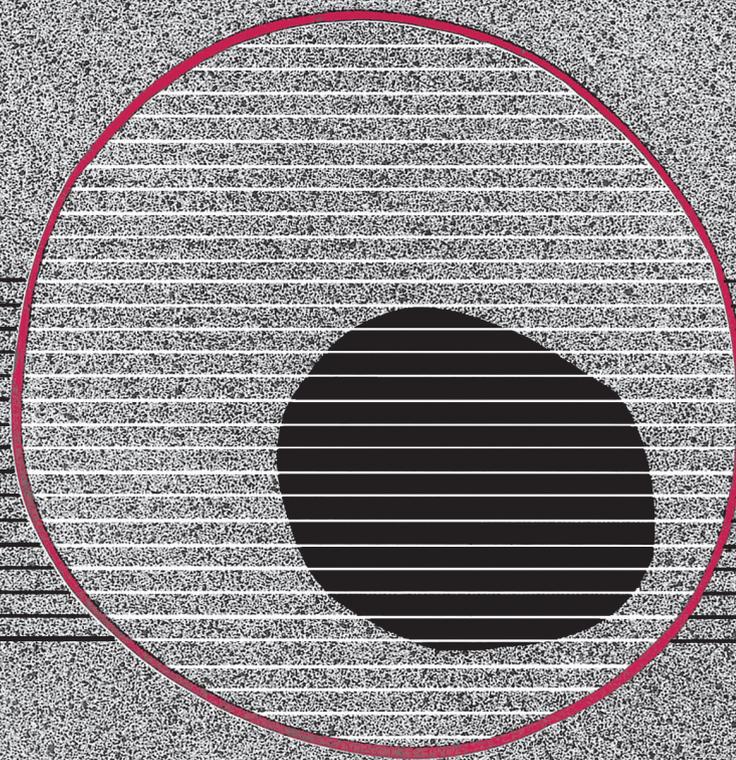


revisiones en

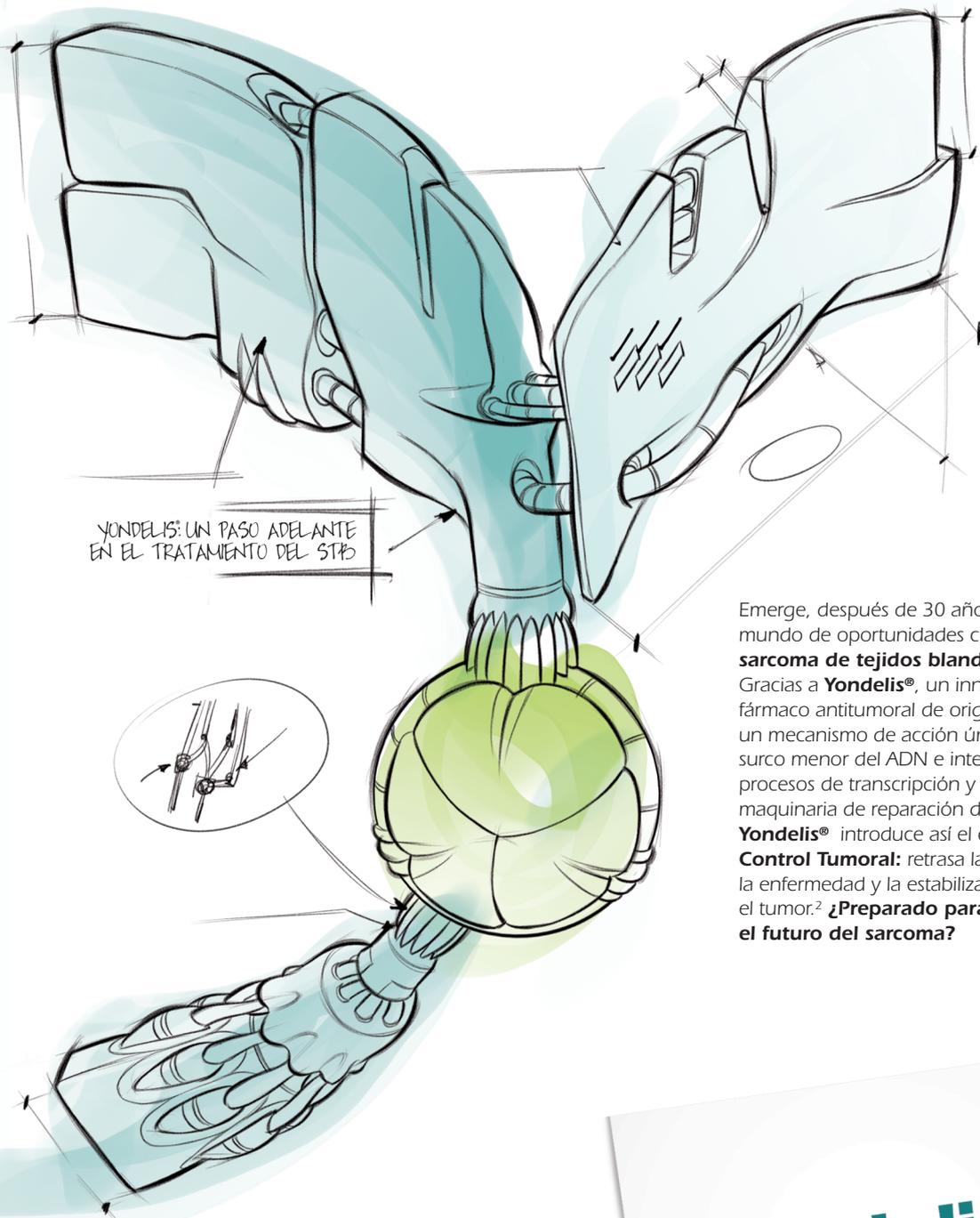
CANCER

CÁNCER DE MAMA (III)

VOL. 23, NÚM. 3, 2009



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



YONDELIS: UN PASO ADELANTE
EN EL TRATAMIENTO DEL STB

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

www.yondelis.com

Pharma
Mar
Grupo Zeltia

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

Yondelis[®]
trabectedina
Control de la enfermedad

revisiones en

CANCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Subdirector:

Dr. M. Martín Jiménez (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

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

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

© Copyright 2009. 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>



NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Erbitux 5 mg/ml solución para perfusión. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada ml de solución para perfusión contiene 5 mg de cetuximab. Cada vial contiene 10 ml, 20 ml, 50 ml o 100 ml. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de los viales. Cetuximab es un anticuerpo IgG1 monoclonal quimérico producido en una línea de células de mamíferos (Sp2/0) mediante tecnología de DNA recombinante. Excipientes: Cloruro de sodio, Glicina, Polisorbato 80, Ácido cítrico monohidrato, Hidróxido de sodio, Agua para preparaciones inyectables. **FORMA FARMACÉUTICA.** Solución para perfusión. Erbitux 5 mg/ml es una solución incolora. **DATOS CLÍNICOS.** Indicciones terapéuticas, Erbitux está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico, con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), con gen KRAS de tipo natural: · En combinación con quimioterapia. · En monoterapia en aquellos pacientes en los que haya fracasado el tratamiento con oxaliplatino e irinotecán y que no toleren irinotecán. · Erbitux está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello · En combinación con radioterapia para la enfermedad localmente avanzada. · En combinación con quimioterapia basada en platino, para la enfermedad recurrente y/o metastásica. **Posología y forma de administración.** Erbitux debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de especialidades farmacéuticas antineoplásicas. Se precisa monitorización estrecha durante la perfusión y durante 1 hora como mínimo después del final de la misma. Debe garantizarse la disponibilidad de equipos de reanimación. Antes de la primera perfusión se debe administrar al paciente un antihistamínico y un corticoesteroides. Se recomienda esta medicación previa en todas las perfusiones posteriores. En todas las indicaciones, Erbitux se administra una vez a la semana. La primera dosis es de 400 mg de cetuximab por m² de superficie corporal. Todas las dosis semanales posteriores son de 250 mg/m² cada una. **Cáncer colorrectal:** En pacientes con cáncer colorrectal metastásico, cetuximab se utiliza en monoterapia o en combinación con quimioterapia (ver sección Propiedades farmacodinámicas). Se recomienda llevar a cabo la detección del estado mutacional del gen KRAS por un laboratorio con experiencia que emplee un método validado. En referencia a la posología o a las modificaciones de la dosis recomendada de los agentes quimioterápicos concomitantemente utilizados, consulte la ficha técnica de estos medicamentos. No se deben administrar hasta una hora después de la finalización de la perfusión de cetuximab. Se recomienda continuar el tratamiento con cetuximab hasta que progrese la enfermedad subyacente. **Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello:** En pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado, cetuximab se utiliza de forma concomitante con radioterapia. Se recomienda iniciar el tratamiento con cetuximab una semana antes de la radioterapia y continuar el tratamiento con cetuximab hasta el final del periodo de radioterapia. En los pacientes con cáncer de células escamosas recurrente y/o metastásico de cabeza y cuello, cetuximab se utiliza en combinación con quimioterapia basada en platino, seguido de cetuximab como tratamiento de mantenimiento, hasta la progresión de la enfermedad (ver sección Propiedades farmacodinámicas). La quimioterapia no debe administrarse hasta una hora después de la finalización de la perfusión de cetuximab. **Administración:** Erbitux 5 mg/ml se administra por vía intravenosa mediante una bomba de perfusión, goteo por gravedad o una bomba de jeringa (para instrucciones de uso y manipulación, ver sección Precauciones especiales de eliminación). El tiempo de perfusión recomendado para la dosis inicial es de 120 minutos. El tiempo de perfusión recomendado para las dosis semanales posteriores es de 60 minutos. La velocidad máxima de perfusión no debe superar los 10 mg/min. **Poblaciones especiales:** Hasta la fecha sólo se han estudiado pacientes con función renal y hepática adecuada (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Cetuximab no ha sido estudiado en pacientes con trastornos hematológicos preexistentes (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). No es necesario ajustar la dosis en ancianos, aunque la experiencia en pacientes de 75 años o más es limitada. No hay experiencia en niños (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Contraindicaciones.** Erbitux está contraindicado en pacientes con reacciones de hipersensibilidad graves (grado 3 ó 4) conocidas a cetuximab. Antes de iniciar un tratamiento combinado deben tenerse en cuenta las contraindicaciones de los agentes quimioterápicos concomitantemente utilizados o la radioterapia. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Reacciones relacionadas con la perfusión: Si el paciente presenta una reacción leve o moderada relacionada con la perfusión, puede reducirse la velocidad de perfusión. Se recomienda mantener esta velocidad de perfusión más baja en todas las perfusiones posteriores. Se han descrito reacciones graves relacionadas con la perfusión en pacientes tratados con cetuximab (ver sección Reacciones adversas). Los síntomas han aparecido normalmente durante la primera perfusión y hasta 1 hora después del final de la misma, pero pueden ocurrir después de varias horas o en perfusiones posteriores. Se recomienda advertir a los pacientes de la posibilidad de la aparición tardía de estos síntomas y darles instrucciones para que contacten con su médico si se presentan síntomas de una reacción relacionada con la perfusión. Si aparece una reacción grave relacionada con la perfusión, se precisa la suspensión de forma inmediata y permanente del tratamiento con cetuximab y puede ser necesario un tratamiento de urgencia. Se recomienda prestar atención especial a aquellos pacientes con estado funcional disminuido y enfermedad cardiopulmonar previa. **Trastornos respiratorios:** Se han notificado casos individuales de enfermedad intersticial pulmonar en los que no se conoce la relación causal con cetuximab. Si se diagnostica enfermedad pulmonar intersticial, se debe interrumpir la administración de cetuximab y tratar al paciente adecuadamente. **Reacciones cutáneas:** Si un paciente presenta una reacción cutánea grave (grado \geq 3; *US National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria*, NCI-CTC), el tratamiento con cetuximab debe interrumpirse. El tratamiento se puede reanudar sólo si la reacción remite hasta grado 2 (ver sección Reacciones adversas). Si la reacción cutánea grave ha ocurrido por primera vez, el tratamiento se puede reanudar sin cambios en la dosis. Si se presentan reacciones cutáneas graves por segunda o tercera vez, debe interrumpirse de nuevo el tratamiento con cetuximab. El tratamiento puede reanudarse a una dosis más baja (200 mg/m² de superficie corporal después de la segunda vez, y 150 mg/m² después de la tercera vez) sólo si la reacción ha remitido hasta grado 2. Si aparecen reacciones cutáneas graves por cuarta vez, o éstas no remiten hasta grado 2 durante la interrupción del tratamiento, se precisa la suspensión del tratamiento con cetuximab de forma permanente. **Alteraciones electrolíticas:** Se producen con frecuencia descensos progresivos de los niveles de magnesio sérico, que pueden provocar hipomagnesemia grave. La hipomagnesemia es reversible después de interrumpir el tratamiento con cetuximab. Además puede producirse hipotensión como consecuencia de la diarrea. También puede producirse hipocalcemia; en particular la frecuencia de la hipocalcemia grave puede estar aumentada cuando se utiliza en combinación con quimioterapia basada en platino. Se recomienda realizar determinaciones de los niveles de electrolitos séricos antes del tratamiento y de forma periódica durante el tratamiento con cetuximab. Se recomienda la repleción de electrolitos según necesidades. **Neutropenia y complicaciones infecciosas relacionadas:** Los pacientes que reciben cetuximab en combinación con quimioterapia basada en platino tienen un mayor riesgo de presentar neutropenia grave, que puede llevar a complicaciones infecciosas posteriores como neutropenia febril, neumonía o sepsis. En estos pacientes se recomienda una vigilancia minuciosa, sobre todo en los que sufren lesiones cutáneas, mucositis o diarrea, que pueden facilitar la aparición de infecciones (ver sección Reacciones adversas). **Poblaciones especiales:** Hasta la fecha sólo se han estudiado pacientes con función renal y hepática adecuada (creatinina sérica \leq 1,5 veces, transaminasas \leq 5 veces y bilirrubina \leq 1,5 veces el límite superior de normalidad). Cetuximab no ha sido estudiado en pacientes que presentaban uno o más de los siguientes parámetros analíticos: · hemoglobina $<$ 9 g/dl · recuento de leucocitos $<$ 3000/mm³ · recuento absoluto de neutrófilos $<$ 1500/mm³ · recuento de plaquetas $<$ 100000/mm³. No se ha determinado la seguridad y eficacia de cetuximab en pacientes pediátricos. Existe experiencia limitada en el uso de cetuximab en combinación con radioterapia en el cáncer colorrectal. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** La frecuencia de la leucopenia grave o de la neutropenia grave puede ser mayor y, por tanto, puede llevar a una tasa más alta de complicaciones infecciosas como neutropenia febril, neumonía y sepsis con la combinación con quimioterapia basada en platino, en comparación con la quimioterapia basada en platino sola (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). La frecuencia de isquemia cardíaca, incluidos infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva, y la frecuencia del síndrome mano-pie (eritrodismestesia palmoplantar) fueron más altas con la combinación con 5-fluorouracilo que con la perfusión de 5-fluorouracilo solo. Un estudio formal de interacciones mostró que las características farmacocinéticas de cetuximab permanecen inalteradas tras la coadministración de una dosis única de irinotecán (350 mg/m² de superficie corporal). Asimismo, la coadministración de cetuximab no alteró la farmacocinética del irinotecán. No se han realizado otros estudios formales de interacción con cetuximab en humanos. **Embarazo y lactancia.** El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) está implicado en el desarrollo del feto. Observaciones limitadas en animales indican una transferencia placentaria de cetuximab y se ha comprobado que otros anticuerpos IgG1 atraviesan la barrera placentaria. Los datos en animales no revelaron pruebas indicativas de teratogenicidad. No obstante, dependiendo de la dosis, se observó una incidencia mayor de abortos (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). No se dispone de datos suficientes en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Se recomienda encarecidamente que Erbitux se administre durante el embarazo o en mujeres que no utilicen métodos anticonceptivos adecuados sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Se recomienda que las mujeres no amamenten a sus hijos durante el tratamiento con Erbitux ni durante 2 meses después de la última dosis, ya que se desconoce si cetuximab se excreta en la leche materna. **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. Si los pacientes presentan síntomas relacionados con el tratamiento que alteran su capacidad de concentración y reacción, se recomienda que no conduzcan ni utilicen maquinaria hasta que disminuyan dichos síntomas. **Reacciones adversas.** Las principales reacciones adversas del cetuximab son las reacciones cutáneas, que se producen en más del 80% de los pacientes; hipomagnesemia, que se produce en más del 10% de los pacientes y reacciones relacionadas con la perfusión, que se producen con síntomas leves a moderados en más del 10% de los pacientes y con síntomas graves en más del 1% de los pacientes. La definición de las frecuencias utilizadas se muestra a continuación: Muy frecuentes (\geq 1/10); Frecuentes (\geq 1/100, $<$ 1/10); Poco frecuentes (\geq 1/1.000, $<$ 1/100); Raras (\geq 1/10.000, $<$ 1/1.000). Muy raras ($<$ 1/10.000); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). El asterisco (*) indica que existe información adicional sobre la reacción adversa (ver sección Información adicional). **Trastornos del sistema nervioso:** Frecuentes: Cefalea. Trastornos oculares: Frecuentes: Conjuntivitis. Poco frecuentes: Blefaritis, queratitis. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco frecuentes: Embolia pulmonar. Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: Diarrea, náuseas, vómitos. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Muy frecuentes: Reacciones cutáneas*. Frecuencia no conocida: Sobreinfección de lesiones cutáneas*. Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Muy frecuentes: Hipomagnesemia (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Frecuentes: Deshidratación, especialmente secundaria a diarrea o mucositis; hipocalcemia (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo); anorexia que puede llevar a una disminución del peso. Trastornos vasculares: Poco frecuentes: Trombosis venosa profunda. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Muy frecuentes: Reacciones leves o moderadas relacionadas con la perfusión*; mucositis leve a moderada que puede provocar epistaxis. Frecuentes: Reacciones graves relacionadas con la perfusión*, cansancio. Trastornos hepatobiliares: Muy frecuentes: Aumento en los niveles de enzimas hepáticas (ASAT, ALAT, fosfatasa alcalina). **Información adicional.** En términos generales no se observaron diferencias clínicamente relevantes entre sexos. Reacciones relacionadas con la perfusión: Las reacciones leves o moderadas relacionadas con la perfusión son muy frecuentes, incluyendo síntomas como fiebre, escalofríos, mareo o disnea, y presentan una relación temporal próxima sobre todo con la primera perfusión de cetuximab. Pueden darse reacciones graves relacionadas con la perfusión, con resultado de muerte en casos raros. Suelen aparecer durante la perfusión inicial de cetuximab o antes de transcurrida una hora desde el final de la misma, pero también pueden ocurrir tras varias horas o en perfusiones posteriores. Aunque no se ha identificado el mecanismo subyacente, algunas de estas reacciones pueden ser de naturaleza anafilactoide/anafiláctica y pueden incluir síntomas como broncoespasmo, urticaria, hipotensión, pérdida del conocimiento o shock. Raramente, se han observado casos de angina de pecho, infarto de miocardio o parada cardíaca. El manejo clínico en caso de reacciones relacionadas con la perfusión aparece en la sección Advertencias y precauciones especiales de empleo. **Reacciones cutáneas:** Pueden aparecer reacciones cutáneas en más del 80% de los pacientes; se manifiestan principalmente como erupción acneiforme y/o, con menor frecuencia, prurito, sequedad cutánea, descamación, hipertrichosis o trastornos ungueales (ej. paroniquia). Aproximadamente el 15% de estas reacciones cutáneas son graves, incluidos casos aislados de necrosis cutánea. La mayor parte de las reacciones cutáneas aparecen durante las primeras tres semanas de tratamiento. Generalmente suelen resolverse sin secuelas con el tiempo tras la interrupción del tratamiento, si se respetan los ajustes de la posología recomendados (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Según el NCI-CTC, las reacciones cutáneas de grado 2 se caracterizan por erupción cutánea que afectan como máximo hasta al 50% de la superficie corporal, mientras que las de grado 3, afectan a un porcentaje igual o superior al 50% de la superficie corporal. Las lesiones cutáneas inducidas por el cetuximab pueden predisponer a los pacientes a sufrir sobreinfecciones (p. ej. con *S. aureus*), lo que puede dar lugar a complicaciones posteriores, como por ejemplo celulitis, erisipela o síndrome de la piel escaldada por estafilococos o sepsis, que pueden producir la muerte. **Tratamiento combinado.** Cuando cetuximab se use en combinación con agentes quimioterápicos, se deben consultar también sus fichas técnicas correspondientes. La frecuencia de la leucopenia grave o de la neutropenia grave puede ser mayor y, por tanto, puede llevar a una tasa más alta de complicaciones infecciosas como neutropenia febril, neumonía y sepsis con la combinación con quimioterapia basada en platino, en comparación con la quimioterapia basada en platino sola (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). La frecuencia de isquemia cardíaca, incluidos infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva, y la frecuencia del síndrome mano-pie (eritrodismestesia palmoplantar) fueron más altas con la combinación con 5-fluorouracilo que con la perfusión de 5-fluorouracilo solo. En combinación con radioterapia local en la zona de la cabeza y el cuello, las reacciones adversas adicionales fueron las habituales de la radioterapia (tales como mucositis, dermatitis por radiación, disfagia o leucopenia, presentada principalmente como linfocitopenia). En un ensayo clínico controlado aleatorizado con 424 pacientes, las tasas de notificación de casos de dermatitis y mucositis aguda por radiación, así como acontecimientos tardíos relacionados con la radioterapia, fueron ligeramente superiores en los pacientes que recibían radioterapia combinada con cetuximab que en quienes recibían únicamente radioterapia. **Sobredosis.** Actualmente se dispone de experiencia limitada con dosis únicas superiores a 400 mg/m² de superficie corporal o administraciones semanales de dosis mayores de 250 mg/m² de superficie corporal. En ensayos clínicos con dosis de hasta 700 mg/m² administradas cada 2 semanas, el perfil de seguridad concordó con el descrito en la sección Reacciones adversas. **DATOS FARMACÉUTICOS. Incompatibilidades.** Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección Precauciones especiales de eliminación. Se debe utilizar una línea de perfusión independiente. **Periodo de validez.** 3 años. Se ha demostrado la estabilidad física y química de Erbitux 5 mg/ml durante su uso durante 48 horas a 25°C, si la solución se prepara tal como se describe en la sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones. Erbitux no contiene ningún conservante antimicrobiano ni agente bacteriostático. Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe usarse inmediatamente después de su apertura. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento previas a su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían superar las 24 horas a una temperatura entre 2 y 8°C, a menos que la apertura se haya producido en condiciones asepticas controladas y validadas. **Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Para las condiciones de conservación después de abrir, ver sección Periodo de validez. **Naturaleza y contenido del envase.** 10 ml, 20 ml, 50 ml o 100 ml de solución en un vial (vidrio tipo I) con un tapón (goma de bromobutilo con revestimiento de fluroteck) y un cierre (aluminio/polipropileno). Envase con 1 vial. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de los viales. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Erbitux se puede administrar mediante goteo por gravedad, bomba de perfusión o bomba de jeringa. La perfusión se debe realizar con una línea de perfusión independiente, que se debe lavar con solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% (9 mg/ml) estéril al final de la perfusión. Erbitux 5 mg/ml es compatible: · con bolsas de polietileno (PE), etil vinil acetato (EVA) o cloruro de polivinilo (PVC) · con equipos de perfusión de polietileno (PE), poliuretano (PUR), etil vinil acetato (EVA), poliolefin termoplástica (TP) o cloruro de polivinilo (PVC) · con jeringas de polipropileno (PP) para bomba de jeringa. Se debe tener la precaución de garantizar condiciones asepticas cuando se prepare la perfusión. Erbitux 5 mg/ml debe prepararse como se indica a continuación: · Para la administración con una bomba de perfusión o goteo por gravedad (diluido con solución estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml [0,9%]): Tome una bolsa de perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) estéril del tamaño adecuado. Calcule el volumen requerido de Erbitux. Extraiga el volumen adecuado de la solución de cloruro sódico de la bolsa de perfusión, usando una jeringa estéril apropiada con una aguja adecuada. Tome una jeringa estéril apropiada y conecte una aguja adecuada. Extraiga el volumen que precise de Erbitux de un vial. Transfiera Erbitux a la bolsa de perfusión preparada. Repita este procedimiento hasta alcanzar el volumen calculado. Conecte la línea de perfusión y cúbela con Erbitux diluido antes de comenzar la perfusión. Utilice un sistema de goteo por gravedad o una bomba de perfusión para su administración. Fije y controle la velocidad tal como se ha explicado en la sección Posología y forma de administración. · Para la administración con una bomba de perfusión o goteo por gravedad (sin diluir): Calcule el volumen requerido de Erbitux. Tome una jeringa estéril apropiada (mínimo 50 ml) y conecte una aguja adecuada. Extraiga el volumen que precise de Erbitux de un vial. Transfiera Erbitux a una bolsa o envase estéril vacío. Repita este procedimiento hasta alcanzar el volumen calculado. Conecte la línea de perfusión y cúbela con Erbitux antes de comenzar la perfusión. Fije y controle la velocidad tal como se ha explicado en la sección Posología y forma de administración. · Para la administración con una bomba de jeringa: Calcule el volumen requerido de Erbitux. Tome una jeringa estéril apropiada y conecte una aguja adecuada. Extraiga el volumen que precise de Erbitux de un vial. Retire la aguja e introduzca la jeringa en la bomba de jeringa. Conecte la línea de perfusión a la jeringa, fije y controle la velocidad de perfusión como se explica en la sección Posología y forma de administración y comience la perfusión después de cebar la vía con Erbitux o con una solución estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%). Si fuera necesario, repita este procedimiento hasta que se haya perfundido el volumen calculado. **TÍTULO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Alemania. **PRESENTACIÓN, RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN / DISPENSACIÓN Y PVP.** PVL: 192,30 €. PVP: 238,21 €. PVP IVA: 247,74 €. Medicamento sujeto a prescripción médica restringida. Uso Hospitalario. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Noviembre 2008.

*Hasta el momento no se ha notificado la modificación de las condiciones de financiación y precio del medicamento.



Personaliza la EFICACIA

Ahora indicado
en 1^a línea
en CCRm* y CECC*

* Consultar Ficha Técnica
CCRm: Cáncer colorrectal metastásico
CECC: Carcinoma escamoso de cabeza y cuello

Merck Serono Oncología | *Combination is key*



1. **NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Yondelis® 0,25 mg o 1 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. 2. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada vial contiene 0,25 mg o 1 mg de trabectedina. 1 ml de solución reconstituida contiene 0,05 mg de trabectedina. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.3.

FORMA FARMACÉUTICA. Polvo para concentrado para solución para perfusión. Polvo blanco o blanquecino. 4. **DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Yondelis® está indicado para el tratamiento de pacientes con sarcoma de tejidos blandos en estado avanzado en los que haya fracasado el tratamiento con antitriancinas e ifosfamida, o bien que no sean candidatas a recibir dichos productos. La eficacia se basa fundamentalmente en datos de pacientes con liposarcoma o leiomyosarcoma.

4.2 Posología y forma de administración. Yondelis® debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de quimioterapia. La dosis recomendada es de 1,5 mg/m² de superficie corporal, administrados mediante perfusión intravenosa durante un período de 24 horas, con un intervalo de tres semanas entre ciclos. Es muy recomendable la administración de este fármaco a través de una vía venosa central. 30 minutos antes de recibir Yondelis®, se deben administrar 20 mg de dexametasona por vía intravenosa. Se pueden administrar además otros antieméticos. 5. **Permitir la administración con Yondelis®, es necesario que se cumplan los siguientes criterios:** - Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1.500/mm^3$. - Recuento de plaquetas $\geq 100.000/mm^3$. - Bilirrubina \leq límite superior de la normalidad (LSN). - Fosfatasa alcalina $\leq 2,5$ LSN (si la elevación pudiera ser de origen óseo, se deben considerar las isoenzimas hepáticas 5-nucleotidasa o GGTT). - Albumina ≥ 25 g/l. - ALT y AST $\leq 2,5$ x LSN. - Aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min. - Creatinina fosfocreatin (CPK) $\leq 2,5$ LSN. - Hemoglobina ≥ 9 g/dl. Antes de repetir el tratamiento, deben cumplirse estos mínimos clínicos. En caso contrario, el tratamiento debe retrasarse un período máximo de 3 semanas hasta que se cumplan los criterios.

