samuel Hellman y Raph R.

Weichselbaum de la Universidad de Chicago para definir el escenario clínico de un tumor no localizado pero en el cual la diseminación metastásica es limitada en número y localizaciones (30). El cáncer es un espectro de tumores con un potencial maligno que varía entre neoplasias localizadas y otras ampliamente diseminadas, entre ambos extremos está lo que llamamos enfermedad oligometastásica (31). Con la mejora en los medios diagnósticos cada vez este espectro de enfermedad será más frecuente, al producirse la llamada “inmigración de estadio”, menos estadios localizados y menos estadios ampliamente diseminados (32).

Los tumores de cabeza y cuello en el 80% diseminan a otras localizaciones del cuello o al pulmón. En caso de escasas localizaciones metastásicas es posible con tratamiento local (RT) prevenir o endentececer la diseminación más general a otras localizaciones. La eficacia cada vez mayor de los nuevos fármacos están aumentando los casos de pacientes con oligometástasis, mejoran de forma importante la carga tumoral, pero deja depósitos que aunque de menor tamaño existen. Los avances tecnológicos actuales permiten tratar estas localizaciones de forma precisa con esquemas de hipofraccionamiento (33), altas dosis por fracción en pocas sesiones, con tratamientos muy conformados e inmovilización estricta del paciente. Es la llamada radioterapia esterotáctica corporal (SBRT) (Fig. 4).

En los últimos años se ha producido un gran aumento en el conocimiento del papel que representa el ambiente no tumoral en el que están localizadas las propias neoplasias. La contribución de la microvasculatura de los tumores a la respuesta de la radioterapia y de determinados fármacos, es determinante tanto en referido al tumor como a los tejidos sanos de alrededor. El modelo conceptual de que las radiaciones ionizantes tienen que conseguir una depleción de las células *stem* y de los progenitores celulares clonógenos indiferenciados para controlar los tumores, sin tener en cuenta el daño en el microambiente del tumor no es aceptable hoy en día. Los fundamentos actualmente más aceptados son que en el desarrollo de cada tumor, además de las células tumorales y normales el microambiente (células endoteliales, células del estroma, etc.) son capaces de proporcionar señales que pueden modular la respuesta de los propios tratamientos (34).

Recientes estudios genéticos y farmacológicos han revelado la existencia de interseñales (*crossstalk*) entre las células tumorales y las células del huésped de la red microvascular, ambas dañadas por la radioterapia y estas señales se añaden a la patogénesis del daño radioinducido.

Hace ya algunos años Moeller y cols. (35) demostraron los mecanismos que acontecen en el espacio microvascular durante la RT fraccionada.

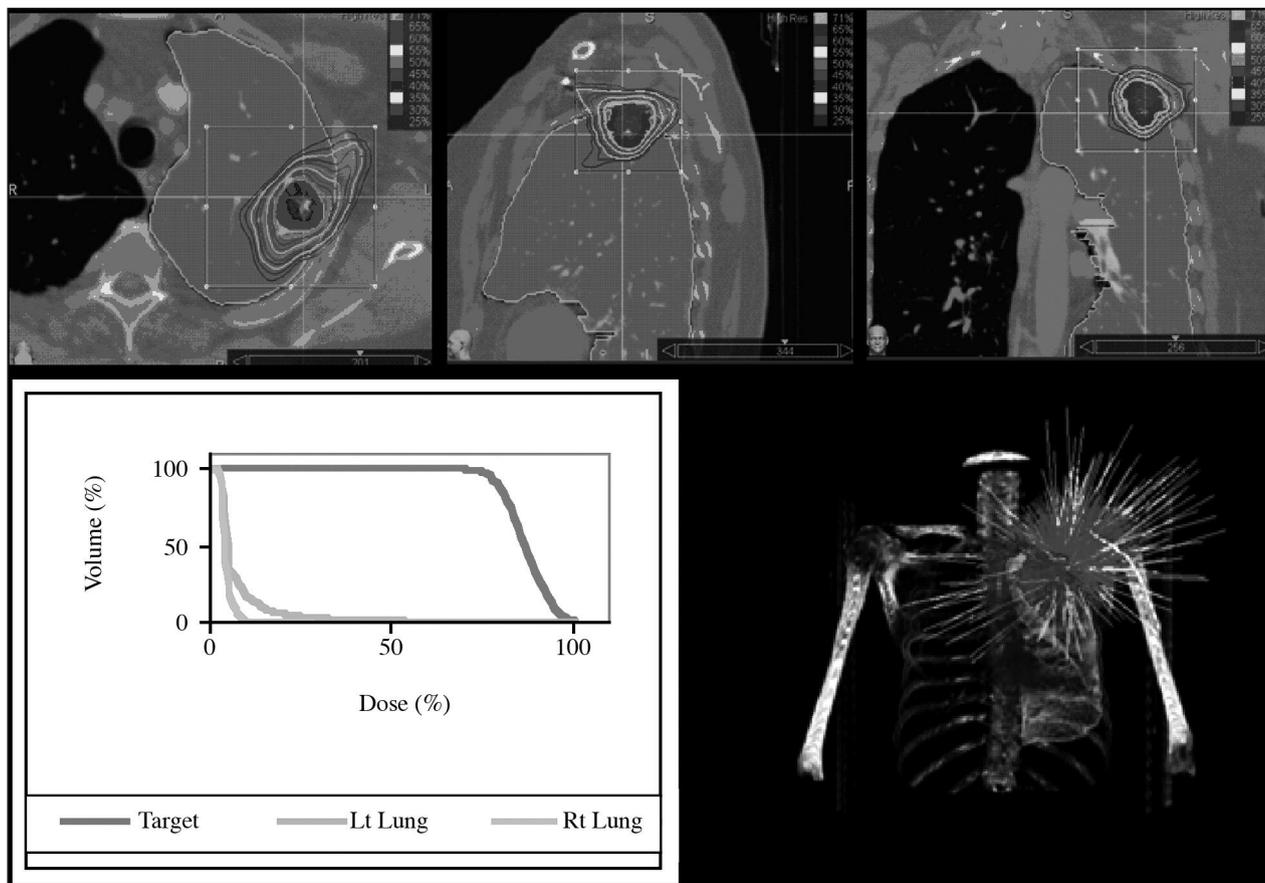


Fig. 4. Plan de tratamiento de las imágenes axial, sagital y coronal mostrando el contorno del tumor, parénquima pulmonar y curvas de isodosis de metástasis únicas con cyberknife. Cortesía de Accuray.

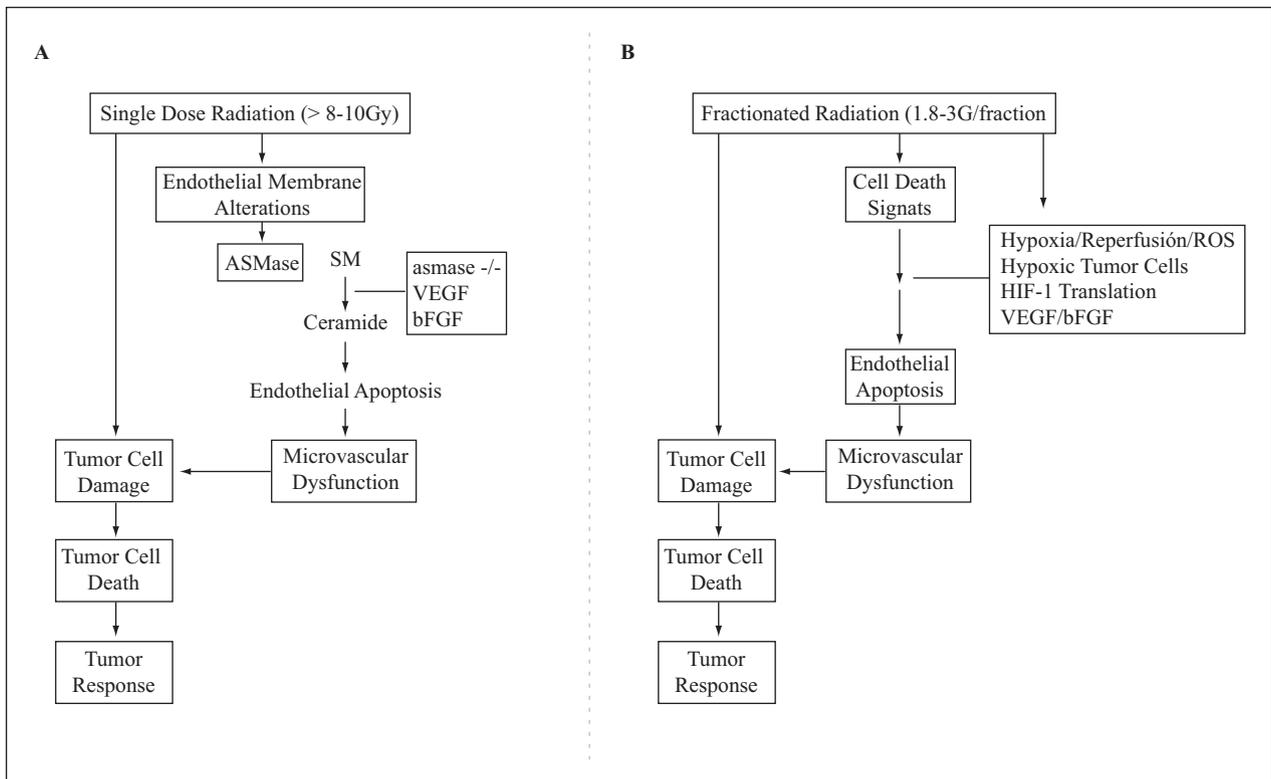


Fig. 5. Modelos de dosis únicas o fraccionadas producidos por las señales provenientes de la microvasculatura endotelial. A. El daño endotelial parece inducirse tanto por las altas dosis (>8.10 Gy) como por dosis únicas. B. También en el rango de las bajas dosis (1,8.-3 Gy) y en radioterapia normofraccionada existe un daño secundario al daño endotelial.

La forma convencional de administrar RT, consiste en pequeñas dosis por fracción repetidas y de forma diaria, hasta que el daño acumulado sea capaz de producir el control del tumor, y además es la manera teórica de proteger la reparación del daño en las células *stem* normales, que frente a las células clonogénicas se recuperan durante los intervalos del tratamiento. Existen mecanismos cada vez más conocidos que durante la exposición a las radiaciones ionizantes se estimula la actividad del factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1) generando ondas de hipoxia/reoxigenación y radicales reactivos. Por tanto, el factor de transcripción HIF-1 regula las respuestas que son capaces de adaptarse a cambios de oxigenación de los tejidos. Múltiples promotores de genes implicados en los elementos de respuesta a la hipoxia (HRE) tienen desregulaciones, así como factores proangiogénicos que dan ventajas en alcanzar un fenotipo de radiorresistencia. En este complejo escenario es evidente que el daño endotelial en el microambiente de los tumores es necesario. Los esquemas de hipofraccionamiento cortos o dosis únicas muy altas, parecen actuar de forma diferente a las dosis por fracción convencionales. Tras dosis del orden de 15 Gy en fracción única se produce una apoptosis endotelial muy rápida (1-6 horas) que parece estar mediada por vía de la esfingomielinasa (ASMase), que es capaz de hidrolizar la esfingomielina, generando posteriormente ceramida como segundo mensajero proapoptótico. Las células endoteliales son particularmente sensibles a la apoptosis generada por esta vía ASMase.

En resumen, la radioterapia normofraccionada empleada en clínica a 1,8-2 Gy fracción a diferencia de muy altas dosis de irradiación (> 8-10 Gy) dañan al tejido vascular, pero mientras en la RT convencional esta respuesta es atenuada por señales adaptativas secundarias generadas por la activación de HIF-1, por el contrario en el escenario de altas dosis por fracción el daño endotelial precede al efecto protector de muerte celular producido por el HIF-1 o es de tal magnitud que lo anula, por lo que al final el daño producido es más difícil de reparar. Esta forma de daño vascular que las altas dosis de RT provocan abren las posibilidades de también a nuevos *target* farmacológicos que aumenten el sinergismo con las radiaciones ionizantes (Fig. 5).

El daño secundario a las radiaciones ionizantes produce una disfunción de la microvasculatura y potencia la conversión de un daño subletal en las células tumorales a un daño potencialmente letal, aunque el mecanismo íntimo todavía desconocido, parece estar en relación con la apoptosis endotelial y la disfunción microvascular que contribuyen a la letalidad y cura obtenida por las dosis únicas o muy altas en cada fracción. La radioterapia induce una translocación de la vía de la esfingomielinasa (ASMase) con la hidrólisis de la esfingomielina (SM) generando ceramida como segundo mensajero proapoptótico, iniciándose así las señales proapoptóticas. La depleción de este proceso ASMase o de factores de crecimiento proangiogénicos atenúan la respuesta letal tumoral de la radioterapia.

Por el contrario, el daño endotelial inducido por pequeñas dosis de radioterapia normofraccionada no es tan importante al estar condicionado por la activación simultánea del Factor 1 Inducido por la Hipoxia (HIF-1) y como consecuencia las respuestas adaptativas ocasionadas por la familia VEGF y otros factores proangiogénicos atenúan la respuesta apoptótica de las células endoteliales. La inhibición de la respuesta del HIF-1 significa una apoptosis endotelial masiva, mayor disfunción microvascular o mayor muerte de la población tumoral, y este mecanismo genético de inhibición de HIF-1 parece relacionarse con la vía de señales relacionada con ASMAse.

De todas formas es un campo de un futuro impresionante y que no ha hecho más que comenzar y en el cual todavía no existe una amplia experiencia. Los datos preliminares parecen demostrar que con una técnica muy precisa es posible administrar esta técnica y los resultados de los estudios fase I/II son comparables a los obtenidos por las técnicas quirúrgicas (36). La eficacia y tolerabilidad de la SBRT en enfermedad oligometastásica pulmonar (1-3 metástasis), con criterios de inclusión de < 7 cm, 60 Gy en 3 fracciones y el control local como objetivo principal del estudio. La toxicidad grado 3 es del 8% (no toxicidad grado 4) y control local muy alto del 96% a los 2 años (37). Numerosos estudios fase II están en marcha. El punto crítico será la selección

correcta de los pacientes que se pueden beneficiar de las altas dosis por fracción, y en determinados pacientes parece una alternativa evidente a la cirugía.

Un mayor tiempo de seguimiento nos dirá con más exactitud las utilidades y limitaciones de la SBRT, en cuanto al control tumoral y las toxicidades (38).

CONCLUSIONES

Podemos afirmar que la radioterapia en los tumores de cabeza y cuello está en un periodo de máximo desarrollo en momento actual, tanto en el aspecto tecnológico, como farmacológico. Pronto dispondremos de biomarcadores para determinar el pronóstico y predecir los resultados de las diferentes terapias. La optimización del tratamiento ha dejado de depender de una sola disciplina, y la radioterapia y los demás tratamientos deben ser planificados en un modelo de terapia interdisciplinaria.

CORRESPONDENCIA:

Manuel de las Heras González
Jefe de Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Clínico San Carlos
C/ Prof. Martín Lagos, s/n
28040 Madrid

BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 57: 43-66.
- Seiwert TY, Cohen EE (2005) State-of-the-art management of locally NCI-SEER Survival (1995-2001) Oral Cavity and Pharynx, Larynx. *Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) database*. Available at: <http://seer.cancer.gov/> (accessed 19 March 2006)
- Vokes EE, Weichselbaum RR. Measurable impact: multimodality therapy of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 481-2.
- Three-dimensional CT-based target definition for elective irradiation of the neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 33-9.
- Gregoire V, Maingon P. Intensity modulated radiation therapy in head and neck squamous cell carcinoma: state of the art and future challenges. *Cancer Radiother* 2005; 9: 42-50.
- Kam KC, Leung SF, Zee B, et al. Impact of intensity-modulated radiotherapy (IMRT) on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma (NPC) patients: a prospective randomized study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 500S (abstr. 5501).
- Eisbruch A. Intensity-modulated radiation therapy in the treatment of head and neck cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2005; 2: 34-9.
- Herbst RS, Shin DM. Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor receptor-positive tumors: a new paradigm for cancer therapy. *Cancer* 2001; 94: 1593-611.
- Low DA, Chao KS, Mutic S, et al. Quality assurance of serial tomotherapy for head and neck patient treatments. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 681-92.
- Scheifter TE, Kavanagh BD, Raben D, et al. A phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung metastases: Initial report of dose escalation and early toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: S120-S127.
- S. Bentzen SM, Bentzen SM. Theragnostic imaging for radiation oncology: dose painting by numbers. *Lancet Oncol* 2005; 6: 112-7.
- Seiwert TY, et al. The concurrent chemoradiation paradigm—general principles. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4: 86-100.
- Haddad RI, Shin DM. Recent advances in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1143-54.
- Bourhis J, Etessamia A, Wilbault P, et al. Altered fractionated radiotherapy in the management of head and neck carcinomas: advantages and limitations. *Curr Opin Oncol* 2004; 16: 215-9.
- Corry J, Peters L, Rischin D. Optimising the therapeutic ratio in head and neck cancer. *Lancet Oncol* 2010; 11: 287-91.
- Adelstein DJ, Adams GL, Wagner H, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 92-8.
- Haraf DJ, Weichselbaum RR, Vokes EE. Re-irradiation with concomitant chemotherapy of unresectable recurrent head and neck cancer: a potentially curable disease. *Ann Oncol* 1996 7: 913-9.
- Macdermed DM, Weichselbaum RR, Salama JK. A rationale for the targeted treatment of oligometastases with radiotherapy. *J Surg Oncol* 2008; 98: 202-6.
- Dakubo GD, Jakupciak J, Birch-Machin M, et al. Clinical implications and utility of field cancerization. Review. *Cancer Cell International* 2007; 7: 2-12.
- Ohizumi Y, Tamai Y, Imamiya S, et al. Prognostic factors of reirradiation for recurrent head and neck cancer. *Am J Clin Oncol* 2002; 25: 408-13.
- Salama JK, Vokes EE, Chmura SJ, et al. Long-term outcome of concurrent chemotherapy and reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 382-91.
- De Crevoisier R, Domezge C, Wibault P, et al. Full dose reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery in head and neck carcinoma. *Cancer* 2001; 91: 2071-6.
- Johansen LV, Grau C, Overgaard J. Supraglottic carcinoma: patterns of failure and salvage treatment after curatively intended radiotherapy in 410 consecutive patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53: 948-58.

24. Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, et al. Salvage surgery following radiation failure in squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 605-9.
25. Temam S, Koka V, Mamelle G, et al. Treatment of the N0 neck during salvage surgery after radiotherapy of head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2005; 27: 653-8.
26. Villafior VM, Cohen EE, Haraf D, et al. Phase II trial pemetrexed-based induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy in previously irradiated head and neck cancer patients. *J Clin Oncol* 2008; 26: 323s (suppl; abstr 6030).
27. Spencer SA, Harris J, Wheeler RH, et al. Final report of RTOG 9610, a multi-institutional trial of reirradiation and chemotherapy for unresectable recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 30: 281-8.
28. Langer CJ, Harris J, Horwitz EM, et al. Phase II study of low-dose paclitaxel and cisplatin in combination with split-course concomitant twice-daily reirradiation in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: results of radiation therapy oncology group protocol 9911. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4800-5.
29. Janot F, de Raucourt D, Benhamou E, et al. Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery in head and neck carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5518-23.
30. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995; 13: 8-10.
31. Withers HR, Lee SP. Modeling growth kinetics and statistical distribution of oligometastases. *Semin Radiat Oncol* 2006; 16: 111-9.
32. Hellman S, Weichselbaum RR. Importance of local control in an era of systemic therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2005; 2: 60-1.
33. Rades R, Lukas M, Stalpers JA, et al. Spinal reirradiation after short-course RT for metastatic spinal cord compression. *J Radiation Oncology Biol Phys* 2005; 63(3): 872-5.
34. García-Barros M, Paris, F, Cordon-Cardo C, Lyden D, Rafii S, Haimovitz-Friedman A, Fuks Z, et al. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science* 300, 1155-9.
35. Moeller BJ, Cao Y, Li CY, Dewhirst MW. Radiation activates HIF-1 to regulate vascular radiosensitivity in tumors; role of reoxygenation, free radicals, and stress granules. *Cancer Cell* 2004; 5: 429-41.
36. Okunieff P, Petersen AL, Philip A, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung metastases. *Acta Oncol* 2006; 45: 808-17.
37. Rusthoven K, Kavanagh DB, Burri S, et al. Multi-Institutional Phase I/II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Lung Metastases. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1579-84.
38. Chawla S, Okunieff P, Chen Y, Katz AW, Schell MC, Milano MT. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for the treatment of adrenal metastases. Presented at the First International Symposium on Stereotactic Body Radiation Therapy and Stereotactic Radiosurgery, Lake Buena Vista, Fla, February 23-25, 2007.

Tratamiento de la enfermedad recurrente irresecable o metastásica

Y. ESCOBAR ÁLVAREZ, A. SORIA LOVELLE, Y. JEREZ GILARRANZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

RESUMEN

La estrategia terapéutica para el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello recidivante y/o metastásico (CECCR/M) incluye varias opciones como la cirugía de rescate cuando es posible; cuando los tumores son inoperables pueden aplicarse la reirradiación, la asociación de quimioterapia y reirradiación o la quimioterapia sola y, finalmente, cuando ninguna de las alternativas precedentes es posible, deben ofrecerse al paciente los mejores cuidados paliativos.

Acerca del tratamiento de quimioterapia, antes de la publicación de los resultados del estudio EXTREME, los datos obtenidos de numerosos estudios no consiguieron demostrar un incremento de la supervivencia cuando se utilizaban combinaciones de fármacos respecto de la lograda con el uso de monoquimioterapia. De hecho, la mediana de supervivencia se mantenía en el rango entre 6 y 9 meses y las decisiones terapéuticas se basaban, sobre todo, en el control de síntomas y los perfiles de seguridad.

Ya en 1977, se estableció la eficacia del cisplatino como agente único y ningún otro agente utilizado en solitario ha mostrado resultados superiores en respuesta o supervivencia.

Los dobletes de quimioterapia basada en el cisplatino, sobre todo la combinación con 5-fluorouracilo, lograron incrementar la tasa de respuestas (30%) pero no la supervivencia global, que se ha mantenido obstinadamente similar a la obtenida con monoquimioterapia.

Durante 30 años, el estándar de tratamiento ha sido un platino (cis o carbo) asociado a 5-fluorouracilo o bien methotrexate en monoterapia. Había, pues, una gran necesidad de encontrar un tratamiento que prolongara la supervivencia e incrementara la tasa de respuestas.

La inhibición de la vía del receptor del factor de crecimiento epidérmico es, en la actualidad, la diana molecular principal en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello y se han realizado y realizan diversas aproximaciones terapéuticas en este sentido, incluidas las pequeñas moléculas inhibidoras de la tirosinquinasa y los anticuerpos monoclonales. Estas nuevas estrategias se han explorado en forma de monoterapia, con pobres resultados o formando parte de combinaciones con quimioterapia citotóxica.

ABSTRACT

Treatment strategy for squamous cell carcinoma recidivant and or metastatic (R/M SCCHN) includes several approaches such surgery when possible; if not, re-irradiation, chemo/re-irradiation o chemotherapy alone for inoperable tumors and the best supportive care when none of precedent options are possible.

About the chemotherapy treatment, prior the publication of EXTREME trial results of the combination chemotherapy had not show improvement over single agents in terms of survival; in fact, the median survival were 6-9 months and this absence of benefit meant that treatment decisions were based on symptom control and safety profiles.

In 1977 the efficacy of cisplatin as a single agent were established; no other single agent has demonstrated a significant improvement in either response or survival.

Platinum-based chemotherapy doublets have improved response rates (30%) but not overall survival respect to monotherapies and all platinum-based regimens provided similarly short survival. The standar for each 30 years were platinum (cis or carbo) plus 5- fluorouracil or methotrexate in monotherapy.

There was a strong need for treatment to prolong survival and improve responses rates.

Epidermal growth factor receptor pathway in now the principal target for this disease and several approaches have been devised to inhibit it, including small-molecule inhibitors of the tyrosine kinase (TKIs) and monoclonal antibodies. These new targeting strategies have been explored in clinical trials alone or in combination with cytotoxic chemotherapy.

EXTREME trial add cetuximab (monoclonal antibody against EGFR) to platinum-based CT and significantly improves overall survival, significantly increases PFS and almost doubles the response rate, with an acceptable side effect profile. EXTREME combination is the 1st regimen to show survival benefit in 30 years and become the standard therapy en 1st-line for R/M SCCHN.

The results were different for TKIs that have not demonstrated overall survival improvements.

El estudio EXTREME añadió el anticuerpo monoclonal antiEGFR cetuximab a la quimioterapia basada en el platino y logró un incremento significativo de la supervivencia global y de la supervivencia libre de progresión, así como doblar las tasas de respuesta con un perfil aceptable de toxicidad. La combinación del EXTREME es la primera en 30 años en obtener beneficios en supervivencia y se ha convertido en el tratamiento estándar en CECCR/M.

Los resultados con las pequeñas moléculas antitiroquinasa no han conseguido incrementos en la supervivencia. Diversos estudios preclínicos y clínicos exploran otros agentes terapéuticos, quimioterápicos o antidiarios moleculares pero, por ahora, su papel en el tratamiento del CECCR/M permanece en el terreno experimental.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de cabeza y cuello recidivado y/o metastásico. Quimioterapia. Tratamientos antidiario. Estudio EXTREME. Cetuximab.

Different preclinical and clinical trials have explored the role of other investigational agents, chemotherapeutics or targeted therapies but their integration into therapeutics regimens against squamous cell carcinoma of the head and neck is investigational today.

KEY WORDS: *Head and neck cancer recidivant and or metastatic. Chemotherapy. Targeted therapies. EXTREME trial. Cetuximab.*

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cabeza y cuello es el 6º más común en frecuencia y su forma histológica predominante (un 90%) es el carcinoma escamoso o epidermoide.

Más de la mitad de todos los pacientes diagnosticados de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello sufrirán, a lo largo del tiempo, o bien una recaída local regional o bien metástasis a distancia.

La recaída local constituye un importante problema clínico, sobre todo en aquellos pacientes que presentan de forma inicial una enfermedad local regionalmente avanzada; entre un 15 y un 50% ellos desarrollarán recurrencia local regional y dicha recurrencia contribuye a la mayor parte de los fallecimientos ocurridos en los afectados por un CECC.

Aunque en los estadios precoces (I o II) y en los localmente avanzados (III y IV A/B) el objetivo terapéutico es la curación, lo cierto es que tanto la recurren-

cia local regional no quirúrgica como la diseminación a distancia se consideran incurables en la actualidad y el objetivo de su tratamiento es el control sintomático (dolor, sangrado, etc.) y el aumento de la supervivencia.

Las metástasis tienen como principal órgano diana el pulmón (58%), seguido por el hueso (22%) e hígado (9%). Los tumores primarios más metastásicos son los de hipofaringe (14,4%), seguidos por los de origen desconocido (11,8%) y los de orofaringe. En la serie de Álvarez Marcos y cols. (1) se recogen las localizaciones que con más frecuencia metastatizan y los lugares donde lo hacen (Tabla I).

La afectación ganglionar cervical se considera un factor de riesgo no sólo para la recidiva local regional sino, también, para el desarrollo de metástasis a distancia.

El tiempo medio de aparición es de un año después del diagnóstico del tumor primario y el impacto que supone para la supervivencia es enorme, pues fallecen

TABLA I

LOCALIZACIÓN Y ASOCIACIONES ENTRE LA MD Y EL TUMOR PRIMARIO. EL NÚMERO FINAL CORRESPONDE AL TOTAL DE METÁSTASIS, INCLUIDAS LAS LOCALIZACIONES MÚLTIPLES

MD/TP	Hipofaringe	1º ¿?	Orofaringe	Supraglotis	C. oral	Transglotis	Otros	Total tumor primario**
Pulmón	7	2	7	6	1	2	1	26 (58%)
Hueso	3	2	2	2	-	-	1	10 (22%)
Hígado	1	-	2	-	-	-	1	4 (9%)
Partes blandas	2	-	-	2	-	-	-	4 (9%)
Otras	1	-	-	-	-	-	-	1 (2%)
Total localización MD	14 (14,4%)	4 (11,8%)	11 (8,5%)	10 (8%)	1 (3%)	2 (1%)	3 (4,5%)	45*

*6 localizaciones múltiples: 3 pulmón + hueso, 2 pulmón + partes blandas, 1 pulmón + hígado.

**El % se calcula sobre el total de los tumores de esa localización en la base de datos. 1º ¿?: tumor primario desconocido.

la inmensa mayor parte de los pacientes y su supervivencia media era, hasta hace poco tiempo, menor de un año.

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS PARA EL CECCR/M

Las alternativas terapéuticas para el CECCR/M son:

- Cirugía de rescate cuando la recidiva es locorregional y resecable.
- Reirradiación si se prevé tolerancia de los tejidos y ha transcurrido un mínimo de tiempo desde la radioterapia inicial.
- Cirugía de rescate seguida de quimio-reirradiación concomitantes.
- Tratamiento sistémico con quimioterapia o fármacos antidiaria.
- Tratamiento de soporte y cuidados sintomáticos.

MANEJO DE LA RECIDIVA LOCORREGIONAL

Respecto a la cirugía de rescate, cuando el volumen tumoral y la localización de la recurrencia la permiten y las condiciones del paciente no la contraindican se considera la mejor oportunidad para obtener una larga supervivencia; sin embargo, se debe tener en cuenta la alta morbilidad asociada al procedimiento, sobre todo si se administró radioterapia previa en el mismo territorio.

La reirradiación es una de las opciones para pacientes cuya recidiva no es resecable por razones tumorales o clínicas y recientemente se ha visto que la IMRT (radioterapia de intensidad modulada) ofrece ventajas en supervivencia libre de progresión a 2 años; además estos pacientes tenían mejor supervivencia global y esto se explica por el papel crucial del control locorregional para mejorar las cifras de supervivencia. Es importante considerar la toxicidad local de grado III/IV a la hora de plantear el tratamiento (2).

Especialmente sugestiva parece la posibilidad de cirugía de rescate seguida de reirradiación asociada a quimioterapia. En un estudio fase III con 130 pacientes, la evolución tras dos años de usar dicho tratamiento muestra tasas bajas de recidiva locorregional respecto al tratamiento estándar y permanecen libres de enfermedad el 40% (18% para grupo estándar). Sin embargo, la supervivencia global no aumenta significativamente: aproximadamente un 0% de pacientes de cada grupo están vivos a los tres años. Por lo que respecta a la toxicidad, hay un incremento notable de toxicidad de grado 3 y 4 en el grupo de quimio/reirradiación (3).

MANEJO DE LAS METÁSTASIS A DISTANCIA

La incidencia de metástasis a distancia del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (CECC) detectadas al diagnóstico de la enfermedad (estadio IVC) es de un 10-12% y el órgano afectado más frecuente es el pulmón, que constituye el 50% de las localizaciones iniciales; los pacientes que debutan en esta situación tienen peor

pronóstico, con una tasa de supervivencia libre de recurrencia regional a 5 años de un 4%.

En los años posteriores al diagnóstico la detección de metástasis aumenta, de forma que durante el segundo año se diagnostican el 75% y en los tres años siguientes se alcanza el 90%; a partir del cuarto año, el riesgo de metastatización ya es pequeño.

Cuando se estudian las metástasis en autopsias, las tasas de metastatización son más altas que las referidas, de hasta un 46%, y sigue siendo mayoritaria la afectación pulmonar (hasta el 80%) aunque aparecen afectadas también otras estructuras, como el mediastino, el hígado y el esqueleto (4-6).

El tratamiento de la enfermedad metastásica se ha basado, hasta tiempos recientes, en la quimioterapia sistémica.

Evolución de la quimioterapia para el CECCR/M

La efectividad de la quimioterapia de primera línea con el agente único cisplatino para la enfermedad recurrente y/o metastásica de CECC quedó establecida en 1977 y, desde entonces, ningún otro agente único ha superado sus resultados en cuanto a prolongación de la tasa de respuestas globales (alrededor del 30%) o la supervivencia (entre 6 y 9 meses).

Las posteriores combinaciones de poli-quimioterapia basadas en el platino mostraron un aumento significativo de las tasas de respuestas respecto a los esquemas de monoterapia pero no fueron capaces de incidir de forma significativa en la supervivencia. Durante prácticamente tres décadas, no hubo ningún avance importante en el tratamiento de primera línea de CECC R/M. La combinación más frecuente utilizada en la clínica incluye platino y 5-fluorouracilo, convertida en el estándar de práctica clínica en base a los resultados de numerosos estudios (7-12) (Tabla II).

TABLA II

ESQUEMAS DE POLIQUIMIOTERAPIA PARA CECCR/M				
	<i>n</i>	<i>Regímenes</i>	<i>ORR (%)</i>	<i>Median OS (meses)</i>
Grose, 1985	100	Methotrexate	16	5,0 (ns)
		Cisplatin	8	4,5 (ns)
Williams, 1986	191	Cisplatin + bleomycin + vincristine	24	7,2 (ns)
			16	7,8 (ns)
		Methotrexate		
Forastière, 1992	277	Cisplatin + 5-FU	32a	6,6 (ns)
		Carboplatin + 5-FU	21	5,0 (ns)
		Methotrexate	10	5,6 (ns)
Clavel, 1994	382	CABO	34b	7,3 a través de los 3 brazos (ns)
		Cisplatin + 5-FU	31c	
		Cisplatin	15	
Gibson, 2005	218	Cisplatin + 5-FU	27	8,7 (ns)
		Cisplatin + paclitaxel	26	8,1 (ns)

El estudio fase III randomizado de Forastière y cols., con tres brazos de tratamiento de primera línea para CECCR/M, comparaba la combinación de cisplatino y 5-fluorouracilo con la de carboplatino y 5-fluorouracilo y con el metotrexate en monoterapia. Los resultados mostraron que las tasas de respuesta en cualquiera de las dos ramas de poliquimioterapia (32 y 21%, respectivamente) eran superiores a la del metotrexate (10%) con diferencia estadísticamente significativa a favor del cisplatino + 5-FU ($p < 0,001$) y carboplatino+ 5-FU ($p = 0,05$) pero esa significación se perdía a la hora de valorar la supervivencia global, donde no había prácticamente diferencias (6,6, 5,0 y 5,6 meses, respectivamente) (13).

Otro estudio en fase III randomizado, este de Gibson y cols. comparaba la combinación de cisplatino y 5-FU con cisplatino y paclitaxel en un intento de conocer qué podía aportar un taxano a los resultados ya conocidos en primera línea de CECCR/M; no hubo diferencias significativas en las tasas de respuesta entre ambas combinaciones (27 *versus* 26%, $p = 0,84$); tampoco hubo diferencias en la supervivencia global, pues la mediana para cisplatino + 5-FU fue de 8,7 meses y para cisplatino + paclitaxel de 8,1 meses ($p = 0,49$). En cuanto a las tasas de supervivencia a 1 año, fueron de 41,4 y 32,4% respectivamente (8).

La situación en 2007 era tan desalentadora que las propias guías de práctica clínica, como la NCCN eran extraordinariamente conservadoras en el tratamiento de primera línea del CECC metastásico, hasta el punto de clasificar a los pacientes según su *performance status* (PS) y recomendar, para aquellos con un PS de 3, simplemente cuidados paliativos, para los de PS de 2 o bien monoquimioterapia o bien cuidados paliativos y únicamente en aquellos pacientes con el mejor estado general (PS de 0-1) indicar un esquema de poliquimioterapia, aunque dando la alternativa de la monoquimioterapia al mismo nivel (14).

Papel del EGFR en el CECCR/M

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) juega un importante papel en el desarrollo y funcionamiento de los tejidos normales del organismo humano. Sin embargo, cuando sus señales sufren una desregulación, este hecho interviene en el crecimiento tumoral y en la inducción de metástasis en múltiples tipos de tumores, incluido el CECC.

El desarrollo de fármacos específicamente dirigidos contra el EGFR ha propiciado una nueva vía terapéutica en los tumores que expresan el EGFR los cuales, en el caso del CECC son entre el 90 y el 100%.

Uno de los fármacos es el anticuerpo monoclonal Ig G1 cetuximab (Erbix) el cual se une de forma específica y con alta afinidad al dominio extracelular del EGFR expresado en la superficie de los CECC. La unión de cetuximab al receptor tiene mayor afinidad que el ligando natural del receptor, que resulta desplazado; la consecuencia de este bloqueo es la imposibilidad de que ocurran los pasos posteriores: la dimerización

del receptor y la subsecuente transmisión de señales hacia el núcleo. La interacción de cetuximab con el EGFR resulta en la internalización del receptor y su degradación.

