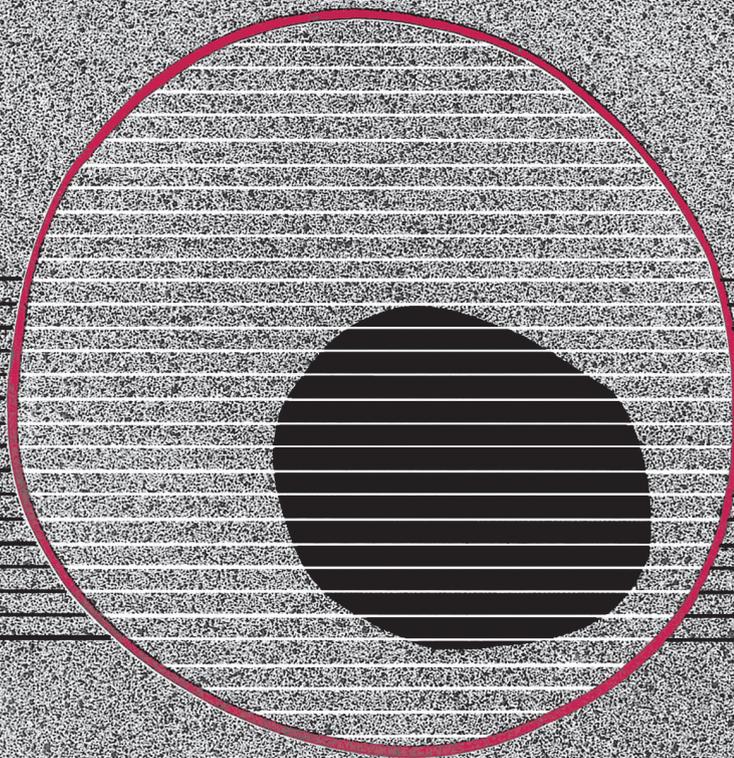


revisiones en

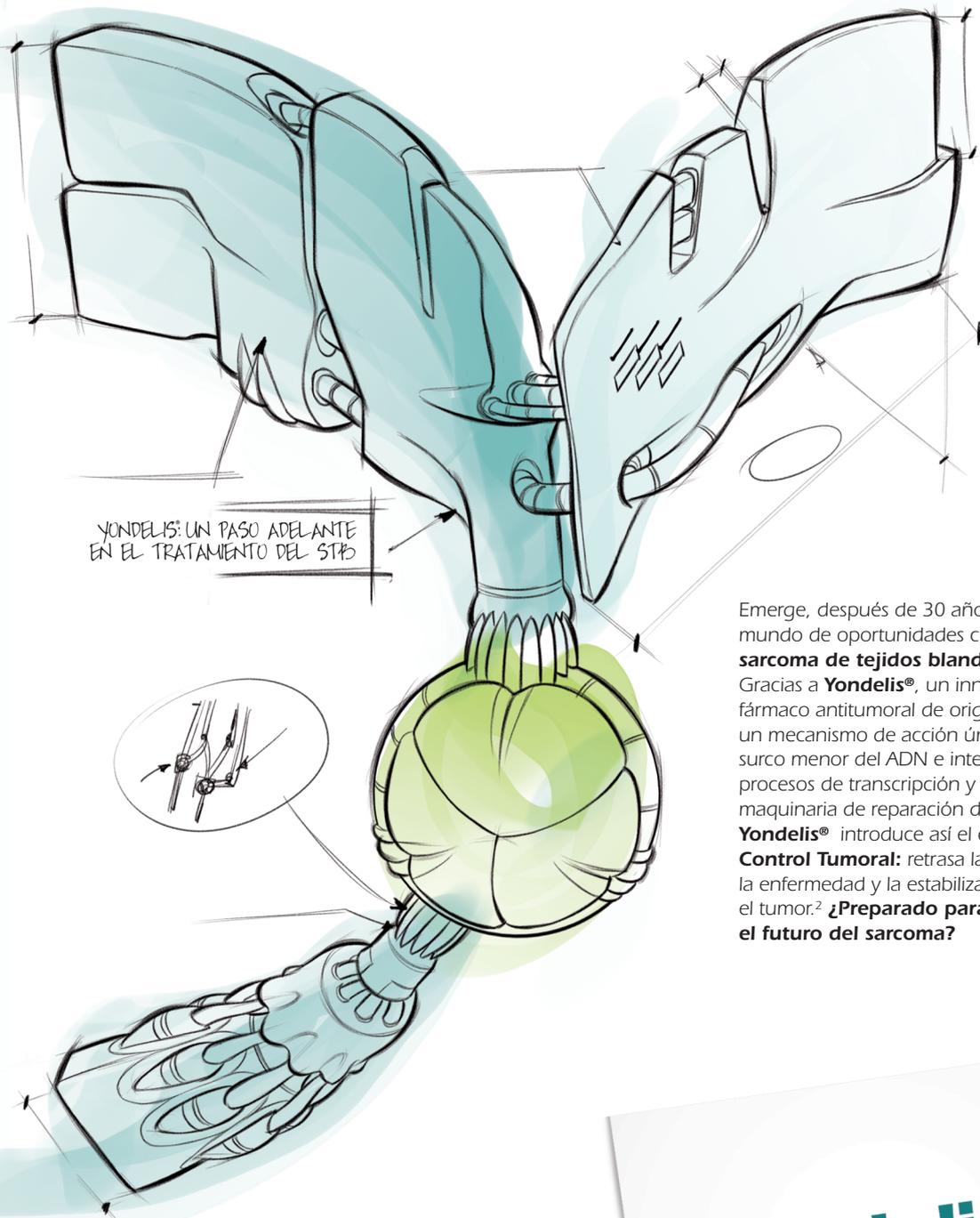
CANCER

CÁNCER DE PULMÓN (II)

VOL. 23, NÚM. 5, 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

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

Ficha Técnica completa al dorso.

Pharma
Mar
Grupo Zeltia

Yondelis[®]
trabectedina
Control de la enfermedad

revisiones en

CANCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Prof. E. Aranda (Córdoba)	Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)	Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)	Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)	Prof. A. Matilla (Málaga)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)	Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)	Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Prof. J. Estapé (Barcelona)	Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)	Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)	Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Prof. M. González Barón (Madrid)	Dr. A. Subías (Barcelona)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)	Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)	Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)	Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)	Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)	Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)	