Deben realizarse controles adicionales de los parámetros hematológicos bilirrubina, fosfatasa alcalina, aminotransferasa y CPK cada semana durante los 2 primeros ciclos, y en ciclos posteriores, deberán controlarse al menos una vez entre tratamientos. En todos los ciclos se administrará la misma dosis, siempre que no se observe toxicidad de grado 3-4 y que el paciente cumpla los criterios de repetición del tratamiento. **Ajuste de la dosis durante el tratamiento.** Antes de repetir el tratamiento, los pacientes deben cumplir los criterios basales ya definidos. En caso de que se produzca alguno de los siguientes acontecimientos en cualquier momento entre los ciclos, la dosis deberá reducirse a 1,2 mg/m² para los ciclos siguientes: - Neutropenia < 500/mm³ de duración superior a 5 días o asociada con fiebre o infección. - Trombocitopenia < 25.000/mm³. - Incremento de los valores de bilirrubina > LSN y/o fosfatasa alcalina > 2,5 x LSN. - Incremento de AST o ALT > 2,5 x LSN que no se haya recuperado en el día 21. - Cualquier otro efecto adverso de grado 3 ó 4 (náuseas, vómitos, cansancio). Cuando una dosis se haya reducido por toxicidad, no se recomienda realizar un escalado de dosis en los ciclos siguientes. Si alguno de estas toxicidades reaparece en ciclos posteriores a un paciente que muestre un beneficio clínico, la dosis podría reducirse hasta 1 mg/m². En caso de que fuera necesario seguir reduciendo la dosis, debe considerarse la suspensión del tratamiento. **Duración del tratamiento.** En los ensayos clínicos no hubo límites predeterminados en cuanto al nº de ciclos administrados. El tratamiento continuó mientras persistió el beneficio clínico. No se han observado toxicidades acumuladas tras múltiples ciclos. **Poblaciones de pacientes especiales.** Pacientes pediátricos. No debe utilizarse en niños ni adolescentes. Pacientes ancianos. No se han realizado ensayos específicos en pacientes ancianos. No se recomienda ajustar la dosis en función únicamente de criterios de edad de forma rutinaria. Pacientes con insuficiencia hepática. No se han realizado ensayos con el régimen propuesto en pacientes con insuficiencia hepática. Por tanto, no se dispone de datos para recomendar una dosis de inicio menor en pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, se aconseja adoptar precauciones especiales, y puede que sea necesario ajustar las dosis. Los pacientes con niveles elevados de bilirrubina no deben ser tratados con Yondelis®. Pacientes con insuficiencia renal. No debe utilizarse si el aclaramiento de creatinina < 30 ml/min; no se recomienda realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

4.3 Contraindicaciones. Hipersensibilidad a trabectedina o a alguno de los excipientes. - Infección concurrente grave o no controlada. - Lactancia. - Tratamiento combinado con la vacuna de la fiebre amarilla. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Insuficiencia hepática.** Es probable que la insuficiencia hepática aumente la exposición sistémica a la trabectedina y se incremente el riesgo de hepatotoxicidad. Los pacientes con hepatopatías clínicamente relevantes deben someterse a una monitorización estrecha para, en caso necesario, realizar un ajuste de la dosis. Los pacientes con niveles elevados de bilirrubina no deben recibir trabectedina. **Insuficiencia renal.** El aclaramiento de creatinina debe monitorizarse antes y durante el tratamiento. No se debe utilizar trabectedina en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min. **Neutropenia y trombocitopenia.** Se han notificado con frecuencia casos de neutropenia y trombocitopenia de grado 3 ó 4. Se deben realizar hemogramas completos, antes de iniciar el tratamiento, cada semana durante los dos primeros ciclos de tratamiento y, posteriormente, al menos una vez entre ciclos. Los pacientes que presenten fiebre deben consultar al médico de inmediato. **Náuseas y vómitos.** Todos los pacientes deberán recibir profilaxis antiemética con dexametasona. **Rabdomiolisis y elevaciones graves de la CPK (> 10 x LSN).** No se debe utilizar trabectedina en pacientes con CPK > 2,5 LSN. Raramente se han notificado casos de rabdomiolisis que generalmente se asocian con mieloitoxidación, anomalías graves de la prueba de función hepática y/o insuficiencia renal. Por tanto, cuando un paciente pueda experimentar alguna de estas toxicidades se deben monitorizar estrechamente los niveles de CPK. Como se ha indicado anteriormente, si se presentara rabdomiolisis, se deben establecer de inmediato medidas de apoyo como hidratación parenteral, alcalinización de la orina y diálisis. Asimismo, debe interrumpirse el tratamiento con Yondelis® hasta que el paciente se recupere por completo.

Se deben tomar medidas de precaución si se administran de forma concomitante trabectedina junto con otros medicamentos asociados con rabdomiolisis (p. ej., estatinas), ya que puede incrementar el riesgo de rabdomiolisis. **Anomalías en las pruebas de la función hepática.** En la mayoría de los pacientes se han notificado incrementos agudos reversibles de AST y ALT. Yondelis® no debe utilizarse en pacientes con niveles elevados de bilirrubina. Los pacientes con incrementos de los niveles de AST, ALT y fosfatasa alcalina entre ciclos pueden necesitar una reducción de la dosis. **Reacciones en el punto de inyección.** Es muy recomendable que la administración se realice a través de una vía venosa central. Cuando se administra la trabectedina a través de una vía venosa periférica, los pacientes pueden presentar una reacción potencialmente grave en el lugar de inyección. **Otros.** Debe evitarse la administración concomitante con inhibidores potentes de la enzima CYP3A4. Si esto no es posible, se requiere una monitorización estrecha de las toxicidades, y deberá considerarse la posibilidad de reducir de la dosis de trabectedina. Precaución si se administran medicamentos asociados con hepatotoxicidad de forma concomitante, ya que se puede incrementar el riesgo de hepatotoxicidad. El uso concomitante de trabectedina y fenitoína puede reducir la absorción de esta última y producir una exacerbación de las convulsiones. No se recomienda la combinación de trabectedina ni con fenitoína ni con vacunas que contengan microorganismos vivos atenuados. Está específicamente contraindicada la administración de trabectedina junto con la vacuna de la fiebre amarilla. Debe evitarse el uso concomitante de trabectedina con alcohol. Los varones y las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento. Además, las mujeres deben mantener las medidas anticonceptivas hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento mientras que los varones deben prolongar estas medidas hasta 5 meses después del tratamiento. Asimismo, si se produce un embarazo, se debe informar al médico de inmediato. La trabectedina puede tener efectos genotóxicos. Puesto que existe la posibilidad de que el tratamiento con Yondelis® produzca infertilidad irreversible, antes del tratamiento se debe proporcionar asesoramiento a los pacientes sobre la conservación de esperma. Si durante el tratamiento se produce un embarazo, deberá considerarse la posibilidad de proporcionar asesoramiento genético. El asesoramiento genético también está recomendado para aquellos pacientes que deseen tener hijos después del tratamiento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. **Efecto de otras sustancias sobre la trabectedina.** No se han realizado estudios de interacciones in vivo. La trabectedina se metaboliza principalmente a través del CYP3A4, por lo que la coadministración de sustancias que inhiben esta isoenzima, tales como ketoconazol, fluconazol, ritonavir o claritromicina, podría disminuir el metabolismo e incrementar las concentraciones de trabectedina. En el caso de que estas combinaciones fueran necesarias, se requeriría un control estrecho de las toxicidades (ver sección 4.4). Asimismo, la coadministración con inductores potentes de esta enzima (p. ej., rifampicina, fenobarbital, hipérico o hierba de San Juan) puede disminuir la exposición sistémica a la trabectedina. Durante el tratamiento con trabectedina debe evitarse el consumo de alcohol, debido a la hepatotoxicidad del medicamento. Los datos preclínicos han demostrado que la trabectedina es un sustrato de la P-gp. La administración concomitante de inhibidores de la P-gp, por ejemplo ciclosporina y verapamil, puede alterar la distribución de la trabectedina y/o su eliminación. Todavía no se ha establecido la relevancia de esta interacción, por ejemplo, en cuanto a la toxicidad para el SNC. En estas situaciones deberán tomarse medidas de precaución. **4.6 Embarazo y lactancia.** **Embarazo.** No se dispone de datos clínicos suficientes sobre exposición a este medicamento durante el embarazo. No obstante, dado su mecanismo de acción, la trabectedina puede producir defectos congénitos graves cuando se administra durante el embarazo. La trabectedina no debe utilizarse durante el embarazo salvo que fuera claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, se informará al paciente del posible riesgo para el feto y se monitorizará estrechamente. Si se administra trabectedina al final del embarazo, deberán monitorizarse cuidadosamente las posibles reacciones adversas en los neonatos. **Fertilidad.** Tanto los varones como las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con Yondelis®. Además, las mujeres deben mantener las medidas anticonceptivas hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento mientras que los varones deben prolongar estas medidas hasta 5 meses después del tratamiento. Asimismo, si se produce un embarazo, se debe informar al médico de inmediato. La trabectedina puede tener efectos genotóxicos. Puesto que existe la posibilidad de que el tratamiento con Yondelis® produzca infertilidad irreversible, antes del tratamiento se debe proporcionar asesoramiento a los pacientes sobre la conservación de esperma. Si durante el tratamiento se produce un embarazo, deberá considerarse la posibilidad de proporcionar asesoramiento genético. El asesoramiento genético también está recomendado para aquellos pacientes que deseen tener hijos después del tratamiento.

Lactancia. Se desconoce si la trabectedina se excreta en la leche humana. La lactancia está contraindicada durante el tratamiento y durante los 3 meses después de la finalización del mismo. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se ha notificado la aparición de cansancio y astenia en pacientes en tratamiento con trabectedina. Los pacientes que experimenten cualquiera de estas reacciones durante el tratamiento no deben conducir ni utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas.** Salvo que se indique lo contrario, el perfil de seguridad de Yondelis® mostrado a continuación está basado en la evaluación de los datos obtenidos de 569 pacientes incluidos en ensayos clínicos y tratados hasta abril de 2007 con la pauta posológica recomendada para el tratamiento de varios tipos de cáncer, incluidos sarcoma de los tejidos blandos, cáncer de mama, osteosarcoma, cáncer de ovario, GIST, melanoma y carcinoma renal. Cabe esperar que aproximadamente el 91 % de los pacientes presente reacciones adversas de cualquier grado. Cabe esperar que aproximadamente el 40 % de los pacientes presente reacciones adversas de una intensidad de grado 3 ó 4. Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado de intensidad fueron náuseas, fatiga, vómitos, anorexia, neutropenia e incrementos en los niveles de AST/ALT. Se han producido reacciones adversas mortales en el 1,9 % de los pacientes. Con frecuencia, estas reacciones mortales fueron el resultado de una combinación de efectos adversos, entre los que se incluyen pancitopenia, neutropenia febril, en algunos casos con sepsis, afectación hepática, insuficiencia renal y rabdomiolisis. **Reacciones adversas.** Las reacciones adversas que se indican a continuación se clasifican como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). La siguiente tabla muestra las reacciones adversas comunicadas en ≥ 1 % de los pacientes de acuerdo con el sistema de clasificación de órganos MedDRA. Para proporcionar frecuencias se han utilizado tanto las reacciones adversas como los valores de laboratorio. Los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia. **Reacciones adversas más frecuentes.** **Trastornos hematológicos y del sistema linfático.** **Neutropenia:** En el 77 % de los pacientes. En el 26 % y el 24 % de los pacientes se produjo neutropenia de grado 3 y grado 4, respectivamente. El análisis por ciclos mostró que la neutropenia de grados 3 y 4 se produjo en aproximadamente el 19 % y el 2 % de los ciclos respectivamente. Se produjo neutropenia febril en el 2 % y en < 1 % de los ciclos. La neutropenia siguió un patrón predecible de inicio rápido y reversibilidad, y rara vez se observó asociada con fiebre o infección. **Trombocitopenia:** en el 11 % y el 2 % de los pacientes se produjo trombocitopenia de grado 3 y grado 4, respectivamente. El análisis por ciclos mostró que la trombocitopenia de grados 3 y 4 se produjo en aproximadamente el 3 % y < 1 % de los ciclos, respectivamente. En < 1 % de los pacientes aparecieron reacciones hemorrágicas asociadas con trombocitopenia. **Anemia:** en el 93 % de los pacientes se produjo anemia, aunque el 46 % de estos pacientes ya la presentaban en el momento basal. En el 10 % y el 3 % de los pacientes se produjo anemia de grados 3 y 4, respectivamente. El análisis por ciclos mostró que la anemia de grados 3 y 4 se produjo en aproximadamente el 3 % y el 1 % de los ciclos, respectivamente. **Trastornos hepato biliares.** **Incrementos de los niveles de AST/ALT:** incrementos transitorios de grado 3 de AST y ALT en el 38 % y el 44 % de los pacientes. Asimismo, se observaron elevaciones de grado 4 de dichas enzimas en el 3 % y el 2 %, respectivamente. El tiempo medio para alcanzar los valores máximos fue de 5 días tanto para la AST como para la ALT. En los días 14-15 de tratamiento, la mayoría de los casos habían disminuido hasta el grado 1 o se habían resuelto (ver sección 4.4). Los incrementos de grado 3 de AST y ALT se produjeron en el 12 % y el 20 % de los ciclos, respectivamente. Las elevaciones de grado 4 de AST y ALT se produjeron en el 1 % y el 2 % de los ciclos, respectivamente. La mayoría de las elevaciones de las transaminasas mejoraron hasta el grado 1 o a los niveles pre-tratamiento en un plazo máximo de 15 días, y en menos del 2 % de los ciclos se observaron tiempos de recuperación que superaron los 25 días. Los incrementos de ALT y AST no siguieron un patrón acumulativo, sino que mostraron una tendencia hacia elevaciones menos acusadas en el tiempo. **Hiperbilirrubinemia:** en el 23 % de los pacientes se observaron incrementos de la bilirrubina de grado 1 a grado 2. En el 1 % de los pacientes se produjo hiperbilirrubinemia de grado 3. Los valores máximos de bilirrubina aparecen aproximadamente una semana después de iniciar el tratamiento y se resuelven en aproximadamente dos semanas después de su aparición. Las manifestaciones clínicas de lesiones hepáticas graves fueron poco frecuentes, con una incidencia inferior al 1 % de los signos y síntomas individuales, entre los que se incluyen ictericia, hepatomegalia o dolor hepático. La mortalidad por lesión hepática se produjo en menos del 1 % de los pacientes.

Otras reacciones adversas. **Náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento:** se notificaron casos de náuseas y vómitos en el 63 % y el 38,5 % de los pacientes, respectivamente. En el 6 % y el 6,5 % de los pacientes se notificaron náuseas y vómitos de grado 3-4, respectivamente. En menos del 1 % de los pacientes se notificó diarrea y estreñimiento de grado 3-4. **Estomatitis:** en menos del 1 % de los pacientes se notificó mucositis de grado 3-4. **Cansancio/astenia:** en el 93 % y el 1 % de los pacientes se produjo fatiga/lentitud de grado 3-4. **Anorexia:** en menos del 1 % de los pacientes se notificó anorexia de grado 3-4. **Elevaciones de CPK y rabdomiolisis:** en el 26 % de los pacientes se observaron elevaciones de los niveles de CPK de cualquier grado. En el 4 % de los pacientes se observaron incrementos de los niveles de CPK de grado 3 ó 4. En menos del 1 % de los pacientes se notificaron incrementos de los niveles de CPK asociados con rabdomiolisis. **Díscnea:** en el 2 % de los pacientes se produjo díscnea de grado 3-4 relacionada con el uso de trabectedina. **Altopnea:** se notificó altopnea en alrededor del 3 % de todos los pacientes; en la mayor parte de ellos la altopnea fue de grado 1. **4.9 Sobredosis.** Se dispone de pocos datos sobre los efectos de una sobredosis de trabectedina. Las principales toxicidades previstas son de naturaleza gastrointestinal, supresión de médula ósea y hepática. En la actualidad, no se dispone de un antídoto específico para la trabectedina. En caso de sobredosis, se monitorizará estrechamente a los pacientes y se instaurarán medidas de apoyo sintomológico cuando sea necesario. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos, código ATC: L01CX01. Mecanismo de acción: La trabectedina se une al surco menor del ADN, haciendo que la hélice se doble de la espina del surco mayor. Esta unión al ADN desencadena una cascada de acontecimientos que afectan a varios factores de transcripción, proteínas de unión al ADN y vías de reparación del ADN, lo que produce una perturbación del ciclo celular. Se ha demostrado que la trabectedina ejerce actividad antiproliferativa in vitro e in vivo contra un amplio rango de especies de células tumorales humanas y tumores experimentales, incluidas neoplasias malignas tales como sarcoma, cáncer de mama, cáncer pulmonar no microcítico, cáncer de ovario y melanoma. **Eficacia clínica.** La eficacia y seguridad de la trabectedina se basa en un ensayo aleatorizado realizado en pacientes con liposarcoma o leiomyosarcoma metastásico o localmente avanzado, en los que la enfermedad ha progresado o recidivado después del tratamiento con al menos antitriancinas e ifosfamida. En este ensayo se administró a los pacientes una dosis de 1,5 mg/m² de trabectedina mediante una perfusión intravenosa de 24 horas de duración cada 3 semanas o, alternativamente, se les administró una dosis semanal de 0,58 mg/m² en forma de perfusión intravenosa de 3 horas de duración durante 3 semanas de un ciclo de 4 semanas. El análisis especificado en el protocolo para el tiempo hasta la progresión tumoral (TTP) mostró una reducción del 26,6 % del riesgo relativo de progresión para pacientes tratados en el grupo de perfusión durante 24 h o 3 semanas (HR = 0,734 (IC: 0,554-0,974)). Las mediana del TTP fueron 3,7 meses (IC: 2,1-5,4 m) en el grupo que recibió la perfusión 24 h o 3 semanas, y de 2,3 meses (IC: 2,0-3,5 m) en el grupo tratado con perfusión durante 3 h semanal (p = 0,0302). No se detectaron diferencias significativas en la supervivencia global (OS). La mediana de OS con el régimen de perfusión 24 h o 3 semanas fue de 13,9 meses (IC: 12,5-16,6) y el 60,2 % de los pacientes estaban vivos al año (IC: 52,0-68,5%). Se dispone de datos adicionales de eficacia procedentes de 3 ensayos de fase II no controlados (de brazo único) con poblaciones similares tratadas con la misma pauta. En estos ensayos se evaluaron un total de 100 pacientes con lipoma y leiomyosarcoma y 83 pacientes con otros tipos de sarcoma. Este medicamento se ha autorizado en "Circunstancias excepcionales". Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario. **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** La exposición sistémica tras una administración en forma de perfusión intravenosa e velocidad constante durante 24 horas es proporcional a la dosis administrada en un rango de dosis de hasta 1,8 mg/m², incluida. El perfil farmacocinético de la trabectedina es acorde con un modelo de distribución multicompartmental. Tras la administración intravenosa, se ha demostrado que la trabectedina posee un volumen aparente de distribución elevado, acorde con una unión elevada a proteínas plasmáticas y tisulares (el 94%-98% de la trabectedina en plasma está unida a proteínas). El volumen de distribución en equilibrio de la trabectedina en humanos supera el de la vacuna de 5.000 L. La isoenzima P450 3A4 del citocromo P450 responsable mayoritariamente del metabolismo oxidativo de la trabectedina a concentraciones clínicamente relevantes. Otras enzimas del P450 pueden contribuir al metabolismo. La trabectedina no induce ni inhibe las principales enzimas del citocromo P450. La eliminación renal de la trabectedina inalterada en humanos es bajo (menos del 1 %). La semivida terminal es larga (valor en la población de la fase de eliminación terminal: 180 h). Tras la administración de una dosis de trabectedina marcada radiactivamente a pacientes con cáncer, la media de la recuperación de la radioactividad total en heces (SD) es del 58 % (17 %) y la media de la recuperación en orina (SD) es del 5,8 % (1,73 %). Basándose en la estimación poblacional del aclaramiento plasmático de la trabectedina (31,5 lh) y la proporción sangre/plasma (0,89), el aclaramiento de trabectedina en sangre total es de aproximadamente 36 lh. Este valor es alrededor de la mitad de la velocidad del flujo sanguíneo hepático humano. Por tanto, el índice de extracción de la trabectedina se puede considerar moderado. La variabilidad inter-individual de la estimación poblacional del aclaramiento plasmático de trabectedina fue del 51 %, y la variabilidad intraindividual fue del 28%. **Poblaciones especiales.** Un análisis de farmacocinética poblacional indicó que ni la edad (19-83 años) ni el sexo afectan al aclaramiento plasmático de la trabectedina. No se han estudiado los efectos de la raza ni la etnia sobre la farmacocinética de la trabectedina. **Insuficiencia renal.** En los pacientes incluidos en los ensayos clínicos, no se observó que la función renal de los pacientes, medida mediante el aclaramiento de creatinina en un rango de valores (=34,4 ml/min), tuviese una influencia relevante sobre la farmacocinética de la trabectedina. No se dispone de datos en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 34,4 ml/min. La baja recuperación (< 9% en todos los pacientes estudiados) de la radioactividad total en orina después de una dosis única de trabectedina marcada con ¹⁴C indica que la insuficiencia renal afecta poco a la eliminación del fármaco o sus metabolitos. **Insuficiencia hepática.** Aunque los análisis poblacionales no mostraron relación entre las concentraciones de enzimas hepáticas en suero y el aclaramiento plasmático de trabectedina, en pacientes con insuficiencia hepática puede aumentar la exposición sistémica a este fármaco, por lo que debe garantizarse una monitorización estrecha de la toxicidad. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos preclínicos indican que la trabectedina posee un efecto limitado sobre los sistemas cardiovascular, respiratorio y nervioso central a exposiciones por debajo del intervalo clínico terapéutico en términos de AUC. Los efectos de la trabectedina sobre la función cardiovascular y respiratoria se han investigado mediante estudios in vivo (en monos Cynomolgus anestesiados). Se seleccionó un régimen de infusión de 1 hora para alcanzar niveles máximos en plasma (valores de C_{max} del orden de los observados en la práctica clínica). Los niveles plasmáticos de trabectedina alcanzados fueron $10,6 \pm 5,4$ (C_{max}) superiores a los observados en los pacientes después de la infusión de 1.500 µg/m² durante 24 h (C_{max} de 1,8 ± 1,1 ng/ml) y similares a los alcanzados después de la administración de la misma dosis mediante perfusión de 3 horas (C_{max} de 10,8 ± 3,7 ng/ml). La mielosupresión y la hepatotoxicidad fueron los principales efectos tóxicos detectados con trabectedina. Los hallazgos observados incluyeron toxicidad hematopoyética (leucopenia grave, anemia y depósitos linfocitos y de médula ósea), así como incrementos en las pruebas de función pulmonar, degeneración hepatocelular, necrosis del epitelio intestinal y reacciones locales graves en el lugar de inyección. Se detectaron hallazgos toxicológicos renales en estudios de toxicidad en múltiples ciclos realizados con monos. Estas observaciones fueron secundarias a una reacción local grave en el lugar de administración y, por tanto, no se pueden atribuir con seguridad al uso de trabectedina; no obstante, hay que ser prudente a la hora de interpretar estas hallazgos renales, y no se puede excluir la toxicidad relacionada con el tratamiento. La trabectedina es genotóxica tanto in vitro como in vivo. No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo. No se han realizado estudios de fertilidad con trabectedina, sin embargo, en los estudios de toxicidad a dosis repetidas se ha observado un número limitado de cambios histopatológicos en los órganos diana. Dado la naturaleza del compuesto (citotóxico y mutagénico), es probable que afecte a la capacidad de reproducción. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Sacarosa. Dihidrogenotato de potasio. Ácido fólico. Hidróxido de potasio. 6.2 **Incompatibilidades.** Yondelis® no se debe mezclar ni diluir con otros fármacos, a excepción de los mencionados en la sección 6.6. **6.3 Período de validez.** Validez sin abrir: 36 meses. Después de la reconstitución, se ha demostrado una estabilidad química y física de 30 horas hasta 25°C. Desde el punto de vista microbiológico, la solución reconstituida deberá diluirse y usarse inmediatamente. Si no se diluye y utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación antes del uso del producto reconstituido son responsabilidad del usuario, y habitualmente no deberían ser superiores a 24 horas 2°C - 8°C, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones de asepsia validadas y controladas. Tras la dilución, se ha demostrado estabilidad química y física durante 30 horas hasta 25°C. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (2°C - 8°C). Las condiciones de conservación del producto reconstituido y diluido, ver sección 6.3. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Yondelis® se suministra en un vial de vidrio incoloro de tipo I con un cierre de goma de bromobutilo sellado con una cápsula de aluminio de tipo flip-top. Cada vial contiene 0,25 mg o 1 mg de trabectedina. Cada envase contiene un vial. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** **Preparación para perfusión intravenosa.** Deben utilizarse las técnicas de asepsia adecuadas. Yondelis® debe reconstituirse y diluirse antes de la perfusión. Cada vial con 0,25 mg se reconstituye con 5 ml de agua estéril para preparaciones inyectables. Cada vial con 1 mg se reconstituye con 20 ml de agua estéril para preparaciones inyectables. Las soluciones obtenidas poseen una concentración de 0,05 mg/ml y están destinadas aun solo uso. **Instrucciones para la reconstrucción.** Debe utilizarse una jeringa para inyectar 5 ml de agua estéril para preparaciones inyectables en el vial. Agitar el vial hasta que el fármaco se disuelva completamente. La solución reconstituida es transparente, incolora o ligeramente amarillenta sin partículas visibles. Esta solución reconstituida contiene 0,05 mg/ml de trabectedina. Requiere diluciones posteriores y está indicada para un solo uso. **Instrucciones para la dilución.** La solución reconstituida deberá diluirse con una solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión o con una solución de glucosa de 50 mg/ml (5 %) para perfusión. El volumen necesario se calcula del siguiente modo:

Se debe extraer del vial la cantidad de solución adecuada y añadirla a una bolsa de perfusión que contenga = 500 ml de diluyente (solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión o solución de glucosa de 50 mg/ml (5 %) para perfusión) si la administración se va a realizar a través de una vía venosa central. Si no se puede utilizar una vía venosa central y hay que recurrir a una vía venosa periférica, la solución reconstituida debe añadirse a una bolsa de perfusión que contenga ≥ 1.000 ml de diluyente (solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión o solución de glucosa de 50 mg/ml (5 %) para perfusión). Antes de la administración se realizará una inspección visual de las soluciones parenterales para detectar la posible presencia de partículas. La solución para perfusión preparada deberá administrarse de inmediato. **Instrucciones de manipulación y eliminación.** Yondelis® es un medicamento antineoplásico citotóxico y debe manipularse con precaución. Deben seguirse los procedimientos para una adecuada manipulación y eliminación de los medicamentos citotóxicos. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales para medicamentos citotóxicos. No se han observado incompatibilidades entre Yondelis® y las bolsas y los tubos de poliduro de tipo I (PVC) y polietileno (PE) ni con los sistemas de acceso vascular implantables de Itano. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Pharma Mar, S.A. Avda. de los Reyes 1, Polígono Industrial La Mina, 28770 Colmenar Viejo (Madrid), España. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Yondelis® 0,25mg EU/1/07/417/001; Yondelis® 1mg EU/1/07/417/002. **9. PRESENTACIONES Y PRECIOS.** Yondelis® 0,25 mg. C.N. 659927.3. P.V.L 530 € vs. Yondelis® 1 mg. C.N. 659928.0. P.V.L 1.994 €. **10. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Uso hospitalario. **11. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 17-Septiembre-2007. **12. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Marzo 2008.

BIBLIOGRAFÍA. 1. Carter NJ, et al. Trabectedin. A review of its use in the management of soft tissue sarcoma and ovarian cancer. Drugs 2007; 67(15): 2257-2276. 2. Morgan JA, et al. Randomized phase II study of trabectedin in patients with liposarcoma and leiomyosarcoma after failure of prior anthracycline and ifosfamide. J Clin Oncol 2007; 25(18S): Abstract 11060.

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{SC (mg)} \times \text{dosis individual (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

realizará una inspección visual de las soluciones parenterales para detectar la posible presencia de partículas. La solución para perfusión preparada deberá administrarse de inmediato. **Instrucciones de manipulación y eliminación.** Yondelis® es un medicamento antineoplásico citotóxico y debe manipularse con precaución. Deben seguirse los procedimientos para una adecuada manipulación y eliminación de los medicamentos citotóxicos. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales para medicamentos citotóxicos. No se han observado incompatibilidades entre Yondelis® y las bolsas y los tubos de poliduro de tipo I (PVC) y polietileno (PE) ni con los sistemas de acceso vascular implantables de Itano. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Pharma Mar, S.A. Avda. de los Reyes 1, Polígono Industrial La Mina, 28770 Colmenar Viejo (Madrid), España. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Yondelis® 0,25mg EU/1/07/417/001; Yondelis® 1mg EU/1/07/417/002. **9. PRESENTACIONES Y PRECIOS.** Yondelis® 0,25 mg. C.N. 659927.3. P.V.L 530 € vs. Yondelis® 1 mg. C.N. 659928.0. P.V.L 1.994 €. **10. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Uso hospitalario. **11. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 17-Septiembre-2007. **12. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Marzo 2008.