Las implicaciones biológicas del bloqueo del EGFR son múltiples e incluyen el crecimiento y la invasión tumorales, la producción de metástasis, la angiogénesis y la reparación del daño inducido sobre el ADN, incluido el daño causado por la quimioterapia, de forma que utilizados el citostático y el anticuerpo juntos puede producirse un efecto sinérgico entre ambos. El cetuximab tiene, además, un efecto activador de células efectoras de la inmunidad del huésped que atacan al tumor; esta actividad es independiente del bloqueo del EGFR y resulta en la producción de citotoxicidad sobre las células-diana dependiente del anticuerpo y mediada por células.

Otra característica del cetuximab que lo hace especialmente interesante para la patología tumoral de cabeza y cuello se basa en estudios preclínicos *in vivo* que demostraron una acción sinérgica entre el anticuerpo y el cisplatino en la inhibición del crecimiento tumoral y esto proporcionó una base racional para explorar el uso conjunto de ambos en el tratamiento del CECCR/M (15).

Cuando se aplicó el cetuximab a la clínica en CECCR/M en forma de monoterapia, los resultados no fueron satisfactorios pues la tasa de respuestas no superaba el 13% y la supervivencia se situaba en un rango entre los 5,2 y los 6,2 meses (16-18).

Posteriormente, el uso en combinación con esquemas basados en el platino como el fase III de Burtneess y cols. (19) que compara cisplatino + cetuximab con cisplatino + placebo y el fase I/II de Bourhis y cols. con la asociación de platino + cetuximab + 5-FU (20) han obtenido una tasa de respuestas globales por encima del 25% pero no han alcanzado los 10 meses en mediana de supervivencia.

Un hallazgo relevante del estudio de Burtneess fue la constatación de que los niveles de EGFR no se correlacionaban directamente ni con la tasa de respuestas ni con la supervivencia de los pacientes; de hecho, la expresión mayor se relacionaba con datos de resistencia relativa al cetuximab, dando al traste con la hipótesis previa de que a mayores niveles de expresión del EGFR, mayor actividad del fármaco. Se plantea la posibilidad de que las dosis habituales de cetuximab no puedan saturar el alto número de EGFR presente en las células cuando su cantidad es de 3 cruces o más en el 80% de las células; se proponen otros dos mecanismos en este mismo sentido: que la alta densidad del receptor da lugar a interacciones estocásticas o a la intervención de otros mecanismos de activación independientes de los ligandos o bien que ocurra una activación de señales inferiores en la cascada, por debajo del EGFR.

El estudio que cambió la pobre perspectiva sobre el CECCR/M fue el EXTREME, un fase III que comparaba la combinación del cetuximab con un platino (cis o carbo) y 5-FU, *versus* la combinación de quimioterapia sin el anticuerpo, en primera línea de CECCR/M con la peculiaridad de que la quimioterapia podía darse hasta

un máximo de 6 ciclos pero el anticuerpo semanal se podía mantener tras la finalización de la quimioterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Las dosis empleadas de cada fármaco así como sus intervalos eran los habituales en la práctica clínica y el objetivo principal del estudio era la supervivencia global; objetivos secundarios eran: supervivencia libre de progresión, mejor tasa de respuesta global (completa o parcial de al menos 4 semanas de duración) y seguridad (21).

Los resultados del estudio EXTREME se muestran en la figura 1 A y B.

Los resultados del estudio mostraron un incremento significativo de la supervivencia global en la rama experimental, de 7,4 a 10,1 meses, lo cual representa un aumento de al menos 3 meses; igualmente, hay un incremento significativo en la supervivencia libre de

progresión de 3,3 meses de mediana a 5,6 meses, lo cual representa un aumento de 2,3 meses.

Estos resultados representan el primer avance terapéutico en CECCR/M en 30 años, por lo que el esquema se ha convertido en el nuevo estándar de tratamiento.

El aumento de eficacia de la combinación platino + 5-FU + cetuximab no tuvo lugar a expensas de una peor tolerancia pues, en cuestión de toxicidad, añadir cetuximab resultó en un perfil similar al de la quimioterapia basada en el platino con una excepción: el incremento de efectos secundarios en forma de reacciones cutáneas propias del inhibidor del EGFR así como un aumento en el número de episodios de sepsis. En general, puede decirse que el EXTREME resultó factible, pues más del 80% de los pacientes del ensayo pudieron recibir más del 80% del tratamiento.

El esquema, tal como se administra en la práctica clínica sigue la siguiente pauta:

—Cis o carboplatino (según decisión del clínico o en virtud de las condiciones del paciente) a dosis de 100 mg/m² para el cis y AUC de 5 mg/ml/min para el carboplatino, en infusión de 1 hora de duración el día 1 del ciclo, cada tres semanas.

—5-FU a dosis de 1.000 mg/m²/día e infusión continua intravenosa entre los días 1 y 4 del ciclo, cada 3 semanas.

Ambos fármacos pueden darse por un máximo de 6 ciclos. Cetuximab a dosis inicial de 400 mg/m² durante 2 horas y sucesivas dosis semanales de 250 mg/m² en 1 hora de infusión que debe administrarse al menos 1 hora antes de empezar la quimioterapia.

Aquellos pacientes que tengan respuesta o, al menos, estabilización de la enfermedad, podrán mantener dosis semanales de cetuximab hasta la progresión o la aparición de una toxicidad intolerable.

Tan remarcables son los resultados de este estudio que en la publicación de ASCO sobre Avances Clínicos en el Cáncer se menciona como avance “mayor” en la estrategia terapéutica dirigida al CECCR/M (22).

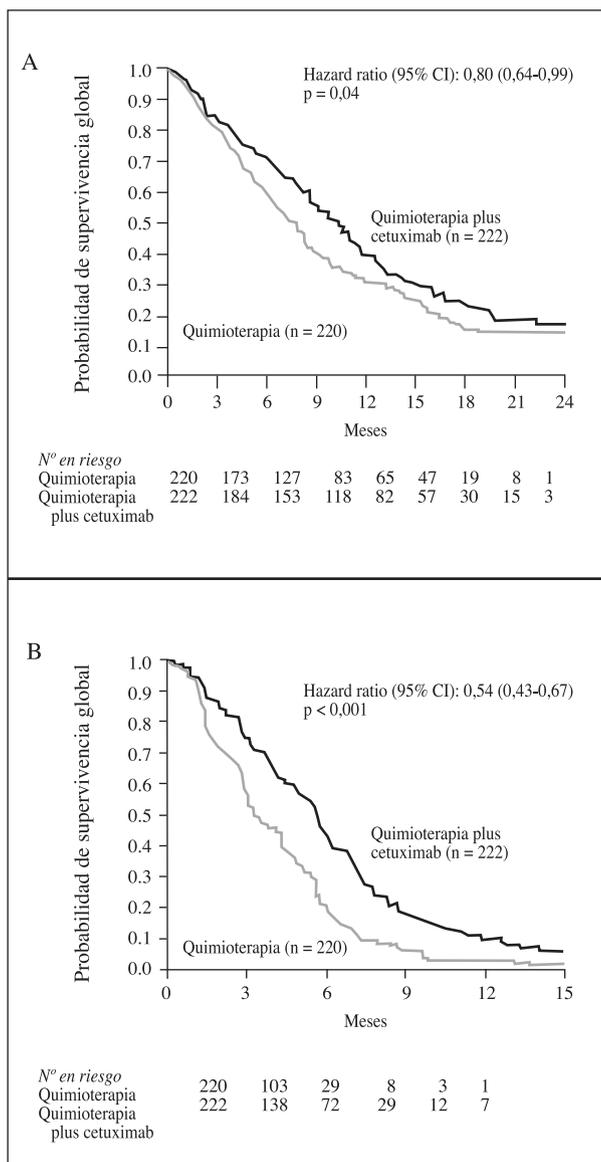


Fig. 1. A. EXTREME: Curva de Supervivencia Global. B. EXTREME: Curva de SLP.

Papel de los taxanos en el tratamiento del CECCR/M

Paclitaxel

El estudio de Forastière con paclitaxel en monoterapia, realizado en 30 pacientes, ofreció unas tasas de respuestas globales del 40%, con un tiempo a la progresión de 3,5 meses y una supervivencia global de 9 meses, todo dentro del rango de los resultados conocidos hasta esa fecha, sin superarlos.

El conocimiento previo de la acción sinérgica entre el paclitaxel y el cetuximab extraído de datos preclínicos (23), así como la utilidad de la combinación del paclitaxel con el cetuximab y el carboplatino en el cáncer de pulmón no microcítico (24) condujeron a la elaboración de estudios en CECC. El fase II de Hitt y cols. (ASCO 2008) combina paclitaxel semanal a dosis de 80 mg/m² con cetuximab a dosis inicial de 400 mg/m² y posteriores semanales de 250 mg/m² y puede ser utilizado como primera línea o como segunda si han transcu-

rrido más de 6 meses desde el esquema anterior. Los pacientes reclutados presentan enfermedad recidivada, metastásica o ambas (25).

Su objetivo primario es la tasa de respuestas objetivas y entre los secundarios están: la duración de la respuesta, la supervivencia libre de progresión, la supervivencia global y los datos de seguridad.

Las respuestas fueron de un 24% completas y un 36% parciales pero al añadir el 28% de estabilizaciones, la tasa de beneficio clínico resultó de 88%. En cuanto a la supervivencia libre de progresión, su mediana era de 5 meses. Con una mediana de seguimiento de 5,6 meses, cuando el estudio se presentó todavía no se había alcanzado la mediana de supervivencia.

La combinación de paclitaxel y cetuximab resulta tener, pues, notable actividad y una asumible toxicidad y es una opción interesante en segunda línea en aquellos pacientes que hayan progresado al platino, o bien en primera línea si el uso de platinos está contraindicado.

Hay otros estudios que combinan paclitaxel con otros quimioterápicos, como la capecitabina y los resultados son aceptables en cuanto a obtención de respuestas (26).

Docetaxel

Con él se han realizado estudios en fase II usado en monoterapia con la administración semanal en pacientes con CECCR/M en primera línea y la tasa de respuestas obtenidas ha alcanzado el 42% con una supervivencia de 11,3 meses (27); la inevitable comparación con el estándar de monoquimioterapia, el metotrexate, arrojó unas tasas altas de respuesta para el taxano pero sin diferencias en la supervivencia global (28).

Hay un reciente estudio de combinación con irinotecan en un fase II del ECOG; los pacientes incluidos podían haber recibido o no quimioterapia previa para la enfermedad recidivante/metastásica; comparados los resultados con las combinaciones basadas en el platino, estos no fueron superiores para el taxano y el irinotecan, aunque su perfil de toxicidad sí resultó más favorable (29).

OTROS ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA EN CECCR/M

Es interesante destacar los resultados del estudio en fase II del Grupo Español de Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuello (TTCC) con el uso de capecitabina en monoterapia (30) para pacientes que ya hayan recibido quimioterapia basada en el platino; se reclutaron 40 pacientes con ECOG entre 0 y 2. La tasa de respuestas objetivas fue de 22,5%; la mediana de tiempo a la progresión, de 4,6 meses y la mediana de supervivencia global de 6,2 meses. En general, la toxicidad fue tolerable y los resultados buenos, al tratarse de una segunda línea de tratamiento.

OTROS FÁRMACOS ANTIDIANA EN CECCR/M

Además del cetuximab, único fármaco antidiana aprobado en la actualidad para su uso en el CECC, hay

otras numerosas moléculas y anticuerpos que, en distintos ensayos clínicos, tratan de abrirse camino en el tratamiento de este tipo de tumores.

Todos ellos comparten algunas características: son diana-específicos, pueden administrarse por periodos prolongados e, incluso, de forma crónica y son poco tóxicos a las dosis habitualmente usadas en la clínica. Además, la respuesta antitumoral clásica no es un objetivo para medir su eficacia y, por último, poseen la capacidad de actuar de forma sinérgica con los agentes citotóxicos (ya sea quimioterapia o radioterapia) y también de hacerlo de forma sinérgica entre sí.

Las principales dianas terapéuticas en CECC son:

- El receptor del factor de crecimiento epidérmico.
- El oncogén ras.
- Los reguladores del ciclo celular (quinasas dependientes de las ciclinas).
- La angiogénesis.
- El oncogén p53.
- El proteosoma.

El receptor del factor de crecimiento epidérmico

Además del cetuximab, se están investigando otros anticuerpos monoclonales como el panitumumab, el primero totalmente humano. En CECCR/M hay un ensayo en fase III (SPECTRUM) que lo asocia a quimioterapia y que todavía está en marcha sin que se conozcan más que los datos de seguridad (31).

También están en investigación pequeñas moléculas con actividad inhibidora de la tirosinquinasa, como gefitinib, erlotinib y lapatinib.

—Estudios con *gefitinib* (Iressa): fase III de la ECOG; asocia docetaxel con gefitinib en CECCR/M y el resultado muestra aumento del tiempo a la progresión pero no de la supervivencia global (32).

Otro estudio de Stewart y cols. (30) compara gefitinib con metotrexate, ambos en monoterapia concluye que la pequeña molécula no es superior al citostático en cuanto a incremento de la supervivencia; se trata de un fase III con 486 pacientes y los datos de supervivencia son de 5,6 a 6 meses para gefitinib *versus* 6,7 meses para MTX; los resultados no muestran relación con el número de copias de EGFR en los tumores y, en cuanto a la calidad de vida, no hay diferencias significativas entre los dos tratamientos.

Por último, otro estudio fase III de Argiris y cols. (33) compara el uso de docetaxel sólo con la asociación de docetaxel y gefitinib en pacientes con CECCR/M previamente tratados y concluye que cuando se asocian ambos hay un incremento del tiempo a la progresión (de 2 a 3,5 meses) ($p = 0,03$) pero no cambia la supervivencia (6 *vs.* 6,8 meses).

—Erlotinib (tarceva) en CECCR/M. Hay una fase II de Soulieres y cols. (34) con 115 pacientes en monoterapia para medir actividad antitumoral. No se obtiene ninguna respuesta completa, las respuestas parciales son 5 en total y las estabilizaciones 44; la mediana de duración de la respuesta es de 9,7 semanas y la mediana de duración de la estabilización de 16,1 semanas aunque

33 pacientes lograron una estabilización mayor de 3 meses. La supervivencia a 1 año fue del 20%. Además, se encontró una relación directa entre el grado de rash acneiforme y duración de dicha supervivencia.

El erlotinib se ha ensayado también en combinación con otros fármacos antitumorales, en concreto con el antiangiogénico bevacizumab, en pacientes con CECCR/M en un estudio fase I/II y los resultados obtenidos mostraron una mediana de supervivencia libre de progresión de 3,8 meses así como una supervivencia global de 6,8 meses (35).

—El lapatinib (Tyverb) es un inhibidor dual y reversible del EGFR/HER2; el papel del HER2 en CECC todavía es una cuestión controvertida; se ha establecido la hipótesis de que la formación de heterodímeros EGFR/HER2 y la interacción con otras vías pueden contribuir a la progresión tumoral. Los ensayos en CECC se han centrado, fundamentalmente, en enfermedad locoregionalmente avanzada pero hay una fase II en CECCR/M que se presentó en ASCO 2006 y arrojó resultados pobres, pues no se observaron respuestas objetivas ni se produjeron ventajas estadísticamente significativas respecto a la supervivencia libre de progresión (36).

Oncogén RAS

Está mutado aproximadamente en el 30% de los tumores humanos, incluyendo el cáncer epidermoide de cabeza y cuello y, dentro de estos, en un 27% de tumores de la cavidad oral.

Gran parte de las proteínas codificadas por los oncogenes intervienen en la transducción de la señal mitogénica que, tras la unión de los factores de crecimiento se dirige desde la membrana al núcleo celular. Por otra parte, en el propio control del ciclo celular es donde se concentra la acción de los más importantes genes supresores tumorales; es obvio que el control de las rutas intracelulares de señalización que median los efectos de los oncogenes activados, o que son vulnerables a la inactivación de los genes supresores, representa una nueva y prometedora posibilidad de tratar el cáncer. Cualquier etapa de la vía de transducción de la señal mitogénica es, en teoría, susceptible de ser inhibida. Es aún poco lo que sabe de la mayor parte de los distintos procesos; sin embargo, para la inhibición de determinadas vías, existen ya nuevos fármacos en fase experimental. La farnesilación de las proteínas ras es esencial para su actividad y acción oncogénica; este paso está mediado por una enzima llamada farnesiltransferasa (FT), a la inhibición de cuya acción se dirigen muchos esfuerzos actuales. Se han identificado y probado diversos compuestos con resultados variables y, en algunos casos, alentadores para el control de células tumorales que contienen K-ras mutado. Ejemplos de inhibidores de la FT:

- SCH66336 (Lonafarnib).
- R115777 (Zarnesta®).
- BMS-214662.

Los reguladores del ciclo celular (quinasas dependientes de las ciclinas)

Actúan mediante la fosforilación de dianas críticas en la normal progresión a través del ciclo celular. Fármacos de este grupo son:

—E7070: sulfonamida que bloquea la célula en fase G1/S por inhibición de la quinasa dependiente de la ciclina 2.

—Seliciclib: inhibidor selectivo de quinasas dependientes de las ciclinas 2, 7 y 9. Hay una fase II en carcinoma nasofaringe previamente tratado que obtiene una SLP de 6 meses; los resultados son preliminares y, la mayor parte, estabilizaciones pero el estudio no está cerrado (37).

La angiogénesis

El Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF) es secretado en respuesta a la hipoxia, factores de crecimiento, citoquinas y otros y se produce tanto en las células tumorales como en el estroma tumoral. Su actividad biológica consiste en promover:

—Proliferación, migración y maduración de células endoteliales.

—Aumento de la permeabilidad capilar.

—Aumento de la extravasación de proteínas.

—Aumento de la supervivencia de los “neovasos”.

El VEGF actúa sobre receptores específicos con actividad tirosinquinasa: VEGFR-1, VEGFR, 2 y VEGFR-3; niveles aumentados de VEGF se han encontrado en numerosos tumores, incluido el CECC, donde se asocia a un peor pronóstico.

El fármaco prototipo de antiangiogénico es el bevacizumab (Avastin®); su papel en el tratamiento del CECC todavía está siendo estudiado en ensayos clínicos. En la edición de ASCO 2009 se presentaron tres estudios en fase II, de los cuales solamente uno tiene lugar en enfermedad recurrente/metastásica. Dicho estudio combinaba el Bev. con cetuximab en 28 pacientes; el objetivo primario era la tasa de respuestas y los resultados preliminares mostraron un 20% de respuestas parciales y un 56% de estabilizaciones; la supervivencia libre de progresión fue de 2,8 meses y la mediana de supervivencia global de 8,1 meses, con buena tolerancia, por lo general (38). Otros fármacos multidiarios con importante efecto antiangiogénico y que pueden tener impacto en el cáncer de cabeza y cuello son:

—Sorafenib (Nexavar) en cáncer de tiroides, básicamente.

—Sunitinib (Sutent) del cual se presentó un fase II en ASCO 2009 como tratamiento en monoterapia en CECC recidivado/metastásico cuyo objetivo primario fue la tasa de control de enfermedad y los resultados mostraron una modesta actividad, con notable toxicidad (sangrado tumoral grado 5 en 4 pacientes) (39).

Oncogén p 53

Es un factor de transcripción de genes que codifican proteínas con actividad supresora del crecimiento y está

mutado en el 40-70% de casos CECC; actúa como un factor pronóstico independiente pues supone una mayor incidencia de recaídas, un menor tiempo hasta la recurrencia e implica quimiorresistencia.

En el CECC, las mutaciones de p53 se han asociado con el uso de tabaco y alcohol.

Este tipo de alteración es el candidato ideal para el empleo de técnicas de reemplazamiento genético que pretendan transferir una copia del gen normal a las células tumorales y así restablecer la función normal perdida; en la actualidad, un buen número de protocolos de terapia genética se basan en la transferencia de p53 normal mediante retrovirus y adenovirus recombinantes, o por inyección directamente en los tumores de ADN purificado.

Investigadores del M. D. Anderson Cancer Center condujeron un estudio en fase II del ONYX-015 administrado simultáneamente con cisplatino y 5-fluorouracilo en CECC recurrente (40) siendo administrado el virus de forma intratumoral durante 5 días seguidos. El porcentaje de respuestas globales fue del 63%, con un 27% de completas y el tiempo a la progresión fue mayor en las lesiones que fueron inyectadas respecto a las que no lo fueron; en cuanto a la mediana de supervivencia fue de 10,5 meses, con un 32% de pacientes que sobrevivieron 12 meses. Los efectos colaterales del tratamiento fueron típicos de la terapia con cisplatino/5-fluorouracilo, a los que se añadían, para los pacientes que recibían ONYX-015 síntomas de tipo gripal tales como fiebre, fatiga y escalofríos; algunos pacientes reportaron dolor en sitio de la inyección viral.

El proteosoma

El bortezomib es el prototipo de fármaco de este grupo. Se trata de un inhibidor reversible de la actividad quimotripsina del proteosoma 26S, complejo de proteasas que degrada las proteínas celulares marcadas con ubiquitina. La ruta proteosoma-ubiquitina juega un papel esencial en la regulación de la concentración intracelular de proteínas específicas, manteniendo así la homeostasis de la célula. La inhibición del proteosoma 26S evita la proteólisis dirigida, la cual puede afectar a la activación de múltiples cascadas de señalización dentro de la célula. Esta interrupción del mecanismo normal de la homeostasis puede llevar a la muerte celular. El bortezomib inhibe la activación del NF kappa B, cuya disregulación contribuye a la quimiorresistencia; dicha inhibición también aumenta la apoptosis radioinducida y es capaz de retrasar el crecimiento tumoral y actuar como radiosensibilizante en el CECC. Estas propiedades pueden aprovecharse en el tratamiento del CECC recidivado asociando el fármaco a la reirradiación (41) o a citostáticos como docetaxel e irinotecán, con los cuales hay estudios en marcha.

CONCLUSIONES

En el momento actual, el tratamiento de los pacientes con un CECCR/M que no tenga opciones de rescate

quirúrgico puede ser la reirradiación (sola o asociada a quimioterapia), la quimioterapia, los fármacos antidiaria combinados con la quimio y/o la radioterapia o los cuidados paliativos cuando ninguna de las opciones previas son factibles.

Desde el punto de vista de la oncología médica, el mayor avance lo constituye la asociación de la quimioterapia basada en el platino (cis o carboplatino + 5-fluorouracilo) y el anticuerpo monoclonal anti-EGFR cetuximab; por primera vez en 30 años se han saltado las barreras en supervivencia global, de modo que esta combinación se ha convertido en un estándar. Por ahora, ninguno de los demás fármacos citostáticos o diseñados como antidiarias ha superado –ni sólo ni combinado con radio o quimioterapia– estos resultados, pero está abierto un amplio abanico de estudios de investigación.

CORRESPONDENCIA:

Yolanda Escobar Álvarez
Servicio de Oncología Médica
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
C/ Doctor Esquerdo, 46, 28007 Madrid
e-mail: yolandaesco@yahoo.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez Marcos CA, Llorente Pendás JL, Franco Gutiérrez V, Hensen M, Cuesta Albalad P, Fernández Espina H, et al. Metástasis a distancia en el cáncer de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2006; 57: 369-72.
2. Lee N, Chan K, Bekelman JE, Zhung J, Mechalakos J, Narayana A, et al. Salvage re-irradiation for recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(3): 731-40.
3. Janot F, de Raucourt D, Benhamou E, Ferron C, Dolivet G, Bensadoun RJ, et al. Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5518-23.
4. Million RR. The natural history of squamous cell carcinoma. In: Million RR, Cassisi NJ, editors. *Management of head and neck cancer: a multidisciplinary approach*; 1987.
5. Merino OR, Lindberg RD, Fletcher GH. An analysis of distant metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 1977; 40: 145-51.
6. Kotwall C, Sako K, Razackn MS, Rao U, Bakamjian V, Shedd DP. Metastatic patterns in squamous cell cancer of the head and neck. *Am J Surg* 1987; 154: 439-42.
7. Clavel M, et al. *Ann Oncol* 1994; 5: 512-26.
8. Gibson MK, Li Y, Murphy B, Hussain MH, DeConti RC, Ensley J, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3562-7.
9. Grose WE, Lehane DE, Dixon DO, Fletcher WS, Stuckey WJ. Comparison of methotrexate and cisplatin for patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck region: a Southwest Oncology Group Study. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 577-81.
10. Williams SD, Velez-García E, Essessee I, Ratkin G, Birch R, Einhorn LH. Chemotherapy for head and neck cancer. Comparison of cisplatin + vinblastine + bleomycin versus methotrexate. *Cancer* 1986; 57: 18-23.
11. Schantz SP, Harrison LB, Forastiere A. Tumours of the nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharynx, oral cavity, and oropharynx. In: DeVita VT, Hellman SA, Rosenberg SA, editor.

- Cancer: principles and practice of oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 797-860.
12. Jacobs C, Lyman G, Vélez-García E, Sridhar KS, Knight W, Hochster H, et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1992; 10: 257-263.
 13. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, Ensley JF, Hutchins LF, Triozzi P, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of head and neck: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1245-51.
 14. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Head and Neck Cancers. Recurrent Head and Neck Cancers. Clinical Practice Guidelines in Oncology 2007, v 1.
 15. Fan Z, Baselga J, Masui H, Mendelsohn J. Antitumor effect of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies plus cis-diamminedichloroplatinum on well established A431 cell xenografts. *Cancer Res* 1993; 53: 4637-42.
 16. Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, Tortochaux J, Cortés-Funes H, Hitt R, Gascón P, et al. Phase II multicenter study of the anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5568-77.
 17. Herbs RS, Arquette M, Shin DM, Dicke K, Vokes EE, Azarnia N, et al. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5578-87.
 18. Herbst RS, Arquette M, Shin DM, et al. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5578-87.
 19. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, Koralewski P, Díaz-Rubio E, Rolland F, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 2007; 25(16): 2171-7.
 20. Burtner B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, Forastiere AA; Eastern Cooperative Oncology Group. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005; 23(34): 8646-54.
 21. Bourhis J, et al. Phase I/II study of cetuximab in combination with cisplatin or carboplatin and fluorouracil in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2866-72.
 22. Vermorken JB, Mesia R, Fernando Rivera MD, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *New Engl J Med* 2008; 359: 1116-1.
 23. Petrelli NJ, Winer EP, Brahmer J, et al. Clinical Cancer Advances 2009: major research advances in cancer treatment, prevention and screening. A report from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 27 (jco.ascopubs.org, November 2009).
 24. Inoue K, Slaton JW, Perrotte P, et al. Paclitaxel enhances the effects of the anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody ImClone C225 in mice with metastatic human bladder transitional cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2000; 6(12): 4874-84.
 25. Thienelt CD, Bunn PA Jr, Hanna N, et al. Multicenter phase I/II study of cetuximab with paclitaxel and carboplatin in untreated patients with stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(34): 8786-93.
 26. Bentzen JD, Hansen HS. Phase II analysis of Taxol and Capecitabine in the treatment of recurrent or disseminated squamous cell carcinoma of the head and neck region. *European Journal of Cancer Supplements* September 2003; 1(5): S40.
 27. Hitt R, Amador ML, Quintela Fandino M, et al. Weekly docetaxel in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck. *Cancer* 2006; 106: 106-11.
 28. Guardiola E, Peyrade F, Chaigneau L, et al. Results of a randomized phase II study comparing docetaxel with methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2071-6.
 29. Argiris A, Buchanan A, Brockstein B, et al. Docetaxel and irinotecan in recurrent or metastatic head and neck cancer. A phase 2 Trial of the Eastern Cooperative Group. *Cancer* 2009 October 1; 115(19): 4504-13.
 30. Martínez-Trufero J, Isla D, Adansa JC, et al. 2009 ASCO Annual Meeting Proceeding (abstract 6047).
 31. Vermorken JB, Stöhlmacher J, Davidenko I, et al. 2009 ASCO Annual Meeting Proceeding (abstract 6050).
 32. Argiris, et al. 2009 ASCO Annual Meeting Proceeding (abstract 6011).
 33. Stewart JSW, Cohen EE, Licitra L, et al. Phase III study of gefitinib 250 compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1864-71.
 34. Argiris M, Ghebremichael J, Gilbert, et al. A phase III randomized placebo-controlled trial of docetaxel with or without gefitinib in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). 2009 ASCO Annual Meeting Proceeding (abstract 6011).
 35. Soulieres D, et al. *J Clin Oncol* 2004; 22: 77-85.
 36. Vokes EE, Cohen EE, Mauer AM, et al. A phase I study of erlotinib and bevacizumab for recurrent or metastatic SCCHN. 2005 ASCO Annual Meeting Part I; 23: 16S (abstract 5568).
 37. Abidoye OO, Cohen EE, Wong SJ, et al. A phase II study of lapatinib (GW572016) in recurrent/metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). 2006 ASCO Annual Meeting Proceeding (abstract 5568).
 38. Yeo W, et al. 2009 ASCO Annual Meeting Proceeding (abstract 6026).
 39. Machiels JH, et al. 2009 ASCO Annual Meeting Proceeding (abstract 6024).
 40. Khuri F, Nemunaitis J, Ganly I, et al. A controlled trial of intratumoral ONYX-015, a selectively-replicating adenovirus, in combination with cisplatin and 5-fluorouracil in patients with recurrent head and neck cancer. *Nature Medicine* August 2000; 6(8).
 41. van Waes C, Chang A, Lebowitz PF. Inhibition of nuclear factor (kappa) B and target genes during combined therapy with proteasome inhibitor bortezomib and reirradiation in patients with recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics* 2005; 63: issue 5.

Nuevas dianas terapéuticas en tumores de cabeza y cuello

A. BERROCAL, S. BLASCO, N. DEL POZO

Servicio de Oncología Médica. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia

RESUMEN

El cáncer de cabeza y cuello constituye un problema de salud de primer orden con más de 500.000 nuevos casos a nivel mundial en el año 2008. La toxicidad derivada del tratamiento con quimioterapia y radioterapia ha entorpecido en muchas ocasiones los avances en el tratamiento de esta enfermedad. En las últimas dos décadas, la investigación clínica se ha centrado en la mejora del tratamiento multimodal del cáncer de cabeza y cuello atacando las vías de señalización celular implicadas en la carcinogénesis entre las que destaca el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR). Estudios recientes con cetuximab, un anticuerpo monoclonal inhibidor del EGFR, han demostrado beneficio en la supervivencia diferentes situaciones en cáncer de cabeza y cuello y es el único tratamiento antidiario aprobado hasta el momento en esta neoplasia. En el presente artículo revisamos las indicaciones de cetuximab en cáncer de cabeza y cuello y presentamos el desarrollo de otras terapias antidiario en cáncer de cabeza y cuello que pueden en un futuro próximo tener un impacto positivo en nuestros pacientes.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de cabeza y cuello. Terapias antidiario. Receptor del factor de crecimiento endotelial. Cetuximab. Receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cabeza y cuello es el sexto tumor más frecuente y la octava causa de muerte a nivel mundial, debido mayoritariamente a las recurrencias localregionales (1). A pesar de la mejora de las estrategias terapéuticas desarrolladas en la enfermedad localmente avanzada y metastásica, con la integración de la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, la mejoría en el pronóstico de los pacientes ha sido modesta con una super-

ABSTRACT

Head and neck cancer represents an important health problem and accounts for greater than 500.000 new cases worldwide in 2008. Toxicity has impeded advances in chemotherapy and radiation for head and neck cancer. Over the past two decades, clinical research in head and neck cancer has focused on improving the efficacy of current multimodal approaches by targeting cellular pathways associated with carcinogenesis like epidermal growth factor receptor (EGFR) and the vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR). Recent studies with cetuximab, a monoclonal antibody inhibitor of the EGFR, have demonstrated survival benefits in different settings in advanced head and neck cancer and it is the only targeted therapy approved for use in this malignancy. In this review, we present the indications of cetuximab in head and neck cancer and present the current development status of other targeted therapies that have the potential to impact in the outcome of our patients.

KEY WORDS: *Head and neck cancer. Targeted therapy. Epidermal growth factor receptor. Cetuximab. Vascular endothelial growth factor receptor.*

vivencia global a los 5 años < de 50% (2,3). Además, el tratamiento de estos pacientes incluye cirugías mutilantes y/o esquemas de quimioterapia y radioterapia agresivos asociados con toxicidades severas tanto agudas como crónicas que comprometen en muchas ocasiones el cumplimiento terapéutico y la calidad de vida de los pacientes a largo plazo (4).

En las últimas dos décadas, la investigación clínica en cáncer se ha centrado en mejorar la eficacia de las armas terapéuticas disponibles utilizando terapias diri-

gidas contra vías implicadas en la carcinogénesis, mejor toleradas y con menores efectos adversos. El cáncer de cabeza y cuello se desarrolla a partir de alteraciones genéticas en vías de señalización clave en la proliferación celular, migración, metastatización y angiogénesis. Las alteraciones moleculares observadas son principalmente secundarias a la activación de oncogenes como ras, myc, mutaciones y deleciones en genes supresores de tumores como p16 y p53 y la sobreexpresión ciclina D1 y de receptores relacionados con el crecimiento y diferenciación como son el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y el receptor del factor de crecimiento vascular (VEGFR) (5). La acumulación de anomalías cromosómicas, la activación de oncogenes y las diferencias en susceptibilidad genética influyen en el pronóstico del cáncer de cabeza y cuello y proporcionan la base científica necesaria para la utilización de terapias biológicas antidiaria.

Se han estudiado múltiples agentes en cáncer de cabeza y cuello, tanto en monoterapia como en combinación, cada uno de ellos en distintas fases de desarrollo y con diferentes resultados. El único fármaco antidiaria aprobado hasta la fecha en cáncer de cabeza y cuello es el anticuerpo monoclonal cetuximab. En este artículo resumimos los avances obtenidos hasta la fecha en estos agentes según la diana a la que van dirigidos.

RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGFR)

El EGFR, también conocido como HER-1 o ErbB-1, es una proteína transmembrana de la superficie celular perteneciente a la familia de receptores ErbB (ErbB-1, ErbB-2, ErbB-3 y ErbB-4). El EGFR está presente en la membrana celular como un monómero y es activado a través del dominio extracelular por ligandos endógenos específicos como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento transformador α (TGF- α), la anfiregulina y la β -celulina, dando lugar a su dimerización con otros monómeros y a la activación de la función tirosinquinasa, que desencadena la autofosforilación del receptor y la activación de 4 vías de señalización intracelular que regulan la proliferación y supervivencia celular: PI3K/AKT/mTOR, Ras/MAPK, PLC γ /PKC y STAT/JAK (6-10) (Fig. 1).

La activación del EGFR promueve procesos responsables del crecimiento y proliferación celular y progresión, maduración, angiogénesis y evasión de la apoptosis.

La sobreexpresión del EGFR ha sido documentada en numerosos tumores. En el cáncer de cabeza y cuello ocurre en > 90% de los casos y se correlaciona con un peor pronóstico y con la resistencia al tratamiento QT y RT (11).

Es por ello que se han investigado agentes anti-EGFR para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello. Por una parte contamos con anticuerpos monoclonales dirigidos frente al dominio extracelular del EGFR como cetuximab, y por otra, con agentes inhibidores de la tirosinquinasa intracelular como el erlotinib, gefitinib o lapatinib.

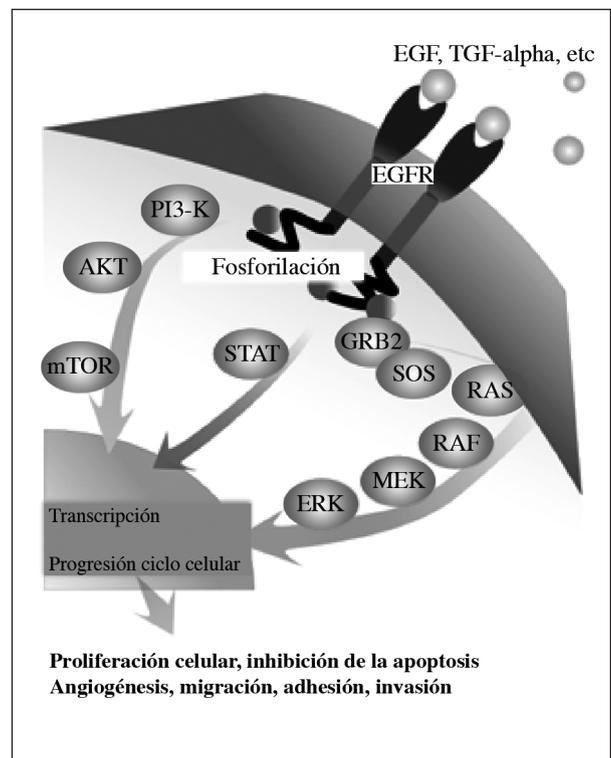


Fig. 1. Señalización intracelular de EGFR. Modificado de: http://commons.wikimedia.org/wiki/File:EGFR_signaling_pathway.png Imagen de libre distribución.

ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-EGFR

Cetuximab

El cetuximab es un anticuerpo monoclonal G1 recombinante humano y murino que se une competitivamente al dominio extracelular del EGFR con mayor afinidad que sus ligandos endógenos bloqueando así la dimerización del receptor, la fosforilación de la tirosinquinasa y la transducción de señales intracelulares (12). Varios estudios en líneas celulares de cáncer de cabeza y cuello y modelos animales han demostrado su capacidad para inhibir los efectos biológicos causados por el EGFR, mejorando así la respuesta a los tratamientos que actúan dañando el ADN como son la radioterapia y la quimioterapia basada en platinos (13-16).

La dosis estándar es de 400 mg/m² de carga y 250 mg/m² de mantenimiento semanal con los principales efectos adversos en forma de reacciones alérgicas por su componente murino (en < 3% de los casos), rash acneiforme (en el 70% de los pacientes), hipomagnesemia y, muy raramente, enfermedad pulmonar intersticial. El cetuximab es hasta la fecha el único agente antidiaria aprobado por la FDA para el cáncer de cabeza y cuello y en los últimos 3 años se ha ido incorporando como una opción terapéutica en diferentes situaciones clínicas.

Desde el 2006, el uso de cetuximab está aprobado para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado concomitante con radioterapia gracias al ensayo clínico fase III publicado por Bonner y cols.

en el 2006 (17). Este ensayo randomizado multicéntrico comparó radioterapia más cetuximab frente a radioterapia sola en el cáncer de cabeza y cuello estadio III y IV no metastásico. El beneficio de la combinación frente a radioterapia sola se obtuvo tanto en el control locorreional (HR 0,68; IC 95% 0,52-0,89; $p = 0,005$) con un incremento de 10 meses en la mediana de control locorreional (24,4 vs. 14,9 meses), con una reducción del 24% en el riesgo de muerte (HR 0,76; IC 95% 0,57-0,97; $p = 0,03$), con un incremento en la mediana de supervivencia global de 20 meses con la adición de cetuximab a la radioterapia (49 vs. 29,3 meses). Se ha publicado recientemente una actualización de los datos de supervivencia global tras 5 años de seguimiento con la misma mediana de supervivencia global y una supervivencia global a 5 años de 45,6 y 36,4% respectivamente (HR 0,73; IC 95% 0,56-0,95; $p = 0,018$). Se ha analizado en este estudio la relación entre el rash inducido por el cetuximab y la supervivencia global. De los pacientes que recibieron cetuximab, los pacientes con rash grado severo tuvieron una mayor supervivencia global comparado con aquellos con rash leve (68,8 meses vs. 25,6 meses; HR 0,49; IC 95% 0,34-0,72; $p = 0,002$) (18).

La segunda indicación de cetuximab en cáncer de cabeza y cuello se obtuvo en el tratamiento de pacientes con enfermedad recurrente o metastásica refractaria a platino. Tres ensayo fase II han valorado el uso de cetuximab en esta situación clínica, bien en monoterapia o en combinación con platino. Herbst y Baselga publicaron en el 2005 dos ensayos fase II combinando cetuximab con platino en este estadio de la enfermedad coincidiendo en los resultados obtenidos con una tasa de respuestas entre 10 y 18%, con enfermedad estable entre el 53 y 64% de los casos y una supervivencia media de 6 meses (19,20).

En el ensayo fase II de Vermorken y cols. publicado posteriormente en el que se incluyeron 103 pacientes tratados con cetuximab en monoterapia tras progresión a platino en la enfermedad recurrente o metastásica se obtuvieron unos resultados similares a los estudios con la combinación: la tasa objetiva de respuesta fue de 13% con una tasa de enfermedad estable de 33% y la mediana de tiempo a la progresión y supervivencia global fue de 2,3 y 6 meses respectivamente (21). Este último estudio permitió la aprobación por la FDA del cetuximab en monoterapia en la enfermedad recurrente o metastásica refractaria a platino.

El efecto beneficioso que se obtiene al añadir el anticuerpo monoclonal cetuximab al tratamiento quimioterápico con cisplatino se demostró por primera vez en el ensayo fase III de Burtness y cols. que comparó cisplatino más placebo con la combinación de cisplatino más cetuximab en primera línea de cáncer de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico (22). Se analizaron 117 pacientes, 57 con tratamiento en combinación, con una mejoría en la tasa de respuestas estadísticamente significativa en el grupo de combinación (26 vs. 10%; $p = 0,03$), no siendo la mejoría en SLP (4,2 vs. 2,7 meses) y la supervivencia global (9,2 vs. 8 meses) estadísticamente significativas por no haber sido diseñado el estudio con suficiente poder estadístico para determinar dicho efecto.

Recientemente, el ensayo fase III *Erbix in First-Line Treatment of Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer* (EXTREME) ha establecido el esquema de cetuximab-cisplatino-5-fluorouracilo como estándar de tratamiento de primera línea en el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello recurrente o metastásico (23). Un total de 442 pacientes con cáncer de cabeza y cuello recurrente o metastásico no candidatos a tratamiento local y que no habían recibido quimioterapia previa en este estadio de la enfermedad fueron randomizados a recibir tratamiento con cetuximab más quimioterapia basada en platino (cisplatino o carboplatino más 5-fluorouracilo; $n = 222$ pacientes) o quimioterapia basada en platino sola ($n = 220$ pacientes). Los pacientes recibieron la quimioterapia hasta un máximo de 6 ciclos y cetuximab semanal de mantenimiento hasta progresión o toxicidad inaceptable. La adición de cetuximab a la quimioterapia basada en platino redujo el riesgo global de muerte un 20% (HR 0,797; IC 95% 0,644-0,986; $p = 0,036$) y prolongó la mediana de supervivencia global en un 36,5% o 2,7 meses (10,1 vs. 7,4 meses, $p = 0,04$). El riesgo de progresión de la enfermedad se redujo en un 46% (HR 0,538; IC 95% 0,431-0,672; $p < 0,0001$) y la mediana aumentó en un 70% o 2,3 meses (5,6 vs. 3,3 meses; $p < 0,001$). La tasa de respuestas aumentó en un 83% (35,6 vs. 19,5% $p = 0,0001$). La adición de cetuximab al tratamiento estándar no supuso un detrimento de la calidad de vida de los pacientes. La toxicidad grado 3-4 fue similar en ambos grupos de pacientes.

Otros agentes quimioterápicos están siendo estudiados en combinación con cetuximab. Hitt y cols. presentaron en ASCO 2007 un ensayo fase II del Grupo Español de Cáncer de Cabeza y Cuello en pacientes con cáncer de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico tratados con cetuximab más Paclitaxel semanal (24). De los 42 pacientes evaluables para eficacia, 10 (24%) tuvieron una respuesta completa, 15 (36%) tuvieron una respuesta parcial, y 12 (29%) tuvieron una enfermedad estable como respuesta al tratamiento, correspondiendo a una tasa de control de la enfermedad de 88%. El tiempo a la progresión fue de 5 meses y la supervivencia global todavía no se había alcanzado cuando se presentaron los datos. La tasa de respuestas completas obtenidas con la combinación de cetuximab más paclitaxel semanal es mayor que la obtenida con la combinación de cetuximab y cisplatino. En la tabla I aparecen resumidos los principales estudios con cetuximab.

El cetuximab, como hemos visto, se ha introducido como una opción terapéutica válida en el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello tanto en la enfermedad localmente avanzada como en la enfermedad recurrente y/o metastásica y refractaria al platino. Es necesario continuar estudiando este fármaco en combinación con quimioterapia y en nuevas situaciones clínicas. Una de las cuestiones importantes no resuelta es la evaluación del uso de cetuximab más radioterapia como alternativa a la quimiorradioterapia con platino para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado. Actualmente no disponemos de ningún ensayo fase III publicado que compare estas dos modalidades de tratamiento.

TABLA I
ENSAYOS MÁS RELEVANTES REALIZADOS CON CETUXIMAB

Estadio	Referencia	Tipo de estudio	n	Régimen de tratamiento	SG (m)	HR (IC 95%)	p
Localmente avanzado	Bonner, 2006	Fase III	211	RT + cetuximab	49	0,74 (0,57-0,97)	0,03
			213	RT	29,3		
Recurrente y/o metastásico (primera línea)	Burtness, 2005	Fase III	57	CDDP+ cetuximab	9,2	0,21	0,21
			60	CDDP + placebo	8		
	Vermorken, 2007 (Extreme)	Fase III	222	Platino + 5FU+ cetuximab	10,1	0,797 (0,644-0,986)	0,0362
			220	Platino + 5FU	7,4		
Refractario a platino	Herbst, 2005	Fase II	76	Platino + cetuximab	6,1		
	Baselga, 2005	Fase II	96	Platino + cetuximab	5,2		
	Vermorken 2007	Fase II	103	Cetuximab en monoterapia	5,9		

Además, las indicaciones de cetuximab todavía están pendientes de establecerse en las siguientes situaciones:

- En adyuvancia en cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado en combinación con radioterapia (+/- quimioterapia)

- En el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado inoperable en asociación con quimioterapia basada en platino:

En ASCO de 2008 se presentaron los resultados preliminares del ensayo fase II ECOG3303 con el esquema de cisplatino a dosis reducida de 75 mg/m² más cetuximab más radioterapia concomitante con posibilidad de mantener el tratamiento con cetuximab durante 1 año. Con 23% de respuestas completas y 25% de respuestas parciales, sin un aumento destacable en la toxicidad (25). En otro ensayo fase III de la Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0522 (NCT002650941), cuyo reclutamiento ha terminado actualmente, los pacientes con cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado se han randomizado a recibir radioterapia concomitante con cisplatino +/- cetuximab. Los datos de este ensayo aportarán nueva información sobre el papel de cetuximab en combinación con quimiorradioterapia.

- Como parte de la quimioterapia de inducción en asociación con taxanos:

Recientemente se han presentado en ASCO de 2009, dos estudios que valoran el papel de cetuximab en el contexto del tratamiento de inducción de cáncer de cabeza y cuello. El primero de ellos es un fase II (Estudio TREMPLIN), en el que se randomizaba a los pacientes con enfermedad resecable de laringe e hipofaringe que habían respondido a la quimioterapia de inducción con taxotere más platino más FU (TPF), a recibir radioterapia concomitante con cisplatino vs. radioterapia concomitante con cetuximab. El objetivo primario fue la preservación de laringe 3 meses tras el tratamiento. No hubo diferencias entre los dos grupos de tratamiento concomitante (93% en el grupo de cisplatino frente a 96% en el grupo de cetuximab), siendo

el tratamiento con cetuximab mejor tolerado (26). El segundo ensayo presentado en ASCO de 2009 es otro fase II que evalúa la combinación de cetuximab con TPF como tratamiento de inducción en pacientes con cáncer de cabeza y cuello irreseables. En 50 pacientes tratados con 4 ciclos de dicha quimioterapia de inducción, se obtuvo un 20% de respuestas completas, un 50% de respuestas parciales y 8% de estabilizaciones. Se esperan resultados más maduros en los próximos años (27).

- Como tratamiento de mantenimiento de pacientes con alto riesgo de recidiva.

OTROS ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-EGFR

Otros anticuerpos monoclonales frente al EGFR como el panitumumab y zalutumumab se están investigando en ensayo fase II y III. Ambos agentes son anticuerpos monoclonales totalmente humanos que, como el cetuximab, se unen al dominio extracelular del EGFR. Los ensayos actualmente en marcha nos desvelarán si estos agentes aportan ventajas frente al cetuximab.

El panitumumab está siendo estudiado en 4 ensayos clínicos en cáncer de cabeza y cuello, dos en enfermedad localmente avanzada y otros dos en la enfermedad recurrente y/o metastásica. En la enfermedad localmente avanzada, Giralt y cols. presentaron en ESMO 2009 resultados intermedios de seguridad para 50 pacientes incluidos en el estudio fase II CONCERT2, en el que se evalúa el control locorregional como objetivo principal en pacientes sin tratamiento previo que reciben radioterapia mas panitumumab vs. radioterapia más cisplatino estándar (28). En un ensayo fase II complementario (NCT00500760), 150 pacientes sin tratamiento previo se randomizan a recibir quimiorradioterapia estándar +/- panitumumab teniendo también como objetivo principal el control locorregional.

En la enfermedad recurrente y/o metastásica, el ensayo fase III SPECTRUM (NCT00460265) está randomi-

zando 650 pacientes sin tratamiento previo a cisplatino más 5FU +/- panitumumab, teniendo como objetivo principal la supervivencia global. En ESMO de 2009 Stöhlmacher y cols. presentaron resultados de seguridad de un análisis intermedio de este estudio en 446 pacientes (29). Tras este análisis, el estudio sigue reclutando pacientes. El ensayo fase II PARTNER (NCT00454779) 110 pacientes sin tratamiento previo son randomizados a recibir docetaxel y cisplatino +/- panitumumab y la SLP es el objetivo principal del estudio.

El anticuerpo monoclonal zalutumumab se está estudiando en cáncer de cabeza y cuello en dos ensayos fase III, uno en la enfermedad localmente avanzada y otro en la enfermedad refractaria a platino. El grupo danés de cáncer de cabeza y cuello inició recientemente un ensayo fase III (NCT00496652) que determinará el control locorregional y la supervivencia en 600 pacientes con cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado randomizados a recibir bien radioterapia o quimiorradioterapia +/- zalutumumab. El otro ensayo (NCT00382031) compara zalutumumab más el mejor tratamiento de soporte frente al mejor tratamiento de soporte en pacientes refractarios o intolerantes a la quimioterapia estándar basada en platino.

INHIBIDORES TIROSINAKINASA (ITK)

Los ITK se unen al dominio tirosinquinasa intracelular del EGFR e inhiben la fosforilación del receptor, bloqueando así la cascada de las diferentes vías de señalización. Erlotinib, gefitinib y lapatinib son los ITK más desarrollados y con indicaciones específicas en algunos tumores sólidos. A pesar de que estos agentes se han estudiado ampliamente en el cáncer de cabeza y cuello, ninguno ha sido aprobado en este ámbito, por no lograr los objetivos fijados en los ensayos realizados.

Gefitinib ha sido estudiado en ensayo fase II en monoterapia en la enfermedad recurrente o metastásica, con una tasa de respuesta del 10,6%, con una RC, con una buena tolerancia y una correlación entre la toxicidad cutánea y un mejor pronóstico (30). En el ensayo fase III IMEX, se randomizaron 486 pacientes con cáncer de cabeza y cuello refractario a recibir gefitinib 250 mg vs. 500 mg vs. metotrexato sin obtenerse diferencias estadísticamente significativas en el objetivo primario que fue supervivencia global (5,6 m vs. 6 m vs. 6,7 m) y la tasa de supervivencia al año fue de 16,7, 17,8 y 26,5% respectivamente (31).

Erlotinib fue valorado en un ensayo fase II en pacientes con cáncer de cabeza y cuello recurrente o metastásico, con una tasa de RP de 4% y supervivencia global al año de 20%. También aquí, el mayor grado de toxicidad cutánea se correlacionó con un mejor pronóstico (32).

Actualmente existen ensayos fase II en marcha que evalúan el papel de gefitinib y erlotinib en el tratamiento de mantenimiento tras tratamiento adyuvante estándar en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello con alto riesgo de recaída tras la cirugía.

Con el fin de mejorar los pobres resultados obtenidos en monoterapia en cáncer de cabeza y cuello, se han lle-

vado a cabo varios estudios de ITK del EGFR en combinación con quimioterapia en diferentes estadios de la enfermedad. En enfermedad avanzada, Kim y cols. presentaron en ASCO 2007 los resultados de un estudio fase II en pacientes con cáncer de cabeza y cuello metastásico y/o recurrente tratados con la combinación de docetaxel, cisplatino y erlotinib. De los 47 pacientes evaluables para eficacia, se consiguió una tasa de respuestas de > 60% y una mediana de supervivencia global y SLP de 11 meses y 6 meses respectivamente (33). Hainsworth JD, y cols. han publicado en 2009 un ensayo fase II en 62 pacientes a los que se le añade gefitinib tanto al tratamiento de inducción con TPF como a la concomitancia con carboplatino/radioterapia y de mantenimiento hasta la progresión o un máximo de 24 meses. El gefitinib incrementó la incidencia de mucositis grado 3/4 (27%) y diarrea (16%) durante el tratamiento de inducción. No aumentó la toxicidad durante el tratamiento concomitante. La tasa de supervivencia libre de progresión y supervivencia global estimada a los 3 años fue del 41 y 54% respectivamente. Los resultados en supervivencia global son similares a los reportados con quimiorradioterapia sola (34). Ante la aparición de nuevas estrategias terapéuticas, se han probado combinaciones de estas moléculas con inhibidores de ciclooxigenasa-2 y antiangiogénicos (más adelante).

La formación de heterodímeros EGFR/HER-2 pueden potenciar la actividad EGFR y crear resistencias frente a los ITK. Lapatinib, un ITK dual cuya diana es tanto EGFR como HER-2 con la capacidad de bloquear su dimerización, ha sido estudiado en cáncer de cabeza y cuello. Se ha realizado un ensayo fase II en enfermedad metastásica o recurrente en pacientes tratados o no previamente con ITK (15 vs. 27). Los resultados en monoterapia fueron pobres, consiguiendo como mejor respuesta la enfermedad estable en un 20 y 37% respectivamente (35). Actualmente se está llevando a cabo un ensayo fase III (NCT00454255) en el tratamiento adyuvante en combinación con quimiorradioterapia en 700 pacientes con cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado de alto riesgo y un fase II (NCT00387127), también en combinación con quimiorradioterapia en cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado. También se está testando este ITK en el tratamiento de inducción con TPF (NCT00498953) y tiene como objetivo principal la preservación de órgano.

COMBINACIÓN DE INHIBIDORES DE EGFR

Para potenciar el efecto inhibitorio en el EGFR, se ha investigado el efecto de la combinación de anticuerpos monoclonales (cetuximab) con ITK del EGFR (gefitinib o erlotinib). Se ha visto un efecto sinérgico de la combinación con una mayor inhibición de las moléculas efectoras de la cascada de señales y de la proliferación, así como el estímulo de la apoptosis en cultivos celulares de cáncer de cabeza y cuello y en modelos animales. Así, añadir gefitinib o erlotinib al cetuximab podría revertir la resistencia al cetuximab en líneas celulares resistentes a este último agente (36).

MARCADORES PREDICTIVOS DE SENSIBILIDAD O RESISTENCIA A AGENTES ANTI-EGFR

A pesar de que se están investigando en gran cantidad de estudios clínicos y preclínicos, actualmente no existe ningún factor predictivo de respuesta al tratamiento con inhibidores del EGFR validado en cáncer de cabeza y cuello (37). No existe una relación consistente entre la expresión de EGFR en el tumor medido por inmunohistoquímica y la respuesta al tratamiento con agentes anti-EGFR (38). El número de copias del gen EGFR se ha correlacionado con el pronóstico en pacientes con cáncer de cabeza y cuello en dos estudios utilizando PCR cuantitativa o hibridación con fluorescencia *in situ*. En estos estudios los pacientes no recibieron agentes anti-EGFR y no se pudo explorar su valor predictivo (39,40).

Una de las mutaciones más comunes que da lugar a una delección del dominio extracelular del EGFR, es la mutación III (EGFRvIII). La proteína ligando-independiente se encuentra fosforilada constitutivamente y está asociada a resistencia a agentes anti-EGFR. La presencia de EGFRvIII se ha descrito múltiples neoplasias entre las que se encuentra el cáncer de cabeza y cuello (41-43). En un estudio de Sok y cols. se encontraron en 42% de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello (44).

Otras causas potenciales de la resistencia a los inhibidores del EGFR son la activación constitutiva de las vías de señalización Ras/Raf/MAPK, STAT3 y PI3-K/AKT/mTOR por estímulos independientes del EGFR como la hipoxia, la activación de k-ras o inhibición o mutación de PTEN, potenciales dianas de agentes en desarrollo clínico actualmente y que comentamos más adelante (45-47).

Se ha observado una correlación directamente proporcional entre la severidad del rash papulopustular cutáneo secundario a terapias anti-EGFR y la respuesta al tratamiento (18,21,22). A pesar de todos estos estudios, el rash no se ha validado como factor predictivo.

ANGIOGÉNESIS

La angiogénesis es necesaria para la progresión tumoral y metastatización. Los agentes antiangiogénicos, como el anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) bevacizumab y los ITK multidiana como sorafenib y sunitinib han demostrado un aumento de la supervivencia global en varias neoplasias sólidas. Se ha establecido que en el 90% de los cáncer de cabeza y cuello se expresan factores proangiogénicos como el VEGF y sus receptores VEGFR 1-3 (48). Debido a esto, las terapias antiangiogénicas también se han estudiado en cáncer de cabeza y cuello, sobre todo bevacizumab y sorafenib. La controversia acerca de su uso, especialmente en combinación con radioterapia, por el riesgo de antagonizar su efecto al favorecer la hipoxia tumoral, ha quedado descartada en modelos preclínicos, observando incluso reversión de la resistencia y un efecto sinérgico con la radioterapia (49).

Los agentes antiangiogénicos en monoterapia no han demostrado actividad en pacientes no seleccionados con

una tasa de respuestas menor del 4% (50). Sin embargo la combinación con otros quimioterápicos y con otros agentes biológicos parece prometedora.

BEVACIZUMAB

Es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-VEGF que no sólo inhibe la angiogénesis sino que también facilita la llegada de la quimioterapia al tumor disminuyendo la permeabilidad microvascular y la presión intratumoral.

En combinación con quimioterapia, Seiwert y cols., en un fase I en pacientes con cáncer de cabeza y cuello de mal pronóstico recurrente o ya irradiado tratados con 5-fluorouracilo, hidroxiurea y bevacizumab concomitante con radioterapia fraccionada, obtuvieron un 75% de respuestas, una supervivencia global media de 10,7 meses y una tasa de supervivencia global a 1 y 2 años del 52,1 y 26% respectivamente. Karamouzis y cols. realizaron un ensayo fase II con pemetrexed y bevacizumab en primera línea de cáncer de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico. En un análisis interino, de 14 pacientes analizados para toxicidad, se objetivaron 2 hemorragias grado 3. De los 11 pacientes valorados para respuesta, 2 (18%) tuvieron RC, 3 (27%) fueron RP y 6 (55%) EE. La SLP fue de 6 meses. Actualmente y debido a los buenos resultados obtenidos, el reclutamiento continúa (51). Actualmente se está llevando a cabo un ensayo fase III de la Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (NCT00588770) en el que se randomizan 400 pacientes en 1ª línea de cáncer de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico a recibir docetaxel/cisplatino/5FU+/- Bevacizumab teniendo como objetivo principal la supervivencia global.

COMBINACIÓN DE BEVACIZUMAB CON INHIBIDORES EGFR

La activación del EGFR aumenta los niveles de VEGF y este fenómeno está relacionado con resistencia a los agentes anti-EGFR (52). De esta manera, los inhibidores del EGFR también ejercen un efecto antiangiogénico y reducen los niveles de VEGF. La combinación de erlotinib y bevacizumab muestra una tasa de respuesta del 14,6% en cáncer de cabeza y cuello metastásico o recurrente. Vokes y cols., en un fase I/II en recurrencia, obtuvo 2 (45) RC, 5 (10%) RP y 26 (56%) EE. La mediana de SLP y supervivencia global fue de 4 y 7 meses respectivamente, todo ello a costa de 3 eventos hemorrágicos G3/4, uno de ellos con desenlace fatal (53). Actualmente está en marcha un ensayo fase II (NCT00703976) para enfermedad localmente avanzada en el que los pacientes tratados con radioterapia más pemetrexed más cetuximab +/- bevacizumab y la SLP como objetivo principal.

SORAFENIB

Es un agente multidiana de administración oral que inhibe VEGFR, el receptor del factor de crecimiento

derivado de plaquetas (PDGFR), KIT, la tirosinquinasa hepática fetal 3 (FLT-3) y la serina-treonina quinasa RAF, relacionadas de la angiogénesis, crecimiento celular y proliferación.

Un estudio fase II dirigido por Williamson y cols. (54), con 44 pacientes sin tratamiento quimioterapia previo para cáncer de cabeza y cuello metastásico o recurrente, obtuvo sólo un 3% de RP y 45% de EE, con una mediana de tiempo a la progresión y supervivencia global de 4 y 8 meses respectivamente, por lo que en monoterapia no se puede considerar activo en cáncer de cabeza y cuello. Otros estudios tampoco han demostrado una actividad significativa de este fármaco (55).

INHIBIDORES DE LA VÍA PI3-K/AKT/MTOR

La activación incontrolada de la vía PI3K/AKT/mTOR contribuye al desarrollo y la progresión del cáncer de cabeza y cuello y es una importante diana para contrarrestar la resistencia a radioterapia y/o quimioterapia (56). La activación de la fosfatidil-inositol 3 quinasa (PI3K) y de AKT están implicadas en cáncer de cabeza y cuello (entre el 57-81% de los pacientes) y mTOR es efector de esta vía. La inactivación de PTEN, una fosfatasa que degrada PIP3, conduce a una activación mantenida de PI3K y del resto de la vía. Aissat y cols. mostraron que la inhibición de mTOR con rapamicina produce efectos antiproliferativos e induce apoptosis en líneas celulares de cáncer de cabeza y cuello (57). Por otro lado, Jimeno y cols. mostraron que temsirolimus, otro inhibidor de mTOR tenía mayor actividad antitumoral *in vitro* que erlotinib en dos líneas celulares de cáncer de cabeza y cuello y ratones con tumores implantados. Además, se observó que el tratamiento combinado con temsirolimus y erlotinib resultó en un efecto antitumoral sinérgico en una de las dos líneas celulares (58). Finalmente, la técnica de *tissue array* confirmó que esta vía está frecuentemente activada en cáncer de cabeza y cuello independientemente de la activación de EGFR, sugiriendo la utilización de ambas armas terapéuticas en esta enfermedad (59).

OTRAS DIANAS POTENCIALES

RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DE INSULINA TIPO I (IGF-1R)

La activación del EGFR se puede establecer por un *cross-talk* con otros receptores como los receptores proteína G PDGFR e IGF-1R. Barnes y cols. demostraron que la expresión de IGF-1R está incrementada en líneas celulares de cáncer de cabeza y cuello y que IGF-1R y EGFR heterodimerizan (60). La unión de su ligando IGF estimula la cascada de señalización intracelular efectora del EGFR. Estudios preclínicos han demostrado que el bloqueo de IGF-1R con el anticuerpo monoclonal IMC-A12 causa la apoptosis de las células tumorales, inhibe la tumorigénesis y previene la invasión tumoral y metástasis. Su uso combinado con cetuximab permite una inhibi-

ción más efectiva con un 31% de RC para A12, 31% para cetuximab y 44% para la combinación.

FAMILIA DE KINASAS SRC

Las kinasas SRC están implicadas en la regulación de gran variedad de vías de transducción de señales intracelulares implicadas en el desarrollo tumoral. Los niveles de expresión de SRC en tumores epiteliales generalmente se correlacionan con la progresión de la enfermedad (61). Agentes con actividad inhibitoria de las kinasas SRC como el dasatanib (AZD0530) están estudiándose en ensayo fase II en enfermedad recurrente o metastásica.

(STAT3) ACTIVADOR Y TRANSDUCTOR DE LA ACTIVACIÓN 3

La activación persistente de STAT3 se ha relacionado con la resistencia a agentes anti EGFR (62). STAT3 controla la activación de genes como Bcl-X (L), que juega un papel clave en la supervivencia de la célula tumoral. En un estudio reciente en cáncer de cabeza y cuello, Boehm y cols. demostraron que la combinación de erlotinib con inhibidores de STAT3 y Bcl-X (L) reducía la proliferación celular y la expresión de ciclina D1 y aumentaba los efectos antiapoptóticos *in vitro* e *in vivo* (63).

PROTEASOMA

La degradación de las proteínas se produce a través de la ubiquitinización y posterior proteólisis en el proteasoma. El factor nuclear KB (NF-KB) es un factor de transcripción que regula la supervivencia y la proliferación celular. Está compuesto por dos familias de proteínas que contienen un dominio para la dimerización y otro para la unión al ADN en los genes diana. Sus estímulos para la activación son el factor de necrosis tumoral α (TNF α) y la interleuquina 1 (IL1), requiriendo la ubiquitinización y proteólisis de su extremo COOH mediante el proteasoma para su translocación y unión al ADN. La activación anómala del NF-KB se ha encontrado en el cáncer de cabeza y cuello. Con la inhibición del proteasoma actuamos contra esta vía de señalización. Aprobado actualmente para el tratamiento del mieloma múltiple refractario, bortezomib en un péptido sintético inhibidor del proteasoma.

En el ensayo fase II de la ECOG, 102 pacientes con cáncer de cabeza y cuello recurrente o metastásico se randomizan a bortezomib +/- irinotecan con las respuestas objetivas como objetivo principal. En otros ensayos fase II se está estudiando en combinación con docetaxel, cetuximab y radioterapia.

p53

El gen supresor tumoral p53 juega un papel crucial en el control del ciclo celular y apoptosis en respuesta a

alteraciones del ADN. Su mutación se ha relacionado como factor causante de múltiples neoplasias. En el cáncer de cabeza y cuello invasivo dicha mutación se ha identificado en 43% de los casos (64). Y esta incidencia se incrementa en pacientes con historia de tabaquismo con o sin hábito enólico (65).

Se ha desarrollado una terapia génica frente a p53 denominada INGN 201 (Ad-p53; Advexin), que ha completado una fase III no publicado aun en refractario, y está reclutando pacientes en recurrente y metastásico. Los resultados parecen alentadores y está pendiente de aprobación por FDA y EMEA para su uso generalizado.

INHIBIDORES DE LA CICLOOXIGENASA 2

El aumento de productos proinflamatorios como las prostaglandinas y la ciclooxigenasa 2 (COX2), estimulan el EGFR a través de la interacción con receptores celulares asociados a proteína G (66). La COX-2 está estimulada por múltiples factores, la mayoría de ellos tumorígenos. La expresión de COX-2 está inhibida por p53 *wild-type*, pero no por la p53 mutante, encontrando una alta expresión de COX-2 en el 88% de cáncer de cabeza y cuello (67).

Actualmente un ensayo fase II evalúa el uso de celecoxib en combinación con quimioterapia y radioterapia y otro ensayo evalúa la combinación de ITK de EGFR con inhibidores de la COX-2, con inhibición de la angiogénesis y crecimiento tumoral en modelos preclínicos.

CONCLUSIONES

Las nuevas terapias dirigidas contra dianas moleculares ya forman parte de las estrategias terapéuticas que disponemos en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello. El anticuerpo monoclonal anti-EGFR cetuximab

es el único fármaco aprobado actualmente para el tratamiento de este tumor al demostrar un aumento de supervivencia en un amplio espectro de situaciones clínicas: tanto en la enfermedad localmente avanzada como en la enfermedad refractaria a platino y en la enfermedad recurrente o metastásica. Los ensayos clínicos que se están llevando a cabo actualmente definirán el papel de este anticuerpo monoclonal en otras situaciones clínicas como parte del tratamiento de inducción o en adyuvancia.

Otros agentes antidiana se encuentran en fases avanzadas de ensayos clínicos. La mayoría de estos agentes están dirigidos contra el EGFR, otros contra la angiogénesis y otros actúan frente a múltiples dianas involucradas tanto en la proliferación celular como en la angiogénesis. Otros compuestos que están siendo investigados en este campo son la terapia génica con p53 y el INGN201, inhibidores del proteasoma e inhibidores de la ciclooxigenasa 2. Muchos de estos agentes tienen una eficacia y seguridad demostrada tienen su indicación en el tratamiento de otros tumores. Aún está por demostrar en los ensayos clínicos activos actualmente, si estos agentes tendrán similares beneficios en cáncer de cabeza y cuello.

Finalmente, como en otros tipos de tumores, existe un gran interés en el cáncer de cabeza y cuello en identificar biomarcadores predictivos de respuesta al tratamiento que nos permitan avanzar en el camino de tratar a nuestros pacientes de manera individualizada incrementando así los beneficios del tratamiento antitumoral.

CORRESPONDENCIA:

Alfonso Berrocal
Servicio de Oncología Médica
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia
Avda. Tres Cruces, s/n
46006 Valencia
e-mail: berrocal_alf@gva.es

BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58(2): 71-96.
- Pignon JP, le Maitre A, Bourhis J. Meta-Analyses of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(2 Suppl): S112-4.
- Poissonnet G, Benezery K, Peyrade K, Bozec A, Bensadoun RJ, Marcy PY, et al. [Upper aerodigestive tract carcinoma: therapeutic management]. *Presse Med* 2007; 36(11 Pt 2): 1634-42.
- Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet* 2008; 371(9625): 1695-709.
- Hardisson D. Molecular pathogenesis of head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003; 260(9): 502-8.
- Bozec A, Formento P, Lassalle S, Lippens C, Hofman P, Milano G. Dual inhibition of EGFR and VEGFR pathways in combination with irradiation: antitumour supra-additive effects on human head and neck cancer xenografts. *Br J Cancer* 2007; 97(1): 65-72.
- Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2(2): 127-37.
- Vivanco I, Sawyers CL. The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(7): 489-501.
- Choong NW, Cohen EE. Epidermal growth factor receptor directed therapy in head and neck cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 57(1): 25-43.
- Nyati MK, Morgan A, Feng FY, Lawrence TS. Integration of EGFR inhibitors with radiochemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2006; 6(11): 876-85.
- Ang KK, Berkey BA, Tu X, Zhang HZ, Katz R, Hammond EH, et al. Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. *Cancer Res* 2002; 62(24): 7350-6.
- Gold KA, Lee HY, Kim ES. Targeted therapies in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 2009; 115(5): 922-35.
- Baselga J, Pfister D, Cooper MR, Cohen R, Burtress B, Bos M, et al. Phase I studies of anti-epidermal growth factor receptor chimeric antibody C225 alone and in combination with cisplatin. *J Clin Oncol* 2000; 18(4): 904-14.
- Huang SM, Bock JM, Harari PM. Epidermal growth factor receptor blockade with C225 modulates proliferation, apoptosis, and radiosensitivity in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Cancer Res* 1999; 59(8): 1935-40.
- Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(14): 2787-99.