© 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. Indicaciones 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 corticoesteroide. 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 ≥ 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 hipotatemia a 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 ≤ 1,5 veces, transaminasas ≤ 5 veces y bilirrubina ≤ 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 cardiaca, incluidos infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca 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 (≥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). 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 cardiaca. 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 cardiaca, incluidos infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca 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 flurote) 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*



en Cáncer de Pulmón No Microcítico

Tarceva está indicado en el tratamiento de pacientes con Cáncer de Pulmón No Microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico tras fallo, al menos, a un tratamiento quimioterápico anterior¹



05.06-TAR-AN01

Bibliografía: 1. Ficha Técnica de Tarceva.

revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 23

NÚM. 5

Papel de la radioterapia en el cáncer de pulmón no microcítico P. Almendros Blanco, L. Fernández Fornos, J. López Torrecilla	161
Quimioterapia adyuvante en cáncer de pulmón de célula no pequeña P. Martínez, E. Felip	178
Tratamiento de primera línea en cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) A. Calles Blanco, J. L. González Larriba	184
Tratamiento médico del carcinoma epidermoide de pulmón G. Alonso-Jáudenes Curbera, M. R. García Campelo, A. Carral Maseda, M. Quindós Varela, D. Dopico Vázquez, L. París Bouzas	197