BIBLIOGRAFÍA. 1. Carter NJ, et al. Trabectedin. A review of its use in the management of soft tissue sarcoma and ovarian cancer. Drugs 2007; 67(15): 2257-2276. 2. Morgan JA, et al. Randomized phase II study of trabectedin in patients with liposarcoma and leiomyosarcoma after failure of prior anthracycline and ifosfamide. J Clin Oncol 2007; 25(18S): Abstract 11060.

revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 23

NÚM. 3

Quimioprevención del cáncer de mama J. E. Alés Martínez	93
Hormonoterapia adyuvante en pacientes premenopáusicas M. Cano, I. Porras, J. de la Haba-Rodríguez	102
Consejo genético en cáncer de mama P. Pérez Segura	110
Soporte psicooncológico en cáncer de mama: actualización y tratamientos eficaces F. Montesinos Marín	118

revisiones en

CANCER

SUMMARY

VOL. 23

No. 3

Chemoprevention of breast cancer J. E. Alés Martínez	93
Adjuvant endocrine therapy in premenopausal women M. Cano, I. Porras, J. de la Haba-Rodríguez	102
Genetic predisposition to breast cancer P. Pérez Segura	110
Psycho-oncology support in breast cancer: up-to date and efficient treatments F. Montesinos Marín	118

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Vectibix 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada ml de concentrado contiene 20 mg de panitumumab. Cada vial contiene 100 mg de panitumumab en 5 ml, 200 mg en 10 ml ó 400 mg en 20 ml. Si se siguen las instrucciones de preparación incluidas en la sección 6.6, la concentración final de panitumumab no debe exceder de 10 mg/ml. Panitumumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 humano producido en una línea celular de mamíferos (CHO) mediante tecnología del ADN recombinante. Excipientes: Cada ml de concentrado contiene 0,150 mmoles de sodio, que equivalen a 3,45 mg de sodio. Para consultar la lista completa de excipientes, ver "Lista de excipientes". **FORMA FARMACÉUTICA:** Concentrado para solución para perfusión. Solución incolora que puede contener partículas amorfas visibles de panitumumab. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Vectibix está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que exprese EGFR con KRAS no mutado (wild-type), tras el fracaso de regímenes de quimioterapia que contengan fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán. **Posología y forma de administración:** El tratamiento con Vectibix debe ser supervisado por un médico con experiencia en la utilización de tratamientos anticancerosos. La detección de la expresión de KRAS no mutado se debe realizar en un laboratorio experimentado y utilizando un método analítico validado. La dosis recomendada de Vectibix es de 6 mg/kg de peso corporal, administrada una vez cada dos semanas. Antes de la infusión, Vectibix se debe diluir en una solución de cloruro sódico al 0,9% hasta obtener una concentración final que no exceda los 10 mg/ml. Vectibix se debe administrar en infusión intravenosa (i.v.) mediante una bomba de infusión a través de una vía periférica o de un catéter permanente y utilizando un filtro de baja fijación a proteínas de 0,2 ó 0,22 micrómetros dispuesto en línea. El tiempo de infusión recomendado es de aproximadamente 60 minutos. Las dosis superiores a 1000 mg se deben infundir durante aproximadamente 90 minutos. La vía a través de la que se realiza la infusión debe limpiarse con solución de cloruro sódico antes y después de la administración de Vectibix para evitar la mezcla con otros medicamentos o soluciones i.v. No se debe administrar en forma de inyección i.v. directa o en bolus. **Poblaciones especiales:** No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Vectibix en pacientes con insuficiencia renal o hepática. No es necesario realizar ajuste de dosis en ancianos. En los ensayos clínicos no se han observado, en general, diferencias en cuanto a seguridad o eficacia entre pacientes 65 años y pacientes más jóvenes. No hay experiencia en niños por lo que no se debe usar Vectibix en pacientes menores de 18 años. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Pacientes con neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Advertencias y precauciones especiales de empleo: Reacciones dermatológicas:** Las reacciones dermatológicas, un efecto farmacológico observado con los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), se presentan en casi todos los pacientes (aproximadamente el 90%) tratados con Vectibix "ver reacciones adversas", y la mayoría son de naturaleza leve o moderada. Si el paciente sufre reacciones dermatológicas de grado 3 (NCI-CTC/CTCAE) o superior, o que se consideran intolerables, se debe interrumpir temporalmente la administración de Vectibix hasta que hayan mejorado las reacciones (\leq grado 2). Cuando hayan mejorado a \leq grado 2, se reiniciará la administración de Vectibix al 50% de la dosis original. Si las reacciones no se vuelven a presentar, se puede proceder al escalado de la dosis de Vectibix en incrementos del 25% hasta alcanzar la dosis recomendada. Si no se resuelven las reacciones (hasta \leq grado 2) tras la suspensión de una o dos dosis de Vectibix, o si las reacciones reaparecen o se vuelven intolerables cuando se administra un 50% de la dosis original, se debe interrumpir el uso de Vectibix de forma permanente. En los ensayos clínicos, tras el desarrollo de reacciones dermatológicas graves (incluida la estomatitis), se notificaron casos de complicaciones infecciosas que incluyeron sepsis, que de forma rara provocaron la muerte, y abscesos locales que requirieron incisión y drenaje. En aquellos pacientes que presenten reacciones dermatológicas graves o cuyas reacciones empeoren mientras reciben Vectibix, se debe monitorizar la aparición de secuelas inflamatorias o infecciosas y se deberá iniciar el tratamiento adecuado con rapidez. Se recomienda que los pacientes utilicen pantallas de protección y sombreros, y que limiten su exposición al sol durante el tratamiento con Vectibix y cuando experimenten reacciones cutáneas/toxicidades dermatológicas, ya que la luz solar puede exacerbar las reacciones cutáneas que pueden producirse. **Complicaciones pulmonares:** Los pacientes con antecedentes o signos de neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar fueron excluidos de los ensayos clínicos. Se ha observado la posibilidad de aparición de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) con el uso de inhibidores del EGFR. En el caso de un inicio agudo o un empeoramiento de los síntomas pulmonares, se debe interrumpir el tratamiento con Vectibix y realizar una rápida evaluación de esos síntomas. Si se diagnostican neumonitis o infiltrados pulmonares, se debe interrumpir el tratamiento con Vectibix y el paciente deberá ser tratado de forma adecuada. **Alteraciones electrolíticas:** En algunos pacientes se han observado descensos progresivos en los niveles de magnesio sérico conduciendo a hipomagnesemia grave (grado 4). Los pacientes deben ser monitorizados periódicamente para detectar la aparición de hipomagnesemia e hipocalcemia asociada antes de iniciar el tratamiento con Vectibix, después de iniciarlo y hasta ocho semanas después de su finalización (ver "Reacciones adversas"). Se recomienda la reposición de magnesio, si resulta apropiado. También se han observado otras alteraciones electrolíticas, incluyendo hipopotasemia. Se recomienda también la reposición de estos electrolitos, si resulta apropiado. **Reacciones relacionadas con la perfusión:** En un ensayo clínico el 4% de los pacientes presentaron reacciones relacionadas con la perfusión, clasificándose como graves en el 1% (NCI-CTC grado 3-4). En todos los ensayos clínicos, las reacciones relacionadas con la perfusión (que tienen lugar dentro de las 24 horas tras cualquier perfusión) se notificaron en el 3% de los pacientes tratados con Vectibix, de los cuales en $<$ 1% fueron graves (NCI-CTC grado 3-4). Las reacciones graves relacionadas con la perfusión incluyeron reacciones anafilácticas, broncospasmo e hipotensión. Interrumpa la perfusión si ocurre una reacción grave relacionada con la perfusión. La administración de Vectibix debe suspenderse de forma permanente si aparece una reacción grave en cualquier momento tras la perfusión (ver "Contraindicaciones" y "Reacciones adversas"). **Otras reacciones de hipersensibilidad:** Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo un caso de muerte debido a un angioedema que ocurrió más tarde de las 24 horas tras la perfusión. La administración de Vectibix debe suspenderse de forma permanente si aparece una reacción grave en cualquier momento tras la perfusión (ver "Reacciones adversas"). Se recomienda advertir a los pacientes de la posibilidad de la aparición tardía de esta reacción y darles instrucciones para que contacten con su médico si presentan síntomas de una reacción relacionada con la perfusión. **Otras precauciones:** Este medicamento contiene 0,150 mmoles de sodio (que equivalen a 3,45 mg de sodio) por ml de concentrado, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio. **Vectibix en combinación con IFL:** En los pacientes que recibieron Vectibix en combinación con un régimen de IFL [bolus de 5-fluorouracilo (500 mg/m²), leucovorina, (20 mg/m²) e irinotecán (125 mg/m²)] hubo una mayor incidencia de diarrea grave "ver reacciones adversas", por tanto, se debe evitar la administración de Vectibix en combinación con IFL (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). **Vectibix en combinación con bevacizumab y regímenes de quimioterapia:** En un ensayo multicéntrico, abierto, de asignación aleatoria, que incluyó 1053 pacientes, se evaluó la eficacia de bevacizumab y regímenes de quimioterapia que contenían oxaliplatino o irinotecán cuando se administraron con o sin Vectibix en el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico. En un análisis intermedio realizado en 947 pacientes asignados de forma aleatoria, se observó una reducción del tiempo de supervivencia libre de progresión y un aumento de las muertes en pacientes que recibían Vectibix en combinación con bevacizumab y quimioterapia. En los grupos de tratamiento que utilizaban Vectibix en combinación con bevacizumab y quimioterapia también se observó una mayor frecuencia de embolia pulmonar, infecciones (predominantemente de origen dermatológico), diarrea, alteraciones electrolíticas y deshidratación. Un análisis adicional de los datos de eficacia en función del estado de KRAS no identificó un subgrupo de pacientes que se beneficiaron de Vectibix en combinación con quimioterapia que contenía oxaliplatino o irinotecán y bevacizumab. Se observó una tendencia hacia una supervivencia peor con Vectibix en el subgrupo de KRAS no mutado (wild-type) del grupo de oxaliplatino y se observó una tendencia hacia una supervivencia peor con Vectibix en el grupo de irinotecán independientemente del estado mutacional de KRAS. Por tanto, Vectibix no debe administrarse en combinación con quimioterapia que contenga bevacizumab (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción" y "Propiedades farmacodinámicas"). **Insuficiencia renal aguda:** Se ha observado insuficiencia renal aguda en pacientes que desarrollan diarrea grave y deshidratación. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** No se han realizado estudios de interacciones. Vectibix no debe administrarse en combinación con quimioterapia que contenga IFL o con combinaciones de bevacizumab y quimioterapia. Se ha observado una elevada incidencia de diarrea grave cuando se administró panitumumab en combinación con IFL (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo") y un aumento de la toxicidad y del número de muertes cuando se combinó panitumumab con bevacizumab y quimioterapia (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Propiedades farmacodinámicas"). **Embarazo y lactancia: Embarazo:** No existen datos suficientes sobre la utilización de Vectibix en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial en humanos. El EGFR está implicado en el control del desarrollo prenatal y puede ser esencial para una adecuada organogénesis, proliferación y diferenciación del embrión en desarrollo. Por tanto, Vectibix puede ser potencialmente dañino para el feto si se administra a mujeres embarazadas. Se sabe que la IgG humana atraviesa la barrera placentaria y por tanto, panitumumab puede pasar de la madre al feto en desarrollo. Las mujeres en edad fértil deben usar las medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento con Vectibix y durante los seis meses posteriores a la última dosis. Si se utiliza Vectibix durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras recibe este medicamento, se le debe advertir del posible riesgo de aborto y de los riesgos para el feto. **Lactancia:** Se desconoce si panitumumab se excreta en la leche humana. Puesto que la IgG humana se excreta en la leche humana, panitumumab también podría serlo. Se desconoce en qué medida puede ser absorbido y el daño que produciría al niño tras su ingestión. Se recomienda que las mujeres interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Vectibix y durante los tres meses posteriores a la última dosis. **Fertilidad:** En los ensayos en animales se han observado efectos reversibles sobre el ciclo menstrual y una reducción en la fertilidad femenina en monos. Panitumumab puede afectar a la capacidad de una mujer para quedarse embarazada. **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. En el caso de que los pacientes experimenten síntomas relacionados con el tratamiento que afecten a su visión y/o capacidad para concentrarse y reaccionar, se recomienda que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que el efecto desaparezca. **Reacciones adversas:** El análisis de los datos obtenidos en pacientes tratados con Vectibix en monoterapia (n = 920), muestra que las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son reacciones cutáneas que se presentan en aproximadamente el 90% de los pacientes. Estas reacciones están relacionadas con los efectos farmacológicos de Vectibix, y la mayoría son de naturaleza leve o moderada, con un 10% aproximadamente de casos graves (grado 3 o superior, NCI-CTC). Excepto cuando se indique lo contrario, los datos incluidos en la tabla se refieren a reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico (CCRM) que recibieron panitumumab en monoterapia: Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Muy frecuentes (\geq 1/10): Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (Erupción, Dermatitis acneiforme, Eritema, Exfoliación de la piel, Prurito, Piel seca, Fisuras de la piel, Paroniquia). Trastornos gastrointestinales, (Diarrea). Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, (Fatiga). Frecuentes (\geq 1/100 a $<$ 1/10): Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, reacciones relacionadas con la infusión (pirexia, escalofríos). Trastornos del metabolismo y de la nutrición, (Hipomagnesemia, Hipocalcemia, Hipopotasemia, Deshidratación). Trastornos gastrointestinales, (Náuseas, Vómitos). Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos, (Disnea, Tos). Trastornos del sistema nervioso, (Cefalea). Trastornos oculares, (Conjuntivitis, Crecimiento de las pestañas, Lagrimeo aumentado, Hiperemia ocular, Xerofalmia, Prurito ocular). Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, (Estomatitis, Inflamación de la mucosa, Onicosis, Hipertricosis, Alopecia, Sequedad nasal, Boca seca). Trastornos vasculares (Embolia pulmonar). El perfil de seguridad de panitumumab en pacientes cuyo tumor expresa el gen KRAS no mutado (n = 123) concuerda en general con el perfil de seguridad global descrito anteriormente para la población con CCRM tratada en monoterapia. La única diferencia fue la frecuencia con que se notificaron náuseas, vómitos, disnea y tos que fueron muy frecuentes (\geq 1/10) en el grupo del gen KRAS no mutado mientras que fueron frecuentes (\geq 1/100 a $<$ 1/10) en la población global con CCRM tratada en monoterapia. **Trastornos gastrointestinales:** En los casos en los que se notificó diarrea, ésta fue principalmente leve o moderada. El 2% de pacientes con gen KRAS no mutado presentaron diarrea que se notificó como grave. Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda en pacientes que desarrollan diarrea y deshidratación (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Reacciones relacionadas con la perfusión:** En todos los ensayos clínicos se notificaron reacciones relacionadas con la perfusión (que tienen lugar dentro de las 24 horas tras cualquier perfusión) y que pueden incluir síntomas/signos como escalofríos, fiebre, vómitos o disnea, en el 3% de los pacientes tratados con Vectibix, de las que $<$ 1% fueron graves (NCI-CTC grado 3-4). La mayoría de los síntomas de estas reacciones relacionadas con la perfusión fueron de intensidad leve, se resolvieron sin tratamiento, fueron casos aislados y no fue necesario alterar o interrumpir el tratamiento con Vectibix (ver "Contraindicaciones" y "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Otras reacciones de hipersensibilidad:** En un ensayo clínico se produjo un caso de angioedema mortal en un paciente con carcinoma metastásico de células escamosas de cabeza y cuello tratado con Vectibix. La muerte ocurrió después de la re-exposición tras un episodio previo de angioedema; ambos episodios aparecieron más tarde de las 24 horas tras la administración (ver "Contraindicaciones" y "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo:** La erupción cutánea se presentó con mayor frecuencia en la cara, tórax superior y espalda, pero puede extenderse a las extremidades. Tras la aparición de alteraciones cutáneas y subcutáneas graves, se notificaron casos de complicaciones infecciosas que incluyeron sepsis, que en casos poco frecuentes provocaron la muerte, y abscesos locales que requirieron incisión y drenaje. La mediana de tiempo hasta la aparición del primer síntoma de reacción dermatológica fue de 10 días, y la mediana de tiempo hasta su resolución tras la última dosis de Vectibix fue de 28 días. La inflamación paroniquial se asoció con la inflamación de los lechos ungueales laterales de los dedos de pies y manos. **Sobredosis:** En los ensayos clínicos se han utilizado dosis de hasta 9 mg/kg. Se han notificado casos de sobredosis cuando se administraron dosis de aproximadamente el doble de la dosis terapéutica recomendada. Las reacciones adversas observadas incluyeron toxicidad cutánea, diarrea, deshidratación y fatiga y fueron consistentes con el perfil de seguridad a la dosis recomendada. **DATOS FARMACÉUTICOS: Lista de excipientes:** Cloruro sódico, Acetato sódico trihidrato, Ácido acético, gliceral (para ajuste de pH), Agua para preparaciones inyectables. **Incompatibilidades:** Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los incluidos en la sección 6.6. **Periodo de validez:** 3 años. Vectibix no contiene ningún conservante antimicrobiano o agente bacteriostático. El medicamento debe usarse inmediatamente después de la disolución. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación en uso antes de su utilización son responsabilidad del usuario y no deben superar las 24 horas entre 2°C y 8°C. **Precauciones especiales de conservación:** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz. Para las condiciones de conservación del medicamento diluido "ver Periodo de validez". **Naturaleza y contenido del envase:** Vial para un solo uso (vidrio tipo I) con un tapón de elastómero, precinto de aluminio y cápsula de plástico tipo "flip-off". Un vial contiene: 100 mg de panitumumab en 5 ml, 200 mg de panitumumab en 10 ml ó 400 mg de panitumumab en 20 ml de concentrado para solución para perfusión. Envase con un vial de 5 ml. Envase con un vial de 10 ml. Envase con un vial de 20 ml. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Vectibix debe ser diluido en una solución de cloruro sódico al 0,9% por profesionales sanitarios y utilizando una técnica aséptica. No remueva ni agite vigorosamente el vial. Extraiga la cantidad necesaria de Vectibix para una dosis de 6 mg/kg. Diluir en un volumen total de 100 ml. La concentración final no debe superar los 10 mg/ml. Las dosis superiores a 1000 mg deben diluirse en 150 ml de solución de cloruro sódico al 0,9% "ver posología y forma de administración". La solución diluida debe mezclarse mediante un giro suave sin agitar. No se ha observado incompatibilidad entre Vectibix y la solución de cloruro sódico al 0,9% en bolsas de cloruro de polivinilo o bolsas de poliolefin. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Amgen Europe B.V. Minervum 7061 NL-4817 ZK Breda. Holanda. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Uso hospitalario. **PRESENTACIÓN Y PVP:** Vectibix 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión (Envase con 1 vial de 5 ml): PVL 400,13 €; PVP 446,04 €; PVP (IVA) 463,88 €; Vectibix 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión (Envase con 1 vial de 20 ml): PVL 1.600 €; PVP 1.645,91 €; PVP (IVA) 1.711,75 € **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 7 de Abril de 2009. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>

El futuro está aquí

 **Vectibix**[®]
(panitumumab)

La evidencia
en sus manos

Vectibix[®] está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que exprese EGFR con *KRAS* no mutado (*wild type*), tras el fracaso de regímenes de quimioterapia que contengan fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán.¹

1. Vectibix[®] Summary of Product Characteristics 2009.
Fecha de elaboración del material: octubre 2009.

AMGEN[®]
Oncología

PRÓXIMO NÚMERO

CÁNCER DE PULMÓN (I)

VOL. 23, NÚM. 4, 2009

Epidemiología del cáncer de pulmón

L. Rodríguez Lajusticia

**Conceptos actuales sobre la utilización de marcadores
tumorales en cáncer de pulmón**

M. Vidaurreta, M. L. Maestro

Tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón

E. Fernández, J. R. Jarabo, F. Hernando, A. M. Gómez, J. Calatayud, R. Sánchez,
L. Villa, A. J. Torres

**Radioterapia torácica e irradiación craneal profiláctica
en el cáncer microcítico de pulmón**

F. Couñago, E. del Cerro

Quimioprevención del cáncer de mama

J. E. ALÉS MARTÍNEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Ruber Internacional. Madrid

RESUMEN

Cada año se diagnostican alrededor de 16.000 nuevos casos y se producen 6.000 muertes por cáncer de mama en España. Estas cifras suponen una carga social, médica y económica enorme. La prevención del cáncer de mama mediante la manipulación hormonal estrogénica es un hecho demostrado, pero los efectos adversos asociados exigen una valoración individualizada del riesgo. Los ensayos clínicos en marcha con inhibidores de aromatasas demostrarán en los próximos años si es posible mejorar el balance riesgo/beneficio de tamoxifeno o raloxifeno. Sin embargo, quedan lagunas considerables en las que no hay iniciativas a corto plazo, como la prevención del cáncer de mama con receptores hormonales negativos. Para lograr el éxito en este apartado será decisivo el mejor conocimiento de los mecanismos subyacentes en la carcinogénesis, el descubrimiento de nuevas dianas moleculares y el desarrollo de nuevos fármacos bien tolerados que interfieran de forma precoz en el desarrollo del cáncer de mama.

PALABRAS CLAVE: Quimioprevención. Cáncer de mama. Tamoxifeno. Exemestano. ExCel. Anastrozol.

ABSTRACT

In Spain there are 16,000 new breast cancer patients every year and 6,000 women die of this disease. Breast cancer prevention by inhibiting estrogenic function is a consolidated fact. However, side effects associated with tamoxifen or raloxifen administration prevent their generalized use. Current generation of chemoprevention trials with aromatase inhibitors will show in a few years from now whether current risk/benefit ratio can be improved. However, there is still considerable lack of information and insight into the cause and ways to prevent hormone receptor negative breast cancer. New findings into the mechanisms underlying breast cancer carcinogenesis, the discovery of new molecular targets and development of new well-tolerated drugs are needed to make significant progress in this area.

KEY WORDS: Chemoprevention. Breast cancer. Tamoxifen. Exemestane. ExCel. Anastrozol.

INTRODUCCIÓN

Globalmente, el cáncer de mama es la causa de muerte oncológica más frecuente en mujeres. Se estima que cada año se diagnostican alrededor de 1,2 millones de casos nuevos en el mundo y 400.000 mujeres mueren por esta causa (1). Las cifras españolas reflejan una incidencia aproximada de 15.979 casos y 6.000 muertes anuales (2). Estas cifras suponen una carga social, médica y económica enorme que puede cuantificarse

utilizando el parámetro de carga de enfermedad (CDE), una determinación de salud poblacional que tiene en cuenta la mortalidad y morbilidad debida a diferentes enfermedades y problemas (3). La CDE puede estimarse a su vez a través del número de años de vida saludable (*disability-adjusted life years* o DALY) perdidos debido a una enfermedad o factor de riesgo. Se obtiene sumando los años de vida perdidos debidos a mortalidad prematura (APM) y los años perdidos debidos a discapacidad funcional (APD). En España se perdieron por

cáncer de mama 74.609 DALY en el año 2000 (la tercera causa por cáncer después del cáncer de pulmón y el cáncer colorrectal) (4). Desde un punto de vista epidemiológico, la evolución del cáncer de mama en España en los últimos 10 años se ha caracterizado por un aumento de la incidencia de aproximadamente un 20%, junto con una disminución de la mortalidad a un ritmo de un 1,4% anual. Como consecuencia, la prevalencia, o número de mujeres que han sido diagnosticadas de cáncer de mama en los 5 años previos, continúa aumentando y por ende la carga social de la enfermedad. Es indudable que si dispusiéramos de un tratamiento cómodo, bien tolerado y eficaz que disminuyera de forma sustancial la aparición del cáncer de mama, ello tendría una traducción inmediata en términos de bienestar social y mejora de la salud pública.

PRESENTE Y FUTURO DE LA QUIMIOPREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

Después de aprobar tamoxifeno como el primer agente para la prevención del cáncer de mama como consecuencia del estudio P-1 (5), se necesitaron nueve años para que la FDA (*Food and Drug Administration*) americana aprobara raloxifeno en 2007 como el segundo medicamento en esta indicación basándose en los resultados del estudio STAR (6), apoyados por otros como el MORE (7) y el RUTH (8). Sin embargo quedan numerosas lagunas por cubrir en el campo de la quimioprevención. Por una parte hacen falta agentes aún más eficaces, mejor tolerados y más seguros con el fin de que sus beneficios alcancen a segmentos cada vez más amplios de la población. En esta línea, los ensayos clínicos actualmente en marcha con inhibidores de la aromataza, especialmente los estudios ExCel (9), que compara exemestano con placebo, e IBIS-II, que investiga la eficacia de anastrozol (10), probablemente proporcionarán en pocos años la segunda generación de fármacos preventivos. Por otra parte, la prevención de los tumores que no expresan receptores hormonales es un área que precisa de más investigación, dado que su incidencia no se afecta por los agentes que actúan sobre el complejo hormona-receptor estrogénico. Por ello, comienzan a investigarse agentes que actúan inhibiendo rutas de activación ligadas a diversos factores de crecimiento, aunque por el momento el perfil de efectos secundarios de los agentes disponibles limita su investigación a gran escala en el contexto de prevención. Una de las preguntas sin resolver de la biología del desarrollo del cáncer de mama es la de si los tumores que no expresan receptores derivan de otros que sí los expresan. Recientemente se han publicado datos *in vitro* mostrando la capacidad de la proteína BRCA1 de interactuar con el promotor del receptor de estrógenos modulando su síntesis y expresión. La hipótesis es que al menos una parte de los tumores sin receptores hormonales surgen como consecuencia de mutaciones o modificaciones epigenéticas en BRCA1 que modulan negativamente la expresión del receptor de estrógenos (11).

En resumen, el cuerpo de conocimientos en biología molecular, farmacología, epidemiología, técnicas de imagen e investigación clínica potencialmente aplicables al ámbito de la prevención crece de forma espectacular. Es de desear que ello se traduzca en la aceleración del desarrollo clínico de fármacos preventivos eficaces en un futuro no muy lejano.

EL AMBIENTE HORMONAL COMO FACTOR DE RIESGO

La pertenencia al sexo femenino es el principal factor de riesgo para la aparición del cáncer de mama debido a que su desarrollo está íntimamente ligado a la exposición a estrógenos por parte del tejido glandular mamario. Este vínculo hormonal se ha detectado en numerosos estudios epidemiológicos (12) y se recoge, de forma indirecta, en varios componentes del principal algoritmo validado (Gail) para predecir el riesgo de desarrollar cáncer de mama (13-14). Otro dato que muestra la relación entre exposición a estrógenos y riesgo de cáncer de mama (con expresión de receptores hormonales) lo constituye la asociación entre el abandono brusco y masivo del uso de tratamiento hormonal sustitutivo en Estados Unidos y el descenso del 7% en la incidencia de cáncer de mama en mujeres de más de 50 años en ese país a partir del año 2003 (Tabla I). La causalidad de la asociación se refuerza porque la disminución sólo se ha dado en mujeres mayores de 50 años (reducción del 11% en el grupo de edad usuaria de los tratamientos hormonales sustitutivos) y únicamente para los tumores con receptores hormonales positivos (15). De forma indirecta este hallazgo demuestra que maniobras que favorezcan o disminuyan el riesgo de cáncer de mama en una medida aparentemente pequeña a nivel individual tienen una enorme repercusión y trascendencia social y económica cuando afectan a una proporción importante de la población. Se había especulado que la apreciación de la disminución de cáncer de mama pudiera estar distorsionada por una disminución coincidente del número de mamografías realizadas en la población estadounidense. Recientemente, Chlebowski y cols. (16) examinaron los patrones temporales de incidencia del cáncer de mama en relación

TABLA I

VARIACIÓN DE LA INCIDENCIA DE CÁNCER DE MAMA EN EE. UU. ENTRE 2001 Y 2004 SEGÚN EDADES

< 50 años	↑ del 1,3% (IC 95%: -3,1 a 5,8%)
50-69 años	↓ del 11,8% (IC 95%: 9,2 a 14,5%)
≥ 70 años	↓ del 11,1% (IC 95%: 7,9 a 14,2%)
RE negativos	↓ del 1,7% (IC 95%: -4,6 a 8,0%)
RE positivos	↓ del 14,7% (IC 95%: 11,6 a 17,4%)

Adaptado de: Ravdin y cols. Abs 1533. ASCO 2007.

con el uso de la hormonoterapia y su abandono, teniendo en cuenta simultáneamente otros factores de riesgo de cáncer de mama y la utilización de mamografías. Los resultados confirman que la incidencia de cáncer de mama aumenta conforme aumenta la duración del tratamiento hormonal pero disminuye rápidamente cuando deja de tomarse, todo ello manteniendo niveles similares de frecuencia de mamografías. En resumen, se refuerza la hipótesis que vincula la disminución del uso de HT con la disminución de cáncer de mama.