16. Dittmann K, Mayer C, Fehrenbacher B, Schaller M, Raju U, Milas L, et al. Radiation-induced epidermal growth factor receptor nuclear import is linked to activation of DNA-dependent protein kinase. *J Biol Chem* 2005; 280(35): 31182-9.
17. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354(6): 567-78.
18. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010; 11(1): 21-8.
19. Herbst RS, Arquette M, Shin DM, Dicke K, Vokes EE, Azarnia N, et al. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005; 23(24): 5578-87.
20. Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, Tortochaux J, Cortes-Funes H, Hitt R, et al. Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005; 23(24): 5568-77.
21. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, Koralewski P, Díaz-Rubio E, Rolland F, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 2007; 25(16): 2171-7.
22. Burtress B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, Forastiere AA. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005; 23(34): 8646-54.
23. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kaweckí A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359(11): 1116-27.
24. Hitt R, Irigoyen A, Núñez J, Grau J, García Sáenz J, Pastor M, et al. Phase II study of combination cetuximab and weekly paclitaxel in patients with metastatic/recurrent squamous cell carcinoma of head and neck (SCCHN): Spanish Head and Neck Cancer Group (TTCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25(18S): Abst. 6012.
25. Langer CJ, Lee JW, Patel UA, Shin DM, Argiris AE, Quon H, et al. Preliminary analysis of ECOG 3303: concurrent radiation (RT), cisplatin (DDP) and cetuximab (C) in unresectable, locally advanced (LA) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; 26: Abst. 6006.
26. Lefebvre J, Pointreau Y, Rolland F, Alfonsi M, Baudoux A, Sire C, et al. Sequential chemoradiotherapy (SCRT) for larynx preservation (LP): Preliminary results of the randomized phase II TREMPLIN study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2009; 27(15S): Abst. 6010.
27. Mesia R, Vázquez S, Grau JJ, García-Sáenz JA, Bayona C, Galceran GC, et al. A single-arm phase II trial to evaluate the combination of cetuximab plus docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (TPF) as induction chemotherapy (IC) in patients (pts) with unresectable SCCHN. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2009; 27(15S): Abst. 6015.
28. Giralt J, Trigo JM, Nuyts S, Ozsahin M, Markowitz AB, Daisne J, et al. A phase 2 randomized trial of radiotherapy (RT) plus panitumumab compared to chemoradiotherapy in patients with unresected, locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): interim pooled safety analysis. *Eur J Cancer* 2009; 7(2S): Abst. P-8516.
29. Stöhlmacher J, Davidenko I, Winquist E, Licitra L, Skladowski K, Ciuleanu TE, et al. SPECTRUM, a phase III trial for patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) receiving chemotherapy with or without panitumumab: interim pooled safety analysis. *Eur J Cancer* 2009; 7(2S): Abst. P-8514.
30. Cohen EE, Rosen F, Stadler WM, Recant W, Stenson K, Huo D, et al. Phase II trial of ZD1839 in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2003; 21(10): 1980-7.
31. Stewart JS, Cohen EE, Licitra L, van Herpen CM, Khorprasert C, Soulieres D, et al. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [corrected]. *J Clin Oncol* 2009; 27(11): 1864-71.
32. Soulieres D, Senzer NN, Vokes EE, Hidalgo MM, Agarwala SS, Siu LL, et al. Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol* 2004; 22(1): 77-85.
33. Kim ES, Kies MS, Glisson BS, Tsao A, Ginsberg LE, Holsinger FC, et al. Final results of a phase II study of erlotinib, docetaxel and cisplatin in patients with recurrent/metastatic head and neck cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25(18S): Abst. 6013.
34. Hainsworth JD, Spigel DR, Burris HA 3rd, Markus TM, Shipley D, Kuzur M, et al. Neoadjuvant chemotherapy/gefitinib followed by concurrent chemotherapy/radiation therapy/gefitinib for patients with locally advanced squamous carcinoma of the head and neck. *Cancer* 2009; 115(10): 2138-46.
35. Abidoye OO, Cohen EE, Wong SJ, Kozloff MZ, Nattam SR, Stenson KM, et al. A phase II study of lapatinib (GW572016) in recurrent/metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24(18S): Abst. 5568.
36. Huang S, Armstrong EA, Benavente S, Chinnaiyan P, Harari PM. Dual-agent molecular targeting of the epidermal growth factor receptor (EGFR): combining anti-EGFR antibody with tyrosine kinase inhibitor. *Cancer Res* 2004; 64(15): 5355-62.
37. Forastiere AA, Burtress BA. Epidermal growth factor receptor inhibition in head and neck cancer—more insights, but more questions. *J Clin Oncol* 2007; 25(16): 2152-5.
38. Dietz A, Boehm A, Mozet C, Wichmann G, Giannis A. Current aspects of targeted therapy in head and neck tumors. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265 Suppl 1: S3-12.
39. Tamam S, Kawaguchi H, El-Naggar AK, Jelinek J, Tang H, Liu DD, et al. Epidermal growth factor receptor copy number alterations correlate with poor clinical outcome in patients with head and neck squamous cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(16): 2164-70.
40. Chung CH, Ely K, McGavran L, Varella-García M, Parker J, Parker N, et al. Increased epidermal growth factor receptor gene copy number is associated with poor prognosis in head and neck squamous cell carcinomas. *J Clin Oncol* 2006; 24(25): 4170-6.
41. Huang HS, Nagane M, Klingbeil CK, Lin H, Nishikawa R, Ji XD, et al. The enhanced tumorigenic activity of a mutant epidermal growth factor receptor common in human cancers is mediated by threshold levels of constitutive tyrosine phosphorylation and unattenuated signaling. *J Biol Chem* 1997; 272(5): 2927-35.
42. Wikstrand CJ, Hale LP, Batra SK, Hill ML, Humphrey PA, Kurpad SN, et al. Monoclonal antibodies against EGFRvIII are tumor specific and react with breast and lung carcinomas and malignant gliomas. *Cancer Res* 1995; 55(14): 3140-8.
43. Wikstrand CJ, McLendon RE, Friedman AH, Bigner DD. Cell surface localization and density of the tumor-associated variant of the epidermal growth factor receptor, EGFRvIII. *Cancer Res* 1997; 57(18): 4130-40.
44. Sok JC, Coppelli FM, Thomas SM, Lango MN, Xi S, Hunt JL, et al. Mutant epidermal growth factor receptor (EGFRvIII) contributes to head and neck cancer growth and resistance to EGFR targeting. *Clin Cancer Res* 2006; 12(17): 5064-73.
45. Yarbrough WG, Shores C, Witsell DL, Weissler MC, Fidler ME, Gilmer TM. ras mutations and expression in head and neck squamous cell carcinomas. *Laryngoscope* 1994; 104(11 Pt 1): 1337-47.
46. Matsuda H, Konishi N, Hiasa Y, Hayashi I, Tsuzuki T, Tao M, et al. Alterations of p16/CDKN2, p53 and ras genes in oral squamous cell carcinomas and premalignant lesions. *J Oral Pathol Med* 1996; 25(5): 232-8.
47. Saranath D, Chang SE, Bhoite LT, Panchal RG, Kerr IB, Mehta AR, et al. High frequency mutation in codons 12 and 61 of H-ras oncogene in chewing tobacco-related human oral carcinoma in India. *Br J Cancer* 1991; 63(4): 573-8.
48. Lothaire P, de Azambuja E, Dequanter D, Lalami Y, Sotiriou C, Andry G, et al. Molecular markers of head and neck squamous cell carcinoma: promising signs in need of prospective evaluation. *Head Neck* 2006; 28(3): 256-69.

49. Seiwert TY, Cohen EE. Targeting angiogenesis in head and neck cancer. *Semin Oncol* 2008; 35(3): 274-85.
50. Matta A, Ralhan R. Overview of current and future biologically based targeted therapies in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck Oncol* 2009; 1(1): 6.
51. Karamouzis MV, Friedland D, Johnson R, Rajasenan K, Branstetter B, Argiris A. Phase II trial of pemetrexed (P) and bevacizumab (B) in patients (pts) with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): an interim analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25(18S): Abst. 6049.
52. O-charoenrat P, Rhys-Evans P, Modjtahedi H, Eccles SA. Vascular endothelial growth factor family members are differentially regulated by c-erbB signaling in head and neck squamous carcinoma cells. *Clin Exp Metastasis* 2000; 18(2): 155-61.
53. Vokes EE, Cohen EE, Mauer AM, Karrison TG, Wong SJ, Skoog-Sluman LJ, et al. A phase I study of erlotinib and bevacizumab for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (HNC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23(16S): Abst. 5504.
54. Williamson SK, Moon J, Huang CH, Guaglianone P, Wolf GT, Urba SG. A phase II trial of sorafenib in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): A Southwest Oncology Group (SWOG) trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25 (18S): Abstract 5504.
55. Elser C, Siu LL, Winkquist E, Agulnik M, Pond GR, Chin SF, et al. Phase II trial of sorafenib in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck or nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(24): 3766-73.
56. Bussink J, van der Kogel AJ, Kaanders JH. Activation of the PI3-K/AKT pathway and implications for radioresistance mechanisms in head and neck cancer. *Lancet Oncol* 2008; 9(3): 288-96.
57. Aissat N, Le Tourneau C, Ghoul A, Serova M, Bieche I, Lokiec F, et al. Antiproliferative effects of rapamycin as a single agent and in combination with carboplatin and paclitaxel in head and neck cancer cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 62(2): 305-13.
58. Jimeno A, Kulesza P, Wheelhouse J, Chan A, Zhang X, Kincaid E, et al. Dual EGFR and mTOR targeting in squamous cell carcinoma models, and development of early markers of efficacy. *Br J Cancer* 2007; 96(6): 952-9.
59. Molinolo AA, Hewitt SM, Amornphimoltham P, Keelawat S, Rangdaeng S, Meneses García A, et al. Dissecting the Akt/mammalian target of rapamycin signaling network: emerging results from the head and neck cancer tissue array initiative. *Clin Cancer Res* 2007; 13(17): 4964-73.
60. Barnes CJ, Ohshiro K, Rayala SK, El-Naggar AK, Kumar R. Insulin-like growth factor receptor as a therapeutic target in head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13(14): 4291-9.
61. Giaccone G, Zucali PA. SRC as a potential therapeutic target in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2008; 19(7): 1219-23.
62. Kijima T, Niwa H, Steinman RA, Drenning SD, Gooding WE, Wentzel AL, et al. STAT3 activation abrogates growth factor dependence and contributes to head and neck squamous cell carcinoma tumor growth in vivo. *Cell Growth Differ* 2002; 13(8): 355-62.
63. Boehm AL, Sen M, Seethala R, Gooding WE, Freilino M, Wong SM, et al. Combined targeting of epidermal growth factor receptor, signal transducer and activator of transcription-3, and Bcl-X(L) enhances antitumor effects in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Mol Pharmacol* 2008; 73(6): 1632-42.
64. Boyle JO, Hakim J, Koch W, van der Riet P, Hruban RH, Roa RA, et al. The incidence of p53 mutations increases with progression of head and neck cancer. *Cancer Res* 1993; 53(19): 4477-80.
65. Brennan JA, Boyle JO, Koch WM, Goodman SN, Hruban RH, Eby YJ, et al. Association between cigarette smoking and mutation of the p53 gene in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 1995; 332(11): 712-7.
66. Kalyankrishna S, Grandis JR. Epidermal growth factor receptor biology in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(17): 2666-72.
67. Atula T, Hedstrom J, Ristimaki A, Finne P, Leivo I, Markkanen-Leppanen M, et al. Cyclooxygenase-2 expression in squamous cell carcinoma of the oral cavity and pharynx: association to p53 and clinical outcome. *Oncol Rep* 2006; 16(3): 485-90.

Carcinoma de cavum

C. BUENO MUÑO, L. RODRÍGUEZ LAJUSTICIA, M. ORUEZÁBAL MORENO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Infanta Cristina. Parla, Madrid

RESUMEN

El carcinoma nasofaríngeo (CNF) es un tumor que difiere del carcinoma escamoso de cabeza y cuello en su epidemiología, histología, historia natural y respuesta al tratamiento. Las opciones terapéuticas dependerán del estadio de la enfermedad. La radioterapia, en lugar de la cirugía, es el tratamiento estándar de los estadios precoces. En los estadios más avanzados, la quimiorradioterapia concomitante reduce las metástasis a distancia, mejora el control local y la supervivencia global (SG) comparado con la radioterapia sola. Para mejorar estos resultados, se están evaluando nuevas estrategias como la quimioterapia de inducción. El CNF es un tumor muy quimiosensible, aunque en la enfermedad metastásica no se ha comparado directamente el tratamiento quimioterápico paliativo con el mejor tratamiento de soporte.

PALABRAS CLAVE: Cavum. Epstein Barr. Inducción. Quimiosensibilidad.

ABSTRACT

Nasopharyngeal carcinoma differs from other head and neck squamous cell carcinomas in its unique epidemiology, pathology, natural history, and response to treatment approaches are based upon the stage of the disease. Radiation therapy, rather than surgery, is the mainstay of first-line treatment for early stage nasopharyngeal carcinoma. For more advanced disease, concurrent chemoradiation reduces the rate of distant metastasis and improves local control and overall survival compared to radiotherapy alone. In order to improve these results, new strategies including induction chemotherapy are being explored. Although palliative chemotherapy has not been directly compared to supportive care alone, metastatic nasopharyngeal carcinoma has demonstrated high chemosensitivity.

KEY WORDS: *Cavum. Epstein Barr. Induction. Chemosensitivity.*

EPIDEMIOLOGÍA

El CNF es una entidad propia que difiere del resto de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello tanto en su epidemiología como en su historia natural y en la respuesta al tratamiento. Anualmente se registran en todo el mundo 80.000 casos y 50.000 muertes. Sin embargo, existe una marcada variabilidad geográfica. Su mayor incidencia se registra en el sur de China y el sudeste asiático (15 a 50 casos cada 100.000 habitantes) (1). El subtipo más frecuente es el carcinoma indiferenciado que es endémico en el sudeste de China y Hong-Kong así como en el norte de África y el sur de Europa. Las

migraciones desde el norte de África han provocado un aumento de su incidencia en Europa. No obstante, el número de casos es menor en la población de chinos nacidos en EE. UU. que no han sufrido cruces con la población anglosajona. Esto sugiere que además de factores genéticos, deben intervenir en su carcinogénesis factores medioambientales. A diferencia de lo que ocurre con el carcinoma escamoso de cabeza y cuello, no parece que el carcinoma de cavum esté vinculado al consumo excesivo de tabaco y alcohol pero sí parece asociarse más a estos factores en EE. UU. y Europa. En el caso de los tumores endémicos, cabe destacar también la influencia de la infección por el VEB (virus de

Epstein Barr). Por razones desconocidas, la incidencia del CNF ha descendido en los últimos 25 años en muchas de las zonas endémicas. Es posible que hayan influido cambios en el estilo de vida debido al desarrollo económico de estas zonas. Los alimentos curados y en conserva contienen nitrosaminas que se evaporan y se depositan en la mucosa nasofaríngea. Afortunadamente en estas áreas ha disminuido el consumo infantil de estos alimentos. Asimismo, algunas hierbas medicinales o el ácido butírico que se encuentran en la manteca de oveja rancia, pueden reactivar al VEB o directamente promover la transformación de las células infectadas. La función del VEB en la patogenia de esta enfermedad hace de este agente infeccioso un potencial biomarcador clínico. Su genoma está presente en el tejido de casi todos los casos de carcinoma no escamosos nasofaríngeos clasificados por la OMS como tipos II y III. La proteína de membrana latente (LMP-1, *Latent Membrana Protein*) está considerada como el gen viral más importante para la transformación. Se ha observado que análisis cuantitativos de anticuerpos anti-EBV y del ADN del virus pueden ser útiles en el diagnóstico precoz, en la monitorización de respuesta y en la determinación del pronóstico. Al igual que la citología de Papanicolaou se emplea en el diagnóstico precoz del cáncer de cervix, se está investigando la posibilidad de utilizar el exudado nasofaríngeo en la detección temprana de este carcinoma. La sensibilidad de la citología fue del 71% en un grupo de 98 casos con diagnóstico de sospecha. La adición de la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) a la citología mejoró los resultados (sensibilidad del 90% y especificidad del 99%). No obstante, dada la prevalencia del VEB en humanos, el empleo de la PCR como método de cribado sistemático en áreas no endémicas daría lugar a muchos falsos positivos. Sin embargo, si determináramos mediante PCR la LMP-1 y el EBNA (*Epstein Barr nuclear antigen gene*) el CNF podría diagnosticarse mediante torunda con una sensibilidad del 91,4% y una especificidad del 98,3%. En cualquier caso, la utilidad de estos dos genes en el *screening* del CNF está todavía por evaluar. Además, por ser un agente muy prevalente, la mayoría de los humanos somos portadores de anticuerpos IgG, lo cual complica el empleo de la serología como método de cribado sistemático. También se ha observado, que la presencia de anticuerpos IgA contra el antígeno de la cápside del VEB (VCA-p18) y los anticuerpos específicos contra el ADN del VEB pueden ser potentes predictores del desarrollo del CNF. Tras introducir factores de corrección para la edad y la historia familiar, el riesgo relativo para el desarrollo del CNF en personas con uno o ambos marcadores es de 4,0 ($p = 0,003$) y de 32,8 ($p < 0,001$) respectivamente cuando se compara con sujetos sin ningún marcador. Sin embargo, solamente dos de los 47 pacientes (4,5%) con resultados positivos para ambos marcadores desarrollaron el CNF en un periodo de 16 años.

A diferencia de lo que ocurre en los controles, se puede determinar el ADN del VEB circulante en el plasma, mediante PCR cuantitativa en tiempo real, en los pacientes con CNF. De hecho, el 95% de los pacien-

tes con CNF presentan niveles de ADN viral detectables al diagnóstico. El número de copias aumenta con la carga tumoral y decae a niveles indetectables con la respuesta al tratamiento. Por este motivo, el ADN del VEB circulante podría servir como un biomarcador útil en el *screening*, la monitorización de respuesta al tratamiento y la detección de recaídas. Además, el ADN viral es un factor predictor independiente del potencial metastásico pudiendo incrementar su valor cuando se combina con el estadiaje. En lo que respecta a la supervivencia general, se estima que si en los estadios iniciales (I, II), los niveles de ADN viral circulante son elevados, el comportamiento de la enfermedad será similar al de los estadios avanzados (III, IV) con niveles bajos de ADN viral circulante. Aunque estos resultados son esperanzadores, la valoración del ADN viral mediante la RTQ-PCR no está carente de dificultades técnicas. Segmentos diferentes del mismo ADN viral pueden tener una sensibilidad diferente y por lo tanto, es preciso elegir cuidadosamente los oligonucleótidos que se utilicen como *primers*. A pesar de utilizar los mismos *primers* y las mismas condiciones, la variabilidad intragrupo es considerable, lo que cuestiona la reproducibilidad de esta técnica (2).

CLASIFICACIÓN, CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

La nasofaringe conforma la parte superior de la faringolaringe. El CNF se localiza en la cubierta epitelial nasofaríngea.

La clasificación histológica más empleada es la de la Organización Mundial de la Salud (OMS). El tipo 1 representa los tumores bien o moderadamente diferenciados que producen queratina y es el tipo más frecuente de los tumores esporádicos. Los tipo 2 incluyen los carcinomas transicionales y los linfoepiteliomas y no producen queratina. Por último, los tipo 3 representan los tumores indiferenciados. Los CNF endémicos suelen ser tumores indiferenciados no queratinizantes y se asocian con un pronóstico más favorable.

Debido a su localización los pacientes pueden permanecer asintomáticos durante un largo periodo de tiempo lo que conlleva un diagnóstico tardío y en ocasiones, en un estadio localmente avanzado. La edad de presentación más frecuente es la década de los cincuenta. La triada de presentación clásica en forma de masa en cuello, obstrucción nasal con epistaxis y otitis serosa media es infrecuente. Los ganglios linfáticos cervicales posteriores indoloros bilaterales y aumentados de tamaño, pueden ser el signo de debut hasta en el 75% de los pacientes. En estos casos, el hallazgo de material genómico del VEB puede orientar a un origen nasofaríngeo (3). Otros síntomas, derivados de la invasión local, son la presencia de acúfenos, cefalea y disfunción de los nervios craneales por la invasión de la silla turca. La parálisis de los pares craneales II-VI implica afectación del seno cavernoso y la invasión del espacio parafaríngeo la afectación de los pares IX-XII.

El CNF se disemina de forma precoz a través del sistema linfático. Entre un 75-90% de los pacientes pueden

presentar metástasis ganglionares que son bilaterales hasta en el 50% de los casos. No obstante es un tumor con gran capacidad para metastatizar a distancia por vía hematogena. Hasta el 11% de los pacientes presentan enfermedad metastásica al diagnóstico siendo las localizaciones más frecuentes el pulmón y el hígado. Por otra parte, estos tumores se asocian con múltiples síndromes paraneoplásicos entre los que se encuentran la neutrofilia, la fiebre tumoral, la osteoartropatía hipertrófica y la dermatomiositis.

En los que se refiere a la mejor técnica de imagen para la estadificación, se considera que la RNM (resonancia nuclear magnética) es superior a la TAC (tomografía por emisión de positrones) para determinar la invasión de partes blandas y estructuras óseas así como la afectación ganglionar, sobre todo en el espacio carotídeo y retrofaríngeo. Se pueden realizar otras pruebas de imagen como un TAC de tórax y abdomen superior y un estudio óseo. En los tumores con afectación ganglionar N3 se recomienda la realización de un PET-TAC dado que es superior al resto de pruebas para valorar la diseminación ósea y ganglionar.

Dentro de los factores pronósticos del cáncer de cavum se considera el estadio como el más importante. En el caso de la enfermedad metastásica, los factores que determinan un pronóstico sombrío son un bajo *performance status* (PS), la presencia de anemia y un intervalo libre de progresión (ILP) menor de 6 meses. El significado pronóstico de la histología es controvertido. Estudios retrospectivos sugieren que el control local y la supervivencia dependen de los subtipos histológicos mientras que otro estudio no ha confirmado estos resultados (4-6).

TRATAMIENTO

Como hemos mencionado previamente, desde un punto de vista epidemiológico, fisiopatológico, pronóstico y de respuesta terapéutica, el cáncer de cavum es una entidad que difiere del resto de los tumores escamosos de cabeza y cuello.

El tratamiento de los CNF se establece en función del riesgo de recaída local y a distancia. Se definen tres grupos de riesgo: los estadios iniciales (estadio I y IIA de la clasificación TNM), los estadios intermedios (estadio IIB) y los estadios avanzados (estadio III, IVA y IVB). Debido a su localización anatómica clásicamente la radioterapia, en lugar de la cirugía, ha sido el tratamiento de elección de estos tumores. No obstante, la cirugía sí puede tener un papel en algunas situaciones excepcionales, como por ejemplo, la existencia de enfermedad residual tras la radioterapia o las recaídas ganglionares cervicales. Mientras que la radioterapia sola ha conseguido buenos resultados en los estadios iniciales, necesitamos estrategias multidisciplinarias en la enfermedad avanzada. La investigación clínica, los avances en radiodiagnóstico y en las técnicas de radioterapia han permitido la integración de la quimioterapia y la radioterapia en el manejo terapéutico de este tumor.

ESTADIOS PRECOCES (ESTADIOS I Y IIA) E INTERMEDIOS (ESTADIO IIB)

El tratamiento de elección de los estadios precoces (I y IIA) es la radioterapia que, con el desarrollo de las nuevas técnicas, ofrece un control local del 80-90% (7) y una supervivencia global (SG) a 5 años del 90% para los estadios I y del 84% para los estadios II (8). Para obtener estos resultados, debemos asegurar una dosis de al menos 70-72 Gy sobre el tumor primario. Dada la alta afinidad de diseminación linfática debe valorarse la administración electiva de 50 Gy sobre la región cervical incluso en aquellos pacientes con estadios iniciales (9-12). En aquellas situaciones en que la afectación cervical es más clara valoraremos incrementar la dosis de irradiación hasta 66-70 Gy en esta área.

La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) ha logrado mejorar el control local y reducir la toxicidad sobre todo en lo que se refiere a la xerostomía (13-15). Por esta razón esta técnica, o al menos la radioterapia conformada en tres dimensiones, debe considerarse como estándar en estas situaciones. Respecto a la planificación de la radioterapia, hay suficiente evidencia para concluir que apoyarse en la RNM, en lugar del TAC, ofrece mejores resultados (9,16). Por otra parte, permanece más controvertido el papel de la quimioterapia, bien secuencial o concomitante con la radioterapia en estas situaciones.

Los tumores en estadios intermedios (IIB) tienen tasas de recaídas sistémicas altas, por lo que debe valorarse una estrategia terapéutica combinada que se asemeja más al manejo de los estadios avanzados (III y IV). Este subgrupo de pacientes es pequeño como para realizar ensayos clínicos específicos y habitualmente se incluyen en los estudios de los grupos avanzados. Los datos disponibles los obtenemos extrapolando los resultados de dos estudios fase III que compararon la quimioterapia de inducción seguida de la radioterapia frente a la radioterapia sola (17). Aparentemente la quimioterapia de inducción mejoraba significativamente la evolución de estos enfermos (SG a 5 años: 79 vs. 77% y supervivencia libre de enfermedad a distancia a 5 años: 86 vs. 81%). Lo mismo ocurre con los estudios clínicos de quimio-radioterapia concomitante. Un análisis por subgrupos de uno de los principales ensayos no demostró que la quimiorradioterapia concomitante fuera mejor que la radioterapia sola (18). En contraposición a este análisis, una revisión de los datos de una sola institución sí sugería un incremento marcado de la SLP a favor de la concomitancia (19).

Como conclusión, cabe reseñar que carecemos de datos suficientes como para recomendar el tratamiento concurrente en los pacientes con estadios IIB, pero parece razonable individualizar cada situación y en último caso ofrecer la modalidad combinada (20).

ESTADIOS AVANZADOS (III Y IV)

A pesar de ser un tumor extraordinariamente radiosensible, algunos pacientes con cáncer de cavum, expe-

rimentan recaídas locales y metástasis a distancia tras la radioterapia. Con este tratamiento, el porcentaje de control local oscila entre el 30 y el 65% en los tumores T3-4 y la SG a 5 años es de 46 y 30% para los estadios III y IV respectivamente (21). Estos resultados se han visto mejorados con la introducción de la quimioterapia tal como lo han demostrado los metaanálisis con datos de 2.500 pacientes. La quimioterapia, bien concomitante, neoadyuvante o adyuvante a la radioterapia, reduce el riesgo de muerte un 18% e incrementa la SG de 4-6% a 5 años (22,23).

Inicialmente, se investigó el papel de la quimioterapia, de inducción, concurrente o adyuvante a la radioterapia en varios ensayos fase II que ofrecieron resultados prometedores (24-28). Sin embargo, en los que respecta a la quimioterapia secuencial, los estudios fase III no corroboraron estos resultados (29-34).

Por el contrario 3 estudios fase III sí han puesto de manifiesto que la quimiorradioterapia concomitante, con o sin quimioterapia adyuvante, ofrece beneficio en supervivencia comparado con la radioterapia sola (35). A la luz de estos resultados, se considera que el tratamiento estándar en los estadios localmente avanzados es la quimiorradioterapia concomitante. El estudio del Intergrupo 0099, fue el primer ensayo aleatorizado que demostró que el tratamiento concurrente aumentaba la supervivencia en cáncer de cavum avanzado; el estudio utilizó 3 ciclos de cisplatino (100 mg/m² días 1, 22 y 43) simultáneamente con la radioterapia (70 Gy en 35-39 fracciones de 1,8-2 Gy diarios) seguido de 3 ciclos de quimioterapia adyuvante con cisplatino (80 mg/m² día1) y 5-fluorouracilo (1.000 mg/m² ic de 24 h x 4 días) cada 4 semanas. El estudio se cerró prematuramente tras un análisis interino que mostró un incremento de la supervivencia a 3 años del 31% y una HR 2,5 al añadir la quimioterapia concomitante (36). En una actualización reciente, la supervivencia a 5 años fue del 67% frente al 37% a favor del grupo experimental; mantener este beneficio a 5 años también supuso un incremento de la toxicidad; de hecho, sólo el 55% de los pacientes completaron el tratamiento adyuvante (37).

El estudio del Intergrupo se realizó en EE. UU., por lo que sus resultados no deben extrapolarse a la población asiática, donde el CNF es endémico y su distribución histológica es diferente. Tras su publicación, dos estudios asiáticos compararon la quimiorradioterapia concomitante, con o sin quimioterapia adyuvante, con la radioterapia sola en cáncer de cavum avanzado confirmando que la concurrencia era superior. En el primero de ellos, se comparó la administración de dos ciclos de cisplatino y 5-fluorouracilo concomitante con radioterapia frente a la radioterapia sola, obteniéndose un incremento del 20% de la supervivencia a 5 años (35). El segundo estudio se diseñó para evaluar el papel de la quimiorradioterapia concomitante con tegafur y uracilo, y quimioterapia adyuvante con cisplatino y 5-fluorouracilo alternando con vincristina/bleomicina/meotrexate; el estudio tenía un diseño factorial 2 x 2, y los pacientes se asignaban a radioquimioterapia o radioterapia sola, seguida de tratamiento adyuvante u observación. El beneficio en SG y SLP se obtuvo solamente con el tratamiento concurrente (38).

Por lo tanto, queda demostrado que el tratamiento concomitante juega el papel más importante en el manejo del carcinoma de cavum avanzado, aunque queda por definir el régimen más adecuado. A pesar de ser inusual, algunos autores recomiendan valorar la disección cervical, si persiste enfermedad en el cuello tras la quimiorradioterapia.

Sin embargo, este tratamiento se asocia con un incremento considerable de la toxicidad aguda y tardía. Resulta complicado administrar altas dosis de cisplatino concurrente con radioterapia y posteriormente la quimioterapia adyuvante; incluso en los estudios originales la adhesión al protocolo del ensayo fue subóptima. Como consecuencia, estamos buscando regímenes alternativos. El cisplatino semanal (40 mg/m²) o el oxaliplatino semanal (70 mg/m²) son esquemas eficaces aunque no se han comparado directamente con cisplatino a altas dosis (39,40). Una posibilidad sería emplear carboplatino por su mejor perfil de toxicidad. Un estudio randomizado comparó el esquema del intergrupo frente al mismo esquema sustituyendo cisplatino por carboplatino. Un mayor porcentaje de pacientes cumplieron el tratamiento concurrente (73 vs. 59%) y adyuvante (70 vs. 42%) cuando se empleó carboplatino. El grupo de cisplatino presentó más eventos tóxicos: renal (26 vs. 0%), emesis (59 vs. 34%), anemia (47 vs. 18%), trombopenia, pérdida de peso y necesidad de soporte nutricional. Con un seguimiento de 26 meses, la SLP a 3 años y la SG fue similar en ambos grupos (41). A diferencia de estos resultados, un estudio retrospectivo, apuntó que es inadecuado sustituir el cisplatino por carboplatino (42). Por lo tanto, necesitamos ensayos confirmatorios; mientras tanto podemos reservar esta opción para los pacientes con pobre función renal, ancianos o con ECOG límite.

Así como ha quedado demostrado el beneficio de la quimioterapia concomitante, es más controvertido el papel de la quimioterapia adyuvante. No hay ningún estudio que haya comparado directamente el tratamiento concurrente seguido de quimioterapia adyuvante con la concurrencia sola. Debido a la influencia del estudio de Intergrupo, se admite completar la quimiorradioterapia concomitante con 3 ciclos de cisplatino y 5-fluorouracilo adyuvante, particularmente en pacientes con buen PS aunque no hay datos suficientes como para recomendarlo a toda la población.

Por otro lado, son muchas las ventajas que puede ofrecer la quimioterapia neoadyuvante como se ha demostrado en otros tumores. Sin embargo, no está claro que esta maniobra mejore los resultados. Recientemente se han comunicado los datos de varios estudios que tratan de esclarecer esta estrategia. Un estudio fase II aleatorizado comparó el tratamiento concurrente con el mismo esquema precedido de 3 ciclos de cisplatino, epirrubicina y paclitaxel. No hubo mayor tasa de respuestas pero sí mayor SLP a favor de la inducción (84 vs. 70% p = 0,006). Ninguno de los marcadores biológicos estudiados fue útil como marcador pronóstico (43). Otro esquema con resultados prometedores es el compuesto por cisplatino y epirrubicina (44).

Dado el beneficio demostrado de docetaxel neoadyuvante en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello,

también se ha explorado la actividad de este fármaco en el CNF. Un estudio randomizado fase II comparó docetaxel y cisplatino de inducción previo a quimiorradioterapia frente a esta sola. Salvo por una mayor neutropenia en la rama experimental, los pacientes de ambos grupos recibieron dosis similares de irradiación con la misma toxicidad. Hubo un incremento no significativo de la SLP y una mejora significativa de la SG a 3 años (94 vs. 67%) con la inducción (45). También se ha evaluado el triplete TPF (cisplatino, 5-fluorouracilo y docetaxel) como inducción en pequeños estudios fase II con resultados esperanzadores (46,47) pero estos datos deben confirmarse en los estudios fase III en curso.

Asimismo, dos estudios fase II han puesto de manifiesto la seguridad y actividad de la sustitución del 5-fluorouracilo por capecitabina tanto en el doblete como en el triplete en régimen de inducción (48-50).

A la espera de los resultados finales de los estudios fase III en curso, por el momento debemos considerar esta aproximación como un tratamiento experimental. Dado que no ha habido ningún estudio que compare la inducción con el tratamiento concomitante, parece que la mejora de la supervivencia se debe más al tratamiento concomitante; cualquier otra alternativa debe reservarse exclusivamente para aquellos pacientes que rechacen la toxicidad del tratamiento concurrente.

ENFERMEDAD RECURRENTE O METASTÁSICA

La localización de la nasofaringe, su proximidad a los órganos vecinos, las dosis altas de radioterapia empleadas en el tratamiento radical así como la resistencia inducida por los tratamientos previos hacen que la recaída local suponga un reto terapéutico. En aquellos casos con recaídas locales pequeñas se puede contemplar la nasofaringuectomía con SG a 3 años de hasta el 60% (51). Aunque la vía de abordaje anterior es la más empleada, la nasofaringuectomía por vía endoscópica en pacientes seleccionados pueden obtener resultados similares con escasas complicaciones. Si la recaída es exclusivamente cervical se puede llevar a cabo una linfoadenectomía (52).

En ocasiones, se puede contemplar la reirradiación aunque la dosis de radioterapia previa acumulada hace que la toxicidad esperada, tanto aguda como crónica, sea importante. Algunos estudios fase II han empleado distintas técnicas, con o sin quimioterapia concomitante en el tratamiento de recaídas de CNF (53-55). Entre un 5 y 20% de los pacientes experimentaron toxicidad grado 3-4.

Aproximadamente el 50% de los pacientes que recaen a nivel local también van a presentar enfermedad a distancia. A pesar de que el CNF presenta un comportamiento diferente al de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello, su tratamiento en estas fases es muy similar. Las recaídas tras quimioterapia basada en platino presentan un pronóstico sombrío pudiendo alcanzar una supervivencia de hasta 11 meses (56). Debido a su quimiosensibilidad, las combinaciones con cisplatino, más que la monoterapia, son la primera

opción para la primera línea de tratamiento obteniendo TR de hasta el 80%. No obstante, la falta de estudios que comparen esta estrategia con el mejor tratamiento de soporte hacen que no se pueda hacer una recomendación definitiva al respecto. El régimen más empleado es la combinación de cisplatino y 5-fluorouracilo cuya TR se encuentra entre el 55 y 65% con una mediana de progresión de 6-8 meses. En los últimos años, otros fármacos en monoterapia como carboplatino, paclitaxel y gemcitabina han demostrado actividad (TR: 44, 22, y 48% respectivamente). La gemcitabina sola o en combinación con cisplatino, así como el doblete compuesto por paclitaxel y carboplatino también pueden ser efectivos (57-59). Sin embargo, la duración de la respuesta es corta independientemente del régimen empleado y la supervivencia no supera los 12 meses. En un intento de aumentar la eficacia y la duración de la respuesta, el triplete compuesto por paclitaxel, carboplatino y gemcitabina, fue testado en un estudio fase II en primera línea mostrando una TR del 78% una SLP de 8,1 meses y SG de 18,6 meses pero a expensas de una toxicidad hematológica grado 3-4 considerable (60).

El receptor del factor de crecimiento EGFR está sobreexpresado en el 85% de los tumores nasofaríngeos y se asocia con un pronóstico más desfavorable. El anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento epidérmico (erbitux) ha demostrado su actividad en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello, tanto en la enfermedad avanzada en combinación con cisplatino, como en los tumores localmente avanzados asociado a radioterapia (61). En un estudio fase II con erbitux y carboplatino tras progresión a quimioterapia basada en platino se obtuvo una TR del 11,7 y 48,3% de estabilizaciones (62).

Por su parte, se ha tratado de demostrar sin éxito el valor de erlotinib como terapia de mantenimiento tras la administración de cisplatino o carboplatino y gemcitabina. Tras comparar con series históricas los autores concluyeron que parar la quimioterapia tras 6 ciclos puede ser deletéreo en los pacientes que no hayan progresado (63).

Dado que los tumores con mayor densidad de microvasculatura y que expresan el factor de crecimiento vasculotendotelial (VEGF) se asocian con un comportamiento más agresivo, se ha tratado de evaluar el papel del sorafenib en este contexto con resultados modestos. Nuevos fármacos orales como seliciclib (un inhibidor selectivo de ciclinas dependientes de quinasas 2, 7 y 9) también está siendo evaluado (65).

Datos recientes sugieren que el ácido zoledrónico puede tener un efecto antiproliferativo sinérgico con algunos agentes como cisplatino en líneas celulares (66). La normalización de los niveles de N-telopéptido del colágeno tipo I (NXT) pasados 3 meses reduce los eventos óseos y aumenta la SG en pacientes con metástasis óseas. La administración de ácido zoledrónico con cisplatino y 5-fluorouracilo ha demostrado reducir los niveles de NTX lo que indica un beneficio adicional en este grupo de enfermos (67).

Para concluir, se ha observado que algunos pacientes pueden presentar supervivencias más prolongadas,

sobre todo si presentan enfermedad ósea, metástasis pulmonares aisladas (68) o si reciben radioterapia sobre el tumor primario (69). De hecho, algunos autores recomiendan administrar radioterapia sin quimioterapia sobre el tumor primario y el cuello si se obtiene una respuesta completa.