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Tarceva, 25, 100 y 150 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Un comprimido recubierto con película contiene 25 ó 100 ó 150 mg de erlotinib (como erlotinib clorhidrato). Para la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido recubierto con película. Tarceva 25 mg: Comprimidos de color blanco a amarillento, redondos, biconvexos, con "Tarceva 25" y el logotipo impreso en color amarillo pardo en una cara. Tarceva 100 mg: Comprimidos de color blanco a amarillento, redondos, biconvexos, con "Tarceva 100" y el logotipo impreso en color gris en una cara. Tarceva 150 mg: Comprimidos de color blanco a amarillento, redondos, biconvexos, con "Tarceva 150" y el logotipo impreso en color marrón en una cara. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas:** **Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM):** Tarceva está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico tras fallo, al menos, a un tratamiento quimioterápico anterior. Se deberían considerar los factores asociados con el aumento de la supervivencia cuando se prescriba Tarceva. No se ha demostrado beneficio en la supervivencia u otros efectos clínicamente relevantes del tratamiento en pacientes con tumores que no expresen el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (ver sección 5.1). **Cáncer de páncreas:** Tarceva en combinación con gemcitabina está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de páncreas metastásico. Se deberían considerar los factores asociados con el aumento de la supervivencia cuando se prescriba Tarceva (ver secciones 4.2 y 5.1). En pacientes con enfermedad localmente avanzada no se han podido observar ventajas en términos de supervivencia. **4.2 Posología y forma de administración:** El tratamiento con Tarceva debe ser supervisado por un especialista con experiencia en el empleo de terapias anticancerosas. **Cáncer de pulmón no microcítico:** La dosis diaria recomendada de Tarceva es 150 mg administrada al menos una hora antes o dos después de la ingestión de alimentos. **Cáncer de páncreas:** La dosis diaria recomendada de Tarceva es 100 mg administrada al menos una hora antes o dos horas después de la ingestión de alimentos, en combinación con gemcitabina (ver la ficha técnica de gemcitabina para la indicación de cáncer de páncreas). Se debería reevaluar la continuación del tratamiento con Tarceva en pacientes que no desarrollen rash dentro de las primeras 4 - 8 semanas del tratamiento (ver sección 5.1). Cuando sea necesario un ajuste de dosis, ésta se reducirá a fracciones de 50 mg (ver sección 4.4). Tarceva está disponible en dosis de 25 mg, 100 mg y 150 mg. El uso concomitante de sustratos y moduladores del citocromo CYP3A4 puede requerir un ajuste de dosis (ver sección 4.5). **Insuficiencia hepática:** Erlotinib se elimina por metabolismo hepático y excreción biliar. Aunque la exposición a erlotinib fue similar en pacientes con insuficiencia hepática moderada (valor Child - Pugh 7 - 9) en comparación con la de pacientes con buena función hepática, deberá tenerse precaución cuando se administre Tarceva a pacientes con insuficiencia hepática. Si aparecen reacciones adversas graves, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o interrumpir la administración de Tarceva. La seguridad y eficacia de erlotinib no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se recomienda usar Tarceva en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2). **Insuficiencia renal:** La seguridad y eficacia de erlotinib no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal (concentración sérica de creatinina > 1,5 veces el límite superior normal). En base a los datos farmacocinéticos, no parece necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal media o moderada (ver sección 5.2). No se recomienda el uso de Tarceva en pacientes con insuficiencia renal grave. **Uso pediátrico:** La seguridad y eficacia de erlotinib no ha sido estudiada en pacientes menores de 18 años. No está recomendado el uso de Tarceva en pacientes pediátricos. **Fumadores:** Se ha demostrado que fumar cigarrillos reduce la exposición a erlotinib en un 50-60 %. La dosis máxima tolerada de Tarceva en pacientes fumadores activos con CPNM fue de 300 mg. No se ha establecido la eficacia y seguridad a largo plazo de dosis mayores a las dosis iniciales recomendadas en pacientes que continúan fumando cigarrillos (ver sección 4.5 y 5.2). Por lo tanto se debe recomendar a los fumadores activos que dejen de fumar ya que las concentraciones plasmáticas de erlotinib en fumadores se reducen respecto a las que presentan los no fumadores. **4.3 Contraindicaciones:** Hipersensibilidad grave a erlotinib o a alguno de los excipientes. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Los inductores potentes del citocromo CYP3A4 pueden reducir la eficacia de erlotinib mientras que los inhibidores potentes del CYP3A4 pueden producir un aumento de la toxicidad. Debe evitarse el tratamiento concomitante con estos tipos de agentes (ver sección 4.5). Se deberá recomendar a los fumadores dejar de fumar ya que las concentraciones plasmáticas de erlotinib se reducen en fumadores en comparación con no fumadores. Es probable que el grado de reducción sea clínicamente significativo (ver sección 4.5). Se han observado casos poco frecuentes de reacciones semejantes a enfermedad pulmonar intersticial (EPI), incluyendo fallecimientos, en pacientes que fueron tratados con Tarceva para el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), cáncer de páncreas u otros tumores sólidos avanzados. En el ensayo pivotal BR.21 en CPNM, la incidencia de EPI (0.8 %) fue la misma tanto en el grupo al que se le administró placebo como en el tratado con Tarceva. En el ensayo de cáncer de páncreas en combinación con gemcitabina, la incidencia de reacciones semejantes a EPI fue del 2.5 % en el grupo de Tarceva y gemcitabina versus el 0.4 % en el grupo tratado con placebo y gemcitabina. La incidencia global en los pacientes tratados con Tarceva de todos los ensayos (incluidos los ensayos no controlados y los ensayos con quimioterapia concurrente) es aproximadamente del 0.6 % comparada con el 0.2 % en los pacientes con placebo. Los diagnósticos realizados en los pacientes en los que hubo sospecha de que tuvieron reacciones semejantes a EPI incluyeron: neumonitis, neumonitis causada por radiación, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía intersticial, enfermedad pulmonar intersticial, bronquiolitis obliterante, fibrosis pulmonar, Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (ARDS), alveolitis e infiltración pulmonar. Los síntomas se presentaron en un intervalo que fue desde unos pocos días tras iniciar la terapia con Tarceva hasta varios meses desde el inicio de ésta. Se dieron frecuentemente factores que pudieron contribuir o confundir el diagnóstico como pueden ser la quimioterapia concomitante o previa, radioterapia previa, enfermedad parenquimal pulmonar preexistente, enfermedad pulmonar metastásica o infecciones pulmonares. En pacientes que presenten un comienzo agudo de síntomas pulmonares inexplicables, nuevos y/o progresivos, tales como disnea, tos y fiebre, se debe interrumpir la terapia con Tarceva hasta que se realice una evaluación diagnóstica. Los pacientes tratados con erlotinib y gemcitabina en combinación deberían ser monitorizados cuidadosamente por la posibilidad de desarrollar toxicidad semejante a EPI. Si se diagnostica EPI, se debe suspender el tratamiento con Tarceva e iniciar el tratamiento apropiado necesario (ver sección 4.8). Se ha observado diarrea en aproximadamente el 50 % de los pacientes en tratamiento con Tarceva. La diarrea moderada o grave debe ser tratada con, por ejemplo, loperamida. En algunos casos, puede ser necesaria una reducción de la dosis. En los ensayos clínicos, las dosis fueron reducidas en fracciones de 50 mg. No se han investigado reducciones de dosis en fracciones de 25 mg. En el caso de presentarse diarrea grave o persistente, náuseas, anorexia o vómitos asociados a deshidratación, el tratamiento con Tarceva debe ser interrumpido y deben tomarse las medidas apropiadas para tratar la deshidratación (ver sección 4.8). En raros casos, se ha observado hipopotasemia y fallo renal (incluidos fallecimientos). Algunos casos fueron secundarios a deshidratación grave debida a diarrea, vómitos y/o anorexia, mientras que otros fueron confundidos con la quimioterapia concomitante. La terapia con Tarceva deberá interrumpirse y se deberán adoptar medidas apropiadas para rehidratar por vía intravenosa a los pacientes en muchos casos de diarrea grave o persistente, o en casos que provoquen deshidratación, especialmente en grupos de pacientes con factores de riesgo agravantes (medicación concomitante, síntomas o enfermedades u otras situaciones que pudieran predisponer, incluyendo la edad avanzada). Además, en los pacientes con riesgo de deshidratación, se deberá monitorizar la función renal y la determinación de electrolitos en suero, incluyendo el potasio. Durante el uso de Tarceva, se han notificado casos raros de fallo hepático (incluidos fallecimientos). Entre los factores de confusión se ha incluido la existencia previa de enfermedad hepática o medicación concomitante hepatotóxica. Por lo tanto, en estos pacientes, se debe considerar la realización de un examen de la función hepática de forma periódica. El tratamiento con Tarceva debe interrumpirse si hay cambios graves en la función hepática (ver sección 4.8). Se ha observado con poca frecuencia que los pacientes en tratamiento con Tarceva tienen un mayor riesgo de aparición de perforación gastrointestinal. El riesgo es mayor en los pacientes que reciben de forma concomitante agentes anti-angiogénicos, corticosteroides, AINEs y/o quimioterapia basada en taxanos, o que tengan antecedentes de úlcera péptica o enfermedad diverticular. El tratamiento con Tarceva debe suspenderse permanentemente en aquellos pacientes en los que aparezca perforación gastrointestinal (ver sección 4.8). Se han notificado casos de alteraciones en la piel, tales como