TAMOXIFENO COMO AGENTE DE QUIMIOPREVENCIÓN

A principios de la década de los noventa, los datos en modelos animales (17) y la constatación de que el tratamiento con tamoxifeno adyuvante en pacientes con cáncer de mama operable disminuía la incidencia de cáncer de mama contralateral (18), justificaron el diseño y lanzamiento de varios ensayos de prevención del cáncer de mama con (5,19,20). El primer resultado positivo fue comunicado por el NSABP (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*) en su estudio P-1, demostrando una reducción del 50% del riesgo de aparición de cáncer de mama en una población de riesgo elevado, seleccionada mediante el algoritmo de base epidemiológica de Gail (5). Los ensayos realizados por el Royal Marsden y el grupo italiano se publicaron, inicialmente, como estudios negativos (19,20). Más tarde, el ensayo IBIS-1 encontró resultados similares al estudio P-1, aunque el efecto preventivo fue algo menor. Finalmente, una revisión global de todos los estudios aleatorizados de tamoxifeno frente a placebo confirmó definitivamente que el tamoxifeno puede reducir el riesgo de aparición de cáncer de mama en mujeres con un riesgo superior al "normal" (21) (Fig. 1).

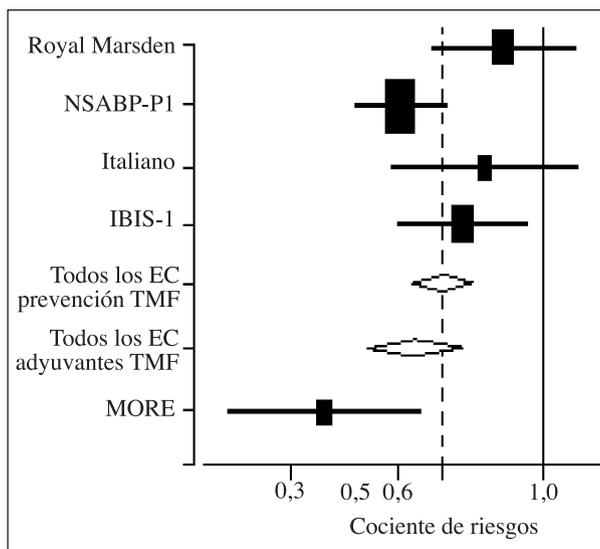


Fig. 1. Incidencia de cáncer de mama: primeros ensayos de prevención. Adaptado de: Cuzick y cols. (21).

A pesar de la demostración de su eficacia, el uso generalizado de tamoxifeno como agente preventivo se ha visto limitado por el aumento asociado de la incidencia de varios efectos secundarios potencialmente graves, destacando el cáncer de endometrio y los fenómenos de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Estos problemas se dan casi exclusivamente en la población postmenopáusica y se atribuyen al componente estrogénico de la acción de tamoxifeno, pero es fundamental que los agentes elegidos para la quimiopreención tengan un nivel de tolerancia y seguridad excelente. Hay que subrayar que se pueden identificar mediante un estudio individualizado numerosas mujeres, no sólo premenopáusicas, sino también postmenopáusicas que obtendrían un beneficio netamente favorable del uso de tamoxifeno como reductor del riesgo de cáncer de mama (22). Para ello es preciso un conocimiento y trabajo adicionales por parte del médico, que no suele estar habituado al manejo de cuestiones de prevención ni atender a población sana. Esta suma de factores ha motivado que tamoxifeno sea utilizado muy por debajo de su potencial preventivo (23).

IMPORTANCIA DEL BALANCE RIESGO/BENEFICIO

Por definición, la población diana para quimiopreención no padece cáncer en el momento de someterse a este tipo de tratamientos. Es decir, está esencialmente sana o con otras comorbilidades en función de su edad, sexo y otros factores. Por ello, el balance riesgo/beneficio para cualquier agente farmacológico con potencial preventivo debe ser claramente positivo. En el estudio LIFT, publicado recientemente, Cummings y cols. (24) investigaron los efectos de la tibolona, un producto sintético con efectos estrogénicos, progestágenos y androgénicos, en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis respecto a su influencia sobre la densidad mineral ósea, fracturas óseas, cáncer de mama y colon y episodios cardiovasculares. En comparación con placebo, tibolona disminuyó la incidencia relativa de fracturas vertebrales en un 45%, de fracturas no vertebrales en un 25, de cáncer de mama en un 68 y de colon en un 69. Desafortunadamente ello se acompañó de un aumento del 219% en el riesgo de ictus, motivo por el que se detuvo el estudio. Dicho de otra manera, en este tipo de población se previenen 1,9 casos de cáncer de mama por 1.000 mujeres/año pero se provocan 2,4 casos adicionales de ictus por 100 mujeres/año. Lógicamente estos datos lo descartan como un agente útil en quimiopreención mamaria; al menos en estas mujeres con un riesgo de cáncer de mama de aproximadamente 1,4% a los 5 a años.

QUIMIOPREVENCIÓN CON RALOXIFENO

Raloxifeno es un modulador selectivo del receptor de estrógeno, o SERM, como el tamoxifeno, pero que

presenta la ventaja potencial de no tener efectos proliferativos para el endometrio. Esto podría significar que su cociente riesgo/beneficio sea mejor que el de tamoxifeno, al menos para las mujeres con útero conservado. El ensayo MORE, contemporáneo de los ensayos de quimioprevención con tamoxifeno, tenía como objetivo principal demostrar la eficacia del tratamiento de la osteoporosis con raloxifeno en comparación con placebo. Como objetivo secundario se incluyó la capacidad de prevenir el cáncer de mama y se observó que la incidencia de tumores de mama era mucho menor en las mujeres tratadas con raloxifeno en comparación con las tratadas con placebo (25). La toma de raloxifeno no se asoció con más casos de cáncer de endometrio, pero sí hubo significativamente más episodios de embolia pulmonar y trombosis venosa profunda en las mujeres tratadas con raloxifeno. El estudio CORE, continuación del anterior, confirmó los resultados anteriores con un periodo de tratamiento más prolongado (26). Posteriormente, en el estudio RUTH (27), que comparó raloxifeno con placebo en 10.101 mujeres postmenopáusicas con riesgo cardiovascular elevado, sí se incluyó la reducción de la incidencia de cáncer de mama como objetivo principal. Los resultados son muy ilustrativos sobre las bondades y precauciones que deben tomarse con los agentes de quimioprevención. En el apartado cardiovascular se demostró que no había diferencias entre raloxifeno y placebo. Un resultado que se une a la falta de eficacia preventiva de tamoxifeno o el tratamiento hormonal sustitutivo. La población de mujeres que había sido incluida en este estudio tenía en su mayoría un riesgo bajo, según la puntuación del método de Gail, para desarrollar cáncer de mama. Sólo el 35% tenía una puntuación de Gail superior 1,66. En este contexto raloxifeno volvió a demostrar su eficacia al lograr una reducción del 44% en la incidencia de cáncer de mama en las mujeres asignadas a raloxifeno respecto a las que recibieron placebo. Al ser una población de relativo bajo riesgo de desarrollo de cáncer de mama el efecto de raloxifeno se traduce en una prevención en términos absolutos de 1,2 casos de cáncer de mama por 1.000 mujeres por año, así como una reducción de 1,3 episodios de fracturas vertebrales por 1.000 mujeres al año. Esto se consigue al precio de un exceso de 1,2 casos de tromboembolismo venoso por año y de 0,6 casos más de ictus mortales por 1.000 mujeres por año. Como puede apreciarse, los beneficios de raloxifeno en mujeres con bajo riesgo de cáncer de mama se neutralizan casi por completo debido a los efectos indeseables, como concluyen los autores del artículo. Hay que tener en cuenta, además, que el efecto antiosteoporótico de raloxifeno se circunscribe en todos los estudios realizados a las fracturas vertebrales, pero no a las de huesos largos, con mucha mayor morbimortalidad. Sin embargo, es fácil deducir que cuanto mayor sea el riesgo de cáncer de mama, mayor será el beneficio neto del uso de raloxifeno (o tamoxifeno). De ahí la importancia de la selección cuidadosa e individualizada de las mujeres candidatas a quimioprevención.

TAMOXIFENO FRENTE A RALOXIFENO: EL ESTUDIO STAR

Los prometedores resultados del estudio MORE dieron lugar al diseño y ejecución del estudio STAR (tamoxifeno frente a raloxifeno en 19.747 mujeres postmenopáusicas con los mismos criterios de inclusión que el estudio P-1), cuyos resultados se publicaron poco antes que los del RUTH. Se trataba de definir cual de los dos SERM tenía mayor eficacia, o en su defecto un mejor perfil riesgo/beneficio en una comparación directa (Fig. 2). Los resultados se comunicaron en 2006 (6) y son los principales responsables, junto con los datos acumulados de otros ensayos, de la aprobación en 2007 de la indicación de quimioprevención para raloxifeno. En cuanto a eficacia, los resultados demostraron una incidencia similar de cáncer de mama invasivo y fracturas vertebrales y no vertebrales. En cambio, la incidencia de cáncer no invasivo (*in situ*) fue menor en las mujeres tratadas con tamoxifeno. Este dato concuerda con observaciones similares en los estudios MORE, CORE y RUTH. En el apartado de efectos secundarios e indeseables, hubo menos casos de cáncer de endometrio, como era previsible, en las mujeres tratadas con raloxifeno (1,5 frente a 2,0 casos por 1.000 mujeres por año) y también, de forma algo más sorprendente, menos casos de embolias pulmonares y trombosis venosas en las mujeres tratadas con raloxifeno (3,7 episodios combinados por 1.000 mujeres y año si se trataban con tamoxifeno y 2,6 en el caso de raloxifeno). Los episodios isquémicos cerebrales y coronarios fueron similares en las dos ramas de tratamiento pero hubo menos casos de cataratas en las mujeres tratadas con raloxifeno (9,72 por 1.000 mujeres/año) que con tamoxifeno (12,2 por 1.000 mujeres/año). En cuanto a la calidad de vida de las participantes no hubo diferencias globales entre los dos tratamientos, aunque sí en aspectos particulares. Por ejemplo, las mujeres con tamoxifeno comunicaron más problemas ginecológicos, vasomotores, vesicales y calambres musculares; en cambio, las mujeres con raloxifeno sufrieron más dispareunia, problemas mucoloes-

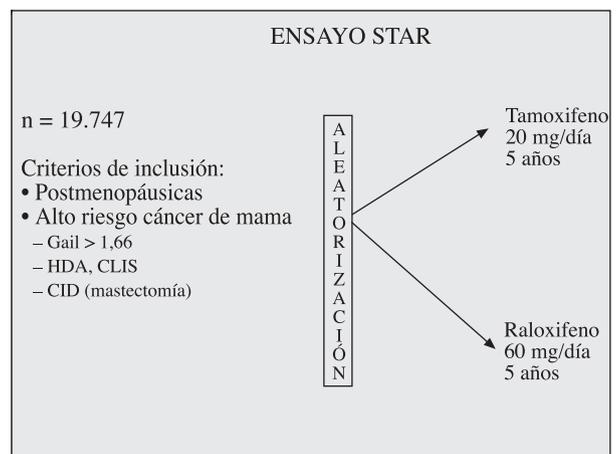


Fig. 2. Diseño del estudio STAR. HDA, hiperplasia ductal atípica. CLIS, carcinoma lobulillar in situ. CID, carcinoma intraductal. Adaptado de: Vogel y cols. (28).

queléticos (dolor osteoarticular) y ganancia de peso (28). En resumen, se puede concluir que en mujeres posmenopáusicas los dos SERM reducen de manera similar el riesgo de cáncer de mama invasivo, aunque tamoxifeno resulta mejor para prevenir el carcinoma *in situ*. El perfil de riesgo favorece a raloxifeno, ya que se asocia con menos tromboembolismo venoso y cataratas y problemas uterinos (cáncer, histerectomías) que tamoxifeno. En cuanto a la calidad de vida, hay disparidad de efectos, favoreciendo algunos a raloxifeno pero siendo mejor los aspectos sexuales con tamoxifeno.

INHIBIDORES DE LA AROMATASA

De los resultados anteriores se deduce que a pesar de los avances logrados queda suficiente margen de mejora para seguir investigando activamente mejores agentes de quimiopreención. Los inhibidores de la aromatasa han comenzado a investigarse como agentes preventivos debido a los favorables resultados con anastrozol, letrozol (inhibidores de la aromatasa de estructura no esteroidea) y exemestano (inhibidor esteroideo) en el tratamiento complementario del cáncer de mama operable. Globalmente los inhibidores de la aromatasa ofrecen mayor eficacia que tamoxifeno evitando recaídas de los tumores de mama hormonossensibles y tienen también un mejor perfil de efectos secundarios. Quizás el aspecto más importante desde el punto de vista de su relevancia como agentes de quimiopreención reside en el hecho de que pueden evitar la aparición de segundos tumores contralaterales con mayor eficacia que tamoxifeno (29) (Fig. 3). El conjunto de los estudios comparativos con tamoxifeno sugiere que los inhibidores de aromatasa tienen una capacidad adicional de reducir la aparición de tumores contralaterales en un 40-60%. Dado que tamoxifeno ya reduce los segundos tumores con receptores hormonales positivos en un 40-50%, hay una oportunidad muy verosímil de que como agentes de quimiopreención los inhibidores de quimiopreención puedan prevenir hasta un 70-80% del cáncer de mama con receptores hormonales positivos en las poblaciones estudiadas.

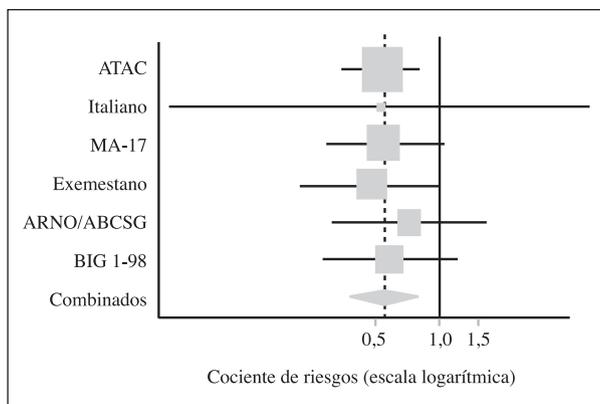


Fig. 3. Cáncer contralateral en los ensayos con inhibidores de la aromatasa. Adaptado de: Cuzick (30).

LOS INHIBIDORES DE LA AROMATASA NO ESTEROIDEOS

En el estudio ATAC se demostró la superioridad de anastrozol en términos de eficacia y de seguridad respecto a tamoxifeno, incluyendo menos tumores de endometrio y menos episodios vasculares (30). Además, la incidencia de nuevo cáncer de mama contralateral fue un 42% menor en las pacientes tratadas con anastrozol respecto a las tratadas con tamoxifeno, proporcionando el mismo tipo de evidencia que justificó los ensayos de quimiopreención con tamoxifeno. Por ello, se han puesto en marcha varios ensayos clínicos para comprobar si anastrozol mejora los resultados de tamoxifeno en mujeres con antecedentes de carcinoma de mama intraductal (NSABP B35, IBIS-II DCIS) o mujeres con riesgo elevado de cáncer de mama (IBIS-II). De todos ellos, sólo el estudio B35 ha completado la inclusión de pacientes y será probablemente el primero en comunicar resultados. Desafortunadamente, anastrozol no está exento de efectos indeseables. Su potente efecto antiestrogénico se ha asociado con un aumento de fracturas óseas en el ensayo ATAC. Este efecto secundario es especialmente preocupante, considerando que las mujeres postmenopáusicas ya tienen un riesgo mayor de fracturas osteoporóticas y el gran número de mujeres que se verían expuestas al fármaco en cualquier iniciativa poblacional de quimiopreención. Esto ha llevado a preconizar por algunos el uso simultáneo y profiláctico de inhibidores de la aromatasa y bifosfonatos para impedir la pérdida de masa ósea. Esta posible solución parece plausible, aunque faltan datos que confirmen su utilidad en el contexto de la quimiopreención. En cualquier caso, ello supone mayor complejidad de manejo y un gasto añadido, que deben medirse con precaución en este contexto. A favor del uso de bifosfonatos como prevención de la eventual pérdida de hueso provocada por el tratamiento está su eficacia probada en este contexto, así como que bastaría una administración semestral o anual para prevenir la osteoporosis.

Letrozol es otro inhibidor no esteroideo de la aromatasa que ha demostrado su utilidad en el cáncer de mama avanzado y operable (31,32). Presumiblemente, los beneficios y riesgos de letrozol, a raíz de los datos publicados, serán similares a los anastrozol. En el estudio MA.17 (31), las mujeres participantes se asignaron aleatoriamente a recibir tratamiento con 5 años de letrozol o placebo después de 5 años de tratamiento con tamoxifeno. En las que recibieron letrozol se observó una reducción del 46% en el número de casos de cáncer de mama contralateral en comparación con placebo (14 vs. 26 casos; $p = < 0,01$). El grupo americano NSABP con los auspicios del Instituto Nacional del Cáncer Americano (NCI) tenía previsto el comienzo en 2007 de un gran ensayo comparativo entre raloxifeno y letrozol que se había denominado P-4 o STELLAR. Sin embargo el estudio fue cancelado por razones presupuestarias, por lo que no es previsible que llegue a disponerse de datos de quimiopreención a gran escala con letrozol.

QUIMIOPREVENCIÓN CON EXEMESTANO

Exemestano es un inhibidor de la aromatasas que, en contraste con los anteriores, presenta una estructura y mecanismo de acción diferentes. Se trata de un agente esteroideo con una estructura similar al sustrato natural de la aromatasas, la androstendiona, que se une irreversiblemente al sitio catalítico de la enzima impidiendo su actividad hasta que se sintetiza de nuevo. Por este motivo se le considera un inhibidor suicida. En el estudio IES031, que comparó tamoxifeno con exemestano después de 2 a 3 años de tratamiento con tamoxifeno en mujeres postmenopáusicas (33), quedó demostrada la superioridad de exemestano en cuanto a reducción de eventos mamarios: 32% menos que con tamoxifeno. Igualmente, la incidencia de cáncer de mama contralateral se redujo en un 56%. El perfil de efectos secundarios fue generalmente favorable a exemestano con menos episodios tromboembólicos, de sangrado vaginal y de segundos tumores distintos del cáncer de mama, aunque con más artralgias y episodios de diarrea, casi siempre de carácter leve. En cuanto al hueso, hubo más episodios de osteoporosis y fracturas óseas en las mujeres tratadas con exemestano, aunque sin alcanzar significación estadística. El subestudio óseo incluido en el estudio MA27, que compara de forma directa anastrozol y exemestano en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama con receptores hormonales positivos en mujeres postmenopáusicas resolverá, posiblemente, la cuestión de si existen diferencias significativas en su acción sobre el hueso entre los inhibidores de la aromatasas esteroideos y no esteroideos. El buen perfil de eficacia y tolerancia de exemestano ha motivado su elección para un estudio de quimiopreención de gran importancia: el ensayo MAP-3/ExCel (9) (Fig. 4). Se trata de un estudio internacional aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el que se incluirán

4.560 mujeres postmenopáusicas de alto riesgo para cáncer de mama, seleccionadas en base a una puntuación superior a 1,67 en la prueba de Gail o antecedentes de lesiones mamarias indicativas de alto riesgo (hiperplasia ductal atípica, carcinoma lobulillar *in situ*, carcinoma intraductal operado con mastectomía simple). Las mujeres seleccionadas para el estudio, se asignarán aleatoriamente a una rama placebo o a otra con exemestano. Durante el tratamiento se permite el uso de bifosfonatos como prevención o tratamiento de la osteoporosis. El objetivo del estudio es disminuir la incidencia de cáncer de mama en la rama con exemestano en un 65% respecto a la rama con placebo. Esta es una estimación conservadora por lo que los beneficios potenciales de prevención son incluso mayores. Este estudio tiene el interés añadido de que se incluirán 500 mujeres españolas por medio del Grupo Español de Investigación del Cáncer de Mama (GEICAM), con lo que se enriquecerá la homologabilidad internacional de los resultados. En este sentido supone un hito fundamental en el desarrollo de la investigación en quimiopreención del cáncer de mama en España.

MÁS ALLÁ DE LA INHIBICIÓN ESTROGÉNICA

Hasta ahora ninguna de las maniobras farmacológicas estudiadas parece tener eficacia para la prevención del cáncer de mama sin expresión de receptores hormonales. Esto puede cambiar en el futuro con la ampliación de nuestros conocimientos sobre los mecanismos básicos de la carcinogénesis del cáncer de mama. Entre las nuevas dianas moleculares con posible aplicación para la prevención de los fenómenos iniciales de transformación oncogénica resultan prometedoras las investigaciones sobre las vías "Hedgehog", Wnt y Notch de transmisión de señales (34). En concreto, Hedgehog tiene gran importancia en el desarrollo embrionario de muchas especies y contribuye a la patogénesis de varios tipos de cáncer como basalioma, próstata, páncreas y meduloblastoma. O'Toole y cols. (35) han encontrado que la expresión de uno de los componentes de esta vía, Sonic Hedgehog (Shh) aumenta progresivamente desde el tejido mamario normal al cáncer invasivo, pasando por la hiperplasia atípica. Igualmente la sobreexpresión de Shh se asocia a peor pronóstico en mujeres con cáncer de mama, predominando en pacientes con tumores de fenotipo basal. En un modelo experimental la acumulación de Shh provocó hiperplasia y displasia del tejido mamario humano normal. En conjunto, estos datos sugieren que esta ruta juega un papel importante en al menos algún subtipo de cáncer de mama. La importancia para la quimiopreención se debe a que son fenómenos que suceden en etapas tempranas de la carcinogénesis, con lo cual podríamos impedir la progresión a la enfermedad invasiva. En la actualidad hay varios compuestos en investigación clínica en pacientes con diversos tipos de tumores. Como siempre en el

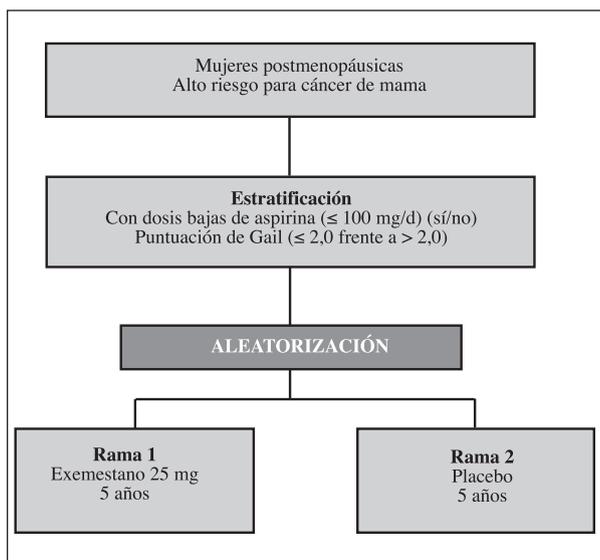


Fig. 4. Estudio MAP3/ExCel.

campo de la prevención, su futura utilidad dependerá tanto o más de su tolerabilidad como de su eficacia preventiva.

Otra vía emergente de intensa investigación en el desarrollo del cáncer de mama es la vía de los factores análogos a la insulina IGF y sus receptores. Desde el punto de vista de la quimiopreención incluso antiguos conocidos como la metformina podrían tener un papel relevante con un cociente riesgo beneficio aceptable, aunque su bajo precio y las dificultades de financiación para la investigación clínica independiente hacen dudoso su futuro en este contexto. Un agente que actúa a través de la vía del IGF con posible utilidad preventiva del cáncer de mama es SOM230, un inhibidor de IGF-I que actúa uniéndose a varios receptores de somatostatina (SSTR), previene la acción estrogénica al reducir la hormona del crecimiento y tiene un efecto inhibitorio directo de la acción de IGF-I sobre la glándula mamaria. Este agente podría tener un buen perfil de tolerabilidad dado que no se han observado síntomas menopáusicos en pacientes acromegálicas que lo han recibido. Ruan y cols. de la *New York University School of Medicine*, han comunicado datos de aumento de apoptosis y disminución de la proliferación en modelos preclínicos y clínicos preliminares de carcinoma intraductal e hiperplasia ductal atípica con dicho agente (36).

Los fitoestrógenos y su posible papel como agentes modificadores de la salud son objeto de intenso escrutinio científico y mediático. Parece que no todos los fitoestrógenos son iguales. Al menos eso concluyen Saarinen y cols. (37), que encuentran que la enterolactona, un fitoestrógeno presente en las semillas de lino, calabaza y ajonjolí, centeno, soja, brócoli, frijoles, y en algunas bayas, pero no la genisteína, presente en la soja, disminuye la proliferación, angiogénesis y secreción de VEGF inducida por estrógenos en el cáncer de mama humano. Los autores concluyen que distintos fitoestrógenos pueden tener efectos muy diferentes sobre el cáncer de mama, prevención o promoción.

También las estatinas se han investigado de forma extensa en su vertiente de prevención del cáncer de mama sin que se haya detectado eficacia clara en este sentido (38).

CONCLUSIONES

La posibilidad de prevenir el cáncer de mama mediante la manipulación hormonal estrogénica es un hecho demostrado de forma definitiva. Los efectos adversos asociados impiden su uso indiscriminado pero existen grupos de mujeres que pueden beneficiarse ya hoy día del uso de tamoxifeno o raloxifeno y

disminuir así, de forma considerable, sus posibilidades de desarrollar cáncer de mama. En Estados Unidos se estimó que más de 2 millones de mujeres podrían beneficiarse de la quimiopreención con tamoxifeno, tomando sólo en consideración aquellas con un beneficio neto estimado claro, fundamentalmente con edades menores de 50 años (39). Los beneficios de tamoxifeno se han confirmado en un seguimiento a más largo plazo (7 años) de los resultados del estudio P1 (5). Estos hallazgos tienen considerable importancia porque sugieren que mientras que los acontecimientos adversos sólo se producen durante el tratamiento, los beneficios se prolongan mucho más allá, lo cual debe tenerse en cuenta a la hora de estimar el cociente riesgo beneficio. Además de tamoxifeno, disponemos ahora de un segundo modulador selectivo del receptor de estrógenos, raloxifeno, que mejora, aunque no espectacularmente, el margen de aplicabilidad de tamoxifeno.

En la actualidad, existen diversos proyectos internacionales de investigación con inhibidores de aromataza que en los próximos años comenzarán a arrojar luz sobre si es posible mejorar el balance riesgo/beneficio de tamoxifeno.

El estudio MAP-3/ExCel es un esfuerzo internacional colaborativo entre el Grupo de Ensayos Clínicos del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá y el Grupo Español de Investigación del Cáncer de Mama que investiga la posibilidad de reducir la incidencia de cáncer de mama mediante la intervención con exemestano. En España, con una población potencial de más de un millón de mujeres posmenopáusicas susceptibles de beneficiarse del tratamiento, podrían evitarse 2.000 o más casos nuevos al año de cáncer de mama, si se cumplen las expectativas del ensayo.

Sin embargo quedan lagunas considerables en las que no hay iniciativas a corto plazo, como son la prevención en mujeres premenopáusicas no elegibles para tamoxifeno o la prevención del cáncer de mama con receptores hormonales negativos. Para lograr el éxito en estos apartados será decisivo el mejor conocimiento de los mecanismos subyacentes en la carcinogénesis con el descubrimiento de nuevas dianas moleculares y agentes frente a ellas que interfieran de forma precoz en el desarrollo del cáncer de mama.