CORRESPONDENCIA:

C. Bueno Muño
Servicio de Oncología Médica
Hospital Infanta Cristina
Avda. Nueve de Junio, 2
28981 Parla, Madrid
e-mail: corabumu@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74.
- Kevin T, Palka A, Robbert J, et al. Update on molecular diagnostic tests in head and neck cancer. *Semin Oncol* 2008; 35: 198-210. Review.
- Feinmesser R, Miyazaki I, Cheung R, et al. Diagnosis of nasopharyngeal carcinoma by DNA amplification of tissue obtained by fine-needle aspiration. *N Engl J Med* 1992; 326: 17-21.
- Sanguineti G, Geara F, Garden A, et al. Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone: determinants of local and regional control. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 985-96.
- Wang CC. Radiation therapy for head and neck neoplasms. 3rd ed. New York: Wiley-Liss; 1997. p. 274.
- Santos IA, González CP, de la Fuente I, Carrión JR. Impact of change in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an experience of 30 years. *Radiother Oncol* 1995; 36: 121-7.
- Pérez CA, DeVinenci VR, Marcial-Vega V, et al. Carcinoma of the nasopharynx: factors affecting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 271-80.
- Lee AW, Sze WM, Au JS, et al. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: the Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1107.
- Wei WI, Sham JS. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2005; 365: 2041.
- Altun M, Fandi A, Dupuis O, et al. Undifferentiated nasopharyngeal cancer (UCNT): current diagnostic and therapeutic aspects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 859.
- Lee AW, Poon YF, Foo W, et al. Retrospective analysis of 5037 patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976-1985: overall survival and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 261.
- Hsu MM, Tu SM. Nasopharyngeal carcinoma in Taiwan. Clinical manifestations and results of therapy. *Cancer* 1983; 52: 362.
- Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 981.
- Kam MK, Leung SF, Zee B, et al. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4873.
- Lee N, Harris J, Garden AS, et al. Intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: radiation therapy oncology group phase II trial 0225. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3684.
- Chua DT, Sham JS, Kwong DL, Au GK. Treatment outcome after radiotherapy alone for patients with Stage I-II nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2003; 98: 74.
- Chua DT, Ma J, Sham JS, et al. Improvement of survival after addition of induction chemotherapy to radiotherapy in patients with early-stage nasopharyngeal carcinoma: subgroup analysis of two Phase III trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 1300.
- Chan AT, Leung SF, Ngan RK, et al. Overall survival after concurrent cisplatin-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 536.
- Cheng SH, Tsai SYC, Yen KL, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2040.
- Chan AT, Felip E. Nasopharyngeal cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 Suppl 4: iv123.
- Hoppe RT, Goffinet DR, Bagshaw MA. Carcinoma of the nasopharynx: eighteen years experience with megavoltage radiation therapy. *Cancer* 1976; 37: 2605-12.
- Baujart B, Audry H, Bourhis J, et al. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 47.
- Langendijk JA, Leemans CR, Buter J, et al. The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4604.
- Bachouchi M, Cvitkovic E, Azli N, et al. High complete response in advanced nasopharyngeal carcinoma with bleomycin, epirubicin, and cisplatin before radiotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 616-20.
- Dimery IW, Peters LJ, Goepfert H, et al. Effectiveness of combined induction chemotherapy and radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1919-28.
- Hong RL, Ting LL, Ko JY, et al. Induction chemotherapy with mitomycin, epirubicin, cisplatin, fluorouracil, and leucovorin followed by radiotherapy in the treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4305-13.
- Garden AS, Lippman SM, Morrison WH, et al. Does induction chemotherapy have a role in the management of nasopharyngeal carcinoma? Results of treatment in the era of computerized tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 1005-12.
- Prasa U, Wahid MI, Jalaludin MA, et al. Long-term survival of nasopharyngeal carcinoma patients treated with adjuvant chemotherapy subsequent to conventional radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 648-55.
- Rossi A, Molinari R, Boracchi P, et al. Adjuvant chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin after radiotherapy in local-regional nasopharyngeal cancer: results of a 4-year multicenter randomized study. *J Clin Oncol* 1998; 6: 1401-10.
- Chan AT, Teo PML, Leung TWT, et al. A prospective randomized study of chemotherapy adjunctive to definitive radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 569-77.
- International Nasopharynx Cancer Study Group: VUMCA I Trial: Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV (N2, M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. A positive effect on progression-free survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 463-9.
- Chua DT, Sham JS, Choy D, et al. Preliminary report of the Asian-Oceanic Clinical Oncology Association randomized trial comparing cisplatin and epirubicin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in the treatment of patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Asian-Oceanic Clinical Oncology Association Nasopharynx Cancer Study Group. Cancer* 1998; 83: 2270-83.
- Ma J, Mai H, Hong M, et al. Results of a prospective randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy plus radiotherapy with

- radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1350-7.
34. Chua DT, Ma J, Sham JS, et al. Long-term survival after cisplatin-based induction chemotherapy and radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a pooled data analysis of two phase III trials. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1118-24. Epub 2005.
 35. Lin JC, Jan JS, Hsu CY, et al. Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression-free survival. *J Clin Oncol* 2003; 21: 631-7.
 36. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Shanker Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: Phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1310-7.
 37. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Superiority of 5-year survival with chemoradiotherapy vs. radiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer: Intergroup 0099 phase III study—Final report. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 227a (abstr 905).
 38. Kwong DL, Sham JS, Au GK, et al. Concurrent and adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a factorial study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2643-53.
 39. Chen Y, Liu MZ, Liang SB, et al. Preliminary results of a prospective randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma in endemic regions of China. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 1356.
 40. Zhang L, Zhao C, Peng PJ, et al. Phase III study comparing standard radiotherapy with or without weekly oxaliplatin in treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: preliminary results. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8461.
 41. Chitapanarux I, Lorvidhaya V, Kamnerdsupaphon P, et al. Chemoradiation comparing cisplatin versus carboplatin in locally advanced nasopharyngeal cancer: randomised, non-inferiority, open trial. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1399.
 42. Yau TK, Lee AW, Wong DH, et al. Treatment of Stage IV (A-B) nasopharyngeal carcinoma by induction-concurrent chemoradiotherapy and accelerated fractionation: impact of chemotherapy schemes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 1004.
 43. Fountzilas G, Ciuleanu E, Kalogera-Fountzila A, et al. Induction chemotherapy (IC) followed by concomitant chemoradiotherapy (CCRT) versus CCRT alone in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma (LA-NPC) - a randomized phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *ASCO* 2009, A: 8504.
 44. Airolidi M, Garzaro M, Gabriele A, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and epirubicin followed by radiotherapy and concurrent cisplatin in locally advanced nasopharyngeal carcinoma observed in a nonendemic population. *ASCO* 2009: A: e17040.
 45. Hui EP, Ma BB, Leung SF, et al. Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 242.
 46. Bae W, Cho S, Hwang J, et al. A Phase II study of docetaxel, cisplatin, and 5FU induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in advanced nasopharyngeal cancer. *ASCO* 2009. A:P-8564.
 47. Bossi P, Parolini D, Bergamini C, et al. TPF induction chemotherapy (CT) followed by concomitant cisplatin/radiotherapy (cCIRT) in locally advanced nasopharyngeal cancer (LANPC). *ASCO* 2009. A: 6046.
 48. Kerboua E. Capecitabine and cisplatin as neoadjuvant treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *ASCO* 2009. A: e17036
 49. Djedi H, Bouzid K. Capecitabine-based chemotherapy versus primary treatment for patients with advanced stages of undifferentiated nasopharyngeal carcinoma (UCNT): preliminary results of a phase II study. *ASCO* 2009. A: e17049.
 50. Beldjilali Y, Benhadji KA, Boukerche A, et al. First results of induction chemotherapy with cisplatin, docetaxel, and capecitabine for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *ASCO* 2009. A: 6045.
 51. Chang KP, Hao SP, Tsang NM, Ueng SH. Salvage surgery for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma-A 10-year experience. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131: 497.
 52. Chen MY, Wen WP, Guo X, et al. Endoscopic nasopharyngectomy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Laryngoscope* 2009; 119: 516.
 53. Poon D, Yap SP, Wong ZW, et al. Concurrent chemoradiotherapy in locoregionally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 1312.
 54. Wu SX, Chua DT, Deng ML, et al. Outcome of fractionated stereotactic radiotherapy for 90 patients with locally persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 761.
 55. Leung TW, Tung SY, Wong VY, et al. Nasopharyngeal intracavitary brachytherapy. *Cancer* 2005; 104: 1648.
 56. Ma BB, Hui EP, Chan AT. Systemic approach to improving treatment outcome in nasopharyngeal carcinoma: current and future directions. *Cancer Sci* 2008; 99: 1311.
 57. Zhang L, Zhang Y, Huang PY, et al. Phase II clinical study of gemcitabine in the treatment of patients with advanced nasopharyngeal carcinoma after the failure of platinum-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 61: 33-8. Epub 2007 Mar 20.
 58. Ngan RK, Yiu HH, Lau WH, et al. Combination gemcitabine and cisplatin chemotherapy for metastatic or recurrent nasopharyngeal carcinoma: report of a phase II study. *Ann Oncol* 2002; 13: 1252-8.
 59. Ma BB, Tannock IF, Pond GR, et al. Chemotherapy with gemcitabine-containing regimens for locally recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 2516-23.
 60. Leong SS, Wee J, Tay MH, et al. Paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine in metastatic nasopharyngeal carcinoma: a Phase II trial using a triplet combination. *Cancer* 2005; 103: 569-75.
 61. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354: 567-78.
 62. Chan AT, Hsu MM, Goh BCM, et al. Multicenter, phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7757-8; author reply 7758-9.
 63. You B, Le Tourneau C, Chen EX, et al. A phase II trial of erlotinib after gemcitabine plus platinum-based chemotherapy in patients (pts) with recurrent and/or metastatic nasopharyngeal carcinoma (NPC). *ASCO* 2009. A: 8527.
 64. Elser C, Siu LL, Winquist E. Phase II trial of sorafenib in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck or nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3766-73.
 65. Yeo W, Goh B, Le Tourneau C, et al. A phase II randomized study of oral seliciclib in patients with previously treated nasopharyngeal carcinoma. *ASCO* 2009. A: 6026.
 66. Ghimire BR. Effects of zoledronic acid (ZOL) on proliferation of nasopharyngeal carcinoma (NPC) cell lines and synergistic effects of ZOL and cisplatin on NPC cell lines. *ASCO* 2009. A: e13536.
 67. Zhao Y, Liao H, Hou X, et al. A prospective, open-label, randomized phase II trial to evaluate the changes of bone resorption marker after administration of zoledronic acid (ZOL) in nasopharyngeal cancer (NPC) patients with bone metastases (BM). *ASCO* 2009. A: 8544.
 68. Fandi A, Bachouchi M, Azli N, et al. Long-term disease-free survivors in metastatic undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1324-30.
 69. Dandona MA, Morgensztern D, Auethavekiat V, et al. Survival for nasopharyngeal cancer with distant metastatic disease at presentation. *J Clin Oncol* 27, 2009 (suppl; abstr e17004) *ASCO*: 2009.

Nuevos enfoques terapéuticos en cáncer de tiroides

J. MARTÍNEZ TRUFERO, I. GIL ARNAIZ, J. MADANI, M. ÁLVAREZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Miguel Servet. Zaragoza

RESUMEN

Los oncólogos médicos hemos tenido tradicionalmente poco que ofrecer a los pacientes tanto con cáncer de tiroides, tanto en carcinoma diferenciado refractario a tratamiento radioactivo, como en carcinoma medular y anaplásico avanzado. Aunque la incidencia de estos casos es pequeña, para este tipo de pacientes existía un vacío terapéutico, que reclamaba nuevos avances. Hasta ahora con quimioterapia citotóxica se han obtenido escasas respuestas. Recientemente, sin embargo, se han realizados importantes avances en el conocimiento de las vías moleculares y la patogenia celular de esta enfermedad. Este conocimiento ha conducido al desarrollo de una serie de terapias dirigidas, algunas de ellas dirigidas sobre alteraciones genéticas específicas del cáncer de tiroides, y otras que inciden sobre características malignas generales como la angiogénesis. Esta revisión intenta sacar a la luz nuevos agentes dirigidos en el tratamiento del carcinoma diferenciado, medular y anaplásico de tiroides, que se están investigando actualmente, y los resultados de ensayos clínicos recientemente publicados.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de tiroides refractario. Terapias dirigidas. Nuevas moléculas.

ABSTRACT

Medical oncologists have traditionally had little to offer patients with thyroid cancer, neither in metastatic radioactive iodine-resistant differentiated cancer, nor in advanced medullary or anaplastic carcinoma. Although the incidence of such cases remains low, there is a therapeutic gap for these patients, that demands new approaches. Until now, little response has been obtained from standard cytotoxic chemotherapies. In recent years, however, huge advances have been made in understanding the molecular pathways and cellular pathogenesis of this disease. This knowledge has in turn led to the development of a range of targeted therapies, some specific to thyroid cancer genetic alterations, and others that exploit general malignant properties such as angiogenesis. This review tries to highlight novel targeted agents for the treatment of differentiated, medullary and anaplastic thyroid cancers being studied at this time, and the results of recently published trials.

KEY WORDS: Refractory thyroid cancer. Targeted therapies. New molecules.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides constituye menos del 1% de las neoplasias malignas. La incidencia anual de esta neoplasia varía de 0,5 a 10 /100.000 según la región geográfica. En España 5 casos /100.000 en mujeres y 1,9/7.100.000 en hombres. Es la neoplasia endocrina más frecuente (90% de todas las neoplasias endocrinas),

y la principal responsable de muertes de todos los tumores endocrinos.

Múltiples estudios han demostrado que la incidencia de este cáncer se ha incrementado en las últimas décadas. Por ejemplo en EE. UU., entre los años 1997 y 2007 la incidencia pasó de 16.100 a 33.550 casos/año (1). Sin embargo la mortalidad se ha mantenido estable. En estudios sobre series de autopsias se ha visto que la

incidencia de carcinoma papilar oculto e indolente ronda entre 6 y 23% (2), por lo que una posible razón del incremento de la incidencia puede ser atribuido a una mejora en el control y el diagnóstico de estos procesos, especialmente desde que se hace un mayor seguimiento ecográfico de nódulos tiroideos y desde que se aplica de forma sistemática la punción con aguja fina en caso de haber sospecha.

El factor etiológico más reconocido para el cáncer de tiroides es la exposición a radiaciones ionizantes, especialmente en la infancia, tanto con fines terapéuticos (radioterapia) o por cercanía a fuentes radioactivas exógenas medioambientales. Otros factores que se han relacionado con una mayor incidencia en mujeres es la historia reproductiva y el uso de anticonceptivos orales. También se conocen algunas causas genéticas. El carcinoma papilar es una manifestación de varios síndromes hereditarios autonómicos dominantes como son el síndrome de Gardner, la enfermedad de Cowden y el complejo de Carney. El carcinoma medular de tiroides (CMT) en un 25% de los casos se presenta dentro de síndromes familiares hereditarios, especialmente el MEN2A, MEN2B y el FMTC (carcinoma medular de tiroides familiar) (3).

PATOLOGÍA E HISTORIA NATURAL

El carcinoma de tiroides es habitualmente de origen folicular, aunque el carcinoma medular de tiroides deriva de las células parafoliculares o células C. Se distinguen cuatro tipos histológicos distintos de origen en células foliculares: papilar, folicular, células de Hurthle, y anaplásico. De ellos, a los tres primeros se les agrupa dentro del concepto de Carcinoma Diferenciado de Tiroides (CDT).

El subtipo histológico más frecuente es el carcinoma papilar, que constituye el 80% de todos los casos. El carcinoma folicular representa el 10%, y el 10% restante incluye al carcinoma medular (CMT) y el anaplásico (CAT) principalmente. El linfoma de tiroides también puede estar presente, pero desborda los objetivos de esta revisión. Cada tipo histológico presenta un distinto patrón de recurrencia y diseminación metastásica.

Dentro del grupo del CDT, el carcinoma papilar es el que mejor pronóstico tiene, con tasas de supervivencia a 5 años del 99% para estadios localizados. El carcinoma folicular presenta un comportamiento algo más agresivo, aunque en parte puede ser debido a que se da en edades y estadios más avanzados. El carcinoma de células de Hürthle constituye una variante del carcinoma folicular con un comportamiento similar, aunque hay estudios que lo etiquetan como de peor pronóstico.

El CMT, tanto en casos esporádicos como en los familiares, constituye una entidad aparte. Deriva de las células parafoliculares o células C, productoras de calcitonina, y que en estadios avanzados provoca un típico cuadro clínico caracterizado por enrojecimiento facial, diarrea y síndrome de Cushing. Este tipo tumoral presenta tasas de supervivencia a 5 años en torno al 80%. El CAT es una neoplasia de comportamiento especialmente agresivo, con una especial tendencia a la invasión

extratiroidea con compromiso frecuente del tracto aerodigestivo superior. Aunque parece que tiene un origen folicular, carece de receptores de tirotropina y no produce tiroglobulina. La supervivencia a 5 años suele ser inferior al 10% en la mayoría de las series publicadas. Existe cierta controversia sobre si el CAT constituye una entidad histológica independiente o se trata de una evolución extrema a la indiferenciación de CDT (4).

Las diferencias pronósticas entre los diferentes subtipos han hecho que en el sistema de estadificación de la American Joint Committee of Cancer (AJCC) se haya añadido como factor de estadificación el subtipo histológico y la edad, de tal manera que hay subtipos como el papilar que incluso con enfermedad metastásicas son considerados estadio II, y otro como es el anaplásico que siempre es considerado como estadio IV independientemente de la extensión (5).

Además de por el tipo histológico, el pronóstico de estos tumores viene condicionado por una serie de factores que sirven para agrupar a los pacientes en diferentes categorías de riesgo. Se han establecido múltiples sistemas de clasificación según el riesgo, que sólo son válidos para el grupo del CDT. Existe cierta controversia de cual de estos sistemas tiene mayor reproductibilidad (6,7). Estos sistemas de clasificación incluyen entre los factores pronósticos más importantes: la edad, diferenciación, sexo, tamaño tumoral, extensión y presencia de metástasis (8).

Recientemente se ha establecido en un estudio retrospectivo amplio con 400 pacientes que la PET (tomografía de emisión de positrones) constituye una prueba diagnóstica con un valor pronóstico muy relevante, ya que se aprecia por análisis multivariante que la hiper captación de FDG marcada en PET en CDT, presenta un valor pronóstico independiente por encima de cualquiera de los establecidos, y además esa captación se correlaciona inversamente con la avidéz por el yodo radioactivo. Por tanto, parece que esta prueba puede discriminar subgrupos de pacientes de peor pronóstico, que no van a responder a yodo radioactivo, y que precisen nuevos enfoques de tratamiento (9).

BIOLOGÍA MOLECULAR (10,11)

Se han descrito múltiples mutaciones genéticas sobre efectores de la MAP quinasa (*Mitogen activated protein*) implicadas en el desarrollo y progresión del cáncer de tiroides (Fig. 1). Entre estos efectores es especialmente importante la activación de la vía metabólica del RAS-RAF-MEK. BRAF es un regulador central de la diferenciación del tiroides y de la capacidad proliferativa en modelos de células tiroideas *in vitro*.

BRAF pertenece a la familia RAF de serin/treonin kinasas y la mutación V600E implica una activación constitutiva en aproximadamente el 45% de los carcinomas papilares en adultos. Por otro lado, RET, un receptor tirosin-quinasa, esta activado constitutivamente en estos y otros tumores tiroideos incluyendo el CMT, y activa la vía del RAS-RAF-MEK y otras cascadas de señalización. Se han descrito mutaciones activadoras del RET/B-raf/RAS en el 80% de los cánceres de tiroides.

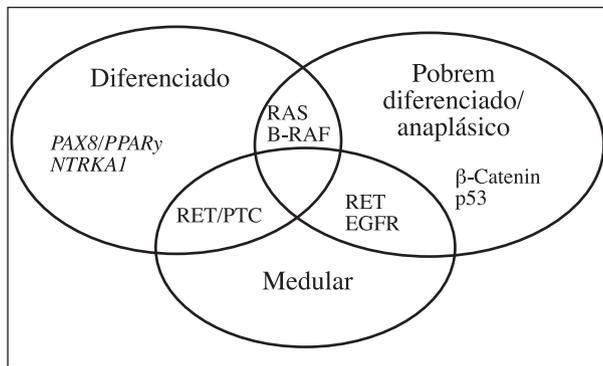


Fig. 1. Principales alteraciones genéticas/epigenéticas descritas en cáncer de tiroides según tipo histológico. Mutaciones activadoras de RET/B-Raf/Ras se encuentran presentes en el 80% de todos los casos de cáncer de tiroides.

Por otro lado se ha visto también que la angiogénesis juega un papel relevante en estos tumores. La gran mayoría presentan una elevada vascularización con niveles del VEGFR (*vascular endothelial growth factor receptor*) más elevados que el tejido tiroideo normal. Los niveles elevados de VEGF se relacionan con mayor tamaño tumoral, mayor riesgo de recidiva local y a distancia, y menores tasas de supervivencia, y se elevan sobre todo en pacientes con enfermedad recurrente/metastásica, más que en pacientes libres de enfermedad. La inhibición

selectiva del VEGF inhibe el crecimiento de todos los tipos de cáncer de tiroides en modelos animales.

Otras moléculas también en la proliferación y el desarrollo de estos tumores son el PAX8/PPAR γ en carcinoma diferenciado, el EGFR en carcinoma medular e indiferenciado/anaplásico, y la beta-catenina y p53 en el CAT.

El interés que tiene el mejor conocimiento de estas alteraciones genéticas descubiertas en los últimos años, es sobre todo porque todas ellas son dianas terapéuticas potenciales, que han dado lugar a la aparición de gran cantidad de moléculas con marcada actividad antitumoral, que han supuesto una revolución en el campo del tratamiento de estos tumores. En este artículo pretendemos mostrar las más importantes.

ENFOQUE TERAPÉUTICO GENERAL

Hasta muy recientemente ha existido escaso interés en el desarrollo de nuevos tratamiento en cáncer de tiroides. Este hecho se ha debido principalmente a varias razones: historia natural indolente con buenos resultados terapéuticos en un porcentaje alto de casos, la existencia de paradigmas de tratamiento establecidos desde hace mucho tiempo, y los resultados decepcionantes obtenidos hasta ahora con quimioterapia.

La mayoría de los tumores tiroideos (folicular y papilar) pertenecen al grupo de llamado CDT, para lo cual el

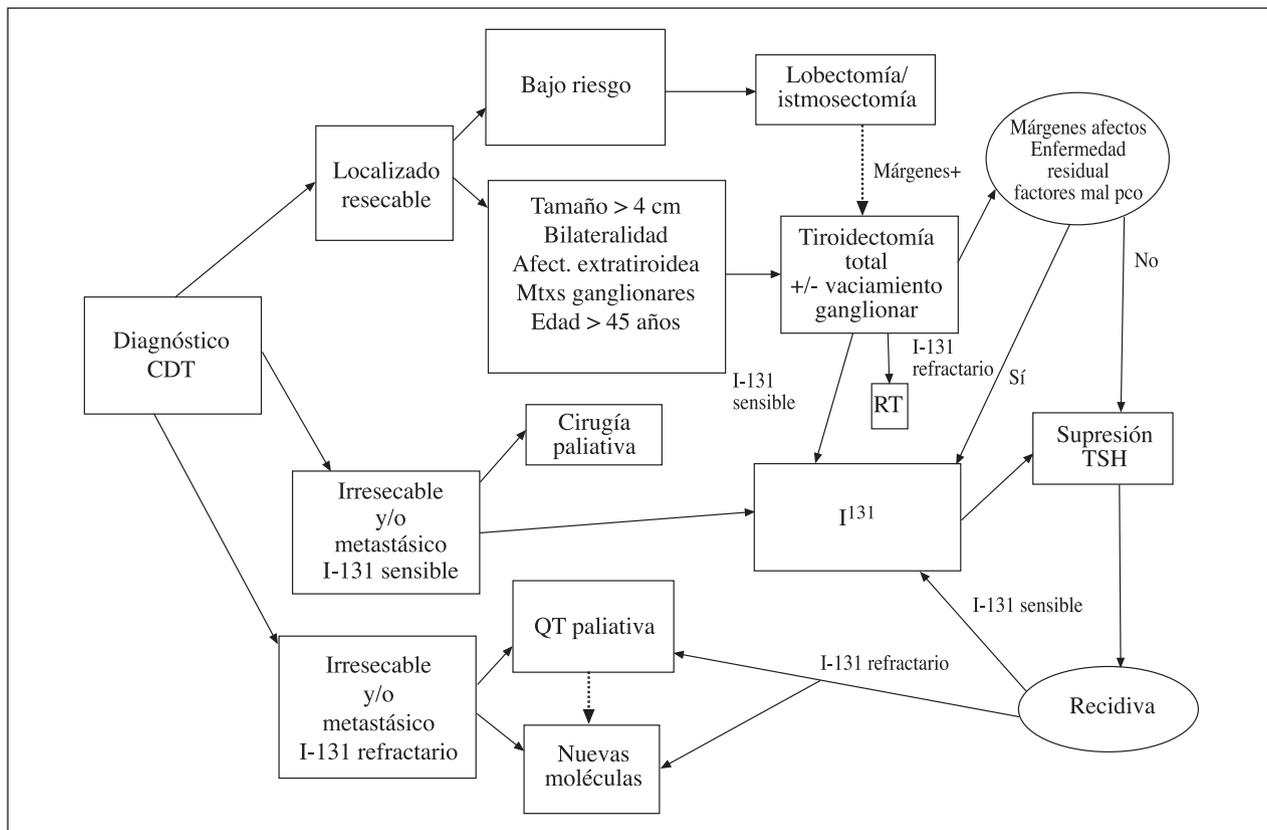


Fig. 2. Algoritmo terapéutico simplificado en CDT. CDT: Carcinoma diferenciado de tiroides (folicular, papilar, Hürtle); Mtxs: metástasis; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; I¹³¹: tratamiento con yodo radioactivo.

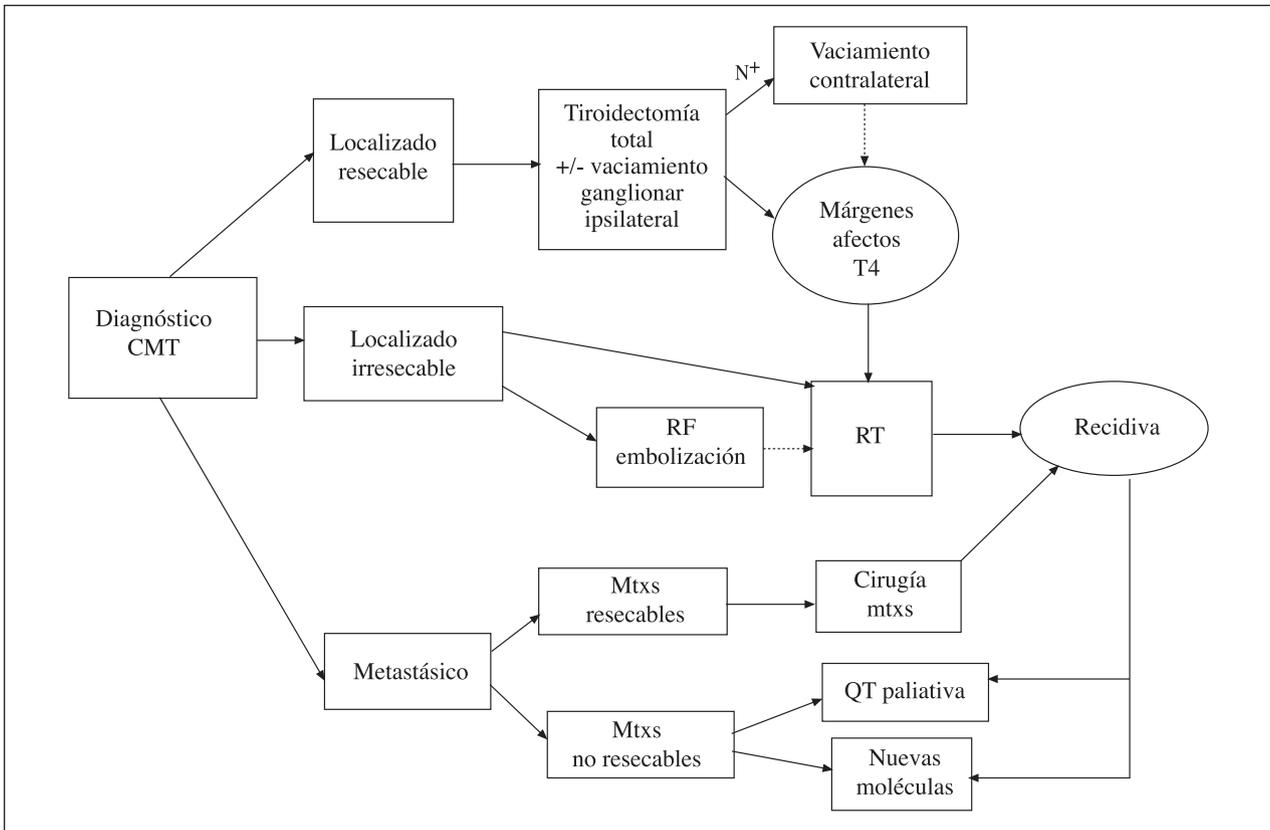


Fig. 3. Algoritmo terapéutico simplificado en CMT. CMT: carcinoma medular de tiroides; Mtxs: metástasis; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; I131 : tratamiento con yodo radioactivo; RF: radiofrecuencia.

tratamiento con cirugía y la supresión de TSH con dosis suprafisiológicas de hormona tiroidea puede ser suficiente. En caso de presentar algunos factores pronósticos desfavorables, se puede emplear tras cirugía el tratamiento con yodo radioactivo para eliminar el remanente tiroideo. Con esta estrategia se logran cifras de supervivencia específica a 20 años en torno al 90%. Incluso en caso de recaída de la enfermedad y aun en estadios avanzados con metástasis a distancia, el pronóstico puede ser aún relativamente favorable, debido en muchos casos a que presentan un curso indolente y poco agresivo, y otras veces debido a que la paliación con yodo radioactivo muestra eficacia durante muchos años a lo largo del curso de la enfermedad (12,13). En la figura 2 se presenta un algoritmo terapéutico simplificado del tratamiento general del CDT.

Para el caso del CMT el enfoque terapéutico inicial se basa en la cirugía, y en algunos casos la radioterapia, no contemplándose el tratamiento sistémico, salvo en el terreno del tratamiento paliativo. En la figura 3 se muestra un algoritmo simplificado del cual es el tratamiento hoy día más aceptado en el CMT.

El CAT debido a su especial agresividad, rápido crecimiento y compromiso de estructuras vecinas aerodigestivas, pocas veces llega a ser susceptible de cirugía de inicio radical. También es un tumor radorresistente, pero su tratamiento inicial se basa en ambos procedimientos. La figura 4 muestra un posible algoritmo terapéutico de esta entidad.

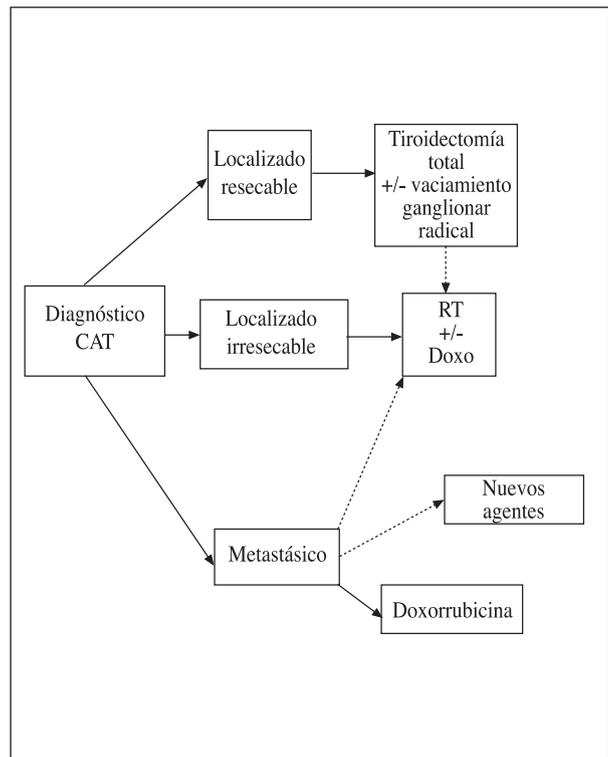


Fig. 4. Algoritmo terapéutico simplificado en CAT. CAT: carcinoma anaplásico de tiroides; RT: radioterapia; doxo: doxorubicina.

De cara a lo que más puede interesar al oncólogo médico, hay que reseñar que en general existe un subgrupo de pacientes con cáncer de tiroides de todos los tipos histológicos para los que no existen alternativas terapéuticas definidas y eficaces, cuando fallan los tratamientos locales o con radioisótopos, y que hasta ahora presentaban un “vacío terapéutico”, difícil de salvar y con consecuencias muy negativas para los pacientes que lo sufrían. Este “subgrupo difícil” lo constituyen principalmente tres tipos de pacientes:

—Pacientes con CDT avanzado previamente ya tratado, no susceptible de rescate quirúrgico, y con demostrada refractariedad a yodo radioactivo.

—Pacientes con CMT avanzado, que por definición no capta yodo, con peor pronóstico que el diferenciado, y que fuera de indicación quirúrgica, la quimioterapia hasta ahora ofrece pobres resultados, y no tiene disponible ningún otro tratamiento eficaz.

—Pacientes con CAT, que aunque es raro, casi siempre se presenta como irrecable, y es altamente resistente a cualquier tratamiento.

PAPEL DE LA QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER DE TIROIDES

Una de las razones por las que el oncólogo médico hasta ahora ha jugado un escaso papel en el tratamiento de cáncer de tiroides es la escasa eficacia demostrada con el tratamiento quimioterápico. A fecha de hoy el único fármaco aprobado para su uso en cáncer de tiroides yodo-refractario ha sido la doxorrubicina. Entre los años 80-90 se publicaron bastantes experiencias con doxorrubicina en monoterapia en estudios no controlados, con diseños discutibles y escasos pacientes, en los que se describen tasas de respuestas entre 20-40%. Posteriormente se ensayaron algunas terapias con doxorrubicina en combinación principalmente con Cisplatino, en pacientes con diferentes tipos histológicos. Entre ellos destaca un estudio fase III randomizado de Shimaoka en 1985 (15), en el que se compara la eficacia de doxorrubicina frente a doxorrubicina-cisplatino. En el grupo de la combinación se aprecia una mayor tasa de respuesta, aunque no parece demostrarse que ello impacte sobre la supervivencia.

Existe alguna experiencia de la administración concomitante de doxorrubicina con radioterapia en CAT, con tasas de respuesta de hasta un 91%, pero esos resultados no se han confirmado posteriormente en estudios controlados y bien diseñados (16).

Llama la atención la falta de estudios de nuevos citostáticos, que al contrario que la mayoría de los tumores en las dos últimas décadas donde se han desarrollado espectacularmente, en cáncer de tiroides prácticamente ni se ha probado su potencial eficacia. Existen experiencias, que casi se podían llamar anecdóticas con algunos fármacos como el paclitaxel. Sólo es destacable entre datos recientes, los presentados con la combinación de irofulven con capecitabina (17) que en un ensayo fase II con 19 pacientes con todos los tipos histológicos, sin lograr ninguna respuesta objetiva, arroja una tasa de estabilizaciones de 79%, con 4,8 meses de mediana de duración.

NUEVAS MOLÉCULAS EN CÁNCER DE TIROIDES

Desde principios de este siglo, sin embargo, de forma permanente y continuada se han ido presentando y publicando diferentes trabajos con nuevas moléculas dirigidas sobre dianas terapéuticas específicas en cáncer de tiroides, en ensayos fase II controlados, que están cambiando de forma vertiginosa el papel que el oncólogo médico puede jugar sobre esta enfermedad. Aunque la industria farmacéutica trabaja especialmente para desarrollar sobre todo estas moléculas en tumores de alta incidencia y prevalencia, todas ellas presentan un alto grado de afinidad por dianas moleculares que están presentes en cáncer de tiroides. En cualquier caso llama la atención la escasa difusión que están teniendo estos nuevos datos en foros de Oncología Médica, dado que con datos de mucha menos eficacia en otros tumores más prevalentes, otras moléculas han sido enseguida ampliamente aceptadas y su uso se ha generalizado rápidamente. En la tabla I se señalan las nuevas moléculas con actividad relevante testadas en ensayos fase II en los últimos 5 años, que ahora pasamos a revisar con más detalle.