Tabla 1: Reacciones adversas (RA) muy frecuentes observadas en el ensayo BR.21

Grado del NCI - CTC	Erlotinib N = 485			Placebo N = 242		
	Cualquier grado	3	4	Cualquier grado	3	4
Término MedDRA	%	%	%	%	%	%
Total de pacientes con cualquier RA	99	40	22	96	36	22
<i>Infecciones e infestaciones</i>						
Infección*	24	4	0	15	2	0
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>						
Anorexia	52	8	1	38	5	< 1
<i>Trastornos oculares</i>						
Conjuntivitis	12	< 1	0	2	< 1	0
Queratoconjuntivitis seca	12	0	0	3	0	0
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>						
Disnea	41	17	11	35	15	11
Tos	33	4	0	29	2	0
<i>Trastornos gastrointestinales</i>						
Diarrea**	54	6	< 1	18	< 1	0
Náuseas	33	3	0	24	2	0
Vómitos	23	2	< 1	19	2	0
Estomatitis	17	< 1	0	3	0	0
Dolor abdominal	11	2	< 1	7	1	< 1
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>						
Rash***	75	8	< 1	17	0	0
Purito	13	< 1	0	5	0	0
Sequedad de la piel	12	0	0	4	0	0
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>						
Fatiga	52	14	4	45	16	4

* Infecciones graves con o sin neutropenia, incluyeron neumonía sepsis y celulitis.

** Puede producir deshidratación, hipopotasemia y fallo renal.

*** Rash incluida dermatitis acneiforme.

Tabla 2: Reacciones adversas (RA) muy frecuentes observadas en el ensayo PA.3 (grupo cohorte tratado con 100 mg)

Grado según NCI-CTC	Erlotinib N = 259			Placebo N = 256		
	Cualquier grado	3	4	Cualquier grado	3	4
Término MedDRA	%	%	%	%	%	%
Total de pacientes con cualquier RA	99	48	22	97	48	16
<i>Infecciones e infestaciones</i>						
Infección*	31	3	< 1	24	6	< 1
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>						
Pérdida de peso	39	2	0	29	< 1	0
<i>Trastornos psiquiátricos</i>						
Depresión	19	2	0	14	< 1	0
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>						
Cefalea	15	< 1	0	10	0	0
Neuropatía	13	1	< 1	10	< 1	0
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>						
Tos	16	0	0	11	0	0
<i>Trastornos gastrointestinales</i>						
Diarrea**	48	5	< 1	36	2	0
Estomatitis	22	< 1	0	12	0	0
Dispepsia	17	< 1	0	13	< 1	0
Flatulencia	13	0	0	9	< 1	0
<i>Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos</i>						
Rash***	69	5	0	30	1	0
Alopecia	14	0	0	11	0	0
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>						
Fiebre	36	3	0	30	4	0
Fatiga	73	14	2	70	13	2
Escalofríos	12	0	0	9	0	0

* Las infecciones graves, con o sin neutropenia, incluyeron neumonía, sepsis y celulitis.