CORRESPONDENCIA:

José Enrique Alés Martínez
Servicio de Oncología Médica
Hospital Ruber Internacional
C/ La Masó, 38, Mirasierra
28034 Madrid
e-mail: jeales@ruberinternacional.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, et al. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC Cancer Base No. 5, version 2.0, Lyon, France: IARC Press, 2004.
2. Incidence of cancer in Europe. www.eurocare.it. Actualización 2006.
3. Pereira J, Cañón J, Álvarez E, Gènova R. La medida de la magnitud de los problemas de salud en el ámbito internacional: los estudios de carga de enfermedad. *Revista de Administración Sanitaria* 2001; 5(19): 59-84.
4. Fernández de Larrea-Baz N, Álvarez-Martín E, Morant-Ginestar C, Génova-Maleras R, Gil A, Pérez-Gómez B, López-Abente G. Burden of disease due to cancer in Spain. *BMC Public Health* 2009 30; 9(1): 42.
5. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(22): 1652-62.
6. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006; 295(23): 2727-41.
7. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65(2): 125-34.
8. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355(2): 125-37.
9. Goss PE, Richardson H, Chlebowski R, Johnston D, Sarto GE, Maunsell E, et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MAP.3 Trial: evaluation of exemestane to prevent breast cancer in postmenopausal women. *Clin Breast Cancer* 2007; 7(11): 895-900.
10. Howell A, Cuzick J. Vascular effects of aromatase inhibitors: data from clinical trials. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005; 95:143-9.
11. Hosey AM, Gorski JJ, Murray MM, Quinn JE, Chung WY, Stewart GE, et al. Molecular basis for estrogen receptor deficiency in BRCA1-linked breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:1683-94.
12. Kelsey JL, Bernstein L. Epidemiology and prevention of breast cancer. *Annu Rev Public Health* 1996; 17: 47-67.
13. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1879-86.
14. Costantino JP, Gail MH, Pee D, Anderson S, Redmond CK, Benichou J, et al. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1541-8.
15. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, et al. *New Eng J Med* 2007; 356: 1670-4.
16. Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, Stefanick ML, Manson JE, Gass M, et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2009; 360: 573-87.
17. Jordan VC. Effect of tamoxifen (ICI 46,474) on initiation and growth of DMBA-induced rat mammary carcinomata. *Eur J Cancer* 1976; 12: 419-24.
18. Fisher B, Redmond C. New perspective on cancer of the contralateral breast: a marker for assessing tamoxifen as a preventive agent. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1278-80.
19. Powles T, Eeles R, Ashley S, Easton D, Chang J, Dowsett M, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998; 352(9122): 98-101.
20. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, Sacchini V, Maltoni C, Robertson C, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. *Italian Tamoxifen Prevention Study. Lancet* 1998; 352(9122): 93-7.
21. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, Forbes J, Edwards R, Ashley S, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003; 361(9354): 296-300.
22. Gail MH, Costantino JP, Bryant J, Croyle R, Freedman L, Helzlsouer K, et al. Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1829-46.
23. Armstrong K, Quistberg DA, Micco E, Domchek S, Guerra C. Prescription of tamoxifen for breast cancer prevention by primary care physicians. *Arch Intern Med* 2006; 166(20): 2260-5.
24. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008; 359: 697-708.
25. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65(2): 125-34.
26. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(23): 1751-61.
27. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al; Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125-37.
28. Land SR, Wickerham DL, Costantino JP, Ritter MW, Vogel VG, Lee M, Pajon ER, et al. Patient-reported symptoms and quality of life during treatment with tamoxifen or raloxifene for breast cancer prevention: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006; 295: 2742-51.
29. Cuzick J. Aromatase inhibitors for breast cancer prevention. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1636-43.
30. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60-2.
31. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1793-802.
32. Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007; 25: 486-92.
33. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1081-92.
34. Zardawi SJ, O'Toole SA, Sutherland RL, Musgrove EA. Dysregulation of Hedgehog, Wnt and Notch signalling pathways in breast cancer. *Histol Histopathol* 2009; 24(3): 385-98.
35. O'Toole S, Swarbrick A, Millar E, McLeod D, et al. Aberrant hedgehog signaling is an early event in breast cancer development. [Abs. 24]. San Antonio Breast Cancer Symposium 2009.
36. Ruan W, Singh B, Smith J, et al. Evidence that SOM230 can

- prevent experimental mammary hyperplasia by blocking IGF-I and thus estrogen action in the mammary gland: preliminary evidence for an effect in humans [Abs5084]. San Antonio Breast Cancer Symposium 2009.
37. Saarinen NM, Abrahamsson A, Dabrosin C. Enterolactone but not genistein decreases estradiol-induced tumor growth, angiogenesis, and secreted VEGF in vivo in human breast cancer. [Abs 5081]. San Antonio Breast Cancer Symposium 2009
38. Bonovas S, Filioussi K, Tsavaris N, Sitaras NM. Use of statins and breast cancer: a meta-analysis of seven randomized clinical trials and nine observational studies. *J Clin Oncol* 2005; 23(34): 8606-12.
39. Freedman AN, Graubard BI, Rao SR, McCaskill-Stevens W, Ballard-Barbash R, Gail MH. Estimates of the number of US women who could benefit from tamoxifen for breast cancer chemoprevention. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(7): 526-32.

Hormonoterapia adyuvante en pacientes premenopáusicas

M. CANO, I. PORRAS, J. DE LA HABA-RODRÍGUEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

RESUMEN

Aproximadamente entre un 70 y un 80% de todos los cánceres de mama expresan receptores de estrógenos y progesterona. Como sabemos, estos tumores se asocian a un crecimiento más lento y un pronóstico global ligeramente mejor. El papel de las determinaciones de los receptores hormonales, como marcadores del pronóstico y factores predictivos de la respuesta al tratamiento con antiestrógenos, se ha establecido como un tratamiento de referencia para los pacientes con cáncer de mama en cualquier estadio de la enfermedad.

Teniendo en cuenta las implicaciones terapéuticas que existen a la hora de iniciar un tratamiento hormonal, hay que diferenciar en la mujer dos etapas muy diferentes: la mujer premenopáusica, en la que la fuente principal de estrógenos son los ovarios, y la mujer postmenopáusica, donde la fuente principal deriva fundamentalmente de la aromatización de los andrógenos suprarrenales y ováricos en tejidos periféricos como el músculo, el tejido adiposo, las glándulas suprarrenales y la grasa del tejido mamario.

La hormonoterapia tiene como objetivo impedir que las células neoplásicas sean estimuladas por los estrógenos. Existen diferentes mecanismos para eliminar la estimulación estrogénica: bloqueo de los receptores hormonales con fármacos como el *tamoxifeno* o *fulvestrant*, anulación de los ovarios con cirugía (ovariectomía) o con radioterapia externa y supresión de la síntesis de estrógenos mediante la administración de *inhibidores de la aromatasa* (IA) en mujeres postmenopáusicas o con la utilización de *análogos de LH-RH* en mujeres premenopáusicas.

El *tamoxifeno* continúa siendo el tratamiento hormonal adyuvante estándar en mujeres premenopáusicas hormonosensibles. Los datos más objetivos sobre su utilización de forma adyuvante en pacientes premenopáusicas provienen de los metaanálisis llevados a cabo por el EBCTCG.

Numerosos estudios, como el EBCTCG, SOFT, TEXT o PERCHE, han tratado de establecer el valor de la ablación ovárica y la duración óptima de esta con análogos LH-RH junto con la quimioterapia y/o inhibidores de la aromatasa, particularmente en aquellas pacientes sin amenorrea después de los tratamientos citostáticos, con resultados poco claros.

ABSTRACT

Approximately between 70 and 80% of all breast cancers estrogen and progesterone receptors expression. As we know, these tumors are associated with slower growth and a better global prognosis. The role of the determination of hormone receptors as markers of prognosis and predictive factors of response to treatment with antiestrogens, has been established as a benchmark treatment for patients with breast cancer at any stage of disease.

Considering the therapeutic implications that exist at the time to initiate hormonal treatment, it is necessary to differentiate in the woman two very different stages: premenopausal women, where the main source of estrogen is the ovaries, and postmenopausal women where the source derives mainly from the aromatization of ovarian and adrenal androgens in peripheral tissues such as muscle, adipose tissue, adrenal glands and fat in breast tissue.

Hormone therapy is aimed at preventing the cancer cells are stimulated by estrogen. There are different mechanisms to eliminate the estrogen stimulation: Blockade of the hormonal receptors with drugs as the *tamoxifeno* or *fulvestrant*, ovariectomy or external radiation and suppression of estrogen synthesis by the administration of *aromatase inhibitors* (AIs) in postmenopausal women or with the use of *LHRH analogues* in premenopausal women.

Tamoxifen is still the standard adjuvant hormonal therapy in premenopausal women hormonosensibles. The more objective data on their use of adjuvant therapy in premenopausal patients from the meta-analysis conducted by EBCTCG.

Numerous studies such as EBCTCG, SOFT, TEXT or PERCHE, have tried to establish the value of ovarian ablation and the optimal duration of the LH-RH analogues in conjunction with chemotherapy and/or aromatase inhibitors, particularly in those patients with amenorrhea after cytostatic treatment, with unclear results.

Despite numerous advances in the hormonal adjuvant treatment in premenopausal women, there are questions still unresolved and that require future investigations: a) the true value of ovarian ablation after chemotherapy, particularly in

A pesar de los numerosos avances en el tratamiento hormonal adyuvante en la mujer premenopáusica, existen cuestiones todavía no solucionadas y que requieren futuras investigaciones: a) el verdadero valor de la ablación ovárica después de la quimioterapia, particularmente en aquellas pacientes sin amenorrea después de los tratamientos citostáticos; b) la duración óptima de la supresión ovárica con LHRH; c) el valor definitivo y el mejor uso de los inhibidores de la aromataasa en mujeres premenopáusicas; d) el valor de las combinaciones de tratamientos hormonales (ablación ovárica más tamoxifeno o inhibidores de la aromataasa); y e) la combinación de nuevas terapias con tratamientos hormonales.

PALABRAS CLAVE: Hormonoterapia adyuvante. Premenopausia. Cáncer de mama. Supresión ovárica.

those patients with amenorrhea after the treatment; b) the optimal duration of ovarian suppression with LHRH; c) the definitive value and the best use of aromatase inhibitors in premenopausal women; d) the value of combinations of hormonal treatments (ovarian ablation more tamoxifeno or aromatase inhibitors); and e) the combination of new therapies with hormonal treatments.

KEY WORDS: *Adjuvant endocrine therapy. Premenopause. Breast cancer. Ovarian suppression.*

INTRODUCCIÓN

El bloqueo hormonal ovárico fue el primer tratamiento sistémico realizado en el cáncer de mama. La importancia de este tratamiento no estuvo en la respuesta que este en sí era capaz de producir, sino que supuso un cambio conceptual importante, ya que introdujo en aquella época la aplicación de los conocimientos de fisiología en el tratamiento de la enfermedad.

El primer dato de la influencia hormonal en el cáncer de mama se obtuvo hace ya más de un siglo, cuando en 1898, Beatson (1) publicó en la revista *Lancet* un caso de disminución del tamaño tumoral de un cáncer de mama tras realizar una manipulación hormonal (en este caso una ooforectomía bilateral).

Hoy en día, sabemos que las hormonas desempeñan un papel importante en el proceso de la carcinogénesis para algunos tipos de tumores entre los que destaca el de próstata y el de mama. De ahí, la relevancia de identificar y determinar el estado hormonal de las pacientes, y reconocer aquellos tumores que puedan beneficiarse de un tratamiento hormonal específico.

Aproximadamente entre un 70 y un 80% de todos los cánceres de mama expresa receptores de estrógenos y progesterona. Como sabemos, los tumores que expresan estos receptores se asocian a un crecimiento más lento y un pronóstico global ligeramente mejor. El papel de las determinaciones de los receptores hormonales como marcadores del pronóstico y factores del pronóstico de la respuesta al tratamiento con antiestrógenos se ha establecido como un tratamiento de referencia para los pacientes con cáncer de mama.

Muchos son los estudios que se han realizado para conocer la frecuencia de expresión de los receptores hormonales, teniendo en cuenta tanto la edad de presentación de la enfermedad, como sus implicaciones pronósticas (2-4). Los resultados han sido diversos debido a que existen múltiples factores que pueden influir en la expresión hormonal, como la celularidad del tumor, el estado hormonal de la paciente y, sobre todo, el método utilizado para la detección. Actualmente, debido a criterios de reproductibilidad y factibilidad para su realiza-

ción, la técnica recomendada es la inmunohistoquímica, y el porcentaje de corte para tomar un resultado como positivo es > 10% en receptores de estrógenos (RE) y > 5% en receptores de progesterona (RP).

La hormonoterapia es por tanto el tratamiento más antiguo y tal vez el mejor posicionado en el cáncer de mama, siendo útil en todos los estadios de la enfermedad. Inicialmente, su uso era exclusivo en la enfermedad avanzada, pero años después se ha convertido en una pieza angular en la adyuvancia e incluso actualmente se puede decir que es una opción para algunas pacientes en neoadyuvancia.

Teniendo en cuenta las implicaciones terapéuticas que tiene a la hora de iniciar un tratamiento hormonal, hay que diferenciar en la mujer dos etapas muy diferentes: la mujer premenopáusica, en la que la fuente principal de estrógenos son los ovarios, y la mujer postmenopáusica donde la fuente principal deriva fundamentalmente de la aromatización de los andrógenos suprarrenales y ováricos en tejidos periféricos como el músculo, el tejido adiposo, las glándulas suprarrenales y la grasa del tejido mamario. El conocimiento de estas vías metabólicas ha originado diferentes tratamientos hormonales, por inhibición de metabolitos o supresión de órganos, que sirven de blanco para la hormonoterapia y que serán diferentes según el estado hormonal de la paciente en el momento del diagnóstico de su enfermedad. Esto, que en principio parece una situación claramente diferenciada, en ocasiones puede resultar difícil saber en qué estado hormonal se encuentra la paciente.

Con este objetivo definimos la *menopausia* como el cese permanente de la función ovárica y por consenso se define como la ausencia de menstruación durante un periodo superior a 12 meses no atribuible a ninguna otra causa. La transición del estado premenopáusico al postmenopáusico se conoce como *perimenopausia* y es un periodo de duración variable, de uno a varios años.

Si atendemos a parámetros bioquímicos, varios han sido los intentos para obtener algún valor cuantitativo que nos permitiera diagnosticar el estado de menopausia con un simple análisis. Algunos estudios (5,6) han

evaluado y medido los niveles de FSH y estradiol en las diferentes fases del ciclo reproductivo de la mujer, con el objetivo de poder identificar las diferentes etapas hormonales femeninas. El primer dato bioquímico en la transición de la menopausia es una elevación de los niveles de FSH. Los niveles de estradiol comienzan a disminuir dos años antes, hasta alcanzar su nivel más bajo (< 20 pmol/l). Pero la variabilidad individual y la ausencia de un punto de corte establecido, no han permitido que esto pueda ser utilizado de forma rutinaria. Por ello, el diagnóstico de *menopausia* continúa siendo clínico y se define como un periodo de amenorrea de 12 meses consecutivos tras la última menstruación, junto con una depleción de los folículos ováricos y la ausencia de producción de estrógenos en los ovarios (7).

En ocasiones se producen situaciones en las que hay una amenorrea más o menos prolongada, inducida de una manera más o menos directa, sin embargo esto no determina necesariamente un estado hormonal de postmenopáusica. Es necesario conocer las características de esta amenorrea para determinar de una manera lo más fiable posible el estado hormonal, ya que puede depender de este el mejor tratamiento hormonal de una paciente. Ejemplo de esta situación es la amenorrea inducida por la quimioterapia.

AMENORREA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia produce un daño directo sobre los ovarios. Desde el punto de vista bioquímico la mujer presenta un hipogonadismo hipergonadotrófico con aumento de los niveles en sangre de las hormonas gonadotrópicas, hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH), acompañado de una disminución de los niveles de estrógenos circulantes. Esto se traduce en la aparición de amenorrea o cese de las menstruaciones en mujeres que eran premenopáusicas antes del tratamiento. Esta ablación ovárica conlleva la aparición de una menopausia prematura, con sus posibles efectos colaterales como osteoporosis, enfermedades cardiovasculares, sofocos, disfunciones genitourinarias, etc.

Se conoce desde hace mucho tiempo la capacidad que tienen los tratamientos quimioterápicos para producir amenorrea. Probablemente, los alquilantes son los citostáticos más potentes en este sentido. Dicha conclusión se obtuvo tras la comparación de series de mujeres tratadas con esquemas tipo CMF (ciclofosfamida, metotrexato, y fluorouracilo) frente a aquellas que recibían el que fue el esquema estándar en adyuvancia en EE. UU. durante mucho tiempo, esto es, 4 ciclos de adriamicina y ciclofosfamida. Sin embargo, cuando se comparó la proporción de pacientes amenorréicas tras recibir esquemas tipo CMF con el equivalente en duración y número de ciclos de esquemas basados en antraciclina, dichas diferencias desaparecieron (43 vs. 56,1%) (8).

Aunque son menos los datos disponibles con taxanos, parece que la administración conjunta de antraciclina, ciclofosfamida y cualquiera de ambos taxanos, consigue al menos proporciones similares a las conseguidas con

esquemas tipo FAC (fluorouracilo, adriamicina y ciclofosfamida) o FEC (fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida) (51 para TAC vs. 33% para FAC en un estudio aleatorizado entre estos dos esquemas de quimioterapia en pacientes con cáncer de mama y ganglios positivos) (9).

Sin embargo, no sólo el esquema administrado es importante para intentar predecir la proporción de pacientes que presentarán una abolición de la función ovárica tras la quimioterapia. La edad es un factor predictivo independiente en todos los estudios realizados. Una pequeña proporción de las pacientes menores de treinta años presentan una amenorrea persistente tras la administración de quimioterapia.

Entre las pacientes de edades comprendidas entre 30 y 40 años se observa una proporción mayor de amenorreas quimioinducidas, pero son menos que las mujeres de más de 40 años que presentan fallo de la función ovárica. Sin embargo no hay una edad en la que la función ovárica suprimida no pueda recuperarse. Así, los resultados de una revisión realizada por Smith y cols. en una serie corta de 45 pacientes demostraron que incluso pacientes mayores de cincuenta años amenorréicas durante más de seis meses que recibieron tratamiento con IA recuperaron la función ovárica (10). En consideración al tratamiento realizado y a la edad de las pacientes en el momento del diagnóstico Goodwin y cols. construyeron un modelo de predicción del riesgo de presentar una menopausia inducida por el tratamiento en el primer año. La probabilidad crecía exponencialmente en relación a la edad, y era más frecuente en pacientes tratadas con la combinación de quimioterapia y hormonoterapia (11).

Existen varios estudios que han intentado establecer el valor pronóstico de la amenorrea (12-14). La mayoría son retrospectivos, con población heterogénea y donde las definiciones de amenorrea son variables. A pesar de ello, cuando la quimioterapia origina amenorrea, existe un aumento en la supervivencia libre de enfermedad que se hace significativo en aquellos estudios con gran número de pacientes y donde se analizó el estado hormonal por separado. Este beneficio, existe incluso cuando la amenorrea es temporal.

Por ello, se puede concluir que existe un beneficio adicional al ya aportado por la quimioterapia adyuvante cuando esta origina amenorrea en la mujer premenopáusica con receptores hormonales positivos. La amenorrea inducida por QT tiene un valor pronóstico independiente de la edad, del número de ganglios, del tamaño del tumor y del tipo de quimioterapia administrada.

HORMONOTERAPIA ADYUVANTE EN MUJERES PREMENOPÁUSICAS

La hormonoterapia tiene como objetivo impedir que las células neoplásicas sean estimuladas por los estrógenos.

Existen diferentes mecanismos para eliminar la estimulación estrogénica:

—Bloqueo de los receptores hormonales con fármacos como el *tamoxifeno* o *fulvestrant*.

—Anulación de los ovarios con cirugía (*ovariectomía*) o con radioterapia externa.

—Supresión de la síntesis de estrógenos mediante la administración de *inhibidores de la aromataasa* (IA) en mujeres postmenopáusicas o con la utilización de *análogos de LH-RH* en mujeres premenopáusicas.

ANTIESTRÓGENOS

El bloqueo funcional del receptor de estrógenos ha sido la estrategia probada con una mayor frecuencia.

—*Fulvestrant*: son los denominados *antiestrógenos puros*. Presenta una afinidad por el receptor estrogénico 100 veces superior a la del tamoxifeno. Este fármaco ha sido testado y sólo ha demostrado actividad en mujeres postmenopáusicas en igualdad al anastrozol tras la progresión a tamoxifeno con perfiles de toxicidad muy similares y ha demostrado igualdad a tamoxifeno en primera línea de enfermedad metastásica.

—*Tamoxifeno*: continúa siendo el tratamiento hormonal adyuvante estándar en mujeres premenopáusicas hormonossensibles. Los datos más objetivos sobre su utilización de forma adyuvante en pacientes premenopáusicas provienen de los metaanálisis llevados a cabo por el EBCTCG (15-17). El análisis publicado en 1992 mostró un efecto modesto del tamoxifeno en las recaídas y no mostró efecto en la mortalidad.

Estos resultados son criticables, ya que los datos fueron analizados sin tener en cuenta el estado hormonal de las pacientes y combinando resultados de los ensayos clínicos con diferentes duraciones en el tratamiento y con administración o no de quimioterapia. Cuando se analizaron los ensayos clínicos sin quimioterapia se sugería un gran beneficio en las pacientes de este grupo de edad (premenopáusicas) tratadas con tamoxifeno. Beneficio que años después ha sido constatado en los posteriores metaanálisis. Actualmente disponemos de datos de 48.310 mujeres aleatorizadas a recibir tamoxifeno de forma adyuvante 1,2 ó 5 años. Con un seguimiento de más de 15 años se ha demostrado una reducción del 47% significativa de las recurrencias y del 26% en las muertes por cáncer de mama. Tanto la disminución en las recaídas como la mortalidad han variado según la duración del tratamiento. Así, la utilización de tamoxifeno durante 5 años obtiene mejores resultados que la administración durante 1-2 años. En San Antonio 2007 se comunicaron resultados sobre la administración de tamoxifeno durante más de 5 años sin encontrarse grandes diferencias.

SUPRESIÓN OVÁRICA EN PACIENTES PREMENOPÁUSICAS

La supresión ovárica podemos conseguirla mediante tres formas:

- Cirugía (ovariectomía).
- Radioterapia.
- Análogos de LH-RH.

La reversibilidad que ofrece el tratamiento químico ha hecho que sea la forma más utilizada, aunque actualmente desconocemos la duración óptima del mismo.

Los datos con ablación ovárica (AO) también demuestran un beneficio, si bien menor que con TAM (18).

Los resultados de estos estudios son limitados ya que incluyeron pacientes menores 50 años y sólo un 60% presentaba receptores hormonales positivos.

ALTERNATIVAS EN LA HORMONOTERAPIA DE MUJERES PREMENOPÁUSICAS (Tablas I, II y III)

TABLA I

ABLACIÓN OVÁRICA + TAMOXIFENO

Estudio	Esquema	n	RE	FU	Comentario
ZIPP	Goserelina x 2 años TAM x 2 años Z + TAM x años	2631 N +/- (QT +/- TAM +/-)	±	4,3 años	Z < SLE no SG Beneficio menor si TAM o QT
Vietnamita	AO (S) + TAM x 5 años No tratamiento	709 N +/-	±		AO + TAM mejor SLE y SG RE+ (HER +/- beneficio)

n: número de pacientes; RE: receptores estrogénicos; FU: seguimiento; Z: goserelina; N: ganglios; TAM: tamoxifeno; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global.

TABLA II

ABLACIÓN OVÁRICA VS. QUIMIOTERAPIA

Estudio	Esquema	n	RE	FU	Comentario
Zebra	Goserelina x 2 años vs. CMF	1620	74%	7,3 años	Similar en RE+ Inferior a CMF en RE-
Table	Leuprolide 2 años vs. CMF	600 N+	100%	2 años	No diferencias
Scottish	Ablación QT/RT vs. CMF	332 N+		6 años	No diferencias RE+ mejor con AO RH- mejor con CMF
Scandinavian	Ablación RT vs. CMF	732 II	100%		No diferencias

n: número de pacientes; FU: seguimiento; RE: receptores estrogénicos; CMF: ciclofosfamida, metotrexato, fluorouracilo; N: ganglios; Q: química; RT: radioterapia; RH: receptores hormonales.

Si analizamos los estudios con supresión ovárica existen tres generaciones de ensayos clínicos. Los primeros comparaban la ablación ovárica realizada con radioterapia o cirugía frente al no tratamiento. Debido a los resultados de los primeros estudios, se hizo más fuerte la idea de que la ablación ovárica utilizada en adyuvancia era poco eficaz; en estos ensayos no se valoró el estado hormonal de la paciente en el momento

TABLA III

ABLACIÓN OVÁRICA + TAMOXIFENO VS. QUIMIOTERAPIA

Estudio	Esquema	n	RE	FU	Comentario
ABCCSG AC05	Goserelina x 3 años TAM x 5 años vs. CMF	1099 I/II	+		SLE mejor con G+TAM
GROCTA 02	Goserelina + TAM x 5 años vs. CMF	244 N+	+		No diferencias
French	AO (S/RT) + TAM vs. FAC	162 N+	+		No diferencias
FASG 06	Triptorelina + TAM x 3 años vs. FEC	333 N+	+	54 meses	No diferencias

n: número de pacientes; RE: receptores estrogénicos; FU: seguimiento; TAM: tamoxifeno; CMF: ciclofosfamida, metotrexato, fluorouracilo; N: ganglios; S: cirugía; RT: radioterapia; FAC: fluorouracilo, adiamicina, ciclofosfamida; FEC: fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida.

de la inclusión, limitándose el análisis a mujeres con edad menor de 50 años. De hecho, la valoración de los receptores hormonales no fue incluida hasta la generación de ensayos que comparaban la ablación ovárica sola vs. ablación ovárica más quimioterapia. Pero el metaanálisis EBCTCG (19), publicado 1996, que analizó 12 estudios con un seguimiento de 15 años, demostró que la ablación ovárica como tratamiento único presentaba una mejoría de la supervivencia libre de enfermedad y de la mortalidad específica de forma significativa en pacientes menores de 50 años. Además este beneficio era independiente de la afectación ganglionar.

La segunda generación de estudios, a raíz de los resultados de la quimioterapia adyuvante en pacientes jóvenes, comparaba la supresión ovárica con o sin tamoxifeno frente a la quimioterapia estándar de ese momento. Todos los estudios salvo uno utilizaron en el brazo de la quimioterapia esquemas con ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluoracilo (CMF) durante 6 ciclos. En el "FASG 06" se empleó ciclofosfamida, epirubicina y 5-fluoracilo (FEC).

En general, puede extraerse de estos estudios que la ablación ovárica, asociada o no a tamoxifeno, produce un beneficio similar a la administración de quimioterapia con esquema CMF durante 6 ciclos.

Los estudios más actuales tenían como objetivo verificar si realmente la supresión ovárica aumentaba el beneficio que ya aportaba la quimioterapia en mujeres premenopáusicas.

Es cierto que al analizar estos estudios no existe un aumento en la supervivencia global cuando se añade un tratamiento de supresión ovárica a la quimioterapia. Si bien, esto no está exento, de nuevo, de críticas. La mayoría han utilizado esquemas que hoy serían catalogados como subóptimos, que difieren a los utilizados actualmente (tratamientos basados en antraciclinas y taxanos) y además incluían pacientes con receptores hormonales negativos o desconocidos.

Pero si tenemos en cuenta el último metaanálisis de la EBCTCG (20), la adición de la supresión ovárica a la quimioterapia, originaría un pequeño beneficio en un subgrupo de pacientes (aquellas premenopáusicas, jóvenes, con receptores hormonales positivos) donde la quimioterapia no ha originado amenorrea. Se podría concluir que existiría un subgrupo de pacientes (jóvenes, RE positivos, no amenorrea tras quimioterapia) que se podrían beneficiar del tratamiento combinado.

Actualmente existen varios estudios aleatorizados en marcha para estudiar el papel de los IA en tratamiento adyuvante de pacientes premenopáusicas con cáncer de mama (Tabla IV).

TABLA IV

TEXT	SFO + TAM x 5 años vs. SFO + exemestano x 5 años	n = 2.025 premenopáusicas RH +
PERCHE	SFO + TAM o exemestano x 5 años +/- QT	n = 1.750 premenopáusicas RH +

El estudio SOFT (*Suppression Ovarian Function Trial*) es un estudio fase III multicéntrico (Fig. 1), aleatorizado en el que se van a incluir un total de 3.000 pacientes con cáncer de mama tras tratamiento quirúrgico o tras 6 meses de completar tratamiento QT adyuvante. Las pacientes se aleatorizan a recibir tratamiento con TAM (20 mg/día) durante 5 años, AO (bien con triptorelina durante 5 años, cirugía o radioterapia) combinado con TAM (20 mg/día) o AO combinado con exemestano (25 mg/día) durante 5 años. Las pacientes se estratifican en función del centro, QT previa, número de ganglios afectados y método de AO.

El objetivo primario es la supervivencia libre de enfermedad (recaídas locales y a distancia, muerte por cualquier causa, otros cánceres primarios o de mama contralateral). Entre los objetivos secundarios figuran la supervivencia global, supervivencia libre de recaídas a distancia, calidad de vida y seguridad. El estudio se encuentra en marcha en 9 centros españoles (grupo SOLTI), siendo liderado por el IBSCG.