Axitinib (AG-013736) es un potente inhibidor oral selectivo de VEGFRs 1, 2, y 3. También inhibe PDGFR β y c-KIT en cultivos celulares. Ejerce su actividad antiangiogénica inhibiendo la señalización del receptor VEGF. En un ensayo fase I con 36 pacientes se estableció que a un dosis de 5 mg/12 h, presentaba una rápida absorción, alcanzando un pico plasmático a las 2-6 h tras administración (18) Cohen y cols. (19) presentaron en 2008 un ensayo fase II con 60 pacientes, incluyendo todos los tipos histológicos existentes, en el que se aprecia una tasa de RP (respuestas parciales) de 30%, 38% EE (estabilizaciones), lo que supone un 68% de BC (beneficio clínico). Aunque la mediana de duración de la respuesta aún no se había alcanzado, la mediana de SLP (supervivencia libre de progresión) era de 18,1 meses. En este trabajo se hicieron además determinaciones de VEGFR plasmático, calcitonina y tiroglobulina, detectándose cierto grado de correlación entre la disminución de los niveles plasmáticos y la respuesta. La toxicidad de este fármaco más frecuente fue sobre todo la astenia, la diarrea y mucositis. En menos casos también estuvo presente la proteinuria, hipertensión arterial y náuseas, aunque menos del 5% presentó toxicidades mayores de grado II.

Sorafenib (BAY 43-9006) es un inhibidor oral multi-tirosin-kinasa que actúa sobre múltiples dianas: BRAF, VEGFR1, VEGFR2. Ha sido recientemente aprobado para el tratamiento de carcinoma renal y hepatocarcinoma. Gupta-Abranson y cols. (20) publicaron un ensayo fase II con 30 pacientes, mayoritariamente CDT (sólo 1 caso CMT, 2 casos CAT). En este estudio se reportaban tasas de respuesta de 23% RP, 53% EE, 77% BC, con una SLP de 19,7 m (21 m en CDT). Se detectó también correlación entre respuesta y niveles plasmáticos de VEGFR y tiroglobulina. Es destacable en este estudio el dato de que un 93% de los pacientes tenían un PET scan positivo al inicio del tratamiento, lo cual les confiere un especial mal pronóstico a toda la

TABLA I
RESUMEN DE ENSAYOS FASE II CON NOVEDADES TERAPÉUTICAS RECIENTEMENTE PRESENTADAS
EN CÁNCER DE TIROIDES

Molécula	N	Dianas	Histología (%)				Respuesta			SLP (m)
			Papilar	Folic/Hurtle	Medular	Otros	RP	NC	PE	
Axitinib	60	VEGFR 1,2,3 PDGFR, kit	50	43	18	6	30	38	7	18,1 m
Sorafenib	30	VEGFR 1,2,3 PDGFR, kit BRAF	60 41	30 11	3 0	7 4	23 10	53 78	3 16	19,7 m 16 m CPT 4,5 m no CPT
Motesanib	93	VEGFR 1,2,3	61	39	0	4	14	67	12	10 m
	91	PDGFR, kit	0	0	100	0	2	47	–	12 m
Sunitinib	43	VEGFR 1,2,3 PDGFR, kit RET kinasa	25	10	40	25	8/12	66/87	8/0	–
Vandetanib	19	VEGFR 1,2,3 RET-kinasa EGFR	0	0	19	0	16	64	16	–
Pazopanib	32	VEGFR, PDGFR, RET y c-kit-		32	0	0	19	46	15	–
Gefitinib	27	EGFR	41	26	15	19	0	48	62	SG 17,5 m
Lenalidomida	18	VEGFR	65	35	0	0	39	50	11	–

VEGFR: *vascular endothelial growth factor receptor*; PDGFR: *platelet derived growth factor receptor*; EGFR: *epidermal growth factor receptor*; RP: respuesta parcial; NC: no cambios; PE: progresión enfermedad; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global.

serie. A la toxicidad habitual de estas moléculas (astenia, hipertensión, diarreas) hay que añadir en este fármaco la presencia frecuente de toxicidad cutánea en forma de ras cutáneo y síndrome palmo-plantar. Kloss y cols. (21) recientemente han publicado un ensayo fase II con Sorafenib en una serie de 56 p (46 p evaluables) con todos los tipos histológicos excepto el CMT. En este estudio se establecen dos cohortes, una de ellas con CPT no tratado previamente con quimioterapia, otra con CPT pretratado con quimioterapia, y otra con el resto de histologías. En este estudio se reportan tasas de respuesta global de 10% RP, 78% EE, 53% EE de más de 6 meses de duración, 88% BC. En CPT las tasas de respuesta son 14% RP, 60% EE, 56% EE de más de 6 meses de duración, 74% BC. La SLP es de 16 m en pacientes con CPT no pretratados, 10 meses en CPT previamente tratados, y de 4,5 meses en pacientes no CPT. En este trabajo 29 p (51%) requirieron en algún momento reducir la dosis inicial de tratamiento. 14 p (25%) abandonaron el estudio por toxicidad. Llama la atención que en los dos estudios con Sorafenib publicados se haya excluido el CMT, dado que además de existir datos preclínicos de actividad en este tumor, en una experiencia previa presentada por Ahmed y cols. (22), en el Congreso de la Sociedad Europea de Oncología (ESMO) en 2008, se observan respuestas por igual tanto en CDT como en CMT.

Motesanib (AMG 706) es un inhibidor oral selectivo de VEGFRs 1, 2, y 3, PDGFR y c-KIT. Ejerce actividad antiangiogénica y antineoplásica. En un ensayo fase I en el que se probó la dosis de 125 mg una vez al día en diferentes tumores sólidos, se detectó actividad en 5p con carcinoma diferenciado de tiroides. Sherman y cols. (23) han publicado un ensayo fase II con 93 pacientes, mayoritariamente dentro del grupo de CDT. En este trabajo se describen tasas de respuesta de RP 14%, EE 67%, BC 81%. Hay que destacar que 35% de los pacientes presentan estabilizaciones que duran más de 6 meses. La mediana de SLP es de 10 m. Entre los 75 pacientes en que se analizaron niveles de tiroglobulina, 81% presentaron una disminución de los niveles durante el tratamiento. No hubo diferencias en respuesta entre carcinoma papilar (17% RP) o folicular (12% RP). No se detectó asociación entre la presencia de determinadas mutaciones en BRAF con una diferente evolución clínica. La toxicidad principal del fármaco también se resume en la presencia de astenia, diarrea, hipertensión, náuseas, pérdida de peso, hipotiroidismo y fenómenos tromboembólicos, aunque los eventos grado III-IV fueron siempre inferiores al 5%. Existe otro estudio de los mismos autores (24), con 91 pacientes sólo con CMT. En él se refiere la siguiente tasa de respuesta: RP 2%, EE 81% (mayor de 6 meses 48%), BC 83%. La mediana de SLP era de 48 semanas. El 83 y el 75% de los pacien-

tes evaluados presentaron un descenso en los niveles séricos de calcitonina y CEA respectivamente. Las toxicidades reportadas más frecuentes con este fármaco fueron diarrea, astenia, hipotiroidismo, hipertensión y anorexia; pero en ningún caso hubo ningún efecto tóxico grado 3-4 que superara el 15%.

Sunitinib (SU 011248) es un potente inhibidor oral selectivo de RET kinasa, VEGFRs 1, 2, y 3, PDGFR y c-KIT, por lo que combina actividad antineoplásica y antiangiogénica. Está en estudio en múltiples tumores sólidos. Hoy día su uso está aprobado en carcinoma renal y GIST refractario a Imatinib. Dos ensayos fase II en cáncer de tiroides avanzado sin publicar han sido presentados en ASCO 2008 (25,26). Se trata de dos ensayos fase II con 43 y 17 p respectivamente que incluyen tanto CDT como CMT. Las tasas de respuesta descritas son de 8-13% RP en CDT, 0-12% RP en CMT, 66-68% EE en CDT y 87-83% en CMT respectivamente. La principal toxicidad reportada en astenia, mucositis y diarrea, con baja incidencia también de eventos grado III-IV.

Vandetanib (ZD6474) es un potente inhibidor oral selectivo tirosin-kinasa que actúa selectivamente sobre RET, VEGFR y EGFR. Dado que el CMT se produce inicialmente por activación del oncogén RET, y que posteriormente contribuyen a su desarrollo y metástasis otras alteraciones en la señalización como son VEGFR y EGFR, resulta el tumor ideal para testar este fármaco. Hay dos ensayos fase II con 19 y 30 p incluyendo solamente CMT en ambos. En el primero de Haddad y cols. (27) con 19 p se obtiene una tasa de RP de 16%, con estabilizaciones de más de 6 meses de duración del 55% y de más de 8 semanas de 9%. En el segundo de Wells y cols. (28) con 30 p se obtienen tasa de RP de 20%, con estabilizaciones de más de 6 meses de duración del 53%, y tasa de BC del 73%. Se describe además una reducción de los niveles de CEA y calcitonina mayor del 50% del basal con más de 4 semanas de duración en un 53 y un 80% respectivamente. La toxicidad del fármaco es principalmente las diarreas, náuseas, rash cutáneo y astenia, con muy escasos casos reportados de toxicidad grado III-IV (< 3%).

Pazopanib (GW 786034) es un antiangiogénico oral que inhibe el VEGFR, PDGFR, RET y c-kit con actividad demostrada en carcinoma renal. Hasta la fecha sólo hay reportada una experiencia en un ensayo fase II de Bible y cols. (29), en el que se incluyen 32p con CDT refractario a yodo, que son tratados con 800 mg al día del fármaco. Se obtiene una tasa de respuesta del 19% en los 26 primeros pacientes evaluables, con un 69% de reducción de la tiroglobulina sérica mayor del 50%. Dos tercios de los pacientes parecen presentar un beneficio clínico con el tratamiento. Existen en ensayos clínicos en marcha en CMT y CAT.

Gefitinib es un inhibidor oral selectivo de EGFR tirosin kinasa. En cultivos celulares inhibe el crecimiento de cáncer de tiroides. Penell y cols. (30) publicaron un ensayo fase II en pacientes en cáncer de tiroides y yodo-refractario en 27 p con diferentes histologías. En este estudio no se obtuvieron respuestas objetivas en 25 p evaluables, pero se lograron tasas de estabilización a 3,6

y 12 meses de 48, 24 y 12% respectivamente. El 33% de los pacientes con estabilización de más de 3 meses, presentaban reducción mayor del 90% en las cifras de tiroglobulina basal.

Lenalidomida es un análogo de la talidomida con actividad inmunomoduladora, inhibe Akt, aumenta la expresión de p21, y tiene efecto antiangiogénico. Un ensayo fase II previo con talidomida (31) en cáncer de tiroides presentaba tasas de respuesta importantes (50% BC) a costa de una importante toxicidad. En ASCO de 2008 Ain y cols. (32) presentaron un ensayo fase II con 19 p tratados con lenalidomida en cáncer de tiroides yodo-resistente a RAI, en progresión > 30% en los últimos 12 meses. Con una dosis de 25 mg/día se obtuvieron tasas de RP de 39%, EE 50% (la respuesta no fue evaluada por criterios RECIST, si no que se basó en reducciones volumétricas). La toxicidad principal fue sobre todo neutropenia G3-4 44%, trombopenia G3-4 22% y fenómenos tromboembólicos 11%.

Como hemos podido ver es evidente que existen avances sustanciales en el tratamiento del cáncer de tiroides avanzado. Aunque sorprende que no se haya reportado ningún caso de respuesta completa con ninguna de estas moléculas, las tasas de respuesta son: RP entre 10 y el 39%, EE entre 42 y 78% en CDT; y RP entre 2 y 18%, EE entre 27 y 87% en CMT (Fig. 3). Muchas de la estabilizaciones referidas son además de larga duración, arrojando medianas de SLP por encima de 1,5 años.

Existen otras muchas nuevas moléculas en estudio. Para la mayoría sólo existen datos preclínicos de actividad en cáncer de tiroides, y los resultados clínicos preliminares son mucho menos destacables. En CDT existen se han testado moléculas como Vorinostat, Romidepsin, Decitabina, Celecoxib y bortezomib. (33) De estos sólo destaca con actividad algo prometedora el bortezomib (34) que en una serie de 10 pacientes, con sólo 6 evaluables, muestra 4 estabilizaciones (una de ellas mayor de 12 meses). En CMT disponemos de algunos datos con otras moléculas como Imatinib que no se muestra muy eficaz, o el XL-184 (34), un inhibidor tirosin kinasa que actúa sobre RET, MET y VEGFR2, que en un ensayo fase I con 14 pacientes (10 p evaluables), se producen 3 RPs, con 56-96% de reducciones en la calcitonina sérica y 5-80% reducciones en CEA.

Merece mención aparte establecer si estos avances son extrapolables también de alguna manera al CAT. Esta entidad, por su escasa frecuencia y su curso rápido y agresivo, que muchas veces impide el inicio de cualquier tratamiento, y por supuesto la realización de ensayos clínicos prospectivos. Dentro de las nuevas moléculas reseñadas, sólo tres ensayos incluyen entre sus pacientes casos de CAT. En el caso de Kloss y cols. (21) con Sorafenib, de 4 pacientes incluidos con CAT, 1 de ellos presenta una estabilización mayor de 6 meses. Por otro lado Gupta-Abramson y cols. (20), refieren encontrar 2 progresiones en los únicos 2 pacientes evaluables de los 7 pacientes con CAT incluidos en el estudio. Con Axitinib, Cohen y cols. (25) reportan 1 RP entre los 2 casos incluidos con CAT. Como novedad en este subtipo tumoral, Cooney y cols. (36) han presenta-

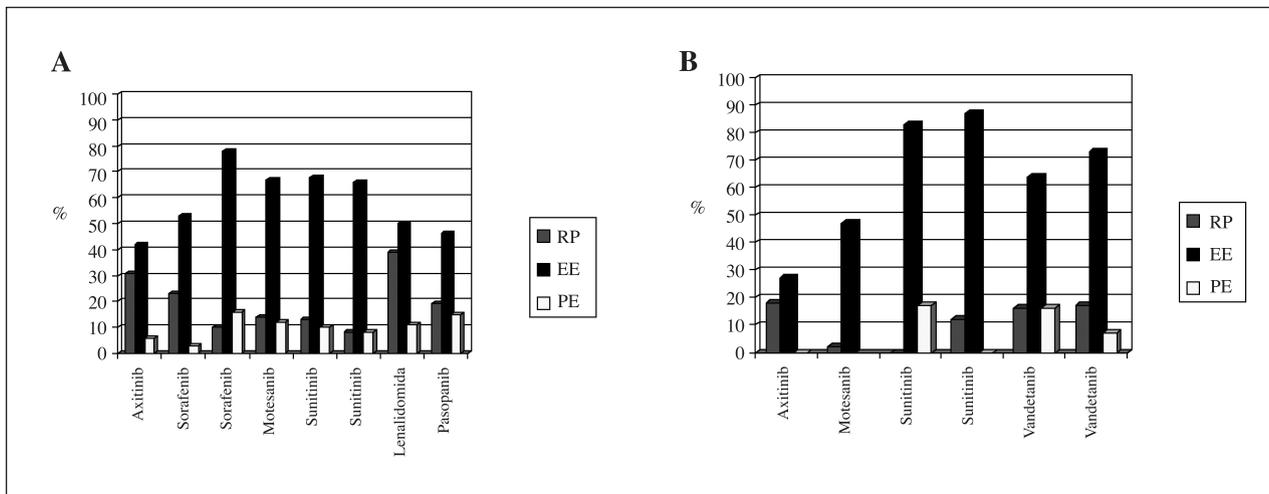


Fig. 5. Comparación de las tasas de respuesta obtenidas en los estudios fase II más relevantes en Carcinoma diferenciado de tiroides (A) y en Carcinoma medular de tiroides (B). RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable; PE: progresión de enfermedad.

do un ensayo fase II con 18 pacientes con una nueva molécula llamada Cobretastatin, en el que no se detectan respuestas objetivas, pero en 6 pacientes se produce una estabilización. Estos datos han suscitado la realización de un estudio en CAT combinando este fármaco con carboplatino y paclitaxel, que está en marcha.

CONCLUSIONES

En los últimos años estamos asistiendo a un desarrollo vertiginoso de nuevos tratamientos dirigidos frente a dianas moleculares en cáncer de tiroides, después de varias décadas en que no se había presentado la más mínima novedad terapéutica en este campo, donde todo parecía estar estancado, desde que se describió el uso de yodo radioactivo. En la tabla I se resume la actividad de las moléculas más activas. En ella podemos ver comparativamente, como todos estos nuevos fármacos presentan una interesante actividad terapéutica, no descrita hasta ahora en este tipo de tumores, y que además se da en todos los tipos histológicos. Las variaciones en respuesta según el tipo histológico y la molécula específica se reflejan en la figura 5, donde se aprecia que los fármacos más activos lo son igual en todos los tipos histológicos. El perfil de toxicidad es bastante común en casi todas las moléculas, y parece relativamente manejable en la práctica clínica, aunque en manos de oncólogos médicos con experiencia en la administración de este tipo de fármacos. Estas novedades obligarán probablemente al oncólogo médico a tener una implicación mucho mayor en el tratamiento de estos pacientes, por lo que es necesaria una mayor difusión de estos datos a otros especialistas implicados, plantear nuevos protocolos de tratamiento y nuevas iniciativas de investigación clínica.

Al mismo tiempo, todas estas novedades suscitan numerosos interrogantes que deben ser contestados en los próximos años, como son:

—Establecer cuál es el tratamiento estándar de los pacientes con cáncer de tiroides yodo-refractario.

—Plantear si es necesario un ensayo fase III para confirmar los resultados de los fase II con nuevas moléculas. Y en caso de realizarse si sería necesario un brazo control con doxorubicina o placebo.

—Establecer cuál de las nuevas moléculas sería la mejor opción de tratamiento.

—Establecer si el tratamiento con quimioterapia juega aún un papel en esta enfermedad, o si se pueden plantear estudios de combinación de quimioterapia con nuevas moléculas.

—Establecer diferencias de tratamiento según el tipo histológico, con la dificultad que conlleva realizar estudios con los subtipos menos frecuentes aisladamente, en especial en el caso de CMT y CAT.

En la espera de que se establezcan nuevas directrices de tratamiento a la luz de estos avances, la recomendación primordial para estos pacientes sigue siendo la inclusión de los mismos en ensayos clínicos. A falta de los mismos, habría que considerar el uso fuera de indicación de estas nuevas moléculas, probablemente incluso antes de considerar la quimioterapia.

CORRESPONDENCIA:

Javier Martínez Trufero
Servicio de Oncología Médica
Hospital Miguel Servet
Avda. Isabel la Católica, 1-3
50004 Zaragoza
e-mail: jmtrufero@seom.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006; 295(18): 2164-67.
2. Fukunaga F, Yatani R. Geographic pathology of occult thyroid carcinoma. *Cancer* 1975; 36: 1095.
3. Davidson BJ, Burman KD. Cancer of thyroid and parathyroid. Head and Neck Cancer A Multidisciplinary Approach by Louis B. Harrison, et al. Wolters Kluwer/Lippincott, Philadelphia, PA. c2003.
4. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid Carcinoma. V.2.2007. 2002 AJCC 6th ed. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/thyroid.pdf
5. Hundahl SA, Fleming ID, Fleming AM, et al. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer* 1998; 15; 83(12): 2638-48.
6. Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Staging systems for papillary thyroid carcinoma. A review and comparison. *Ann Surg* 2007; 245(3): 366-78.
7. Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Staging systems for follicular thyroid carcinoma: application to 171 consecutive patients treated in a tertiary referral centre. *Endocrine-Related Cancer* 2007; 14(1): 29-42.
8. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid Carcinoma. V.2.2007. www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/thyroid.pdf.
9. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(2): 498-505.
10. Deshpande HA, Gettinger SN, Sosa JA, et al. Novel chemotherapy options for advanced thyroid tumors: small molecules offer great hope. *Curr Opin Oncol* 2008; 20(1): 19-24.
11. Pinchot SN, Sippel RS, Chen H, et al. Multi-targeted approach in the treatment of thyroid cancer. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2008; 4(5): 935-47.
12. Brenner H: Long-term survival rates of cancer patients achieved by the end of the 20th century: a period analysis. *Lancet* 2002; 360: 1131-5.
13. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418-28.
14. Pfister DG, Fagin JAI. Refractory thyroid cancer: a paradigm shift in treatment is not far off. *J Clin Oncol* 2008; 26(24): 1-4.
15. Shimaoka K, Schoenfeld D, DeWys WD, et al. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* 1985; 56: 2155-60.
16. Lim S, Lee NY, Fury MG, et al. Doxorubicin and concurrent radiotherapy for anaplastic thyroid cancer: We need to do better. *J Clin Oncol* 2007; 25: 669s (abstr 16506).
17. Droz J, Baudin E, Medvedev V. Activity of irofulven (IROF) combined with capecitabine (CAPE) in patients (pts) with advanced thyroid carcinoma: Phase II international multicenter study (preliminary results). *J Clin Oncol Part I Vol 24, No 18S Abstr no.15511*.
18. Rugo HS, Herbst RS, Liu G, et al. Phase I trial of the oral antiangiogenesis agent AG-013736 in patients with advanced solid tumors: Pharmacokinetic and clinical results. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5474-83.
19. Cohen EW, Rosen LS, Vokes EE. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II Study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4708-13.
20. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4714-9.
21. Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(10): 1675-84.
22. Ahmed M, Barbachano Y, Riddell AM, et al. An open labelled phase 2 study evaluating the safety and efficacy of sorafenib in metastatic/advanced thyroid cancer. *Ann Oncol*; 19(Suppl. 8): p 218, abstr 691.
23. Sherman SI, Wirth LJ, Droz JP, et al. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *N Eng J Med* 2008; 359(1): 31-42.
24. Schlumberger M, Elisei R, Sherman S, et al. Phase II study of safety and efficacy of motesanib in patients with progressive or symptomatic, advanced or metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3794-801.
25. Cohen EE, Needles B, Cullen K, et al. Phase 2 study of sunitinib in refractory thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(Supl): (abstr 6025).
26. Ravaud A, de la Fouchardiere C, Courbon F, et al. Sunitinib in patients with refractory advanced thyroid cancer: the THYSU phase II trial. *J Clin Oncol* 2008; 26(Supl): (abstr 6058).
27. Hadadd R, Krebs A, Vasselli J, et al. A phase II open-label study of vandetanib in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(Supl): (abstr 6024).
28. Wells SA, Gosnell JE, Gagel RF, et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2010: doi: 10.1200/JCO.2009.23.6604.
29. Bible KC, Smallridge RC, Maples WJ, et al. Phase II trial of pazopanib in progressive, metastatic, iodine-insensitive differentiated thyroid cancers. *J Clin Oncol* 2009; 27(Supl): (abstr 3521).
30. Pennell NA, Daniels GH, Haddad RI, et al. A phase II study of gefitinib in patients with advanced thyroid cancer. *Thyroid* 2008; 18(3): 317-23.
31. Ain KB, Lee C, Williams KD. Phase II trial of thalidomide for therapy of radioiodine-unresponsive and rapidly progressive thyroid carcinomas. *Thyroid* 2007; 17: 663-70.
32. Ain KB, Lee C, Holbrook K, et al. Phase II study of lenalidomide in distantly metastatic, rapidly progressive, and radioiodine-unresponsive thyroid carcinomas: preliminary results. *J Clin Oncol* 2008; 26(Supl): (abstr 6027).
33. Woyach JA, Shah MH. New therapeutic advances in the management of progressive thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009; Feb 13. [Epub ahead of print].
34. Brierley J, Tsang R, Glisson B, et al. Bortezomib in patients with metastatic differentiated thyroid cancer: preliminary results of a multicenter phase II Study. *Thyroid* 2006; 16(9): 858.
35. Salgia R, Sherman S, Hong D, et al. A phase I study of XL184, a RET, VEGFR2, and MET kinase inhibitor, in patients (pts) with advanced malignancies, including pts with medullary thyroid cancer (MTC). *J Clin Oncol* 26 abstr 3522.
36. Cooney M, Savvides P, Agarwala S, et al. Phase II study of combretastatin A4 phosphate (CA4P) in patients with advanced anaplastic thyroid carcinoma (ATC). In ASCO 2006 Annual Meeting, p5580.

Rehabilitación de la voz en laringectomizados

J. HERRANZ GONZÁLEZ-BOTAS, J. C. VÁZQUEZ BARRO, L. LARRAÑETA ALCALDE

Servicio de Otorrinolaringología. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. A Coruña

RESUMEN

Laringólogos y logopedas han buscado el método ideal para la rehabilitación del laringectomizado durante más de 100 años. Disponemos de tres opciones: laringófono eléctrico, voz esofágica y fístula traqueoesofágica. El laringófono es fácil de usar. Por contra produce una voz metálica y dependemos de pilas.

La voz esofágica no es metálica y no depende de pilas. Requiere un entrenamiento prolongado y el porcentaje de pacientes que alcanza una voz útil oscila entre el 5 y el 40%, sin conseguir pronunciar más de 4 ó 5 palabras con cada inspiración.

La aparición de la fístula traqueoesofágica revolucionó la rehabilitación del laringectomizado total en los últimos treinta años, con cifras de resultados positivos que rondan el 90% en algunos autores.

A pesar de no ser perfecto, la fístula traqueoesofágica se considera hoy como el método ideal para la rehabilitación fonatoria del laringectomizado total.

PALABRAS CLAVE: Laringectomía total. Rehabilitación fonatoria. Punción traqueoesofágica. Prótesis fonatorias.

ABSTRACT

Head and neck surgeons and speech pathologists have been searching for a substitute for the human over 100 years ago. The options are: electrolarynx, esophageal voice, and tracheoesophageal voice. Electrolarynx has short learning time and ability to use immediately postop. Produces a mechanical sound and dependence on batteries.

Esophageal speech requires no batteries, does not sound mechanical, and does not require hands. Unfortunately very few laryngectomees are successful users, with success rates of 5-40% with weeks of intensive speech therapy, and can only achieve approximately 4-6 words per breath.

Tracheoesophageal speech has revolutionized the rehabilitation of the laryngectomized patient over the thirty years, with authors reporting that 90% of their patients achieve effective conversational speech with in one month after the prosthesis is placed.

Although not ideal, tracheoesophageal speech is considered today the method of choice for voice restoration in the laryngectomized patient.

KEY WORDS: Total laryngectomy. Voice rehabilitation. Tracheoesophageal puncture. Voice prostheses.

INTRODUCCIÓN

Ante un cáncer de laringe se consideran las secuelas fonatorias y deglutorias como un elemento clave en el proceso de selección entre las diferentes opciones terapéuticas. Las potenciales secuelas funcionales que se pueden presentar tras su tratamiento son múltiples, pudiendo afectar funciones básicas de la vida del paciente como son comer, hablar, respirar y oler, así

como modificaciones de su imagen corporal. Cualquier modificación en la estructura anatómica o funcional de la laringe puede afectar la capacidad del paciente para deglutir y/o para comunicarse. El paradigma de la mutilación en el cáncer de cabeza y cuello es la laringectomía total, y sus secuelas. Es un procedimiento que conlleva la pérdida de la capacidad de hablar de forma natural y la necesidad de llevar un traqueostoma permanente al reseca el órgano que protege la vía aérea

durante la deglución, su misión primaria y fundamental. La posibilidad de perder la voz es un criterio clave que los pacientes valoran a la hora de elegir el tratamiento al que se quieren someter, por encima incluso de la probabilidad de supervivencia (1). La mayor parte de los nuevos protocolos en el tratamiento del cáncer de laringe de los últimos años han ido en busca de la preservación de órgano con quimioterapia y radioterapia (2). El incremento en el empleo de tratamientos no quirúrgicos en cáncer de laringe, con la intención de conservar la laringe, ha conducido, en EE. UU., a la disminución en la supervivencia a 5 años de los pacientes tratados en la década de los 90 (3). Existen múltiples técnicas quirúrgicas destinadas a la resección, oncológicamente segura del tumor, compatibles con la preservación parcial de la laringe, la llamada cirugía parcial, abierta o endoscópica (4,5). Cuando la resección de la laringe es obligada debido a la localización y extensión de la lesión, o al estado funcional del paciente, podemos ofrecer al paciente procedimientos para mantener una fonación que le permita retomar su vida sin que la pérdida de la laringe suponga la pérdida de la voz.

REQUISITOS PARA LA REHABILITACIÓN

Para que se pueda producir la voz es necesario disponer de un elemento vibrador que emita un sonido, un fuelle emisor de aire que lo haga vibrar, y unos elementos y cavidades que permitan modificar ese sonido y hacerlo inteligible. En la laringectomía total se mantiene el fuelle así como las cavidades de resonancia y órganos moduladores, pero se extirpa el elemento vibrador. A pesar de mantenerse el fuelle, este está separado de la faringe y por lo tanto de las cavidades y órganos moduladores. Es por ello que hemos de buscar un nuevo elemento vibrador y un nuevo fuelle. La función de fuelle podemos obtenerla mediante la eyección de aire al esófago, previamente almacenado en el estómago, que al pasar a través del segmento faringoesofágico haga vibrar su mucosa, convirtiéndola en el elemento vibrador que sustituye a las cuerdas vocales.

Estos son pues los pilares fundamentales de la rehabilitación, la obtención de un nuevo fuelle y un nuevo elemento vibrador.

Es importante informar al paciente, de forma objetiva, de las opciones terapéuticas y sus consecuencias, ya que en la fase de rehabilitación la participación y colaboración del paciente, y su entorno, es crucial para obtener resultados satisfactorios. La selección del tratamiento puede ser influida de forma significativa por la persona que informe al paciente ya que en la mayoría de las ocasiones este se dejará influir por la opinión del experto. Se debe informar de forma aséptica, basándose en los resultados obtenidos por el equipo responsable del tratamiento. Los equipos multidisciplinarios pueden seleccionar cuál es el protocolo que mejor se adapta a las características del tumor que presenta el paciente, pero es el paciente en última instancia quien debe tomar la decisión definitiva. El contacto con un paciente que haya sido sometido previamente a un tratamiento simi-

lar es una de las fuentes de información que los pacientes valoran más a la hora de tomar su decisión (6).

PRIORIDADES FUNCIONALES

Después de la seguridad oncológica en la resección del tumor, mantener la capacidad de deglutir en ausencia de aspiración es la prioridad funcional primordial en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello. De ello dependerá que el paciente pueda alimentarse por vía natural sin riesgos de aspiración. Es por ello que el tipo de cirugía a realizar dependerá tanto de la localización y extensión de la lesión, como de la capacidad del paciente para sobreponerse a complicaciones pulmonares. Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica no son candidatos a cirugía con alto riesgo de aspiración. De igual modo, los pacientes con un estado general deteriorado –el consumo importante de alcohol y tabaco es habitual en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello–, edad avanzada, secuelas neurológicas, deben ser valorados de forma cuidadosa, ya que la selección adecuada del paciente es fundamental para la obtención de buenos resultados funcionales.

La cirugía parcial del cáncer de laringe tiene como objetivo la resección del tumor manteniendo la capacidad de deglutir y respirar por vía natural, sin necesidad de traqueostoma, y utilizar la laringe como elemento vibrador y el pulmón como fuelle.

La aparición de la cirugía endoscópica mediante láser CO₂, introducida por Strong y Jako en 1970 (7,8), y popularizada por Steiner (9), introdujo un cambio fundamental en la cirugía parcial, si bien la curva de aprendizaje, la experiencia y la selección de los casos es fundamental en la obtención de buenos resultados (10). Tumores seleccionados de cuerda vocal, supraglotis o hipofaringe, pueden ser resecados sin necesidad de realizar una laringectomía, mediante el empleo endoscópico del láser. La susceptibilidad del tratamiento endoscópico exige que la anatomía del paciente permita una visualización completa de la lesión de manera que se puedan alcanzar márgenes quirúrgicos de seguridad.

Cuando la cirugía endoscópica no es posible, la alternativa quirúrgica es la cirugía parcial abierta. Existe un amplio abanico de técnicas que engloban corpectomía y sus variantes, hemilaringectomía, laringectomía supraglótica, y cricohioidopexia con o sin extirpación de la epiglotis. Todos ellos son procedimientos que permiten una resección oncológicamente segura de la lesión, con cifras de control local similares a la laringectomía total, y que permiten la preservación de la laringe sin que el paciente precise de un traqueostoma permanente (4,5,11,12). En estos casos la voz puede presentar secuelas fonatorias cuya intensidad dependerá de la afectación del elemento vibrador. En general, la cirugía parcial sobre las cuerdas vocales (láser, corpectomía, hemilaringectomía, cricohioidopexia) provoca mayores secuelas funcionales (13-16).

Hay ocasiones en las que la extensión del tumor exige la extirpación completa de la laringe y la creación de un traqueostoma permanente. Es en estos casos en los que nos planteamos la rehabilitación de la voz del paciente.

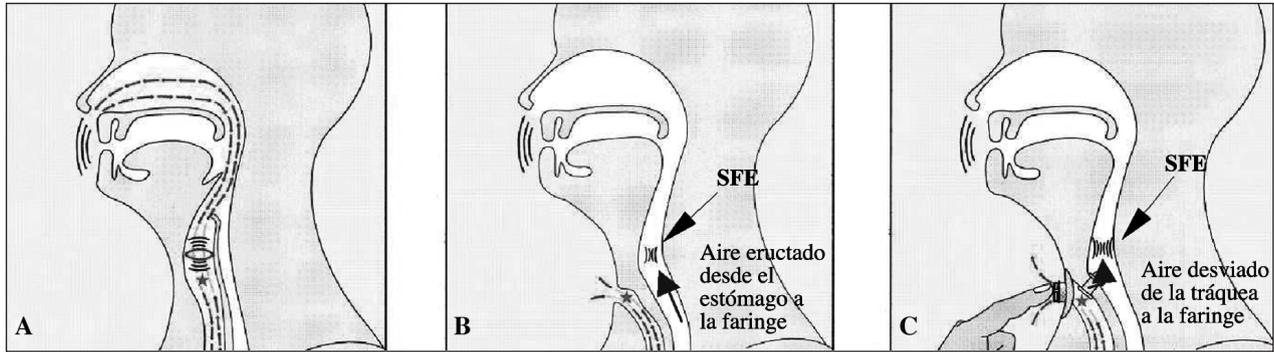


Fig. 1. Producción de la voz. A: normal, vibración de las cuerdas vocales por medio del aire pulmonar. B: erigmofofía, vibración del segmento faringoesofágico mediante el aire eructado desde el estómago. C: fístula traqueoesofágica, vibración del segmento faringoesofágico mediante el aire pulmonar derivado desde la tráquea a la faringe a través de la prótesis traqueoesofágica. (Imágenes cortesía de Atos Medical AB, Suecia). SFE: segmento faringoesofágico. Cortesía de Atos Medical AB, Suecia.

MÉTODOS PARA LA REHABILITACIÓN DE LA VOZ

Existen tres métodos para la rehabilitación de la voz, cuando la laringe ha sido extirpada:

1. *Dispositivos mecánicos (laringófonos)*.
 - Vibradores externos eléctricos.
 - Vibradores externos neumáticos.
2. *Voz esofágica (erigmofofía)* (Fig. 1. B).
3. *Métodos quirúrgicos*.
 - Fístula traqueoesofágica biológica.
 - Fistuloplastia de Amatsu.
 - Fistuloplastia y musculoplastia de Algaba.
 - Near-total de Pearson.
 - Fístula traqueoesofágica con prótesis (Blom, Groningen, Herrmann, Provox) (Fig. 1. C).

DISPOSITIVOS MECÁNICOS

La laringe artificial, también llamada laringófono, es un artefacto vibratorio, neumático o eléctrico, que sirve como productor de sonido. Habitualmente se emplean los eléctricos, que se colocan contra un punto determinado de la región submaxilar, transmitiendo la vibración sonora que produce en los tejidos y espacios del cuello. Este sonido es modulado por los articuladores del paciente (labios, dientes, lengua) para transformarlo en sonidos inteligibles. Tiene como ventaja que es fácil de aprender y no interfiere con el proceso de cicatrización. Como desventaja destaca la calidad metálica y monótona de la voz que produce (voz de robot), lo que genera rechazo. Suelen emplearse durante las primeras semanas del postoperatorio, o en aquellos pacientes que no son capaces de adquirir voz erigmofofónica, o no quieren someterse al programa de rehabilitación que exige la rehabilitación erigmofofónica. A veces la presencia de edema postquirúrgico, o la fibrosis post-radioterapia, condicionan la transmisión del sonido a la cavidad oral, dificultando el empleo de este instrumento. En estas ocasiones puede vehicularse el sonido producido por el laringófono, a la cavidad oral, mediante un tubo de plástico, al igual que se hace con los dispositivos neumáticos.