** Puede producir deshidratación, hipopotasemia y fallo renal.

*** Rash incluida dermatitis acneiforme.

ampollas, vesiculación y descamación, incluyendo casos muy raros indicativos del síndrome de Stevens-Johnson/ Necrolisis epidérmica tóxica, que en algunos casos fueron mortales. (ver sección 4.8). El tratamiento con Tarceva debe interrumpirse o suspenderse si en el paciente aparecen vesículas, ampollas o descamación de carácter grave. Durante el uso de Tarceva se han notificado casos muy raros de ulceración o perforación de la córnea. Con el tratamiento con Tarceva también se han observado otros trastornos oculares incluyendo crecimiento anormal de las pestañas, queratitis o queratoconjuntivitis seca, que son también factores de riesgo para la ulceración/perforación corneal. El tratamiento con Tarceva debe interrumpirse o suspenderse si los pacientes presentan una agudización/empeoramiento de los trastornos oculares, como por ejemplo dolor ocular (ver sección 4.8). Los comprimidos contienen lactosa y no deben ser administrados a pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa. Erlotinib se caracteriza por una disminución de su solubilidad a un pH superior a 5. Los fármacos que modifican el pH del tracto gastrointestinal superior, como los inhibidores de la bomba de protones, antagonistas H2 y antiácidos, pueden alterar la solubilidad de erlotinib y, por lo tanto, su biodisponibilidad. No es probable que un aumento de la dosis de Tarceva cuando se coadministre con tales agentes compense la pérdida de exposición. Deberá evitarse la combinación de erlotinib con inhibidores de la bomba de protones. Se desconocen los efectos de la administración concomitante de erlotinib con antagonistas H2 y antiácidos; no obstante, es probable que se reduzca su biodisponibilidad. Por consiguiente, deberá evitarse la administración concomitante de estas combinaciones (ver sección 4.5). Si se considera necesario el uso de antiácidos durante el tratamiento con Tarceva, deberían tomarse al menos 4 horas antes o 2 horas después de la dosis diaria de Tarceva. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos. Erlotinib es un inhibidor potente del citocromo CYP1A1 y un inhibidor moderado del CYP3A4 y CYP2C8, y es también un inhibidor fuerte de la glucuronidación por UGT1A1 *in vitro*. Se desconoce la relevancia fisiológica de la fuerte inhibición del CYP1A1 debido a que la expresión de CYP1A1 es muy limitada en tejidos humanos. Cuando erlotinib se coadministró con ciprofloxacino, un inhibidor moderado del CYP1A2, la exposición a erlotinib [AUC] aumentó significativamente un 39 %, aunque no produjo ningún cambio estadísticamente significativo en C_{max}. Del mismo modo, la exposición al metabolito activo aumentó alrededor de un 60 % y un 48 % para AUC y C_{max}, respectivamente. No se ha determinado la relevancia clínica de este aumento. Debe tenerse precaución cuando ciprofloxacino o inhibidores potentes del CYP1A2 (por ej. fluvoxamina) se combinen con erlotinib. Si se observan efectos adversos relacionados con erlotinib, la dosis de erlotinib puede reducirse. El tratamiento previo o la coadministración de Tarceva no alteró el aclaramiento de midazolam y eritromicina, sustratos prototípicos del CYP3A4, pero parece que disminuyó la biodisponibilidad oral del midazolam hasta el 24 %. En otro ensayo clínico, erlotinib no afectó a la farmacocinética de paclitaxel, sustrato del CYP3A4/2C8, al ser administrado concomitantemente. Por tanto, las interacciones significativas con el aclaramiento de otros sustratos del CYP3A4 son improbables. La inhibición de la glucuronidación puede provocar interacciones con medicamentos que son sustratos de UGT1A1 y