El ensayo TEXT (*Tamoxifen and Exemestane Trial*) incluye un total de 1.845 pacientes con cáncer de mama que tras cirugía son aleatorizadas a recibir AO con triptorelina (3,75 mg cada 28 días) + TAM (20 mg/día) o triptorelina (3,75 mg cada 28 días) + exemestano (25 mg/día) durante 5 años. El objetivo primario incluye la supervivencia libre de enfermedad y como objetivo secundario la supervivencia global. Las pacientes se estratifican por centro, tipo de QT y número de ganglios positivos.

Por último, el estudio PERCHE (*Premenopausal ER + Chemotherapy*) compara en 1.750 pacientes el tratamiento con AO (bien con triptorelina durante cinco años, cirugía o radioterapia) + TAM por 5 años frente a

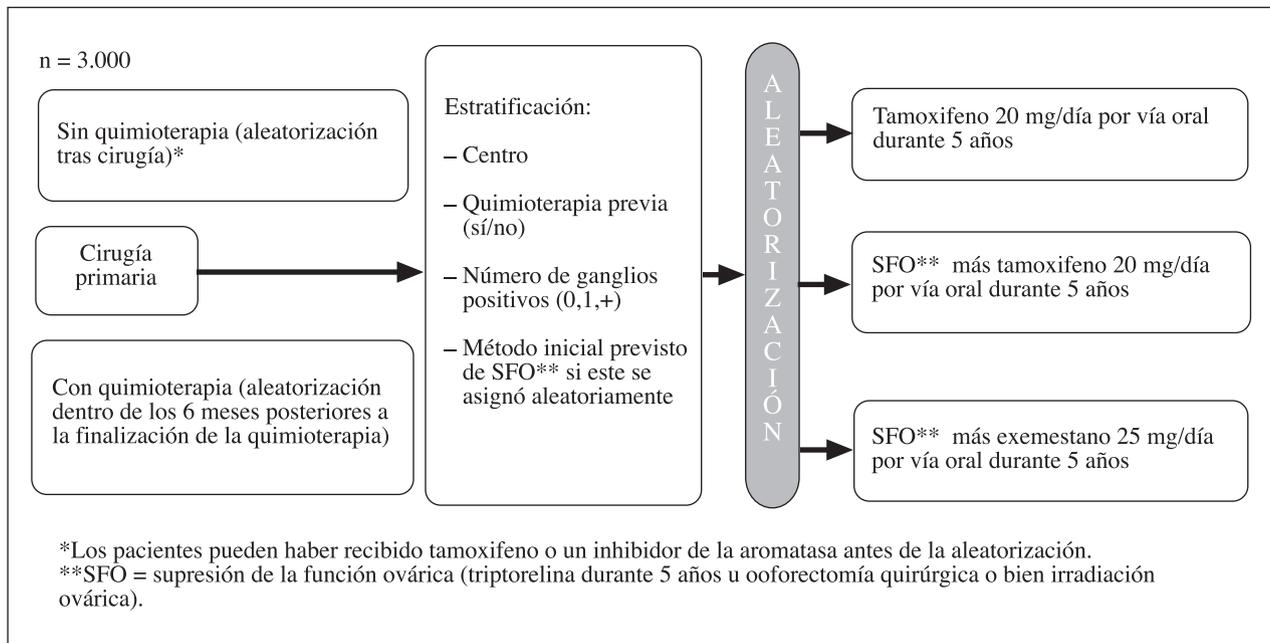


Fig. 1. Diseño del estudio SOFT.

QT + AO (bien con triptorelina durante 5 años, cirugía o radioterapia) + TAM o exemestano durante 5 años. Las pacientes se estratifican por centro, número de ganglios afectos, método de AO y tipo de agente hormonal, siendo los objetivos primarios del estudio la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global.

INHIBIDORES DE LA AROMATASA

Los inhibidores de la aromatasa son fármacos cuyo mecanismo de acción se basa en el bloqueo de la síntesis de estrógenos a nivel periférico mediante la inhibición de la enzima responsable de la conversión periférica de la 4-epiandrostendiona a estrógenos. En la posmenopausia la fuente de estrógenos deriva de la conversión de la androstendiona en estrona y estradiol en los tejidos periféricos. Así, los inhibidores de la aromatasa, y en concreto los de tercera generación (anastrozol, letrozol y exemestano) se han posicionado como el tratamiento hormonal adyuvante estándar cuando hablamos de postmenopausia. Sin embargo, en la mujer premenopáusica la fuente principal de producción de estrógenos son los ovarios, por lo que la utilización de estas moléculas produciría una disminución en la producción de estrógenos y se estimularía el eje LH-RH. Consecuentemente se originaría una estimulación ovárica, y aumentarían los niveles de estrógenos. Así, en lugar de un bloqueo, lo que conseguimos es una estimulación.

Incluso si la paciente está en amenorrea secundaria a quimioterapia existe una incidencia de recuperación de la función ovárica de hasta un 27% cuando se utilizan inhibidores de la aromatasa.

Por ello, sólo es posible utilizar inhibidores de la aromatasa en mujeres premenopásicas administrándolos conjuntamente con análogos de LHRH.

Para evaluar el papel de la ablación ovárica junto con quimioterapia y/o inhibidores de la aromatasa se están desarrollando algunos estudios (ya expuestos anteriormente: SOFT, TEXT, PERCHE) que nos podrán responder preguntas que todavía no están resueltas.

GUÍA DE ACTUACIÓN DEL TRATAMIENTO HORMONAL ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES PREMENOPÁUSICAS (Fig. 2)

1. Opción en pacientes individualizadas que por edad, FUR y QT recibida tengan muy baja probabilidad de recuperar función ovárica. Se debe monitorizar los niveles de FSH, LH y E2 (estradiol). Valorar cambio a tamoxifeno o añadir análogo si recupera regla.

2. Es la opción recomendada para el grupo de pacientes de > 45 años y las de 40-45 años que presentaban niveles hormonales de postmenopausia en la primera determinación. En todos los casos se debe monitorizar los niveles de FSH, LH y E2 así como la posible reaparición de ciclos menstruales.

CUESTIONES NO RESUELTAS

A pesar de los numerosos avances en el tratamiento hormonal adyuvante en la mujer premenopáusica, existen cuestiones todavía no solucionadas y que requieren futuras investigaciones:

1. El verdadero valor de la ablación ovárica después de la quimioterapia, particularmente en aquellas pacientes sin amenorrea después de los tratamientos citostáticos.

2. La duración óptima de la supresión ovárica con LHRH.

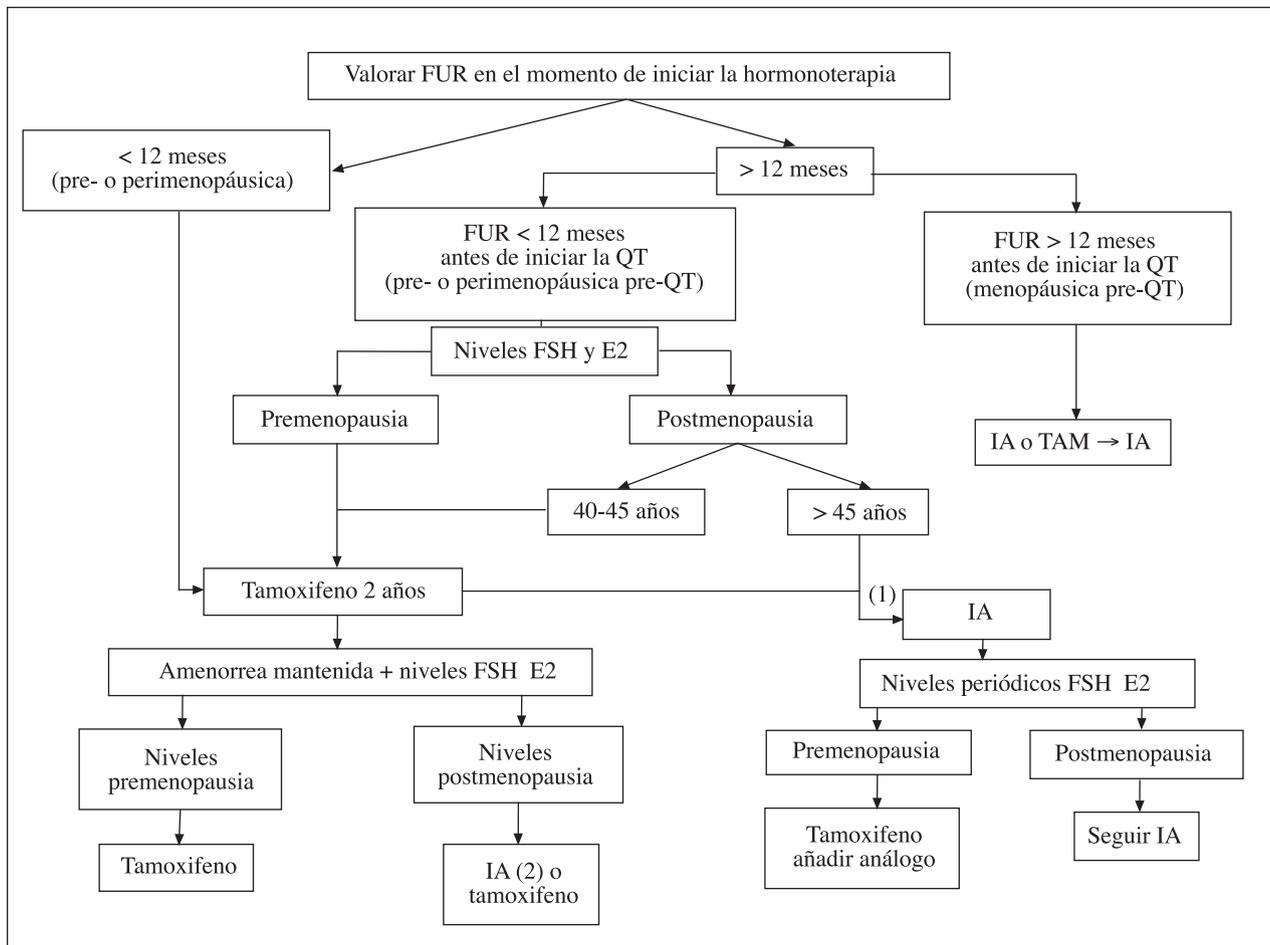


Fig. 2. Tratamiento hormonal adyuvante para pacientes > 40 años RE+ en situación de amenorrea postquimioterapia.

3. El valor definitivo y el mejor uso de los inhibidores de la aromatasas en mujeres premenopáusicas.

4. El valor de las combinaciones de tratamientos hormonales (ablación ovárica más tamoxifeno o inhibidores de la aromatasas).

5. La combinación de nuevas terapias con tratamientos hormonales.

CORRESPONDENCIA:
 Juan de la Haba-Rodríguez
 Servicio de Oncología Médica
 Hospital Universitario Reina Sofía
 C/ Menéndez Pidal, s/n
 14004 Córdoba
 e-mail: juandelahaba@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. Lancet 1896; 2: 104-7.
2. Kalantaridou SN, Davis SR, Nelson LM. Premature ovarian failure. Endocrinol Metab Clin North Am 1998; 27: 989-1006.
3. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, Rossi A, Brugnatelli L, Brambilla C, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. N Engl J Med 1976; 294: 405-10.
4. Love RR, Duc NB, Havighurst TC, Mohsin SK, Zhang Q, DeMets DL, et al. HER-2/neu overexpression and response to oophorectomy. J Clin Oncol 2003; 21(3): 453-7.
5. Randolph JF Jr, Sowers M, Bondarenko IV, Harlow SD, Luborsky JL, Little RJ. Change in estradiol and follicle-stimulating hormone across the early menopausal transition: effects of ethnicity and age. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 1555-61.
6. Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, Groome N, Guthrie JR, Green A. Prospectively measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol, and the dimeric inhibins during the

- menopausal transition in a population-based cohort of women. *J Clin Endocrinol* 1999; 84: 4025-30.
7. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, et al. Executive summary: stages of reproductive aging workshop (STRAW). *Fertil Steril* 2001; 76: 874.
 8. Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Levine, et al. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2651-8.
 9. Nabholz JM. Phase III trial comparing TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) with FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive breast cancer (BC) patients: interim analysis of the BCIRG 001 study. *Proc ASCO* 21, Abst. 141; 2002.
 10. Smith IE, Dowsett M, Yap Y, et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2444-7.
 11. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau M, Hood N, Pamela J. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17: 2365.
 12. Poikonen P, Saarto T, Elomaa I, Joensuu H, Blomqvist C. Prognostic effect of amenorrhoea and elevated serum gonadotropin levels induced by adjuvant chemotherapy in premenopausal node-positive breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2000; 36: 43-8.
 13. Vanhuyse M, Fournier C, Bonnetterre J. Chemotherapy-induced amenorrhea: influence on disease-free survival and overall survival in receptor-positive premenopausal early breast cancer patients. *Ann Oncol* 2005; 16: 1283-8.
 14. Pagani O, O'Neill A, Castiglione M, et al. Prognostic impact of amenorrhoea after adjuvant chemotherapy in premenopausal breast cancer with axillary node involvement: result of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG) trial VI. *Eur J Cancer* 1998; 34: 632-4.
 15. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. *Lancet* 1992; 339: 71-85.
 16. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; 351:1451-67.
 17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: Cochrane Database Sys Rev CD000486, 2001.
 18. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365(9472): 1687-717.
 19. Early Breast Cancer Trialist' Collaborative Cancer Group (EBCTCG). Ovarian ablation in early breast cancer: a review of the randomized trials. *Lancet* 1996; 348: 1189-96.
 20. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1474-81.

Consejo genético en cáncer de mama

P. PÉREZ SEGURA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid

RESUMEN

El cáncer de mama hereditario afecta a un 5-10% de todos los cánceres de esa localización. La identificación de estas familias es clave si queremos reducir la incidencia de esta neoplasia o, al menos, diagnosticarlo de la manera más precoz posible. Los conocimientos moleculares sobre los genes implicados en dicha susceptibilidad nos permiten poder detectar mutaciones, fundamentalmente en los genes BRCA1 y 2, en cerca de un 50% de las familias que cumplen criterios de cáncer de mama/ovario hereditario. El manejo de estas mujeres debe realizarse en unidades y centros especializados y siempre dentro de un proceso de asesoramiento genético correcto. En este artículo se revisan los aspectos más importantes del cáncer de mama hereditario, su detección y manejo.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama hereditario. Prevención. BRCA1. BRCA2.

ABSTRACT

Hereditary breast cancer affect between 5-10% of all breast cancers diagnosed in our country. The detection of these families is very important if we want diminish the incidence of this tumor or, unless, make the earlier diagnosis as possible. The molecular knowledge about the susceptibility genes involved in this disease permit us detect some mutations, specially in BRCA1 and 2 genes, in about 50% of the families that fulfill clinical criteria of hereditary breast/ovarian cancer. Clinical management of these women must develop in units and specialized centers and always with a correct genetic counselling. In this article we review the most important aspects in hereditary breast cancer, its diagnosis and management.

KEY WORDS: *Hereditary breast cancer. Prevention. BRCA1. BRCA2.*

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en las mujeres en los países occidentalizados y la segunda causa de muerte por tumor en EE. UU. De todos los factores de riesgo que han podido ser evaluados en los distintos estudios epidemiológicos realizados en este cáncer, sin lugar a dudas, la historia familiar de cáncer de mama es el factor de riesgo de mayor peso específico. En este apartado es de interés conocer el número de familiares afectados, el nivel de consanguinidad, y la edad de diagnóstico de los casos acontecidos (cuanto más joven es la edad de diagnóstico, más posibilidades de que exista un componente genético).

Los estudios de familias con gran cantidad de casos de cáncer de mama y/u ovario nos han permitido localizar algunos genes cuyas alteraciones implican una mayor susceptibilidad a padecer este tipo/s de cáncer.

Antes de hablar del cáncer de mama hereditario deberíamos hacer una mención sobre una entidad más desconocida como es la agregación familiar de cáncer de mama. Este es un subgrupo de moderado-alto riesgo donde no se cumplen de manera estricta los criterios de cáncer hereditario pero que, sin embargo, es mucho más numeroso en incidencia que el cáncer hereditario (de hecho se piensa que puede llegar hasta 20-30% de todos los cánceres mamarios). En este subgrupo se incluirían familias que, por ejemplo, presentan 2 casos de cáncer

de mama con edades de diagnóstico por encima de lo que se atribuye al cáncer hereditario; o familias con 2 casos donde se “salta” una generación entre ambas.

En estas familias el manejo es mucho más problemático, ya que no se les puede dar una valoración de riesgo tan fiable como en el caso del cáncer hereditario, no disponemos de test genético que ofrecerles ni tampoco sabemos hasta dónde llegar en las recomendaciones sobre el manejo de ese riesgo aumentado de cáncer de mama.

Los síndromes hereditarios de cáncer de mama afectan a un 5-10% de todos los cánceres (1); entre los síndromes más importantes podemos resaltar:

—Cáncer de mama-ovario hereditario: genes implicados BRCA1/2.

—Síndrome de Li-Fraumeni: gen implicado P53.

—Síndrome de Cowden: gen implicado PTEN.

—Ataxia-telangiectasia: gen implicado ATM.

De todos estos síndromes el más importante es, con diferencia, el de mama-ovario hereditario, y va a ser a él al que dediquemos el resto del artículo.

El gen BRCA1 fue descubierto en 1990 por ligamiento genético, en el brazo largo del cromosoma 17 (17q12). Se trata de un gen de alta penetrancia y se cree que pueda estar relacionado con más del 90% de las familias con cáncer de mama y ovario (2).

El gen BRCA2 se descubrió posteriormente en el brazo largo del cromosoma 13 y parece estar relacionado con el 35% de las familias con múltiples casos de cáncer de mama (una de sus características particulares es la de relacionarse con la presencia de cáncer de mama en el varón y, probablemente, de páncreas y próstata) (3).

La función de estos genes todavía no está del todo delimitada pero parece que, además de una función supresora de tumores, podrían estar relacionados con la reparación del ADN.

La prevalencia global de cánceres de mama relacionados con estos genes se piensa que ronda 1 de cada 800 casos; sin embargo, existen determinados grupos étnicos y/o geográficos para los cuales existe una mayor prevalencia y, en general, para unas determinadas mutaciones; este es el caso de los judíos ashkenazí y la presencia de las mutaciones 185delAG y 5382insC en el gen BRCA1 y de la mutación 6174delT para BRCA2, las cuales ocurren en 1 de cada 50 casos de cáncer de mama (Tabla I). En cuanto a la penetrancia se estima

TABLA I

MUTACIONES FUNDADORAS ENCONTRADAS EN LOS GENES BRCA1 Y BRCA2

Gen	Mutación	Origen	Portadores
BRCA1	185delAG	Ashkenazí	2%*
	5382insC	Ashkenazí	2%*
BRCA2	6174delT	Ashkenazí	2%*
	999del5	Islandia	0,6%

*La unión de las 3 mutaciones fundadoras en la población ashkenazí se pueden detectar en el 2% de la población general de dicha etnia.

que oscila entre el 36 y el 85% para el riesgo de padecer cáncer de mama a lo largo de la vida y del 16 al 60% para el cáncer de ovario (dependiendo de la población estudiada) Sin embargo esta penetrancia no se conoce detallada en función de una mutación específica o de otros factores adicionales (genéticos o ambientales) (4,5) (Tabla II). En cuanto a nuestro país, el estudio más importante (6) presenta unos resultados similares a los de otras poblaciones con la siguiente distribución: en casos con 3 o más casos de cáncer de mama/ovario la presencia de mutaciones rondaba el 60%, cayendo de manera importante según se reducía el número de casos; el 60% de las familias con cáncer de mama en varón presentaba mutaciones en BRCA2; en los casos de mujeres con cáncer de mama diagnosticado antes de los 45 años y sin historia familiar, las posibilidades de detectar una mutación no llegaban al 10% .

Antes de comenzar a hablar sobre el consejo genético y su procedimiento en cáncer de mama es necesario conocer algunos aspectos más básicos de esta enfermedad en su entorno hereditario.

TABLA II

PENETRANCIA DE LAS MUTACIONES DE LOS GENES BRCA1 Y BRCA2 PARA CM Y CO

Tumor	Gen	Penetrancia
CM	BRCA1	56-87%
	BRCA2	28-84%
CO	BRCA1 + BRCA2	16-44%

BIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO

En la actualidad sabemos que 1 de cada 250 mujeres va a ser portadora de una mutación en los genes BRCA. Sin embargo, ¿qué es lo que sabemos desde el punto de vista biológico de estos tumores? Lamentablemente no mucho; por un lado sabemos que los tumores BRCA1 presentan más posibilidades de tener características de medular que los esporádicos, mientras que los BRCA2 son menos específicos en este apartado (7). También sabemos que los BRCA1 presentan una incidencia menor de carcinomas *in situ* que los esporádicos (8). También sabemos que los cánceres BRCA1 presentan, con más frecuencia que los esporádicos, un perfil inmunohistoquímico que hoy denominamos *triple negativo* (9); sin embargo, los BRCA2 son muy similares a los esporádicos salvo, quizá, que presentan un grado histológico mayor (10).

Asociado a esto, ¿qué es lo que sabemos a nivel molecular? De BRCA2 sabemos que interviene en fenómenos de recombinación homóloga y poco más; sin embargo, de BRCA1 conocemos su relación con la reparación del ADN, controlador del ciclo celular, fenómenos de ubiquitinización y de remodelamiento cromatínico.

tínico. Esto es un tema de vital importancia desde el punto de vista terapéutico, como veremos más adelante.

Por último, no me gustaría acabar este apartado sin hacer referencia a los datos cada vez más sólidos sobre la relación existente entre BRCA1 y las *stem cells*; si aceptamos el papel regulador de la transcripción que desarrolla BRCA1, la pérdida de función del mismo a nivel de las *stem cells* permitiría la persistencia de células mamarias indiferenciadas más susceptibles al daño que evoluciona a cáncer (11).

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO

Los conocimientos moleculares actuales sobre este tipo de cáncer hace plantear a los clínicos la duda sobre el tratamiento que deben recibir estas pacientes. Para empezar, a pesar de que los tumores BRCA1 presentan un perfil más agresivo que los cánceres esporádicos, no se objetivan estas diferencias en el aspecto de supervivencia.

Sobre el tratamiento sistémico y los cánceres BRCA+ existen algunos datos de interés; para empezar, a nivel preclínico parece que los tumores BRCA+ son más sensibles *in vitro* a cisplatino, mitomicina, doxorubicina y etopósido (12) y, probablemente más resistentes a los taxanos (13). Sin embargo, no existen datos clínicos de relevancia que nos permitan, por ahora, utilizar en la práctica asistencial estas argumentaciones. En estos momentos se están desarrollando estudios fases II sobre la utilidad de inhibidores PARP en este subgrupo de mujeres.

Por último, los aspectos relacionados con la posible respuesta a la radiación también son de sumo interés; sin entrar en aspectos relacionados con el papel protector de la cirugía preventiva (que tendría repercusiones a la hora de decidir la terapia local, sin lugar a dudas) los conocimientos actuales indican que el manejo de una mujer BRCA+ afecta de cáncer de mama debe ser igual al de una mujer no portadora: no hay más evidencias de efectos secundarios agudos o crónicos (14), y parece que la incidencia de recaídas ipsilaterales puede ser similar a los casos esporádicos (aunque algunos estudios lo contradicen) (15).

CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO

La meta final de la detección de un síndrome hereditario y de la determinación de un test genético es la realización de un adecuado consejo genético, en el caso que esto sea posible. Pero, ¿qué es realmente el consejo genético? Una definición posible sería la de «proceso por el cual se informa a los pacientes, y familiares del mismo, de la posibilidad de padecer un cáncer, de transmitirlo a las siguientes generaciones, de las medidas preventivas y terapéuticas que se pueden realizar así como de la posibilidad de realizar un test genético».

Efectivamente, el consejo genético no engloba obligatoriamente la realización de un test genético (de hecho, en muy pocos casos podremos realizarlo y, en

menos casos todavía, la información será lo suficientemente clara como para que podamos tomar alguna decisión en función del resultado).

La función de la consulta de consejo genético es la valoración del riesgo que existe en una determinada familia con criterios de cáncer hereditario de que cada individuo de la misma pueda padecer un determinado tipo de cáncer. Los avances moleculares de los últimos años nos van a permitir realizar estudios de mutaciones en alguno de estos síndromes pero en otros casos no; en esta segunda situación podremos hacer una valoración aproximada del riesgo en función de la historia familiar y los factores exógenos a los que cada individuo de esta familia se ve sometido (Fig. 1).

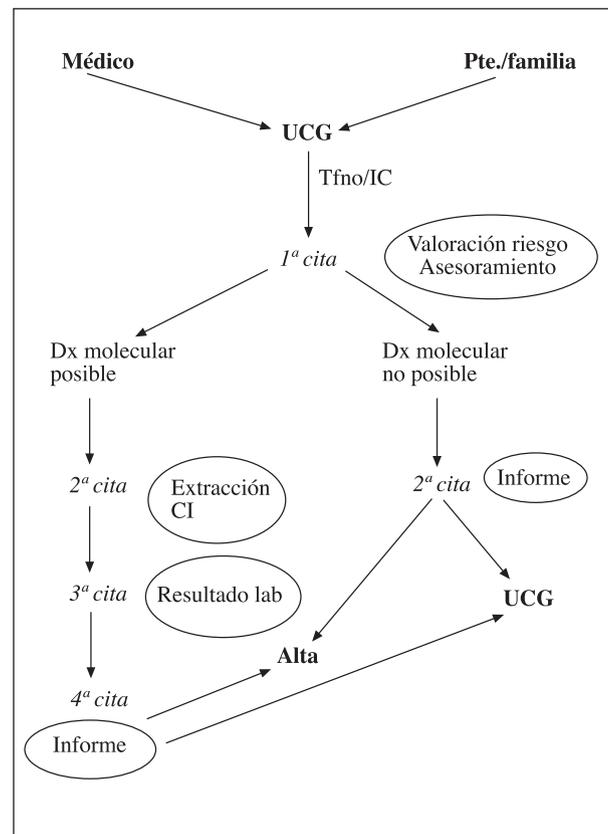


Fig. 1. Proceso de consejo genético en oncología.

Cuando ya se ha valorado este riesgo y se comprueba que está por encima del asumido por la población general se le debe comentar a cada sujeto los beneficios y perjuicios de conocer esta información, tanto desde el punto de vista médico como psicológico y social, así como las posibilidades de manejo de esta situación haciendo hincapié en las limitaciones de las mismas. En el caso de que exista un test genético adecuado a ese caso en concreto deberemos explicar a la persona que consulta las posibilidades que existen de que el resultado sea positivo, negativo o no informativo, así como las implicaciones que tendría cada una de ellas.

Si tras esta información el sujeto sigue interesado en

recibir consejo genético procederemos a realizar un test que suele consistir en una extracción de sangre de donde extraeremos el ADN linfocitario para el estudio de mutaciones en el gen o genes probablemente afectados. Previo a esta extracción el paciente ha debido firmar un consentimiento informado donde se recogen varios puntos que van desde: la información específica sobre el test que se va a realizar; las implicaciones del tipo de resultado que se obtenga; las posibilidades de que el test sea negativo, positivo o no informativo; las opciones de valorar el riesgo sin necesidad de acudir a este tipo de pruebas; la posibilidad de transmisión a la descendencia; la fiabilidad técnica de la prueba; los riesgos de distrés emocional; el riesgo de implicaciones laborales o de seguros así como de las limitaciones que presenta el manejo médico de las mismas.

Tras la firma de dicho consentimiento se realiza la extracción sanguínea y, tras un tiempo de espera hasta obtener el resultado (en algunos casos pueden ser varios meses), deberemos proceder a la comunicación del mismo a las personas implicadas.

La comunicación de los resultados debe ser un proceso al cual las personas que se sometieron al test acuden voluntariamente; en nuestra Unidad les explicamos a los sujetos que se realizan el estudio que son ellos los que nos tienen que llamar para saber si el resultado ya está disponible y concertar una nueva cita para comentar el mismo; esto es así porque en algunos casos concretos, personas que se habían realizado la prueba convencidas de lo que hacían, valoran la situación de otra manera con el paso de esos meses y deciden que no desean saberlo. Esta situación es totalmente aceptable ya que ante todo debe primar el principio de autonomía de cada persona a conocer o no el resultado sobre su información genética y, sobre todo, por que la utilidad de estos tests en algunos casos no está demostrada, así como que las medidas que podamos tomar tampoco tienen una eficacia demostrada.