Los dispositivos neumáticos se acoplan sobre el traqueostoma, y al expulsar el aire este atraviesa un vibra-

dor produciendo sonido. El sonido es llevado a la cavidad oral a través de un tubo, donde se modula para hacerlo inteligible. Son más fáciles de utilizar que los laringófonos eléctricos, dando una calidad de voz superior. La desventaja fundamental es que son muy evidentes ya que el paciente se lo ha de colocar comunicando el traqueostoma y la boca, además de llenarse de saliva y moco por lo que requiere una limpieza frecuente.

VOZ ESOFÁGICA

Está descrita la capacidad de fonar en pacientes con estenosis laríngeas en la segunda mitad del siglo XIX, siendo Laynx quien primero describe la voz esofágica en un laringectomizado total, postulando que la voz se debía a la vibración de la mucosa faríngea (17). El punto de vibración conocido como segmento faringoesofágico (PE segment o pseudoglotis) fue descrito por Seeman en 1922, desaconsejando el empleo de elementos mecánicos a favor de la erigmofofía.

La erigmofofía consiste en obtener un ruido, que el paciente modulará, mediante la vibración de la mucosa esofágica a nivel del segmento faringoesofágico. Para ello el paciente debe aprender a deglutir aire, acumulándolo en la parte inferior del esófago, y controlar su salida mediante el eructo. La voz erigmofofónica, que así se llama este método, puede iniciarse cuando la cicatrización es satisfactoria y el paciente come con facilidad. Supone un proceso de rehabilitación prolongado, que puede durar de 6 meses a 1 año, con un porcentaje de éxitos que varía del 26 al 59% (18,19).

Los diferentes métodos de rehabilitación existentes varían en función de la prioridad que den a la velocidad de adquisición de la voz erigmofofónica (20).

A pesar de que la edad y la motivación son elementos importantes a la hora de obtener una voz erigmofofónica satisfactoria, la capacidad vibratoria del segmento farínge esofágico va a depender de la tonicidad del segmento faringoesofágico, hipertónico o hipotónico. El estado de la faringe puede evaluarse mediante videofluoroscopia o mediante la monitorización de la presión del segmento faringoesofágico. En casos de hipertonicidad puede

utilizarse la inyección de toxina botulínica para romper el espasmo del músculo cricofaríngeo, elemento fundamental del segmento faringoesofágico.

La voz erigmofónica depende pues de que el paciente sea capaz de acumular aire en su esófago de forma consistente y eficiente. No depende de ningún dispositivo externo, ni precisa el empleo de las manos. Como desventaja están la duración del aprendizaje, la aerofagia, y que la voz tiene un volumen y una cadencia que puede no permitir la conversación en medios ruidosos.

FÍSTULAS TRAQUEOESOFÁGICAS (FTE)

La rehabilitación quirúrgica de la voz se inició antes de la laringectomía total. Fue el fisiólogo Johann Czermak, en Chequia en 1859, mediante la implantación de un dispositivo artificial que permitió a una joven, con estenosis laríngea, llevar el aire desde la traqueotomía a la base de la lengua. Años después, Carl Gussenbauer ideó el primer dispositivo para la rehabilitación del primer laringectomizado total operado por Billroth en 1873 (17).

La primera fístula traqueoesofágica fue descrita por Beck en 1927, cuando un paciente se puncionó de forma voluntaria la pared entre la tráquea y el esófago con un punzón de hielo al rojo vivo, con lo que le quedo una fístula que le permitía hablar.

Las técnicas de Asai, Staffieri, Serafini (21-23) a principios de los 60, conseguían una voz de gran calidad, pero presentaban una alta incidencia de aspiración, por lo que no llegaron a implantarse de forma generalizada. Los procedimientos quirúrgicos para la creación de fístulas biológicas volvieron a introducirse en 1980 con las técnicas de Amatsu, Algaba o Pearson (24-26), pero tampoco se implantaron de forma generalizada a pesar de que la voz obtenida era de buena calidad y presentaban pocos problemas de aspiración. La aparición, en 1979, de las FTE por punción con colocación de válvulas unidireccionales, desarrolladas por Singer y Blom (27), sencillas y rápidas de colocar, con resultados reproducibles, enseguida fueron el procedimiento de elección en la rehabilitación del laringectomizado total. El desarrollo de las fístulas FTE, con o sin prótesis, puede considerarse como uno de los avances más importantes en el tratamiento de los pacientes con cáncer de laringe de los últimos 50 años.

En la actualidad, la mayor parte de los cirujanos comprometidos en el tratamiento del cáncer de laringe e hipofaringe consideran la FTE como el método de elección para la rehabilitación vocal del laringectomizado total, siempre y cuando el paciente cumpla los criterios de selección. La FTE permite utilizar el aire pulmonar para hacer vibrar el segmento faringoesofágico y producir un sonido que será modulado para hacerlo inteligible. A diferencia de la voz esofágica, no depende de la cantidad de aire que el paciente pueda acumular en el esófago; el único límite está en la capacidad pulmonar del paciente, y su voz se parece más a la voz primaria del paciente.

El procedimiento quirúrgico puede hacerse de forma primaria, cuando se realiza a la vez que la laringectomía total, o de forma secundaria cuando el paciente está ya laringectomizado. Tanto en un caso como en el otro hay una serie de criterios de selección y exclusión que deben ser observados con el fin de evitar complicaciones.

El candidato a una FTE, con o sin prótesis, debe ser un paciente que comprenda el procedimiento a realizar, y que tanto él como su entorno familiar, estén dispuestos a colaborar en el proceso. La utilización de la FTE exige que el paciente tenga unos hábitos higiénicos y manuales mínimos para ocluir y mantener el traqueostoma limpio, así como para limpiar la prótesis fonatoria si fuese necesario. Por ello no suelen realizarse en pacientes con secuelas de accidentes isquémicos cerebrales, o pacientes que por temblores o deformidades no puedan ocluir y limpiar el estoma. No es recomendable la colocación primaria de una FTE en un paciente al que es necesario realizarle una resección muy amplia de la hipofaringe que implique riesgos de estenosis de segmento traqueoesofágico. Tampoco está indicado en aquellos pacientes en los que la laringectomía se acompañe de resecciones amplias de elementos del aparato modulador como paladar, lengua o labio, debido a que la modulación estaría muy comprometida y la vibración del segmento faringe esofágico no podría hacerse inteligible debido a la incapacidad de los moduladores para realizar esa función.

La radioterapia postoperatoria no es contraindicación para la colocación de una FTE de forma primaria. Si el paciente ha sido laringectomizado y sometido a radioterapia, se le puede hacer una FTE pasados 6 meses del final de la radioterapia, y si las secuelas de esta no contraindican la cirugía (piel marmórea, atrofia de mucosa traqueal, cuello congelado).

El estado funcional pulmonar del paciente ha de ser tenido en cuenta. La mayoría de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello suelen ser fumadores y bebedores habituales, por lo que su estado pulmonar debe ser considerado. La presencia de una enfermedad obstructiva crónica severa es contraindicación absoluta, en nuestra opinión, de una FTE ya que la capacidad vital necesaria para fonar va a estar comprometida, y el riesgo de aspiración inherente a la FTE puede agravar la situación pulmonar del paciente.

La realización de la laringectomía casi total esta contraindicada en el rescate de pacientes con recidiva postradioterapia, dado que el índice de recidivas en estos casos es de aproximadamente el 20% (28).

La presencia de estenosis del estoma requiere una traqueoplastia previa, ya que un estoma estrecho compromete tanto la colocación de la prótesis como su limpieza y cuidados.

La mayor parte de los pacientes a los que se les cierra la FTE una vez colocada es por su falta de uso. Es por ello que es importante colocarla en aquellos pacientes que estén comprometidos en su utilización. Es difícil conocer de antemano qué paciente está realmente convencido en la utilización de la FTE para su comunicación, por ello es recomendable sopesar la

experiencia de cada uno, y no forzar los límites. La colaboración de un logopeda con experiencia en la rehabilitación del laringectomizado es de suma importancia.

Pero la voz no es la única secuela de la laringectomía total que se puede rehabilitar. La reducción de la tos, de las secreciones, la capacidad de volver a oler, etc., son todos elementos que entran dentro de la rehabilitación global del laringectomizado total, protocolos que se han desarrollado a partir de la FTE, fundamentalmente por el grupo de Hilgers en el Netherlands Cancer Institute de Ámsterdam (29-31). Estos procedimientos consiguen mejorar la calidad de la voz del laringectomizado, así como su calidad de vida y reinserción en su medio de vida habitual (32,33). Los pacientes que usan la FTE consideran que su voz tiene mejor calidad, tienen una mayor capacidad para la comunicación telefónica, y tienen menos problemas a la hora de relacionarse con otras personas y tienen una mejor calidad de vida, cuando los comparamos con pacientes que utilizan para su comunicación laringófonos, voz esofágica o pizarras (34).

Un inconveniente de las FTE es la necesidad de ocluir el estoma para poder fonar. Esto no siempre es necesario ya que hay la posibilidad de utilizar una válvula a nivel del traqueostoma que permite al paciente hablar sin la necesidad de tener que ocluir el traqueostoma con el dedo (35).

El objetivo de la FTE es obtener a largo plazo una voz inteligible, de forma rápida y sin complicaciones, se obtiene entre el 92 y el 60%, según las diferentes series (36-38). En nuestro medio es de un 74% para las punciones con prótesis y del 79% para las fístulas biológicas (28,39).

La complicación más frecuente de las FTE con prótesis unidireccionales es la incompetencia de la válvula debido a la colonización por *Candida*, lo que exige su sustitución (Fig. 2). Otros problemas se relacionan con el estrechamiento de la pared traqueoesofágica, la dilatación de la fístula, o la aparición de tejido de granulación y extrusión de la prótesis.

La duración de la prótesis es variable, con pacientes que acuden para su sustitución cada mes, y pacientes que la mantienen funcionando durante más de cinco años. La duración media de la prótesis en un paciente no radiado es de 9,6 meses, de 6,1 meses en pacientes con radioterapia preoperatoria y de 5,8 meses en pacientes con radioterapia postoperatoria (38).

La realización de miotomías sobre los constrictores inferiores, o la práctica de neurectomías selectivas del plexo faríngeo con el fin de evitar la hipertonía del segmento faringoesofágico, con el fin de mejorar la adquisición de voz esofágica, es un tema controvertido en el que no existe unanimidad (40,41).

Las mejoras en la rehabilitación del laringectomizado han llevado al empleo de los intercambiadores de calor y humedad cuya misión es reducir la sequedad de la mucosa de la tráquea consecuencia de la pérdida de humedad y calor que conlleva que el aire respirado no pase por las fosas nasales (Fig. 3). El

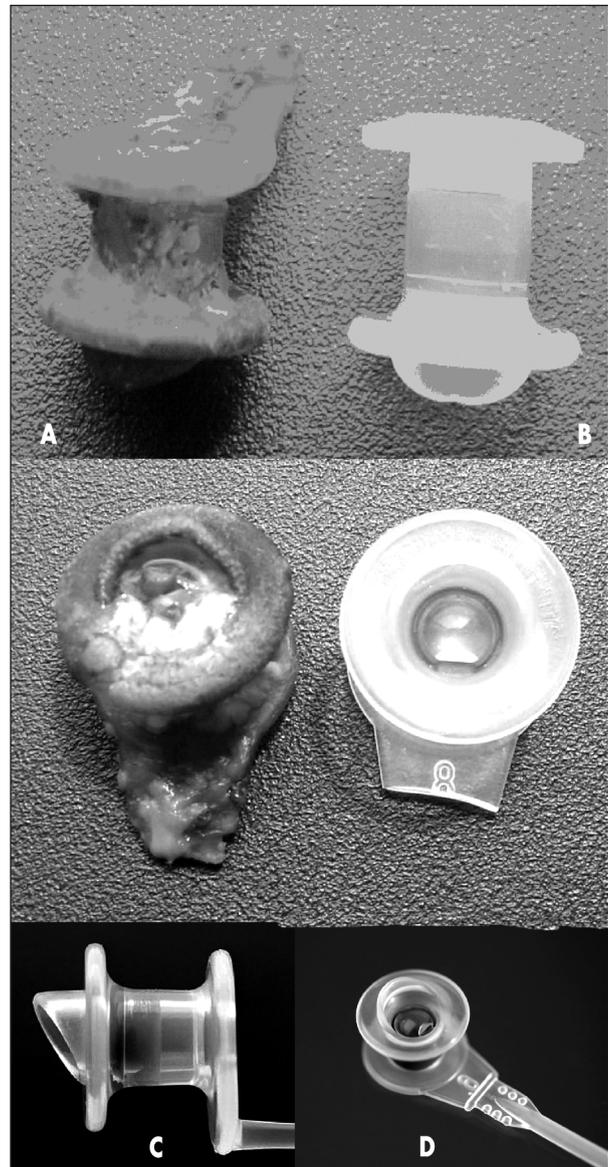


Fig. 2. Prótesis fonatoria Provox. A. Deteriorada por contaminación con *Candida*, tras tres años de uso. B. Nueva. C. Provox 1. D. Provox 2. (C y D imágenes cortesía de Atos Medical AB, Suecia). Cortesía de Atos Medical AB, Suecia.

empleo de estos dispositivos alojados en el estoma mediante receptáculos adhesivos, permiten una reducción de la producción de moco, así como evitar la metaplasia de la mucosa traqueal (33) (Fig. 4). La realización de un traqueostoma plano y amplio facilita la colocación de los receptáculos adhesivos, así como el empleo de válvulas para la fonación sin que el paciente tenga que ocluir manualmente el estoma. Para ello la sección de las inserciones esternales del esternocleidomastoideo permiten que el estoma sea plano y superficial (Fig. 4).

En conclusión, la rehabilitación quirúrgica de la voz en el laringectomizado total mediante la creación de una FTE, primaria o secundaria, con o sin prótesis, es el pro-

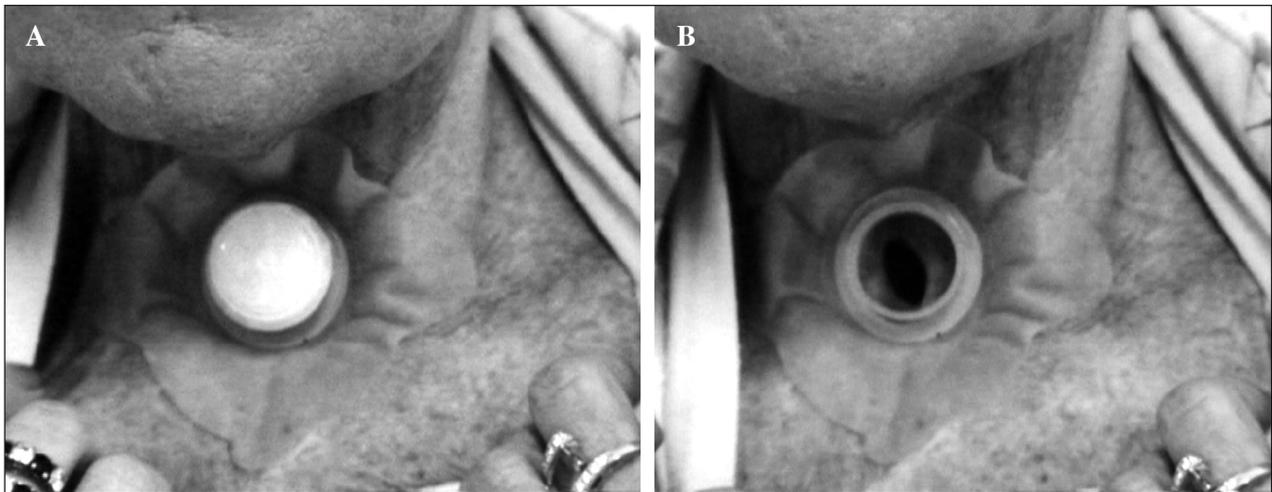


Fig. 4. A. Filtro intercambiador de temperatura y humedad alojado sobre el traqueostoma mediante un adhesivo adherido a la piel peritraqueostoma. B. Adhesivo con receptáculo para el filtro. Cortesía de Atos Medical AB, Suecia.

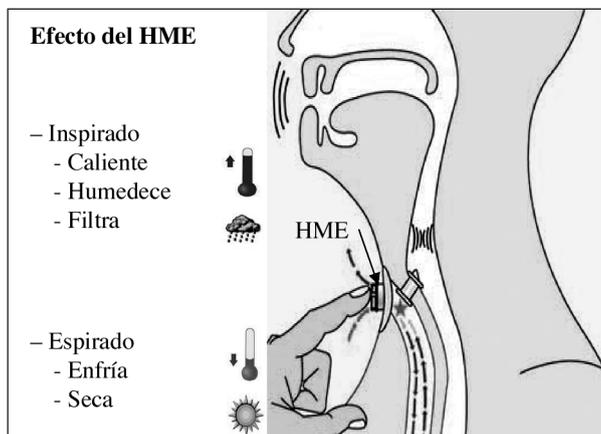


Fig. 3. Efecto del intercambiador de calor y humedad (HME) sobre el aire respirado. Filtra, calienta y humedece el aire inspirado para que llegue al árbol tráqueo-bronquial en condiciones más fisiológicas. Absorbe la humedad y recoge el calor del aire espirado para así calentar y humedecer el aire inspirado. (Modificado de imagen cortesía de Atos Medical AB, Suecia). HME= Heat and moisture exchanger. Cortesía de Atos Medical AB, Suecia.

cedimiento que actualmente aporta mejores resultados para la rehabilitación de la voz. Son procedimientos bien tolerados por los pacientes, cuya voz presenta unos parámetros de intensidad, frecuencia y duración muy superiores a los obtenidos con la erigimofonía o el empleo de laringófonos artificiales. Su utilización no excluye el aprendizaje de otros procedimientos, y puede instaurarse tanto en el paciente que va a ser operado como en el paciente ya operado.

CORRESPONDENCIA:

Jesús Herranz González-Botas
 Courel, 6
 15179 Oleiros, A Coruña
 e-mail: jesus.herranz.gonzalez.botas@sergas.es

BIBLIOGRAFÍA

- McNeil BJ, Weichselbaum R, Pauker SG. Speech and survival. Tradeoffs between quality and quantity of life in laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1981; 305: 982-7.
- Forastier AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 2091-8.
- Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, et al. Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care and survival. *Laryngoscope* 2006; 116: 1-13.
- Tufano RP. Organ preservation surgery for laryngeal cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 2002; 35: 1067-80.
- Weistein GS. Organ preservation surgery for laryngeal cancer: the evolving role of the surgeon in the multidisciplinary head and neck cancer team. *Oper Tech Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 14: 1-2.
- Herranz J, Gavilán J. Calidad de vida y cáncer de laringe. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1999; 50: 276-82.
- Jako GJ. Laser surgery of the vocal cords. An excellent study with carbon dioxide laser in dogs. *Laryngoscope* 1972; 80: 2204-16.
- Strong MS, Jako GJ. Laser surgery of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1972; 81: 79-796.
- Steiner W. Experience in endoscopic laser surgery of malignant tumors of the upper aero-digestive tract. *Adv Otolaryngol* 1988; 112: 853-5.
- Bernal Sprekelsen M, Blanch JL, Vilaseca I. Cirugía con láser CO2 en la vía aerodigestiva superior. Barcelona. Ediciones Médicas SL.; 2004.

11. Olsen R, Thomas M, DeSanto M, Suman E. Indications and results of cordectomy for early glottic carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 108: 277-82.
12. Herranz J, Martínez Vidal J, Martínez Morán A. Laringectomía supraglótica. Todavía en la brecha. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2006; 57: 235-41.
13. Krengli M, Policarpo M, Manfreda I, Aluffi P, Cambado G, Panella M, Pia F. Voice quality after treatment for T1a glottic carcinoma – radiotherapy versus laser. *Acta Oncologica* 2004; 43: 284-9.
14. Goor KM, Peeter AJ, Mahieu HF, et al. Cordectomy by CO2 laser or radiotherapy for small T1a glottic carcinomas: costs, local control, survival, quality of life, and voice quality. *Head Neck* 2007; 29: 128-36.
15. Keilmann A, Bergler W, Artzt M, Hörmann K. Vocal function following laser and conventional surgery of small malignant vocal fold tumors. *J Laryngol Otol* 1996; 110: 1138-41.
16. Kim CH, Lim YC, Kim K, et al. Vocal analysis after vertical partial laryngectomy. *Yonsei Med J* 2003; 44: 1034-9.
17. Bien S, Rinaldo A, Silver CE, et al. History of voice rehabilitation following laryngectomy. *Laryngoscope* 2008; 118: 453-8.
18. Van Weissenbriach R, Alvers FW. Vocal rehabilitation after total laryngectomy using Provox voice prosthesis. *Clin Otolaryngol* 1993; 18: 359.
19. Mjones AV, Aloffsson J, Danbolt C, et al. Oesophageal speech after laryngectomy: a study of possible influencing factor. *Clin Otolaryngol* 1991; 16: 442.
20. Le Huche F, Allali A. *La Voz. Patología de la voz de origen orgánico*. Tomo 3. Masson Elseviere. Barcelona; 2004.
21. Asai R. Laryngoplasty after total laryngectomy. *Arch Otolaryngol* 1972; 95: 114-9.
22. Staffieri M. Laringectomia totale con ricostruzione di “glottide fonatoria” *Nuovo Arch Ital Otol Rhinol Laringol* 1973; 1: 181-98.
23. Aíslan M, Serafín I. Restoration of laryngeal fonation alter total laryngectomy. Report on the first 25 cases. *Laryngoscope* 1972; 82: 1349-61.
24. Amatsu M. A new one-stage surgical technique for postlaryngectomy speech. *Arch Otorhinolaryngol* 1978; 220: 149-52.
25. Algaba J. Voice rehabilitation for laryngectomized patients. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 1987; 108: 139-42.
26. Pearson B, DeSanto LW, Olsen KD. Utility of near-total laryngectomy for supraglottic, pharyngeal, base-of-tongue, and other cancers. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989; 99: 34-41.
27. Singer MI, Bom ED. An endoscopic technique for restoration of voice after laryngectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1980; 89: 529-33.
28. Herranz J, Gavilán J, Olsen KD. Laringectomía casi total. Experiencia multicéntrica. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2000; 51: 235-8.
29. Hilgers FJM, Aaronson NK, Ackerstaff AJ, Schouwenburg PF, Sándwich N. The influence of a heat and moisture exchanger (HME) on the respiratory symptoms after total laryngectomy. *Clinical Otolaryngol* 1991; 16: 152-6.
30. Hilgers FJM, Schouwenburg PF. A new low-resistance, self-retaining prosthesis (Provox[®]) for voice rehabilitation after total laryngectomy. *Laryngoscope* 1990; 100: 1202-7.
31. Hilgers FJM, Dam FSAM, Keyzers MN, As CJ van, Muller MJ. Rehabilitation of olfaction after total laryngectomy by means of a Nasal Airflow Inducing Maneuver. The Polite Yawning Technique. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 726-32.
32. Herranz J, Gavilán J. Psychosocial adjustment after laryngeal cancer surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108: 990-7.
33. Herranz González-Botas J, Suárez T, García Carreira B, Martínez Morán A. Experiencia con el HME- Stomafilter en pacientes laringectomizados. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2001; 52: 221-5.
34. Clemens K, Razzek C, Seikaly H, et al. Communication after laryngectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123: 493-6.
35. Hilgers FJM, Ackerstaff AH, As CJ van, Balm AJM, Brekel MWM van den, Tan IB. Development and clinical assessment of a Heat and Moisture Exchanger with a multi-magnet automatic tracheostoma valve (Provox FreeHands HME) for vocal and pulmonary rehabilitation after total laryngectomy. *Acta Otorrinolaringol (Stockh)* 2003; 123: 91-9.
36. Boscolo-Rizzo P, Zanetti F, Carpena S, Da Mosto MC. Long-term results with tracheoesophageal voice prothesis: primary versus secondary TEP. *Eur Arch ORL* 2007; 265: 73-7.
37. Chone CT, Spina AL, Crespo AN, Gripp FM. Speech rehabilitation after total laryngectomy: long-term results with indwelling voice prosthesis Blom-Singer. *Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed)* 2005; 71: 504-9.
38. Hilgers JM, Balm AJM. Long-term results of vocal rehabilitation after total laryngectomy with the low-resistance, indwelling Provox TM voice prosthesis system. *Clin Otolaryngol* 1993; 18: 517-23.
39. González Poggioli N, González-Botas JH, Vázquez Barro JC, Novoa Juiz V, Martínez Vidal J. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2007; 58: 110-2.
40. Singer MI, Blom ED, Hamaker RC. Pharyngeal plexus neurectomy for laryngeal speech rehabilitation. *Laryngoscope* 2009; 96: 50-4.
41. Aguiar-Ricz L, Dantas R, Ricz H, Gielow I, Mamede R, Perdoná G. Behavior of the cricopharyngeal segment during esophageal phonation in laryngectomized patient. *J Voice* 2009; 21(2): 248-56.

PRÓXIMO NÚMERO

TUMORES GERMINALES

VOL. 24, NÚM. 3, 2010

Epidemiología, historia natural y estadificación de los tumores germinales

M. López-Brea Piqueres

Grupo Español de Tratamiento de Tumores Germinales

J. R. Germà Lluch

Tratamiento quirúrgico de los tumores testiculares

R. Llarena Ibarguren

Seminoma

X. García del Muro Solans

Tumores germinales no seminoma

J. A. Arranz

Tratamiento del cáncer de testículo recurrente

J. Sastre

DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO. **▲** **SUTENT** 12,5 mg/ 25 mg o 50 mg cápsulas duras. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada cápsula contiene malato de sunlitinib, equivalente a 12,5 mg; 25 mg o 50 mg de sunlitinib, respectivamente. Excipientes(3): 80,0 mg y 39,63 mg de 6,7326 mg de manitol respectivamente. Para sustituir la lista completa de excipientes, ver sección **Lista de Excipientes. FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsulas duras. SUTENT 12,5 mg: malato de gelatina con tapa naranja y cuerpo naranja, con "Pizer" 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 duras con tapa color caramelo y cuerpo color caramelo, con "Pizer" 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 al tratamiento con mesilato de imatinib debido a la resistencia o intolerancia. **Carcinoma de células renales metastásico (CRM):** SUTENT está indicado para el tratamiento del cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (CRM). **Psoslogía 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 cumplir 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 la 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 debe administrar una dosis adicional. El paciente debe tomar la dosis prescrita habitual al día siguiente. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al malato de sunlitinib 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 concentraciones plasmáticas de sunlitinib. Por tanto, debe evitarse la combinación con inductores. Si esto no es posible, puede que tenga que aumentarse la dosis de SUTENT (ver secciones **Psoslogía 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 sunlitinib. 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 **Psoslogía y forma de administración e interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**). **Efectos secundarios.** 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 historia clínica celular escasa. 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 CRM 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 sunlitinib 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 sunlitinib para el CRM 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. Aunque 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 requirieron tratamiento puede incluir medicación con antieméticos o antiidiarreicos. **Tracto gastrointestinal.** Raramente se han producido complicaciones gastrointestinales graves, algunas veces fatales, incluyendo perforación intestinal, en paciente con tumores intrabdominales 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 CRM en pacientes que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada, el 24% de los pacientes que recibieron malato de sunlitinib y el 20% de los pacientes que recibieron IFN- α experimentaron hipertensión relacionada con el tratamiento. Ésta fue grave en el 5% de los pacientes que recibieron malato de sunlitinib 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 eyección 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 CRM 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 CRM 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 cardiaca congestiva (ICC). Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento de "insuficiencia cardiaca", "insuficiencia cardiaca 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 (se describirán en el brazo de SUTENT como en el brazo placebo). En un ensayo en fase 2 en pacientes con CRM 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 CRM 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 kinasa (RTK) y la función cardiaca 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 cardiaca congestiva sistémica (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 eyección. 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 eyección <50% y >20% por debajo del límite 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 cardiaca. 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 cardiaca relevante preexistente, bradicardia o alteraciones electroclínicas. El tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 podría incrementar las concentraciones plasmáticas de sunlitinib, por lo que debe ser utilizado con precaución y reducirse la dosis de SUTENT (ver secciones **Psoslogía 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 uno 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 o 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 CRM no tratado previamente y cuatro pacientes (2%) en los dos ensayos de CRM 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, dos 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 CRM 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. **Embolismo pulmonar.** Se notificó embolismo 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 embolismo 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 sunlitinib. Todos los pacientes en tratamiento con sunlitinib 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 CRM 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 CRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada. Adicionalmente, se notificaron elevaciones de la TSH en 4 pacientes (2%) de CRM resistente a citoquinas. En total, en el 7% de la población con CRM 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 CRM. Se han notificado casos graves de acontecimientos hepato-bilares 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 sunlitinib: La administración concomitante de malato de sunlitinib con el potente inhibidor de CYP3A4, ketoconazol, ocasionó un aumento del 49% y del 51% en los valores de Cmax y AUC0-8 del complejo [sunlitinib-metabolito principal], respectivamente, tras la administración de una única dosis de malato de sunlitinib en voluntarios sanos. La administración de SUTENT con otros inhibidores de la familia del CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, itraconazol, etrimicina, claritromicina, zumo de pomelo) puede aumentar las concentraciones de sunlitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con otros 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 hasta un mínimo de 37,5 mg al día, basándose en la cuidadosa monitorización de la tolerabilidad (ver sección **Psoslogía y forma de administración**). **Fármacos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sunlitinib:** El uso concomitante de SUTENT con el inductor del CYP3A4, rifampicina, ocasionó una disminución del 23% y del 46% en los valores de Cmax y AUC0-8 del complejo [sunlitinib + metabolito principal], respectivamente, tras la administración de una única dosis en voluntarios sanos. La administración de SUTENT con inductores de la familia de CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampina, fenobarbital o *Hypericum perforatum* también conocida como Hierba de San Juan) puede reducir las concentraciones de sunlitinib. 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 que sea 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 **Psoslogía y forma de administración**). Para mantener las concentraciones adecuadas de sunlitinib, 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 **Psoslogía 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 quedar embarazadas mientras están 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.** Sunlitinib y sus metabolitos se excretan en la leche en ratas. Se desconoce si sunlitinib o su principal metabolito activo se excretan 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 toman 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%), trombocitopenia (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 incluyen: 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 en <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 $\geq 10\%$ 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 ($\geq 10\%$), frecuentes ($\geq 10,00$ a $\leq 10,00$), muy frecuentes ($\geq 1,00$ a $\leq 10,00$), muy raras (<1/10.000). **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 de fase 3. **Reacciones adversas graves notificadas a partir de los estudios de fase 3.**

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	41 (6%)	15 (5%)	1 (0%)
	Muy frecuente	Neutropenia	24 (9%)	15 (5%)	1 (0%)
	Frecuente	Trombocitopenia	25 (8%)	6 (2%)	0 (0%)
Trastornos endocrinos	Frecuente	Hipertiroidismo	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Muy frecuente	Anorexia	44 (17%)	1 (0%)	0 (0%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Dispepsia	48 (18%)	0 (0%)	0 (0%)
	Muy frecuente	Hipertensión	43 (17%)	17 (7%)	2 (1%)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea	61 (24%)	2 (1%)	0 (0%)
	Muy frecuente	Mareos	29 (9%)	2 (<1%)	0 (0%)
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipertensión	43 (17%)	17 (7%)	2 (1%)
	Frecuente	Epistaxis	17 (6%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos respiratorios, torácicos e inmunológicos	Frecuente	Diarrea	65 (25%)	4 (1%)	0 (0%)
	Muy frecuente	Náuseas	69 (26%)	2 (0%)	0 (0%)
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuente	Disuria	41 (16%)	0 (0%)	0 (0%)
	Muy frecuente	Dispepsia	48 (18%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Dolor abdominal*	39 (17%)	3 (1%)	1 (0%)
	Frecuente	Estomatitis	17 (6%)	1 (0%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Estreñimiento	13 (5%)	1 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Dolor bucal	16 (6%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Sequedad de boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5%)	0 (0%)	0 (0%)

1. Nombre del medicamento: Ratiograstim® 30 MU/0,5 ml solución para inyección o perfusión. Ratiograstim® 48 MU/0,8 ml solución para inyección o perfusión. **2. Composición cualitativa y cuantitativa:** Cada ml de solución para inyección o perfusión contiene 60 millones de unidades (MU) (600 µg) de filgrastim. Cada jeringa precargada contiene 30 MU (300 µg) de filgrastim en 0,5 ml de solución para inyección o perfusión. Cada jeringa precargada contiene 48 MU (480 µg) de filgrastim en 0,8 ml de solución para inyección o perfusión. Filgrastim (factor metionil-recombinante estimador de las colonias de granulocitos humanos) se obtiene por tecnología DNA recombinante en *Escherichia coli* K802. Excipientes: cada ml de solución contiene 50 mg de sorbitol. **3. Forma farmacéutica.** Solución para inyección o perfusión. Solución, transparente e incolora. **4. Datos clínicos. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Ratiograstim® está indicado para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes con tratamiento quimioterápico citotóxico establecido para neoplasias (a excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos) y en la reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloblástico seguido de trasplante de médula ósea y que se considere presenten un riesgo elevado de neutropenia grave prolongada. La eficacia y seguridad de filgrastim es similar en adultos y en niños en tratamiento quimioterápico citotóxico. Ratiograstim® está indicado para la movilización de las células progenitoras de sangre periférica (PBPC). En pacientes, tanto niños como adultos, con neutropenia congénita grave, cíclica o idiopática, con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) 0,5 x 10⁹/l, y con una historia de infecciones graves o recurrentes, está indicada la administración prolongada de Ratiograstim® para aumentar el recuento de neutrófilos y reducir la incidencia y duración de los acontecimientos relacionados con las infecciones. Ratiograstim® está indicado en el tratamiento de la neutropenia persistente (RAN igual o inferior a 1,0 x 10⁹/l) en pacientes con infección avanzada por VIH, para reducir el riesgo de infecciones bacterianas cuando no sea adecuado el empleo de otras opciones para tratar la neutropenia. **4.2. Posología y forma de administración. Requerimientos especiales.** El tratamiento con filgrastim sólo deberá administrarse en colaboración con un centro especializado en oncología con experiencia en tratamientos con factores de estimulación de colonias de granulocitos (G-CSF) y hematología y que disponga de aparatos de diagnóstico necesarios. Los procedimientos de movilización y aféresis deben de llevarse a cabo en colaboración con un centro de oncología-hematología que posea una aceptable experiencia en este campo y donde pueda realizarse la monitorización de las células progenitoras hematopoyéticas de forma adecuada. Quimioterapia citotóxica establecida. La dosis recomendada de filgrastim es de 0,5 MU (5 µg)/kg/día. La primera dosis de filgrastim deberá administrarse a partir de las 24 horas siguientes desde la finalización de la quimioterapia citotóxica. Filgrastim se administra en inyección subcutánea diaria o en perfusión intravenosa diaria diluido en una solución de 50 mg/ml de glucosa (al 5%) y administrado durante un periodo de tiempo de 30 minutos (ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones). La vía subcutánea es de elección en la mayoría de los casos. Existe cierta evidencia que proviene de un estudio de administración a dosis única que indica que la dosificación por vía intravenosa puede acortar la duración del efecto. No está clara la relevancia clínica de este hallazgo en la administración a dosis múltiples. La elección de la vía de administración depende de la situación clínica individual. Durante los ensayos clínicos randomizados se utilizó una dosis subcutánea de 230 MU (230 µg)/m²/día (4,0-8,4 µg/kg/día). La dosis diaria de filgrastim se debe mantener hasta sobrepasar el nadir teórico de neutrófilos y hasta que el recuento de neutrófilos retorne a su rango normal. Después de quimioterapia tradicional en tumores sólidos, linfomas y leucemias linfoblásticas se requiere un tratamiento de hasta 14 días para alcanzar este objetivo. Tras el tratamiento de inducción y consolidación en pacientes con leucemia mieloide aguda, la duración del tratamiento puede ser bastante mayor (hasta 38 días) dependiendo del tipo, posología y pautas de administración de la quimioterapia citotóxica utilizada. Los pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica experimentan un aumento transitorio del recuento de neutrófilos que ocurre típicamente 1-2 días después de iniciar la administración de filgrastim. Sin embargo, no se debe suspender el tratamiento con filgrastim hasta que haya pasado el nadir teórico de neutrófilos y el recuento celular retorne a su rango normal, para obtener una respuesta terapéutica mantenida. No se recomienda, por tanto, la interrupción prematura del tratamiento con filgrastim antes de alcanzar el nadir teórico de neutrófilos. Pacientes tratados con terapia mieloblástica seguida de trasplante de médula ósea. La dosis inicial recomendada de filgrastim es de 1,0 MU (10 µg)/kg/día, que se administra en una perfusión intravenosa de 30 minutos o de 24 horas de duración o bien 1,0 MU (10 µg)/kg/día en perfusión subcutánea continua de 24 horas al día. Filgrastim debe diluirse en 20 ml de una solución de 50 mg/ml de glucosa (al 5%) (Ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones). La primera dosis de filgrastim no debe administrarse en las primeras 24 horas después de la quimioterapia citotóxica, pero sí que deberá ser administrada durante las primeras 24 horas de la perfusión de la médula ósea. Una vez sobrepasado el nadir de neutrófilos, la dosis diaria de filgrastim se ajustará según la respuesta celular obtenida de la siguiente forma (ver tabla 1): Para la movilización de PBPC en pacientes sometidos a terapia mielosupresora o mieloblástica seguida de autotrasplante de células progenitoras de sangre periférica. La dosis recomendada de filgrastim cuando se administra en monoterapia para la movilización de PBPC, es de 1,0 MU (10 µg)/kg/día que se administra en perfusión subcutánea continua de 24 horas o bien, como inyección subcutánea única diaria durante un periodo de 5 a 7 días consecutivos. Para administrarse en perfusión, filgrastim debe diluirse en 20 ml de solución de 50 mg/ml de glucosa (al 5%) (Ver sección 6.6 para las instrucciones de dilución). Tiempo de leucaféresis: suele ser suficiente la realización de 1 ó 2 leucaféresis en los días 5 y 6 de tratamiento. En otras circunstancias, puede ser necesaria la realización de leucaféresis adicionales. La administración de filgrastim debe mantenerse hasta la realización de la última leucaféresis. La dosis recomendada de filgrastim, para movilizar PBPC tras una quimioterapia mielosupresora, es de 0,5 MU (5 µg)/kg/día, que se administra diariamente, en inyección subcutánea, desde el primer día tras concluir la quimioterapia hasta sobrepasar el nadir teórico de neutrófilos y hasta el momento en que el recuento de estas células alcance los niveles normales. Se debe realizar la leucaféresis en el periodo comprendido entre el aumento de RAN de < 0,5 x 10⁹/l a > 5,0 x 10⁹/l. En aquellos pacientes que no hayan sido sometidos a quimioterapia intensiva, suele ser suficiente la realización de una única leucaféresis.

Tabla 1: Recuento de Neutrófilos	Ajuste de la dosis de filgrastim
>1,0 x 10 ⁹ /l durante 3 días consecutivos	Reducir a 0,5 MU (5 µg) /kg/día
Si el RAN permanece > 1,0 x 10 ⁹ /l durante 3 días consecutivos más	Interrumpir el tratamiento con filgrastim
Si el RAN desciende a <1,0 x 10 ⁹ /l durante el período de tratamiento, se deberá ajustar de nuevo la dosis de filgrastim de acuerdo con los pasos anteriormente indicados	

otras circunstancias, se recomienda la realización de leucaféresis adicionales. Para la movilización de PBPC en donantes sanos previa al trasplante de células progenitoras de sangre periférica alogénico. Para la movilización de PBPC en donantes sanos, filgrastim debe administrarse por vía subcutánea a dosis de 1,0 MU (10 µg)/kg/día durante 4 ó 5 días consecutivos. Las leucaféresis deben iniciarse en el día 5 y, si fuera necesario, continuar el día 6 con objeto de obtener 4 x 10⁸ células CD34+/kg de peso del receptor. Pacientes con Neutropenia Crónica Grave (NCG). Neutropenia congénita. La dosis inicial recomendada es de 1,2 MU (12 µg)/kg/día, por vía subcutánea que se puede administrar como dosis única o dividida en varias tomas. Neutropenia idiopática o cíclica. La dosis inicial recomendada es de 0,5 MU (5 µg)/kg/día, por vía subcutánea que se puede administrar en dosis única o dividida en varias tomas. Ajuste de la dosis. Filgrastim se debe administrar diariamente en inyección subcutánea hasta que el recuento de neutrófilos haya alcanzado y mantenido un nivel por encima de 1,5 x 10⁹/l. Una vez alcanzada la respuesta se establecerá la dosis mínima efectiva para mantener este nivel. Si se desea mantener un nivel de neutrófilos adecuado, es necesaria la administración diaria de filgrastim a largo plazo. La dosis inicial se puede duplicar o dividir por la mitad al cabo de 1 a 2 semanas de tratamiento, dependiendo de la respuesta del paciente. Luego, la dosis se puede ajustar individualmente en intervalos de 1 - 2 semanas con el fin de mantener un recuento medio de neutrófilos entre 1,5 x 10⁹ y 10 x 10⁹/l. En los pacientes con infecciones graves se puede proceder a un aumento más rápido de la dosis. En los ensayos clínicos, el 97% de los pacientes que respondieron al tratamiento presentaron una respuesta completa a dosis de 2,4 MU (24 µg)/kg/día. En pacientes con NCG, no se ha establecido la seguridad a largo plazo de la administración de filgrastim por encima de 2,4 MU (24 µg)/kg/día. Pacientes con infección por VIH. Para la recuperación de la neutropenia. La dosis inicial recomendada de filgrastim es 0,1 MU (1 µg)/kg/día administrado diariamente en inyección subcutánea, ajustando la dosis hasta un máximo de 0,4 MU (4 µg)/kg/día hasta que el recuento de neutrófilos haya alcanzado y mantenido un nivel de RAN > 2,0 x 10⁹/l. En los ensayos clínicos, > 90% de los pacientes respondieron a estas dosis, recuperándose de la neutropenia en una mediana de 2 días. En un pequeño número de pacientes (< 10%) se necesitaron dosis de hasta 1,0 MU (10 µg)/kg/día para revertir la neutropenia. Para mantener el recuento normal de neutrófilos. Una vez alcanzada la recuperación de la neutropenia, se establecerá la dosis mínima efectiva para mantener este nivel. Se recomienda comenzar el ajuste de dosis administrando subcutáneamente 30 MU (300 µg)/día cada dos días. Dependiendo del RAN del paciente podrá ser necesario continuar con el ajuste de la dosis con objeto de mantener el recuento de neutrófilos > 2,0 x 10⁹/l. En los ensayos clínicos, se requirió la administración de 30 MU (300 µg)/día de 1 a 7 días a la semana para mantener el RAN > 2,0 x 10⁹/l, siendo la mediana de la frecuencia de dosis de 3 días a la semana. Puede ser necesaria una administración prolongada para mantener el RAN > 2,0 x 10⁹/l. Grupos especiales de población. Ancianos. Los ensayos clínicos con filgrastim incluyeron un número reducido de pacientes ancianos, pero no se ha realizado ningún estudio especial en este grupo de población, por lo que no se puede dar ninguna recomendación posológica específica. Pacientes con insuficiencia renal o hepática. Los estudios de filgrastim en pacientes con alteración grave de la función hepática o renal demuestran que el perfil farmacodinámico y farmacocinético es similar al observado en individuos normales. Por lo tanto, en estos casos no se requiere ajuste de dosis. Uso pediátrico en la NCG y cáncer. El sesenta y cinco por ciento de los pacientes estudiados en el programa de ensayo sobre NCG eran menores de 18 años. La eficacia del tratamiento fue evidente en este grupo de edad, que incluía a la mayoría de los pacientes con neutropenia congénita. No se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad de los pacientes pediátricos tratados por neutropenia crónica grave. Los datos procedentes de estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de filgrastim es similar en adultos y niños tratados con quimioterapia citotóxica. Las dosis recomendadas en pacientes pediátricos tratados con quimioterapia citotóxica mielosupresora son las mismas que en adultos. **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo. Advertencias especiales.** Filgrastim no debe utilizarse para incrementar la dosis de quimioterapia citotóxica más allá de los regímenes posológicos establecidos (ver más adelante). Filgrastim no debe administrarse a pacientes con neutropenia congénita grave (Síndrome de Kostman) con citogenética normal (ver más adelante). Advertencias especiales en pacientes con leucemia mieloide aguda. Crecimiento de las células malignas. El factor estimulante de las colonias de granulocitos puede provocar el crecimiento *in vitro* de las células mieloides y se han observado efectos similares en algunas células no mieloides *in vitro*. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de filgrastim en los pacientes con síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide. Por lo que, filgrastim no está indicado en estas enfermedades. Deberá prestarse especial atención para distinguir el diagnóstico de leucemia mieloide crónica en transformación blástica del de leucemia mieloide aguda. Considerando que los datos disponibles sobre la seguridad y eficacia en pacientes con LMA secundaria son limitados, filgrastim debe administrarse con precaución. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de filgrastim en pacientes menores de 55 años y con LMA de novo con buena citogenética [t(8;21), t(15;17) e inv(16)]. Otras precauciones especiales. Debe monitorizarse la densidad ósea de todo paciente tratado con filgrastim durante más de 6 meses que presentara una enfermedad osteopórfica de base. Se han notificado raramente reacciones adversas pulmonares, en particular neumonía intersticial, tras la administración de G-CSF. Los pacientes con historial reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden presentar un mayor riesgo. La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro de la función pulmonar, pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de distrés respiratorio en el adulto (SDRA). Se deberá suspender la administración de filgrastim y administrar el tratamiento apropiado. Precauciones especiales en los pacientes con cáncer. Leucocitosis. En menos del 5% de los pacientes tratados con filgrastim a dosis superiores a 0,3 MU/kg/día (3 µg/kg/día) se ha observado un recuento leucocitario de 100 x 10⁹/l o superior. No se ha observado ninguna reacción adversa directamente atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas a esta leucocitosis tan intensa, se debe controlar periódicamente el recuento de leucocitos durante el tratamiento con filgrastim. Si el recuento leucocitario supera 50 x 10⁹/l después del nadir teórico, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con filgrastim. Sin embargo, durante la movilización de PBPCs, la administración de filgrastim debe interrumpir o disminuirse la dosis si el recuento de leucocitos aumenta por encima de 70 x 10⁹/l. Riesgos asociados con el aumento de la dosis de la quimioterapia. Se deberá tener especial precaución en los pacientes tratados con quimioterapia en altas dosis, ya que no se ha demostrado una mejora de los resultados obtenidos sobre el tumor y la intensificación de las dosis de quimioterapia puede conducir a una mayor toxicidad cardíaca, pulmonar, neurológica o dermatológica (consulte la ficha técnica de los distintos agentes quimioterápicos utilizados). El tratamiento con filgrastim en monoterapia no evita la trombocitopenia y anemia secundaria a la quimioterapia mielosupresora. Los pacientes tratados con altas dosis de quimioterapia (p.ej., dosis completas según el protocolo prescrito), muestran un mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Por eso, se recomienda vigilar periódicamente el recuento plaquetario y el valor del hematocrito. Deberán tomarse medidas de precaución especiales cuando se administren agentes quimioterápicos, tanto solos como combinados, con capacidad conocida de producir trombocitopenia grave. Se ha demostrado que el uso de PBPCs movilizadas por filgrastim reduce la intensidad y duración de la trombocitopenia tras la quimioterapia mieloblástica o mielosupresora. Otras precauciones especiales. Aún no se conoce el efecto de filgrastim en los pacientes con una reducción considerable de los progenitores mieloides. Filgrastim actúa fundamentalmente sobre los precursores de los neutrófilos, aumentando el recuento de estas células. Por eso, la respuesta podría disminuir en los pacientes con disminución de las células precursoras (como aquellos tratados con radioterapia o quimioterapia intensiva, o aquellos con infiltración tumoral de médula ósea). No se ha determinado el efecto de filgrastim en la enfermedad de injerto contra huésped. El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con factor de crecimiento se ha relacionado con resultados positivos transitorios en imágenes óseas. Esto debería tenerse en cuenta cuando se interpreten resultados de imágenes óseas. Precauciones especiales en pacientes sometidos a movilización de células progenitoras de sangre periférica. Movilización. No hay datos comparativos randomizados prospectivamente de los dos métodos de movilización recomendados (filgrastim en monoterapia, o en combinación con quimioterapia mielosupresora) dentro de la misma población de pacientes. El grado de variación entre cada paciente así como entre las pruebas de laboratorio de las células CD34⁺ indica que es difícil establecer una comparación directa entre los diferentes estudios. Es difícil, por lo tanto, recomendar un método óptimo. La elección del método de movilización se debería considerar en relación con todos los objetivos del tratamiento para cada paciente en particular. Exposición previa a agentes citotóxicos. Los pacientes que han sido sometidos a una terapia mielosupresora previa muy intensa, pueden no manifestar una movilización suficiente de PBPC para alcanzar el rendimiento mínimo recomendado (2,0 x 10⁸ /cél. CD34⁺ /kg) o una aceleración en la recuperación plaquetaria, en el mismo grado. Algunos agentes citotóxicos muestran toxicidad especial en el reservorio progenitor hematopoyético, y ello puede afectar negativamente a la movilización de las células progenitoras. Agentes tales como melfalan, carmustina (BCNU) y carboplatino cuando se administran, durante periodos prolongados, previos al intento de movilización de las células progenitoras pueden reducir el rendimiento del mismo. Sin embargo, la administración de melfalan, carboplatino o BCNU junto con filgrastim ha mostrado ser efectiva en la movilización de las células progenitoras. Cuando se requiera efectuar trasplante de células progenitoras de sangre periférica, se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre al comienzo del periodo de tratamiento del paciente. En estos pacientes, antes de administrar altas dosis de quimioterapia, se prestará especial atención al número de células progenitoras movilizadas. Si los rendimientos no son adecuados, según el valor citado, se deben considerar otras formas alternativas de tratamiento que no requieran el soporte de células progenitoras. Valoración del rendimiento de células progenitoras. Se recomienda prestar especial atención al método de cuantificación para valorar el número de células progenitoras recolectadas en los pacientes tratados con filgrastim. Los resultados de los análisis de la citometría de flujo del número de células CD34⁺ varían en función de la precisión de la metodología usada, debiéndose interpretar con precaución las recomendaciones numéricas basadas en estudios realizados en otros laboratorios. Los análisis estadísticos de la relación entre el número de células CD34⁺ transfundidas y la velocidad de recuperación plaquetaria tras altas dosis de quimioterapia indican que dicha relación es compleja pero continua. La recomendación de un rendimiento mínimo de 2,0 x 10⁸ cél. CD34⁺/kg se basa en las experiencias publicadas resultantes de una reconstitución hematológica adecuada. Los rendimientos superiores parecen estar en correlación con una recuperación más rápida, y los inferiores con una recuperación más lenta. Precauciones especiales en donantes sanos sometidos a movilización de células progenitoras de sangre periférica. La movilización de PBPC no ofrece ningún beneficio clínico directo a los donantes sanos y solamente debe considerarse en el marco de un trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas. La movilización de PBPC solamente debe considerarse en donantes que cumplan los criterios de elegibilidad clínicos y de laboratorio estándar para la donación de células madre prestando especial atención a los valores hematológicos y a las infecciones. La seguridad y eficacia de filgrastim en donantes < de 16 años o > de 60 años no está establecida. Después de la administración de filgrastim y procesos de leucaféresis se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas < 100 x 10⁹/l) en el 35% de los sujetos estudiados. Entre ellos, se comunicaron dos casos con plaquetas < 50 x 10⁹/l que se atribuyeron al procedimiento de leucaféresis. En caso de ser necesaria más de una leucaféresis, se debe prestar especial atención a los donantes que previo a la aféresis tengan plaquetas < 100 x 10⁹/l; en general no se recomienda hacer aféresis si las plaquetas están por debajo de 75 x 10⁹/l. No deben realizarse leucaféresis a donantes tratados con anticoagulantes o que se sepa que tengan defectos en la homeostasis. Debe suspenderse la administración de filgrastim o reducirse la dosis si el recuento de leucocitos supera los 70 x 10⁹/l. En los donantes tratados con G-CSF para la movilización de PBPC deben controlarse hasta que los índices hematológicos vuelvan a los valores normales. Se han observado modificaciones citogénicas transitorias en donantes sanos tratados con G-CSF. El significado de estos cambios en términos del desarrollo de malignidad hematológica, es desconocido. La seguridad a largo plazo de los donantes continúa en evaluación. No se puede descartar el riesgo de estimulación de algún clon mieloide maligno. Se recomienda que el centro de aféresis lleve un control y seguimiento sistemático de los donantes de células progenitoras hematopoyéticas durante al menos 10 años para garantizar la seguridad a largo plazo. Se han descrito casos frecuentes pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y muy raras veces casos de ruptura esplénica en donantes sanos y en pacientes después de la administración de G-CSF. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales. Por lo tanto, debe realizarse una monitorización clínica del tamaño del bazo (por ej.: examen clínico, ultrasonidos). Debe considerarse un diagnóstico de ruptura esplénica en los donantes y/o pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro. Precauciones especiales para los receptores de PBPC movilizadas con filgrastim. Los datos disponibles indican que, las interacciones inmunológicas entre el injerto alogénico y el receptor pueden estar asociadas a un incremento del riesgo de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) aguda o crónica en comparación con el trasplante de médula ósea. Precauciones especiales en los pacientes con NCG. Hemograma. El recuento de plaquetas se debe controlar cuidadosamente, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con filgrastim. En los pacientes que desarrollen trombocitopenia, es decir, en aquellos con un recuento de plaquetas persistentemente < 100.000/mm³ debe valorarse la posibilidad de suspender el tratamiento con filgrastim de forma intermitente o, al menos, reducir la dosis. Existen también otros cambios del hemograma como anemia y aumento transitorio de los progenitores mieloides que obligan a vigilar cuidadosamente el recuento celular. Transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico. Conviene establecer cuidadosamente el diagnóstico de neutropenia crónica grave y diferenciarlo de otros procesos hematológicos como anemia aplásica, mielodisplasia y leucemia mieloide. Antes del tratamiento debe realizarse un hemograma completo con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas, así como un estudio de la morfología de la médula ósea y del cariotipo. Se han descrito casos poco frecuentes (aproximadamente 3%) de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia en pacientes incluidos en ensayos clínicos con NCG tratados con filgrastim. Esta observación sólo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. El SMD y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con el tratamiento de filgrastim es incierta. Un subgrupo de aproximadamente 12% de pacientes cuyas evaluaciones citogenéticas fueron normales a nivel basal, presentaron posteriormente anomalías, incluyendo monosomía 7, en la re-evaluación habitual. Si los pacientes con NCG desarrollan una citogenética anormal, se debe sopesar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo de continuar con el tratamiento con filgrastim; se debe interrumpir la administración de filgrastim si se desarrolla síndrome mielodisplásico o leucemia. No está claro en la actualidad si el tratamiento mantenido de los pacientes con NCG predispone hacia anomalías citogenéticas, SMD o transformación leucémica. Se recomienda efectuar a los pacientes exámenes morfológicos y citogénicos de la médula ósea a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses). Otras precauciones especiales. Se deben excluir las causas que provoquen neutropenia transitoria, como es el caso de las infecciones víricas. El aumento de tamaño del bazo es una consecuencia directa del tratamiento con filgrastim. En los ensayos, el treinta y uno por ciento (31%) de los pacientes presentaron esplenomegalia detectable por palpación. El aumento del volumen del bazo, medido radiográficamente, se presentó al comienzo del tratamiento con filgrastim y tendió a estabilizarse. La progresión del aumento del tamaño del bazo, disminuyó o quedó frenado al reducir la dosis y, sólo un 3% de los pacientes requirieron esplenectomía. Se evaluará de forma regular el tamaño del bazo. Para detectar un aumento anómalo del volumen esplénico basta con realizar palpación abdominal. La hematuria/proteinuria ocurre en un pequeño número

de pacientes. Es necesario efectuar con regularidad un análisis de orina para controlar esta complicación. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de filgrastim ni en recién nacidos ni en pacientes con neutropenia autoinmune. **Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH. Hemograma.** El RAN debe monitorizarse cuidadosamente, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento con filgrastim. Algunos pacientes responden rápidamente a la dosis inicial de filgrastim con un aumento considerable del recuento de neutrófilos. Se recomienda la medición diaria del RAN durante los 2-3 primeros días de la administración de filgrastim. Después, se recomienda que el RAN se mida al menos dos veces por semana durante las dos primeras semanas y posteriormente una vez a la semana o una vez cada dos semanas durante la terapia de mantenimiento. Durante la administración intermitente de 30 MU (300 µg)/día de filgrastim pueden producirse grandes fluctuaciones del RAN a lo largo del tiempo. Con objeto de determinar el nadir del RAN del paciente, se recomienda que se tomen muestras sanguíneas para medir el RAN inmediatamente antes de la administración de la dosis prevista de filgrastim. **Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores.** El tratamiento con filgrastim en monoterapia no evita la trombocitopenia ni la anemia causada por los medicamentos mielosupresores. Como consecuencia de la posibilidad de recibir dosis más altas o un mayor número de estos medicamentos con el tratamiento con filgrastim, el paciente puede presentar un mayor riesgo de que se desarrolle trombocitopenia o anemia. Se recomienda vigilar el recuento sanguíneo de forma regular (ver más arriba). **Infecciones y neoplasias que causan mielosupresión.** La neutropenia puede deberse a infecciones oportunistas por infiltración de la médula ósea por tales como el complejo *Mycobacterium avium* o a tumores como los linfomas. En los pacientes con tumores o infecciones que han infiltrado la médula ósea, se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado para dichas condiciones, además de la administración de filgrastim para el tratamiento de la neutropenia. No se ha establecido adecuadamente el efecto de filgrastim sobre la neutropenia causada por tumores o por infecciones con infiltración de la médula ósea. **Precauciones especiales en pacientes con anemia de células falciformes.** Se han notificado casos de crisis de anemia de células falciformes, en algunas ocasiones mortales, en pacientes con anemia de células falciformes a los que se les había administrado filgrastim. El médico deberá tener precaución y evaluar minuciosamente los potenciales beneficios y riesgos, al considerar la administración de filgrastim en pacientes con anemia de células falciformes. **Excipientes.** Ratiograstim® contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben utilizar este medicamento. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se ha establecido completamente la seguridad y eficacia de filgrastim administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica/mielosupresora. No se recomienda el empleo de filgrastim desde 24 horas antes hasta 24 horas después de la quimioterapia, debido a la sensibilidad de las células mieloides, en fase de replicación rápida, a la quimioterapia citotóxica/mielosupresora. Las evidencias preliminares provenientes de un pequeño número de pacientes tratados concomitantemente con filgrastim y 5-fluorouracilo indican que se puede exacerbar la gravedad de la neutropenia. Todavía no se ha investigado en ensayos clínicos la posible interacción con otros factores de crecimiento hematopoyético o citocinas. Debido a que el litio estimula la liberación de neutrófilos, es probable que potencie el efecto de filgrastim. Aunque no se ha investigado formalmente, no hay evidencia de que esta interacción pueda ser nociva. **4.6 Embarazo y lactancia.** No existen datos suficientes sobre la utilización de filgrastim en mujeres embarazadas. En la bibliografía hay publicaciones que demuestran el paso transplacentario de filgrastim en la mujer embarazada. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Filgrastim no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. Se desconoce si filgrastim se excreta en leche materna. No se ha estudiado en animales la excreción de filgrastim en leche materna. La decisión de seguir o no seguir con la lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con filgrastim, deberá realizarse valorando el beneficio de la lactancia para el niño y los beneficios del tratamiento con filgrastim para la madre. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de filgrastim sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es baja o moderada. Si el paciente experimenta cansancio, se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas.** En los estudios clínicos, 541 pacientes con cáncer y 188 voluntarios sanos fueron expuestos a Ratiograstim®. En estos estudios clínicos, el perfil de seguridad de Ratiograstim® observado fue conforme con los observados en estos estudios con el producto de referencia. En base a publicaciones se observa durante el tratamiento con filgrastim las siguientes reacciones adversas y sus frecuencias. La clasificación de las reacciones adversas se basa en la siguiente frecuencia: Muy frecuentes: ≥1/10. Frecuentes: ≥1/100, <1/10. Poco frecuentes: ≥1/1.000, <1/100. Raras: ≥1/10.000, <1/1.000. Muy raras: <1/10.000. Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Pacientes con cáncer.** En los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes atribuibles a filgrastim administrado a las dosis recomendadas, consistieron en dolor musculoesquelético de leve a moderado en un 10% de los pacientes y grave en un 3%. En general, el dolor musculoesquelético responde a los analgésicos habituales. Otras reacciones adversas menos frecuentes comprenden anomalías urinarias, especialmente, disuria leve o moderada. En ensayos clínicos randomizados controlados con placebo, filgrastim no incrementó la incidencia de reacciones adversas asociadas a quimioterapia citotóxica. En pacientes tratados con filgrastim/quimioterapia y placebo/quimioterapia, se observó la misma frecuencia de reacciones adversas con la misma frecuencia incluyendo náuseas y vómitos, alopecia, diarrea, fatiga, anorexia, mucositis, cefalea, tos, exantema, dolor de pecho, debilidad generalizada, dolor de garganta, estreñimiento y dolor inespecífico. La administración de filgrastim a las dosis recomendadas produjo un aumento reversible, dependiente de la dosis y, en general, leve a moderado de lactodeshidrogenasa (LDH), fosfatasa alcalina, ácido úrico sérico y gamma-glutamyltransferasa (GGT) en aproximadamente el 50%, 35%, 25% y 10% de los pacientes, respectivamente. Se han descrito ocasionalmente descensos transitorios de la presión arterial, que no requieren tratamiento clínico. De forma esporádica también se han observado problemas vasculares del tipo de enfermedad veno-oclusiva y alteraciones del volumen de los líquidos corporales en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia seguidos de auto-trasplante de médula ósea. No se ha podido establecer una relación causal con filgrastim. Se han observado casos muy raros de vasculitis cutánea en pacientes tratados con filgrastim. Se desconoce el mecanismo de vasculitis en pacientes tratados con filgrastim. Ocasionalmente se ha informado de la aparición del síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda). Sin embargo, no se ha establecido una relación causal con filgrastim, ya que un porcentaje importante de estos pacientes padecían leucemia, condición que se conoce que se asocia al síndrome de Sweet. En algunos casos individuales se ha observado exacerbación de la artritis reumatoide. Se han notificado raramente efectos adversos pulmonares incluyendo neumonía intersticial, edema pulmonar y casos de infiltración pulmonar resultando, en algunos casos, en insuficiencia respiratoria o síndrome de distrés respiratorio en el adulto (SDRA), que pueden llegar a ser mortales (ver sección **Advertencias y precauciones especiales de empleo**). Reacciones alérgicas: se han notificado reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxis, exantema, urticaria, angioedema, disnea e hipotensión, que aparecieron al inicio o durante el tratamiento, en pacientes que recibían filgrastim. En conjunto, estas reacciones son más frecuentes tras la administración IV. En algunos casos, los síntomas han reaparecido tras reexposición al fármaco, lo que sugiere la existencia de una relación causal. Debe suspenderse definitivamente el tratamiento con filgrastim, en pacientes que desarrollen alguna reacción alérgica grave. Se han notificado casos aislados de crisis de células falciformes en pacientes con anemia de células falciformes (ver sección **Advertencias y precauciones especiales de empleo**), (ver tabla 2). **En la movilización de células**

Tabla 2: Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Muy frecuentes	Fosfatasa alcalina elevada, LDH elevada, ácido úrico elevado
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes	Cefalea
<i>Trastornos vasculares</i>	Raras	Trastornos vasculares
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Frecuentes	Tos, dolor faríngeo
	Muy raras	Infiltración pulmonar
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Muy frecuentes	Náuseas/Vómitos
	Frecuentes	Estreñimiento, anorexia, diarrea, mucositis
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Muy frecuentes	GGT elevada
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuentes	Alopecia, sarpullido
	Muy raras	Síndrome de Sweet, vasculitis cutánea
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Muy frecuentes	Dolor torácico, dolor musculoesquelético
	Muy raras	Exacerbación de la artritis reumatoide
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Muy raras	Anomalías urinarias
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Frecuentes	Fatiga, debilidad generalizada
	Poco frecuentes	Dolor inespecífico
	Muy raras	Reacción alérgica

Tabla 3: Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Muy frecuentes	Leucocitosis, trombocitopenia
	Poco frecuentes	Trastornos esplénicos
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Frecuentes	Fosfatasa alcalina elevada, LDH elevada
	Poco frecuentes	SGOT incrementada, hiperuricemia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Muy frecuentes	Cefalea
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Poco frecuentes	Exacerbación de la artritis reumatoide
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Poco frecuentes	Reacción alérgica grave

progenitoras de sangre periférica en donantes sanos. La reacción adversa comunicada más frecuentemente fue dolor musculoesquelético transitorio, de leve a moderado. Se ha observado leucocitosis (leucocitos >50 x 10⁹/l) en el 41% de los donantes y trombocitopenia transitoria (plaquetas < 100 x 10⁹/l) después de la administración de filgrastim y los procesos de leucaféresis en el 35% de los donantes. Se han comunicado aumentos leves, transitorios de la fosfatasa alcalina, LDH, SGOT (transaminasa glutámico oxalacética sérica) y el ácido úrico en donantes sanos tratados con filgrastim, sin secuelas clínicas. Muy raramente se ha observado exacerbación de la artritis reumatoide. Se ha comunicado dolor de cabeza, atribuido a filgrastim, en los ensayos de PBPC con donantes sanos. Se han descrito casos frecuentes pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y muy raras veces casos de ruptura esplénica en donantes sanos y en pacientes, tras la administración de G-CSFs (ver sección **Advertencias y precauciones especiales de empleo**) (ver tabla 3). **En pacientes con NCG.** Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento de filgrastim en los pacientes con NCG ocurren con muy poca frecuencia y tienden a reducirse con el tiempo. Las reacciones adversas más frecuentes atribuibles a filgrastim son el dolor óseo y el dolor musculoesquelético generalizado. Otras reacciones adversas observadas comprenden el aumento

de tamaño del bazo, que puede ser progresivo en una minoría de casos y trombocitopenia. Generalmente en menos del 10% de los pacientes, se ha observado cefalea y diarrea al comienzo de la terapia con filgrastim. También se ha observado anemia y epistaxis. Asimismo, se han observado aumentos transitorios de tipo asintomático de los niveles séricos del ácido úrico, lactodeshidrogenasa y fosfatasa alcalina. También, se han observado de forma transitoria descensos moderados de glucosa en sangre en situaciones de no ayuno. Otras reacciones adversas, posiblemente relacionadas con el tratamiento con filgrastim observadas en menos del 2% de los pacientes con NCG, consisten en reacción en el lugar de inyección, cefalea, hepatomegalia, artralgias, alopecia, osteoporosis y erupción. Se ha observado una vasculitis cutánea tras el empleo prolongado de filgrastim en el 2% de los pacientes con NCG. Se han descrito muy pocos casos de proteinuria/hematuria (ver tabla 4). **En pacientes con VIH.** En los ensayos clínicos, las únicas reacciones adversas que se consideraron relacionadas con la administración de filgrastim de un modo consistente fueron dolor musculoesquelético, dolor óseo predominantemente de leve a moderado, y mialgias. La incidencia de dichas reacciones era similar a la descrita en los pacientes con cáncer. El aumento del tamaño del bazo se estimó relacionado con el tratamiento con filgrastim en menos del 3% de los pacientes. En todos los casos, se consideró de leve a moderado durante la exploración física y el desenlace clínico fue benigno; a ningún paciente se le diagnosticó hipersplenismo y ninguno tuvo que someterse a una esplenectomía. Como el aumento del tamaño del bazo es frecuente en los pacientes con infección por VIH y la mayoría de los pacientes con SIDA lo presentan en mayor o menor grado, no está clara su relación con el tratamiento con filgrastim (ver tabla 5). **4.9 Sobredosis.** No se han notificado casos de sobredosis. La interrupción del tratamiento con filgrastim se acompaña, habitualmente, de una disminución del 50% de los neutrófilos circulantes al cabo de 1-2 días y de una normalización al cabo de 1-7 días. **5. Datos farmacéuticos. 5.1 Incompatibilidades.** Ratiograstim® no debe diluirse con una solución de cloruro sódico. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Filgrastim diluido, puede adsorberse al vidrio y materiales plásticos, excepto cuando está diluido como se menciona en la sección **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones. 5.2 Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Tras la dilución: la estabilidad química y física de la solución diluida para perfusión ha sido demostrada durante 24 horas almacenada entre 2 y 8 °C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser usado inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento de la solución diluida son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían sobrepasar las 24 horas entre 2 y 8 °C, a no ser que la dilución se haya realizado en condiciones de asepsia validadas y controladas. **5.3 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ratiograstim® se puede diluir, si es necesario, en una solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (al 5%). No se recomienda en ningún caso diluir a concentraciones finales inferiores a 0,2 MU (2 µg) por ml. La solución debe inspeccionarse visualmente antes de usarla. Solamente deben utilizarse soluciones transparentes sin partículas. Si filgrastim se diluye a concentraciones inferiores a 1,5 MU (15 µg) por ml, debe añadirse albúmina sérica humana (ASH) a una concentración final de 2 mg/ml. Ejemplo: si el volumen de inyección final es de 20 ml y la dosis total de filgrastim inferior a 30 MU (300 µg), deben administrarse 0,2 ml de una solución de albúmina humana 200 mg/ml (al 20%). Cuando se diluye Ratiograstim® en una solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (al 5%), es compatible con el vidrio y diversos plásticos como PVC, poliolefina (copolímero de polipropileno y polietileno) y polipropileno. Ratiograstim® no contiene conservantes. En vista de un posible riesgo de contaminación microbiana, las jeringas precargadas de Ratiograstim® son para un solo uso. La exposición accidental a temperaturas de congelación no afecta negativamente a la estabilidad de Ratiograstim®. La eliminación del medicamento no utilizado o de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales. **6. Nombre o razón social y domicilio o sede social del titular de la autorización:** ratiopharm España, S.A. Avda. de Burgos 16-D. 28036 Madrid. **7. Condiciones de prescripción y dispensación:** Con receta médica. **8. Precios*:** Ratiograstim® 30 MU/0,5 ml solución para inyección o perfusión, 5 jeringas con 0,5 ml, PVL: 199,46 €, PVP/IVA: 255,18 €. Ratiograstim® 48 MU/0,8 ml solución para inyección o perfusión, 5 jeringas con 0,8 ml PVL: 334,05 €, PVP/IVA: 395,16 €. * Precios válidos a Diciembre de 2008. R30/80C1P

Tabla 4: Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Muy frecuentes	Anemia, Esplenomegalia
	Frecuentes	Trombocitopenia
	Poco frecuentes	Alteraciones esplénicas
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Muy frecuentes	Descenso de la glucosa, fosfatasa alcalina elevada, LDH elevada, hiperuricemia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes	Cefalea
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Muy frecuentes	Epistaxis
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuentes	Diarrea
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Frecuentes	Hepatomegalia
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuentes	Alopecia, vasculitis cutánea, dolor en el lugar de la inyección, sarpullido
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Frecuentes	Osteoporosis
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Poco frecuentes	Hematuria, proteinuria

Tabla 5: Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Frecuentes	Trastornos esplénicos
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético



Ciencia



Vida

Filgrastim goes Biosimilar.

▲ Ratiograstim®

Como doctor, entiende la necesidad de disponer de distintas opciones terapéuticas. Esto se aplica ahora al tratamiento de soporte. Presentamos Ratiograstim® by ratiopharm direct. Un nuevo biosimilar comparable en eficacia y seguridad a filgrastim. ratiopharm direct ofrece una alta calidad a un precio razonable.

Ratiograstim® – una nueva opción para más opciones.



Nuevo

ratiopharm
▶ direct



SUTENT®:
estándar de tratamiento en 1ª línea
del carcinoma renal metastático¹

**SUTENT® combina eficacia y buena tolerabilidad
con la comodidad de una cápsula al día:¹⁻⁴**

- SUTENT® duplica la mediana de supervivencia libre de progresión frente a IFN- α (**11 frente a 5 meses**; HR=0,42; IC al 95% 0,32-0,54; $p<0,001$).^{1,4}
- Las tasas de respuesta objetiva por criterio de revisión independiente fueron de 39% con SUTENT® frente al 8% con IFN- α y las tasas de respuesta objetiva evaluadas por el investigador fueron del 47% frente al 12%, respectivamente.^{1,2}
- SUTENT® proporcionó una supervivencia global de más de 2 años.²



Trabajando juntos
por un mundo más sano™



SUTENT® cápsulas
malato de sunitinib