En cuanto a la forma de comunicar a las personas que se han realizado los estudios lo deseable es realizarlo con una entrevista personalizada, que bien se puede producir con cada miembro de la familia por separado o con todos en conjunto. Cada una de las situaciones tiene sus pros y sus contras; la información por separado conlleva una discreción máxima sobre el resultado de una persona en concreto y favorece el que el sujeto nos manifieste todas sus preocupaciones o dudas. En cambio, cuando informamos a toda la familia en grupo, probablemente esta facilidad para preguntar se pierde pero ganamos el que todas las personas reciben la misma información y en el mismo momento, evitando errores de interpretación que puedan conllevar malentendidos en el seno familiar.

Un punto de máxima importancia a lo largo de todo el proceso del consejo genético es la confidencialidad: confidencialidad a la hora de recoger los datos en la historia clínica, en el lugar donde se guarda esta información, en el manejo por parte del personal que trabaja con esta información, en la comunicación de resultados y en las personas que tienen acceso a los mismos. Este interés en guardar la confidencialidad de toda la infor-

mación genética que manejamos implica que a cada persona se le haga conocedor del resultado de su estudio, y nada más que de su estudio, aunque esto pueda implicar el manejo de otras personas.

Las repercusiones psicológicas que el acto del consejo genético puede tener es un punto fundamental en este tipo de consultas y, en algunos casos, va a requerir la intervención de psicooncólogos especializados en este campo. En este aspecto la valoración psicológica no se debe ofrecer sólo a las personas a las que no conseguimos controlar su distrés ante la situación, sino que lo recomendable sería que toda persona que se valora en una Unidad de consejo genético tenga una valoración por parte de un profesional en este campo a lo largo de todo el proceso del Consejo Genético, así como en el seguimiento a largo plazo.

Todo lo comentado sobre las maniobras a seguir con sujetos de alto riesgo de padecer cáncer sólo nos permite tener una idea aproximada de qué beneficios y perjuicios puede obtener una determinada persona al someterse a estas maniobras, por lo que en todo momento será el individuo afecto el que deberá decidir, en función de nuestra información, qué opción tomar.

¿A QUIÉN DEBEMOS OFRECER LA REALIZACIÓN DE UN TEST GENÉTICO?

El proceso del consejo genético en estas mujeres comienza con la realización de una historia familiar correcta y la recogida de informes que aseveren que los casos comentados realmente padecieron dicha enfermedad. Cuando estos datos nos permiten asegurar que estamos ante un síndrome de cáncer de mama hereditario el siguiente paso es hacer un cálculo teórico del riesgo que presenta la persona que viene a consultar de padecer un cáncer de mama a lo largo de su vida; para ello existen determinadas tablas basadas todas en bases de datos poblacionales que nos permiten hipotetizar sobre las posibilidades de padecer cáncer de mama u ovario en esa persona. Volviendo al tema de la susceptibilidad hereditaria, o lo que es lo mismo, la posibilidad de saber a priori la probabilidad que tiene una determinada mujer de presentar una mutación en los genes BRCA1 y 2, existen listas interminables de combinaciones (tanto de familiares afectados, el grado de parentesco o la edad de diagnóstico del CM y/u ovario) que nos ayudan a conocer las posibilidades, en cifras, que tiene una mujer de presentar una mutación en dichos genes. Probablemente, y son recomendaciones de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) (16), cualquier mujer que presente más de un 10% de posibilidades de presentar una mutación debería ofrecérsele la posibilidad de decidir si se quiere someter a dicho test, por supuesto, dentro de un proceso global de asesoramiento genético.

Para conocer el valor numérico del riesgo que tiene una mujer que acude a nuestra consulta existen distintos modelos matemáticos, ninguno perfecto, que nos pueden ayudar a tomar determinadas decisiones.

MODELO DE COUCH (17)

Publicado por la Universidad de Pennsylvania. Es un modelo de regresión logística basado en los datos de 27 portadoras de mutación en BRCA1 de su centro. Tiene en cuenta tanto si es CM o CO, la edad de diagnóstico del CM y la presencia de ascendencia ashkenazí. Como debilidades presenta el escaso número de personas valoradas, el hecho de no poder calcular el riesgo para familias con CO exclusivamente y el no poder evaluar si la herencia viene por parte materna, paterna o ambas.

MODELO DE SHATTUCK-EIDENS (MYRIAD I) (18)

Este modelo, también de regresión logística, sólo nos vale para determinar la probabilidad de que una mujer tenga una mutación en BRCA1. Las variables que valora son muy parecidas a las del modelo de Couch y una de sus grandes debilidades es el fracaso a la hora de tener en cuenta todas las edades de diagnóstico.

MODELO DE FRANK (MYRIAD II) (19)

Publicado por la empresa Myriad Genetics (que en EE. UU. tiene la patente para todos los estudios de mutaciones en BRCA que se realizan de manera asistencial) engloba los resultados de 238 mujeres con CM diagnosticado antes de los 50 años o CO a cualquier edad con, al menos, un familiar en primer o segundo grado afecto de CM o CO. Calcula las posibilidades de presentar una mutación en BRCA1 y 2. Como limitaciones remarcar que no tiene en cuenta el ascendente ashkenazí y que sólo se puede aplicar a familias en las que algún miembro ha desarrollado CM antes de los 50 años.

BRCAPRO (DUKE UNIVERSITY ISDS) (20,21)

Este modelo difiere de los demás en que hace un análisis bayesiano de la información epidemiológica introducida. Valora tanto la rama paterna como materna, la presencia de cánceres de todo tipo, la edad de diagnóstico, el ascendente ashkenazí y el hecho de presentar una mutación en alguno de los genes BRCA. Otro de los datos a su favor es la continua actualización del modelo, siendo la última en el año 2000. Como aspectos negativos podemos comentar que el riesgo de padecer CM en mujeres con origen ashkenazí puede estar sobreestimado, así como el riesgo de padecer CM bilateral.

Todos estos modelos tienen sus pros y sus contras; si tuviésemos que elegir uno de ellos, probablemente nos quedaríamos con el BRCAPRO, dado que tiene en cuenta las variables más importantes conocidas en la actualidad sobre la posibilidad de presentar una mutación en BRCA1 y/o 2. Estos modelos matemáticos pueden conseguirse a través de internet (http://www.swmed.edu/home_pages/cancergene/) y en ocasiones pueden ser una herramienta muy útil a la hora

de tomar decisiones sobre si es recomendable o no realizar un test genético a una mujer que acude a nuestra consulta.

Hemos de decir que, en nuestro medio español, existen trabajos que intentan acercar modelos teóricos de cálculo del riesgo de presentar una mutación en estos genes con el fenotipo familiar. Este es el caso del trabajo publicado por nuestro grupo en *International Journal of Cancer* en este mismo año (22). En él se persigue determinar qué mujeres y de qué familias son las que más posibilidades tienen de ser portadoras de mutación, de manera que se aumente la eficacia y la eficiencia del complejo proceso del consejo genético. En este trabajo se consigue desarrollar un modelo de regresión logística, con un valor predictivo positivo del 77,4% y predictivo negativo del 79. Entre las variables fundamentales en este modelo aparecen la edad de diagnóstico del CM, la presencia de CO, de CM bilateral, la presencia de CM y CO en la misma paciente y la presencia de cáncer de próstata. Estas variables afectan tanto a la posibilidad de ser portadora de mutación tanto en BRCA1 como en BRCA2; la presencia de CM en varón se asocia sólo con la posibilidad de mutación en BRCA2.

Es necesario remarcar, por último, que la utilización de estos modelos matemáticos exige una adecuada preparación del personal que la utiliza y siempre dentro de un proceso global de consejo genético. No hace falta insistir en que estamos ante una población de mujeres sanas de alto riesgo de padecer CM y que una información inadecuada, tanto por desconocimiento del clínico como por la mala recepción de la mujer valorada, puede conllevar unos perjuicios psicológicos que lleven a esa persona a tomar decisiones inadecuadas con las que convivir el resto de su vida.

Con estos datos se le ofrece a la persona que tenemos delante la posibilidad de realizar un estudio genético que intente detectar alguna mutación en BRCA1/2; siempre que sea factible deberemos disponer de ADN de algún paciente con muchas posibilidades de presentar una mutación ya que la información que obtengamos de dicha muestra puede ser clave para interpretar los resultados obtenidos en el resto de la familia. Previo a la realización de este test la persona deberá firmar un consentimiento informado donde se deben recoger una serie de puntos concretos, ya comentados anteriormente.

RESULTADOS DE UN TEST GENÉTICO

Los resultados obtenidos tras el estudio de estos genes se pueden clasificar de forma práctica en dos grandes grupos:

— *Test informativo*: a su vez puede ser:

- *Positivo*: detección de una mutación patogénica en el seno de una familia con criterios clínicos de cáncer de mama familiar; en este caso se le informa a la persona interesada de que la presencia aumentada de CM en su familia es secundaria a esa alteración genética y que, en

el caso de portadoras sanas, su riesgo está claramente aumentado respecto a la población general.

- *Negativo*: detección de personas no portadoras de la mutación en el seno de una familia donde sí se han detectado estas alteraciones; en este caso podremos comentar a los no portadores de que el riesgo de padecer un cáncer de mama es similar al de la población general y, por ende, deberá someterse a los controles establecidos para dicho grupo poblacional.

— *Test no informativo*: nos referimos en este caso a la situación creada por el resultado negativo de una persona que se ha sometido al estudio y de cuya familia no disponemos de ninguna otra muestra; en el caso de que sea una persona sana no podremos saber si se trata de una “no-portadora” en el seno de una familia con mutación o, simplemente, en dicha familia no se localiza mutación a pesar de una gran cantidad de casos oncológicos. En cambio, si nos encontramos con una paciente afecta de cáncer de mama cuyo estudio de mutaciones haya sido negativo y que conviva en una familia donde sea imposible acceder a otras muestras, podemos estar ante una familia donde no existe mutación en ninguno de los dos genes o puede tratarse de un caso de cáncer esporádico en el seno de una familia con mutación. También dentro de este grupo existen lo que denominamos “variantes sin clasificar”; es decir, mutaciones que no sabemos realmente si juegan un papel en la patogenia del CM de dicha familia. La mayoría de estas variantes acaban incorporándose con el tiempo al grupo de mutaciones patogénicas o al de los polimorfismos, bien por estudios poblacionales o ensayos funcionales.

MANEJO CLÍNICO

El fin último de todos estos estudios es la realización de un adecuado consejo genético. Uno de los apartados que incluye dicha actividad médica es la de informar a la persona en estudio de las medidas preventivas de que se disponen así como de sus beneficios y perjuicios. En el caso del cáncer de mama-ovario familiar las medidas que se pueden ofrecer son de tres tipos: seguimiento, quimioprevención y cirugía.

SEGUIMIENTO

Existen una serie de diferencias entre el cribado del cáncer de mama hereditario y el esporádico: por un lado, se debe comenzar no más tarde de los 30 años; segundo, debe tener una adecuada sensibilidad en mujeres jóvenes; y, por último, debe ser más sensible en todas las edades que el habitual de población general, incluso a expensas de una menor especificidad.

Un ejemplo de plan de seguimiento de sujetos portadores de mutación podría ser el recomendado por la NCCN en el año 2006 (23):

- Autoexploración mamaria mensual (inicio: 25 años).
- Examen físico semestral (inicio: 25 años).
- Mamografía anual (inicio: 25 años).
- RNM mamaria anual (inicio: 25 años).

Vamos a analizar algunos aspectos de las técnicas radiológicas de las que hoy disponemos para el cribaje del cáncer de mama en este grupo de mujeres:

MAMOGRAFÍA

De entrada, tanto en estudios retrospectivos como prospectivos, no parece ser una técnica que por sí sola deba ser utilizada (detecta mal los carcinomas *in situ*, entre 40 y 80% de los cánceres tienen más de 1 cm, entre un 20 y 56% presentan afectación axilar y la tasa de cánceres de intervalo ronda el 50%) (24-26).

ECOGRAFÍA

De manera resumida diremos que presenta una sensibilidad similar a la mamografía y que puede ser de utilidad en mujeres con mamas densas (27).

RNM

Sin entrar en los aspectos técnicos de interés, podemos decir que los estudios realizados hasta la fecha con esta técnica demuestran tener una sensibilidad casi el doble que la mamografía con una especificidad algo menor (28). Sobre el impacto en mortalidad de esta técnica no disponemos de estudios al respecto y, probablemente, no se realizarán por motivos éticos. Lo que sí es seguro es que el diagnóstico de los cánceres por RNM está permitiendo un diagnóstico más precoz, lo que debe repercutir en una supervivencia mayor. De lo que si disponemos en la actualidad son de algunos estudios sobre la relación coste-beneficio de esta técnica (29); aunque la metodología es distinta parece que el impacto es favorable a la RNM.

QUIMIOPREVENCIÓN

En la actualidad existen varios estudios abiertos que intentan valorar la utilidad del uso continuado de tamoxifeno en mujeres sanas portadoras de mutación en BRCA frente a la observación. La información que disponemos en la actualidad sobre este campo pivota sobre el estudio de quimioprevención realizado por el NSABP (P-1) (30) donde se objetiva una reducción del 50% en el riesgo de padecer cáncer de mama en un grupo de mujeres tratadas con tamoxifeno frente a otro idéntico que no lo tomó. Este estudio incluyó un total de 13.388 mujeres cuyos criterios de inclusión eran los siguientes: mujeres de 60 años de edad o mayores; si tenían entre 35-59 años debían presentar un riesgo de padecer cáncer de mama en 5 años de, al menos, 1,66%; o que tuviesen una historia previa de carcinoma lobulillar *in situ*. Otros dos estudios realizados casi al unísono por parte de italianos y británicos no consiguieron demostrar ninguna utilidad para el tamoxifeno, si bien el número de pacientes incluidas fue menor y los criterios

de inclusión distintos.

En ninguno de estos 3 estudios se valoró como criterio de inclusión el hecho de ser portadora de mutación en BRCA, por lo que los resultados de estos ensayos deben ser tomados con precaución a la hora de recomendar tamoxifeno a las portadoras sanas ya que no sabemos hasta que punto son extrapolables estos datos y debemos tener en cuenta los posibles efectos secundarios de esta droga.

Otro estudio de interés es el STAR, que compara tamoxifeno con raloxifeno en mujeres de alto riesgo, pero no existen datos de eficacia en la población BRCA+ (31).

En estos momentos se encuentran en desarrollo inicial algunos estudios de quimioprevención en mujeres de alto riesgo; alguno de ellos incluye como criterio de inclusión el hecho de ser portadora de mutación en BRCA1/2. En cuanto al fármaco diana utilizado en los mismos no se encuentra sólo el tamoxifeno, sino que también se está trabajando con inhibidores de la aromatasa, como primera opción.

Un aspecto de interés como quimioprevención es la salpingooforectomía profiláctica; los datos actuales parecen ofrecer una reducción del 50% en el riesgo de padecer cáncer de mama en aquellas mujeres que se someten a esta cirugía (32).

CIRUGÍA

Sin lugar a dudas, nos guste o no, la mastectomía profiláctica es la herramienta preventiva más eficaz en cáncer de mama hereditario. El porcentaje de mujeres que opta por esta opción ronda el 30% (33). Desde el

punto de vista psicológico, la mayoría de las mujeres están contentas con haber tomado esta opción (34).

Pero, ¿cuál es la efectividad de esta técnica en cuanto prevención? Los estudios más importantes publicados hasta la fecha (35-37) demuestran una reducción del riesgo cercana al 95%.

Sobre la técnica a utilizar existen 2 corrientes diferentes: por un lado, la de los que piensan que debe extirparse completamente el complejo areola-pezones y, por otro, los que piensan que la mastectomía subcutánea puede ser una alternativa igual de buena. Los datos de los que disponemos en la actualidad nos hacen declinar nos hacia la primera de las opciones de manera rutinaria, al menos, hasta que tengamos datos maduros y de largo seguimiento con las cirugías más conservadoras.

Por último, hemos de recordar que todas estas medidas deben ser explicadas detenidamente a las personas que acudan a nuestras consultas, sopesando no sólo la situación médica de dicho sujeto, sino también la psicológica y que siempre, en último punto, debe ser el portador el que tome la decisión que más le convenga. Para que esta decisión sea lo más acertada posible, estas pacientes deben ser atendidas en unidades que aporten un enfoque multidisciplinar e integrado a este proceso (38).

CORRESPONDENCIA:

Pedro Pérez Segura
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico San Carlos
C/ Profesor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: perezsegura@yahoo.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Cannon-Albright LA, Bishop DT, Goldgar C, et al. Genetic predisposition to cancer. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Important Advances in Oncology*. Philadelphia: JB Lippincott; 1991. p. 39-55.
2. Goldgar DE, Fields P, Lewis CM, Tran TD, Cannon-Albright LA, Ward JH, et al. A large kindred with 17q-linked breast and ovarian cancer: genetic, phenotypic, and genealogical analysis. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 200-9.
3. Tavtigian SV, Simard J, Rommens J, Couch F, Shattuck-Eidens D, Neuhausen S, et al. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nature Genetics* 1996; 12: 333-7.
4. Tonin P, Weber B, Offit K, Couch F, Rebbeck TR, Neuhausen S, et al. Frequency of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in ashkenazi jewish breast cancer families. *Nat Med* 1996; 2: 1179-83.
5. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997; 336: 1401-8.
6. Díez O, Osorio A, Durán M, Martínez-Ferrandis JI, de la Hoya M, Salazar R, et al. Analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Spanish breast/ovarian cancer patients: a great proportion of mutations unique to Spain and evidence of founder effects. *Hum Mut* 2003; 22: 301-12.
7. Lakhani SR, Jacquemier J, Sloane JP, Gusterson BA, Anderson TJ, van de Vijver MJ, et al. Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1138-45.
8. Breast Cancer Linkage Consortium. Pathology of familial breast cancer: differences between breast cancers in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases. *Lancet* 1997; 349: 1505-10.
9. Jóhannsson OT, Idvall I, Anderson C, Borg A, Barkardóttir RB, Egilsson V, et al. Tumour biological features of BRCA1-induced breast and ovarian cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33(3): 362-71.
10. Lakhani SR, Van De Vijver MJ, Jacquemier J, Anderson TJ, Osin PP, McGuffog L, et al. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, Her-2, and p53 in patients with mutation in BRCA1 and BRCA2. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2310-8.
11. Foulkes WD. BRCA1 functions as a breast stem cells regulator. *J Med Genet* 2004; 41: 1-5.

12. Tassone P, Tagliaferri P, Perricelli A, Blotta S, Quaresima B, Martelli ML, et al. BRCA1 expression modulates chemosensitivity of BRCA1-defective HCC1937 human breast cancer cells. *Br J Cancer* 2003; 88: 1285-91.
13. Tassone P, Blotta S, Palmieri C, Masciari S, Quaresima B, Montagna M, et al. Differential sensitivity of BRCA1-mutated HCC1937 human breast cancer cells to microtubule-interfering agents. *Int J Oncol* 2005; 26: 1257-63.
14. Pierce LJ, Strawderman M, Narod SA, Oliviotto I, Eisen A, Dawson L, et al. Effect of radiotherapy alter breast conserving treatment in women with breast cancer and germline BRCA1/2 mutations. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3360-9.
15. Haffty BG, Harrold E, Khan AJ, Pathare P, Smith TE, Turner BC, et al. Outcome of conservatively manager early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. *Lancet* 2002; 359: 1471-7.
16. Ang P, Garber J. Genetic susceptibility for breast cancer-risk assessment and counselling. *Semin Oncol* 2001; 28: 419-33.
17. Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA, Calzone K, Stopfer J, Campeau L, et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *New Engl J Med* 1997; 336: 1409-15.
18. Shattuck-Eidens D, Oliphant A, McClure M, McBride C, Gupte J, Rubano T, et al. BRCA1 sequence analysis in women at high risk for susceptibility mutations. *JAMA* 1997; 278: 1242-50.
19. Frank TS, Manley SA, Olopade OI, Cummings S, Garber JE, Bernhardt B, et al. Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: Correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2417-25.
20. Berry DA, Parmigiani G, Sanchez J, Schildkraut J, Winer E. Probability of carrying a mutation of breast-ovarian cancer gene BRCA1 based on family history. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 227-38.
21. Parmigiani G, Berry DA, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Gen* 1998; 62: 145-58.
22. De la Hoya M, Osorio A, Godino J, Sulleiro S, Tosar A, Pérez-Segura P, Fernández C, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and cancer phenotype in Spanish breast/ovarian cancer families: implications for genetic testing. *Int J Cancer* 2002; 97: 466-71.
23. NCCN Practice Guidelines in Oncology: Hereditary Breast and Ovarian cancer Management. Vol. 1; 2006. www.nccn.com/physician_gls/index.html.
24. Brekelmans CT, Seynaeve C, Bartels CC, Tilanus-Linthorst MM, Meijers-Heijboer EJ, Crepin CM, et al. Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. *J Clin Oncol* 2001; 19: 924-30.
25. Scheuer L, Kauff N, Robson M, Kelly B, Barakat R, Satagopan J, et al. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1260-8.
26. Vasen HF, Tesfay E, Boonstra H, Mourits MJ, Rutgers E, Verheyen R, et al. Early detection of breast and ovarian cancer in families with BRCA mutations. *Eur J Cancer* 2005; 41: 549-54.
27. Berg WA. Rational for a trial of screening breast ultrasound: American Collage of Radiology Imaging Network (ACRIN) 6666. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 180: 1225-8.
28. Sardanelli F, Podo F. Breast MR imaging in women at high risk of breast cancer. Is something changing in early breast cancer detection? *Eur Radiol* 2007; 17: 873-87.
29. Plevritis SK, Kurian AW, Sigal BM, Daniel BL, Ikeda DM, Stockdale FE, et al. Cost-effectiveness of screening BRCA1/2 mutation carriers with breast magnetic resonance imaging. *JAMA* 2006; 295: 2374-84.
30. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-88.
31. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Effects of tamoxifen vs raloxifen on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006; 295: 2727-41.
32. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, et al; Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002; 346: 1616-22.
33. Phillips KA, Jenkins MA, Lindman GJ, et al. Risk-reducing surgery, screening and chemoprevention practices of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Clin Genet* 2006; 70: 198-206.
34. Frost MH, Schaid DJ, Sellers TA, Slezak JM, Arnold PG, Woods JE, et al. Long-term satisfaction and psychological and social function following bilateral prophylactic mastectomy. *JAMA* 2000; 284: 319-24.
35. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van't Veer L, Garber JE, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. The PROSE study group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1055-62.
36. Meijers-Heijboer H, van Gell B, van Putten WL, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 45: 159-64.
37. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, Frank TS, Soderberg CL, Sitta DL, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1633-7.
38. Schrag D, Kuntz KM, Garber JE, Weeks JC. Life expectancy gains form cancer prevention strategies for women with breast cancer and BRCA1 or BRCA2 mutations. *JAMA* 2000; 283: 617-24.

Soporte psicooncológico en cáncer de mama: actualización y tratamientos eficaces

F. MONTESINOS MARÍN

Asociación Española Contra el Cáncer. Instituto ACT. Madrid

RESUMEN

Se presentan datos actualizados acerca del impacto psicológico asociado al diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama y se valora la utilidad de las principales intervenciones psicológicas en este ámbito. Se analiza la eficacia diferencial según el tipo de abordaje que estas plantean (existencial, psicoeducativo, cognitivo-conductual), y se incluyen datos recientes provenientes de tratamientos denominados *de tercera generación*. Si bien la mayoría de las intervenciones han mostrado ser eficaces, las intervenciones cognitivo-conductuales se consideran entre las que vienen mostrándose más útiles. No obstante, es necesaria mayor investigación que permita establecer intervenciones breves y ajustadas y que garanticen su eficacia a largo plazo. La Terapia de Aceptación y Compromiso está mostrando datos prometedores en este sentido.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama. Psicooncología. Intervenciones psicológicas.

ABSTRACT

Up-to-date data on psychological impact associated with breast cancer diagnosis and treatment are presented and usefulness of psychological interventions is evaluated. Efficacy of different interventions (existential, psychoeducational, cognitive-behavioral) is analyzed, and recent data coming from third-wave treatments are considered. Although most interventions are showing their efficacy, cognitive-behavioral ones are considered between the most useful. Anyway, new studies are needed to permit establishing brief and well-adjusted interventions which guarantee their efficacy in the long term. In this sense, Acceptance and Commitment Therapy is showing to be a promising approach.

KEY WORDS: Breast cancer. Psycho-oncology. Psychological interventions.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el más común entre las mujeres. Los avances médicos han supuesto un notable incremento de la supervivencia y ello ha planteado nuevos retos a la hora de abordar las repercusiones psicológicas de esta enfermedad. En este trabajo se revisarán las consecuencias psicológicas más frecuentes en estas pacientes para examinar posteriormente las intervenciones psicológicas más habituales poniendo un especial

interés en las aportaciones recientes y su eficacia demostrada hasta el momento.

EL IMPACTO PSICOLÓGICO ASOCIADO AL CÁNCER DE MAMA

Las barreras psicológicas que se asocian al cáncer de mama están presentes ya con anterioridad al diagnóstico. El miedo al cáncer de mama parece estar en la raíz

de la no participación en los programas de detección precoz de esta enfermedad (1). Una vez recibido el diagnóstico de cáncer de mama, se ha constatado la existencia de un patrón general de respuesta (2) que se asemeja al característico tras escuchar malas noticias. Destacarían como las principales respuestas emocionales ansiedad y depresión, acompañadas de irritabilidad, hostilidad, sentimientos de culpa, decepción, opresión, tristeza y desesperanza, pérdida de apetito y alteraciones del sueño, la experimentación de pensamientos intrusivos sobre el diagnóstico y su impacto en el futuro, el deterioro temporal de la capacidad de concentración, insensibilidad, e incluso desrealización (3-5). A medio plazo pueden presentarse alteraciones en el plano conyugal y sexual, así como disminución de la actividad (4,6) y malestar asociado a las relaciones interpersonales (7).

El porcentaje de pacientes que muestran algún grado de afectación psicológica al año suele rondar el 30% (2). Entre los factores que parecen moderar el impacto figuran el estadio en que se diagnostica la enfermedad (5,7), la evolución de la enfermedad (2) y la edad. Las enfermas de mayor edad parecen manifestar menor estrés emocional y menos problemas psicosociales y de menor severidad (8,9). El tipo de cirugía al que son sometidas las pacientes se ha asociado a un diferente impacto emocional (10,11). Otros factores psicológicos relacionados con el impacto del cáncer de mama son los estilos de afrontamiento (10), el apoyo social (5,10), las preferencias de información y la morbilidad psicológica y psiquiátrica pretratamiento (10).

Las reacciones psicológicas al postratamiento con gran frecuencia están marcadas por el recuerdo del cáncer y la incertidumbre de cuándo reaparecerá (12). La posibilidad de progresión o recurrencia del cáncer parece ser la principal preocupación expresada por pacientes de cáncer (13), siendo especialmente predominante en las enfermas de cáncer de mama (14). El miedo a la recidiva puede ser desencadenado por diferentes recordatorios de la enfermedad, que incluyen la experiencia de síntomas físicos incluso mínimos (15). La preservación del pecho puede mejorar el impacto psicológico y sobre la sexualidad y la imagen corporal, aunque la evidencia hasta el momento no es concluyente (16).

Además del miedo a la recidiva, la literatura menciona otras fuentes de preocupación habituales y persistentes en las afectadas que suelen ser evitadas, y que predominan especialmente en pacientes jóvenes (9). Entre las que destacan las relacionadas con los tratamientos y sus efectos secundarios, incapacidad y dependencia, soledad y aspectos sociales, cuestiones económicas, el temor a la muerte, no ver crecer a los hijos o no poder tenerlos, los efectos de la enfermedad sobre el trabajo (8,14,17) y preocupaciones relacionadas con la feminidad y sexualidad (5,8).

En las pacientes diagnosticadas destacan especialmente los trastornos del estado de ánimo (9), siendo su presencia bastante superior a la estimada para los pacientes médicos en general (18) y para pacientes con tumores benignos (19). Además, diferentes estu-

dios coinciden en constatar la existencia de reacciones de ansiedad en un elevado porcentaje de enfermas (índices superiores en muchos casos al 40%) (9). Su aparición suele ser bastante precoz, y parece estar presente ya desde que la paciente detecta los primeros síntomas de la enfermedad (20), y también parece ser una reacción habitual en los momentos previos a la cirugía y tras esta, disminuyendo a lo largo del primer año tras la intervención quirúrgica (20). La ansiedad es superior en pacientes con tendencias ansiosas premórbidas (3,20), y se ha constatado que puede exacerbar síntomas como anorexia, vómitos y fatiga (21). Igualmente, se ha constatado que contribuye a aumentar el recuerdo de los efectos secundarios de la quimioterapia (22).

Por otro lado, en mujeres supervivientes de cáncer de mama se ha detectado una tasa de incidencia del trastorno de estrés postraumático del 2% (23).

La vivencia de la enfermedad y la adaptación de la persona afectada varían dependiendo el estilo de afrontamiento adoptado. Muchos estudios se centran en el tipo de afrontamiento más efectivo en las pacientes. El afrontamiento evitativo tanto centrado en el problema como centrado en la emoción ha aparecido significativamente asociado con mayor ansiedad y depresión en mujeres diagnosticadas, mientras que el afrontamiento activo centrado en el problema está ligado a menores niveles de malestar (9). En la misma línea, la evitación cognitiva en pacientes recién diagnosticadas ha predicho un peor ajuste a los tres años (24).

Por otro lado, el paso del tiempo no supone la remisión de los síntomas psicológicos o la finalización del impacto emocional en pacientes libres de enfermedad (25). Las supervivientes de cáncer de mama se han mostrado significativamente más deprimidas (3) y con niveles superiores de ansiedad (26). La prevalencia de sintomatología indicativa de alteraciones psicopatológicas es mayor en estudios que obtienen sus datos a través de medidas de autoinforme, oscilando entre el 14 y el 47% (3,25).

Otra vertiente la constituyen las complicaciones de índole sexual y las relacionadas con la imagen corporal. Alteraciones de dicha imagen corporal en supervivientes, que implican sentimientos de menor atractivo físico y evitación de actividades sociales y recreativas, han sido ligadas en la literatura al cáncer de mama y la mastectomía (26,27). Asimismo, y en relación con dichas alteraciones de la imagen corporal, se han detectado disminuciones significativas en el deseo y la actividad sexual de las pacientes tras el tratamiento, junto a dispareunia, pérdida de lubricación y expansión vaginal, y mayor dificultad para alcanzar el orgasmo (25,28). Finalmente, es importante destacar cómo la familia de la paciente también se ve afectada emocionalmente, lo que a su vez puede generar repercusiones en la propia afectada. Los niveles de malestar emocional, incertidumbre y conflictos de roles tras el diagnóstico parecen ser superiores tanto en pacientes como sus parejas en comparación con las que reciben un diagnóstico de enfermedad benigna y sus parejas (29).

Una vez revisadas las alteraciones psicológicas más frecuentes se indicarán las intervenciones más comúnmente utilizadas en el abordaje de dichas alteraciones y la evidencia empírica demostrada.

INTERVENCIONES PSICOLÓGICAS EFICACES EN CÁNCER DE MAMA

Algunas intervenciones psicológicas se han orientado hacia diferentes aspectos asociados al cáncer, como la preparación para intervenciones quirúrgicas, el tratamiento de las náuseas y vómitos anticipatorios, el apoyo durante el tratamiento con radioterapia y el alivio del dolor. No obstante, nos centraremos en este apartado fundamentalmente en las aproximaciones terapéuticas dirigidas a promover la adaptación general al cáncer y que han mostrado su efectividad en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama. Aunque algunos autores establecen clasificaciones en función del formato individual o grupal de la terapia, se optará aquí por clasificar las intervenciones en función del tipo de abordaje utilizado, independientemente de si el formato de aplicación es individual o grupal, ya que es la primera diferenciación la que se considera clave a hora de valorar la eficacia de la intervención. Se introducirán en primer lugar las terapias de corte existencial para presentar posteriormente las intervenciones psicoeducativas y a continuación las llamadas cognitivo-conductuales, para finalizar con los avances en psicooncología procedentes de las llamadas *terapias de tercera generación*.

TERAPIA DE GRUPO DE APOYO EXPRESIVA

Entre las intervenciones propuestas a partir de la psicoterapia existencial destaca la llamada *Terapia de Grupo de Apoyo Expresiva (SET)* propuesta por Spiegel (30), que persigue, de forma no estructurada, crear un entorno de apoyo donde los participantes son animados a expresar emociones difíciles, confrontar sus problemas, fortalecer sus relaciones y encontrar un significado mejorado para sus vidas. La experiencia de estos autores con grupos reducidos mostró que las pacientes informaban de menos sentimientos de tristeza, soledad, y aislamiento, mejoras en la autoestima y en la comunicación con el médico y la familia así como una reducción de la necesidad de negar la enfermedad (31). En pacientes con cáncer de mama metastásico consiguieron mejoras en calidad de vida (reducción del estrés y el dolor) (32), además de disminuciones en la supresión de afecto negativo, incrementos en el control de conductas agresivas, desconsideradas, impulsivas e irresponsables al año de la intervención (33). No obstante, estudios recientes que han contado con la participación de un gran número de participantes no han conseguido replicar los resultados (34) por lo que su eficacia no ha quedado del todo establecida, y su uso no se ha extendido más allá del grupo que la ha desarrollado. Uno de

los puntos débiles de esta terapia y que podrían dar razón de este hecho es no haber sido suficientemente sistematizada.

INTERVENCIONES PSICOEDUCATIVAS

Las denominadas *intervenciones psicoeducativas* se centran básicamente en proporcionar, clarificar y corregir información al enfermo acerca de la enfermedad, las pruebas, los tratamientos, los recursos comunitarios, las reacciones emocionales comunes ante la enfermedad y los mecanismos para el afrontamiento (35). Por tanto predominan en ellas los elementos informativos y educativos aunque en ocasiones suelen estar combinados con otras técnicas, y son aplicadas habitualmente en grupo. Montazeri (36) incluyó como componentes fundamentales educación, entrenamiento en habilidades de afrontamiento, apoyo emocional y psicoterapia y consiguió reducciones en ansiedad y depresión al año. Taylor (37), en una intervención psicoeducativa que incluyó relajación, espiritualidad y religión en el afrontamiento de la enfermedad, afrontamiento del miedo a la recurrencia y vías para utilizar y mantener el apoyo social, consiguió mejoras en conocimiento del cáncer de mama por parte de las pacientes y mejoras en el estado de ánimo. En general, se considera que este tipo de intervenciones son útiles a la hora de esclarecer la información de las pacientes y reducir la ansiedad asociada al desconocimiento (38), sin embargo, al ser aplicada en combinación con otro tipo de técnicas y procedimientos se desconoce el efecto de este tipo de intervenciones y no está probada su utilidad para aquellas pacientes que muestran un mayor grado de afectación psicológica.

TERAPIAS COGNITIVO-CONDUCTUALES

Desde la terapia de conducta han sido propuestos inicialmente los tratamientos conductuales y posteriormente los llamados cognitivo-conductuales. Entre las técnicas incluidas en estos tratamientos destacan la relajación, la visualización, el *biofeedback*, la planificación de actividades, la reestructuración cognitiva, y el entrenamiento en autoinstrucciones o en habilidades para la resolución de problemas. Entre los estudios que utilizado el *biofeedback* destaca el de Davis (39), quien utilizando *biofeedback* electromiográfico combinado con relajación e imaginación positiva, obtuvo resultados positivos en estado afectivo y afrontamiento a los 8 meses en comparación con las pacientes que no habían recibido tratamiento. Bridge y cols. (40) consiguieron mejoras en la alteración del estado de ánimo mediante la relajación, y en mayor grado si se añadía entrenamiento en imaginación. Otros estudios han mostrado mejoras en depresión y manejo de la ira y disminución de fatiga en pacientes de cáncer de mama (41,42). A través del entrenamien-

to en manejo del estrés y habilidades de comunicación se ha conseguido promover estrategias de afrontamiento más adaptativas (43). Asimismo, al comparar la terapia cognitivo-conductual en grupo (incluyendo relajación, solución de problemas, establecimiento de metas) con una terapia de grupo no estructurada se han encontrado resultados más favorables para la primera en depresión, calidad de vida y autoestima (44). La efectividad de la relajación ha sido puesta de manifiesto por el metaanálisis publicado por Luebbert (45) que sintetiza los efectos del entrenamiento en relajación en 15 estudios controlados aleatorizados que sumaban más de 700 pacientes de cáncer en tratamiento de los que un elevado porcentaje eran pacientes de cáncer de mama. Los resultados muestran que la intervención produjo efectos positivos significativos en depresión, ansiedad, hostilidad y en la sintomatología relacionada con los tratamientos médicos (náuseas, dolor, presión sanguínea y pulso sanguíneo).

Otra terapia que incluye básicamente técnicas cognitivo-conductuales aunque combinadas con componentes provenientes de las terapias existenciales es la denominada *terapia cognitivo-existencial* propuesta por Kissane (46). Entre sus metas se propone promover un entorno de apoyo, facilitar el trabajo de duelo ante las pérdidas, favorecer patrones cognitivos adaptativos, potenciar la resolución de problemas y mejorar las estrategias de afrontamiento, aportar un sentido de control y examinar prioridades para el futuro. En el estudio de Kissane (46) la aplicación de esta terapia en grupo a pacientes de cáncer de mama en tratamiento de quimioterapia consiguió niveles de ansiedad significativamente inferiores a los del grupo control.

Dentro de las terapias cognitivo-conductuales merece ser destacada la *Terapia Psicológica Adyuvante (TPA)* (47) que ha sido propuesta como un complemento del tratamiento médico tradicional, de ahí su nombre. La terapia asume un modelo cognitivo de ajuste a la enfermedad, afirmando que las valoraciones, interpretaciones y evaluaciones que el individuo formula acerca del cáncer determinan sus reacciones emocionales y conductuales. Los componentes de la terapia incluyen la expresión de sentimientos, técnicas conductuales (donde incluyen entrenamiento en relajación, visualización y planificación de actividades), técnicas cognitivas (distracción, autoinstrucciones, repetición cognitiva, reestructuración cognitiva: comprobación en la realidad, reatribución, pensamiento no catastrófico e inversión de papeles) y trabajo con parejas (uso de la pareja como coterapeuta y entrenamiento en comunicación). Incrementos en espíritu de lucha y descensos significativos en desesperanza, preocupación ansiosa, fatalismo, ansiedad y sintomatología psicológica, y un ajuste más positivo a la enfermedad y su tratamiento han sido mostrados en pacientes que recibieron esta terapia, y la mejoría alcanzada se mantenía un año más tarde (48). TPA también se ha mostrado superior frente a una terapia de *counselling* (49). En España, ha sido estudiada la efectividad de la TPA en enfermas de cáncer de mama

consiguiendo disminuciones en depresión tras el tratamiento (50).

Según algunos autores, las terapias cognitivo-conductuales se encuentran entre las más ampliamente ofertadas a los pacientes oncológicos debido a su efectividad, brevedad, orientación hacia el control de síntomas y la calidad de vida, y fácil aceptación por parte de los enfermos gracias al énfasis en la mejora del sentido de control personal y la autoeficacia (51). A pesar de la aceptación de que gozan hoy día, y los numerosos estudios que avalan su eficacia, conviene recordar que las intervenciones no siempre son tan breves y con frecuencia los resultados adolecen de datos de seguimiento, y que los estudios no han establecido la eficacia diferencial de sus diferentes componentes ni se han centrado en mejorar el balance coste-beneficio proponiendo intervenciones lo más breves y ajustadas posible a las necesidades de las pacientes. Al contrario, se han continuado promoviendo paquetes de intervención sin tener la garantía de que todos sus componentes estén justificados desde el punto de vista de su eficacia. Por otro lado, estas terapias no han incorporado suficientemente el papel que juega el afrontamiento evitativo en el mantenimiento de las alteraciones psicopatológicas mencionado anteriormente (9,24) ni están ofreciendo soluciones satisfactorias para la prevención y el abordaje de las secuelas psicológicas en supervivientes (3,25,26), el afrontamiento de recidivas y de recaídas psicológicas relacionadas con los miedos y preocupaciones persistentes, o las alteraciones emocionales derivadas de situaciones altamente estresantes que no pueden ser modificadas o reinterpretadas. Sin embargo, una nueva generación de terapias enraizadas en la terapia de conducta está planteando nuevas aproximaciones a estas cuestiones.

TERAPIAS DE TERCERA GENERACIÓN

En los últimos años están siendo propuestas nuevas intervenciones, que han abordado algunos de los retos pendientes. La denominada *tercera ola de la terapia de conducta* (52) enfatiza la necesidad de un cambio *contextual* en lugar de orientarse predominantemente al cambio directo de determinados síntomas psicológicos (como sí hacían la mayoría de terapias anteriores de corte cognitivo-conductual o de segunda generación), centrándose en la función de los eventos privados (pensamientos, reacciones emocionales, recuerdos...) más que en su forma, y se orienta a la construcción de repertorios de comportamiento flexibles y efectivos y todo ello desde posiciones empírica y teóricamente fundamentadas.

Aunque estas terapias han sido propuestas para el tratamiento de trastornos y dificultades psicológicas muy diversos (53), algunas han sido aplicadas en el ámbito de la psicooncología y se han publicado resultados prometedores. La más completa de las terapias de tercera generación es la *terapia de aceptación* y

compromiso (ACT) (54,55). Junto a esta destaca el *mindfulness* y en concreto la llamada *Reducción de estrés* basada en *mindfulness* (56), que constituye una intervención grupal relativamente breve centrada en la meditación. La aplicación de esta terapia en enfermos de cáncer de mama y próstata ha aportado mejoras en calidad de vida, síntomas de estrés y calidad del sueño, y cambios favorables en el funcionamiento del sistema inmune y en grado moderado a nivel hormonal (56), además de una reducción de los trastornos del sueño (57). En cuanto a la Terapia de Aceptación y Compromiso, se trata de una aproximación terapéutica específicamente diseñada para el tratamiento de la *evitación experiencial* (58) y surgida desde el análisis funcional del comportamiento, que ha sido aplicada en diversas temáticas dentro del ámbito de la psicología clínica y de la salud (53), y descritas sus posibilidades de aplicación en el campo de la psicooncología (59). Por *trastorno de evitación experiencial* se entiende un patrón rígido de evitación de los eventos privados, de manera que la persona intencionadamente evita el contacto con pensamientos, sensaciones, sentimientos, recuerdos... evitación que a corto plazo resulta "rentable" dado el alivio que puede suponer, pero a largo plazo implica un alto coste debido a las limitaciones a la hora de actuar en las facetas más valiosas para la persona (58). A diferencia de otros tratamientos como la TPA, ACT no se orienta a la disminución o el control de síntomas psicológicos, sino que se centra en los valores del sujeto y en promover acciones valiosas alterando la función de las barreras psicológicas (los pensamientos, las preocupaciones, los recuerdos...) que estarían a la base de la evitación. ACT ha mostrado ser eficaz en enfermos de cáncer de mama, tanto en estudios de caso (60) como en ensayos clínicos (12) y en estudios aleatorizados (61), y también está revelando su utilidad en el ámbito de la sexualidad (62). Así, ACT ha sido efectiva en la disminución de la interferencia del miedo a la recidiva. En el estudio realizado por el autor de este trabajo, una única sesión de intervención individual que incluía técnicas basadas en ACT (esclarecimiento de valores y exposición) permitió cambios significativos en intensidad e interferencia de este miedo en la mayoría de las participantes, cambios que no se apreciaron en las pacientes en lista de espera, así como disminuciones en malestar emocional y preocupación ansiosa y un mayor nivel de actividad en las facetas que más valoraban en su vida. En la misma línea, los resultados del ensayo clínico realizado por Páez y cols. (61) revelaron una mayor eficacia de ACT en comparación con intervenciones basadas en técnicas cognitivas. Tras 8 sesiones de intervención que combinaron formato individual y grupal, se consiguieron cambios significativos muy superiores en las pacien-

tes tratadas con ACT en comparación con las que fueron tratadas con técnicas de control cognitivo en ansiedad, depresión, calidad de vida y satisfacción con las áreas valiosas que estaban inicialmente afectadas, y los cambios se mantuvieron y fueron especialmente significativos al año de seguimiento. Los datos, en la misma línea de los recogidos de la aplicación de esta terapia en otros ámbitos (53), arrojan interesantes resultados que se hacen más evidentes con el paso del tiempo y en los seguimientos. La terapia parece actuar alterando el patrón de evitación presente en las pacientes más afectadas, generando una rápida activación conductual y desempeñando un papel preventivo de secuelas psicológicas posteriores. En cualquier caso, la investigación está en marcha y aunque ACT parece ser prometedora en cuanto al conocimiento de los componentes clave, son pocos los estudios publicados hasta el momento y es necesaria más investigación al respecto.

En resumen, se puede afirmar que a estas alturas está ampliamente documentado el impacto psicológico a diferentes niveles (emocional, cognitivo, relacional...) del cáncer de mama, y tras recorrer los principales tratamientos propuestos desde la terapia de apoyo expresiva, las intervenciones psicoeducativas, la terapia cognitivo-conductual y las terapias de tercera generación, puede sostenerse que existe ya un número suficiente de estudios que avalan la eficacia de las intervenciones psicológicas, en especial las propuestas desde una aproximación cognitivo-conductual, sobre todo para el abordaje de los trastornos psicológicos asociados al diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad y las secuelas emocionales que con frecuencia conlleva. Es necesario continuar investigando para proporcionar a los psicooncólogos procedimientos lo más eficientes y ajustados posibles, identificando los componentes más eficaces, mejorando todavía más la relación coste-beneficio e individualizando las intervenciones. Por tanto, podemos considerar que está plenamente justificada la necesidad de proporcionar intervenciones psicológicas eficaces a las afectadas de cáncer de mama, mientras se avanza en la formación de los profesionales y en la divulgación de los estudios más recientes.

CORRESPONDENCIA:

Francisco Montesinos Marín
Instituto ACT
C/ Fleming, 44, bajo, puerta 7
28036 Madrid
e-mail: francisco.montesinos@institutoact.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Durá E, Andreu Y, Galdón MJ, et al. Razones de no asistencia a un programa de cribado mamográfico. *Psicooncología* 2004; 1(1): 31-50.
2. Andreu Y, Galdón MJ, Ibáñez E. Reacciones emocionales a través del estadio en cáncer de mama. *Psicothema* 1991; 3(2): 283-296.
3. Morris T. Psychological adjustment to mastectomy. *Cancer Treat Rev* 1979; 6: 41-61.
4. Meyerowitz, B. Psychosocial correlates to breast cancer and its treatments. *Psychol Bull* 1980; 87: 108-31.
5. Die Trill M. Aspectos psicológicos y psiquiátricos del cáncer de mama. *Revisión en Cáncer* 2002; 16(6): 304-12.
6. Ganz PA, Kwan L, Stanton AL, et al. Quality of life at the end of primary treatment of breast cancer: first results from the moving beyond cancer randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(5): 376-87.
7. Bloom JR, Cook M, Fotopoulos S, Flamer D, Gates C, Holland JC, et al. Psychological response to mastectomy: a prospective comparison study. *Cancer* 1987; 59: 189-96.
8. Spencer SM, Lehman JM, Wynings C, et al. Concerns about breast cancer and relations to psychosocial well-being in a multiethnic sample of early-stage patients. *Health Psychol* 1999; 18(2): 159-68.
9. Epping-Jordan JE, Compas BE, Osowiecki DM, et al. Psychological adjustment in breast cancer: processes of emotional distress. *Health Psychology* 1999; 18(4): 315-26.
10. Glanz K, Lerman C. Psychosocial impact of breast cancer: a critical review. *Ann Behav Med* 1992; 14: 204-12.
11. Olivares ME. Cirugía mamaria: aspectos psicológicos. *Psicooncología* 2007; 4(2-3): 447-64.
12. Montesinos F. Significados del cáncer y procedimientos clínicos para promover la aceptación. Tesis doctoral. Almería: Universidad de Almería; 2005.
13. Van den Beuken-van Everdingen MHJ, Peters ML, de Rijke JM, et al. Concerns of former breast cancer patients about disease recurrence: a validation and prevalence study. *Psychooncology* 2008; 17(11): 1137-45.
14. Dunn J, Steginga SK. Young women's experience of breast cancer: defining young and identifying concerns. *Psychooncology* 2000; 9: 137-46.
15. Ferrell BR, Grant M, Funk B, Otis-Green S, et al. Quality of life in breast cancer survivors as identified by focus groups. *Psychooncology* 1997; 6: 13-23.
16. Hall A, Fallowfield L. Psychological outcome of treatment for early breast cancer: a review. *Stress and Illness* 1989; 5(3): 167-75.
17. Ohaeri JU, Campbell OB, Ilesanmi AO, et al. Psychosocial concerns of Nigerian women with breast and cervical cancer. *Psychooncology* 1998; 7: 494-501.
18. Irvine D, Crooks D, Browne G. Psychosocial adjustment in women with breast cancer. *Cancer* 1991; 67: 1097-117.
19. Morris T, Greer HS, White P. Psychological and social adjustment to mastectomy: a two-year follow-up study. *Cancer* 1977; 43: 1613-8.
20. Fallowfield L J, Hall A, Maguire P, et al. Psychological effects of being offered choice of surgery for breast cancer *BMJ* 1994; 309: 448.
21. Jacobsen PB, Bovberg DH, Redd WH. Anticipatory anxiety in women receiving chemotherapy for breast cancer. *Health Psychol* 1993; 12: 469-75.
22. Cameron LD, Leventhal H, Love RR. Trait anxiety, symptom perceptions, and illness-related responses among women with breast cancer in remission during a tamoxifen clinical trial. *Health Psychol* 1998; 17: 459-69.
23. Smith MY, Redd WD, Peysers C, et al. Posttraumatic stress disorder in cancer: a review. *Psychooncology* 1999; 8: 521-37.
24. Hack TF, Degner LF. Coping responses following breast cancer diagnosis predict psychological adjustment three years later. *Psychooncology* 2004; 13: 235-47.
25. Sneeuw KC, Aaronson NK, Yarnold JR. Cosmetic and functional outcomes of breast conserving treatment for early stage breast cancer 2: relationship with psychosocial functioning. *Radiother Oncol* 1992; 25: 160-6.
26. Polinsky ML. Functional status of long-term breast cancer survivors: demonstrating chronicity. *Health Soc Work* 1994; 19: 165-73.
27. Fobair P, Stewart SL, Chang S, et al. Body image and sexual problems in young women with breast cancer. *Psychooncology* 2005; 1(7): 579-4.
28. Ganz PA, Desmond KA, Leedham B, et al. Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: a follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(1): 39-49.
29. Northouse LL. The impact of breast cancer on patients and husbands. *Cancer Nurs* 1989; 12: 276-84.
30. Spiegel D, Classen C. *Group Therapy for Cancer Patients: a Research Based Handbook of Psychosocial Care*. New York: Basic Books; 2000.
31. Spiegel D, Bloom JR. Group therapy and hypnosis reduce metastatic breast carcinoma pain. *Psychosom Med* 1983; 45: 333-9.
32. Goodwin PJ, Leszcz M, Ennis M, et al. The effect of group psychosocial support on survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 345(24): 1719-26.
33. Giese-Davis J, Koopman C, Butler LD, et al. Change in emotion regulation strategy for women with metastatic breast cancer following supportive-expressive group therapy. *J Consult Clin Psychol* 2002; 70(4): 916-25.
34. Classen C, Kraemer HC, Blasey C, et al. Supportive-expressive group therapy for primary breast cancer patients: a randomized prospective multicenter trial. *Psychooncology* 2007; 17(5): 438-47.
35. Massie MJ, Holland JC, Straker N. Psychotherapeutic interventions. En: Holland JC, Rowland JH. *Handbook of Psychooncology*. New York: Oxford University Press; 1990.
36. Montazeri A, Jarvandi S, Haghghat S, Vahdani M, Sajadian A, Ebrahimi M, et al. Anxiety and depression in breast cancer patients before and after participation in a cancer support group. *Patient Educ Couns* 2001; 45: 195-8.
37. Taylor KL, Lamdan RM, Siegel JE, Shelby R, Moran-Klimi K, Hrywna M. Psychological adjustment among African American breast cancer patients: one-year follow-up results of a randomized psychoeducational group intervention. *Health Psychol* 2003; 22: 316-23.
38. Font A, Rodríguez E. Eficacia de las intervenciones psicológicas en cáncer de mama. *Psicooncología* 2007; 4(3): 423-46.
39. Davis H. Effects of biofeedback and cognitive therapy on stress in patients with breast cancer. *Psychol Rep* 1986; 59: 967-74.
40. Bridge LR, Benson P, Pietroni PC, et al. Relaxation and imagery in the treatment of breast cancer. *Brit Med J* 1988; 297: 1169-72.
41. Cocker K, Beil D, Kidman A. Cognitive behavior therapy with advanced breast cancer patients: a brief report of a pilot study. *Psychooncology* 1994; (3): 233-7.
42. Hosaka T. A pilot study of a structured psychiatric intervention for Japanese women with breast cancer. *Psychooncology* 1996; 5: 59-64.
43. Sebastián J, Bueno MJ, Mateos de la Calle N, et al. Evaluación de un programa de intervención sobre cáncer de mama. *Boletín de Psicología* 1999; 65: 53-73.
44. Edelman S, Bell DR, Kidman AD. A group cognitive behavior therapy programme with metastatic breast cancer patients. *Psychooncology* 1999; 8: 295-305.
45. Luebbert K, Dahme B, Hasenbring M. The effectiveness of relaxation training in reducing treatment-related symptoms and improving emotional adjustment in acute non-surgical cancer treatment: a meta-analytical review. *Psychooncology* 2001; 10: 490-502.
46. Kissane DW, Grabsch B, Clarke DM, et al. Supportive-expressive group therapy: the transformation of existential ambivalence into creative living while enhancing adherence to anti-cancer therapies. *Psychooncology* 2004; 13(11): 755-68.
47. Moorey S, Greer S. *Psychological Therapy for Patients with Cancer: a New Approach*. Oxford: Heinemann Medical Books; 1989.
48. Moorey S, Greer S, Watson M, et al. Adjuvant psychological therapy for patients with cancer: outcome at one year. *Psychooncology* 1994; 3: 39-46.
49. Moorey S, Greer S, Bliss J, et al. A comparison of adjuvant psy-

- chological therapy and supportive counselling in patients with cancer. *Psychooncology* 1998; 7(3): 218-28.
50. Romero R, Ibáñez E, Monsalve V. La terapia psicológica adyuvante en enfermas con cáncer de mama: un estudio preliminar. En: Gil F. *Manual de Psico-Oncología*. Madrid: Nova Sidonia Oncología; 2000.
 51. Jacobsen PB, Hann DM. Cognitive-behavioral interventions. En: Holland JC. *Psycho-oncology*. New York: Oxford University Press 1998. p. 717-29.
 52. Hayes SC. Acceptance and commitment therapy, relational frame theory, and the third wave of behavioral and cognitive therapies. *Behav Ther* 2004; 35: 639-65.
 53. Luciano MC, editor. *Terapia de Aceptación y Compromiso (ACT)*. Libro de casos. Valencia: Promolibro; 2001.
 54. Hayes SC, Strosahl KD, Wilson KG. *Acceptance and commitment therapy. An experiential approach to behavior change*. New York: Guilford; 1999.
 55. Wilson KG, Luciano MC. *Terapia de aceptación y compromiso (ACT)*. Un tratamiento conductual orientado a los valores. Madrid: Pirámide; 2002.
 56. Carlson LA, Speca M, Patel KD, et al. Mindfulness-based stress reduction in relation to quality of life, mood, symptoms of stress and levels of cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) and melatonin in breast and prostate cancer outpatients. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29: 448-74.
 57. Shapiro LS, Bootzin RR, Figueredo JA, et al. The efficacy of mindfulness-based stress reduction in the treatment of sleep disturbance in women with breast cancer: an exploratory study. *J Psychosom Res* 2003; 54(1): 85-91.
 58. Luciano MC, Hayes SC. Trastorno de evitación experiencial. *Int J Clin Health Psychol* 2001; 1(1): 109-57.
 59. Páez M, Luciano C, Gutiérrez O. La aplicación de la terapia de aceptación y compromiso (ACT) en el tratamiento de problemas psicológicos asociados al cáncer. *Psicooncología* 2005; 2: 49-70.
 60. Montesinos F, Hernández B, Luciano MC. Aplicación de ACT en pacientes enfermos de cáncer. *Análisis y Modificación de Conducta* 2001; 27(113): 503-23.
 61. Páez M, Luciano C, Gutiérrez O. Tratamiento psicológico para el afrontamiento del cáncer de mama. Estudio comparativo entre estrategias de aceptación y control cognitivo. *Psicooncología* 2007; 4(1): 75-96.
 62. Montesinos F, Páez M. Sexualidad y cáncer de mama: aportaciones desde la Terapia de Aceptación y Compromiso (ACT). *Sexología Integral* 2008; 5(1): 39-46.

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 estimado de las colonias de granulocitos humanos) se obtiene por tecnología DNA recombinante en *Escherichia coli* K802. Exipientes: 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 mieloablato 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 diluida 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 mieloablato 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 mieloablato 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 1,0 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 interrumpirse 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 mieloablato 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 10⁶ 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 10⁶ 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 normal, 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 incluir 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 leucocitosis 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. Uso Hospitalario. **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
	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Frecuentes	Osteoporosis
	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