que sólo se eliminan por esta vía. Los pacientes con bajos niveles de expresión de UGT1A1 o alteraciones genéticas de la glucuronidación (por ej. enfermedad de Gilbert) pueden tener un aumento de la concentración de bilirrubina en suero y deben ser tratados con precaución. En humanos, erlotinib es metabolizado en el hígado por los citocromos hepáticos, principalmente por CYP3A4 y en menor medida por CYP1A2. También contribuye potencialmente al aclaramiento metabólico de erlotinib, el metabolismo extrahepático por CYP3A4 en el intestino, CYP1A1 en pulmones y CYP1B1 en tejido tumoral. Pueden darse interacciones potenciales con sustancias activas que se metabolizan por esas enzimas o sean inhibidores o inductores de dichas enzimas. Los inhibidores potentes de la actividad del CYP3A4 disminuyen el metabolismo de erlotinib y aumentan la concentración plasmática de erlotinib. En un ensayo clínico, el uso concomitante de erlotinib con ketoconazol (200 mg vía oral dos veces al día durante 5 días), un potente inhibidor del CYP3A4, condujo a un aumento de la exposición a erlotinib (86 % del AUC y 69 % de la C_{max}). Debe tenerse precaución cuando se combine erlotinib con un inhibidor potente del CYP3A4, como por ej. antifúngicos azoles (como ketoconazol, itraconazol, voriconazol), inhibidores de la proteasa, eritromicina o claritromicina. Si es necesario se deberá reducir la dosis de erlotinib, particularmente si se observa toxicidad. Los inductores potentes de la actividad del CYP3A4 aumentan el metabolismo de erlotinib y disminuyen significativamente las concentraciones plasmáticas de erlotinib. En un ensayo clínico, el uso concomitante de erlotinib y rifamicina (600 mg vía oral una vez al día durante 7 días), un inductor potente del CYP3A4, produjo una disminución de un 69 % de la mediana del AUC de erlotinib. La coadministración de rifamicina con una sola dosis de Tarceva de 450 mg dio lugar a una exposición media de erlotinib (AUC) del 57.5 % de la resultante tras una sola dosis de Tarceva de 150 mg sin rifamicina. Por lo tanto, debe evitarse la coadministración de Tarceva con inductores del CYP3A4. Se debe considerar un aumento en la dosis hasta 300 mg en pacientes que requieren tratamiento concomitante de Tarceva con inductores potentes del CYP3A4 tales como rifamicina, siempre que su seguridad sea monitorizada estrechamente (incluyendo la función renal y hepática y los electrolitos séricos), y si ésta se tolera bien durante más de dos semanas, se podría considerar un aumento a 450 mg con una monitorización estrecha de seguridad. También puede darse una exposición reducida con otros inductores como por ej. fenitoína, carbamazepina, barbitúricos o Hipérico (*Hypericum perforatum*, hierba de S. Juan). Debe tenerse precaución cuando estas sustancias activas se combinen con erlotinib. Cuando sea posible, se deben considerar tratamientos alternativos vianastrointestinales, algunas de las cuales estaban asociadas con la administración concomitante de warfarina (ver sección 4.8) o con la administración concomitante de AINEs. Los pacientes a los que se les administre warfarina u otros anticoagulantes derivados de la cumarina deben ser monitorizados regularmente para detectar cambios en el tiempo de protombina o en el INR. Los resultados de un estudio de interacción farmacocinética indicaron que existe una reducción significativa en el AUC_{inf}, C_{max} y en la concentración plasmática a las 24 horas de 2.8 -, 1.5 - y 9 - veces, respectivamente, tras la administración de Tarceva en fumadores en comparación con no fumadores (ver sección 5.2). Por lo tanto, se debería aconsejar a los pacientes fumadores que dejen de fumar lo antes posible antes de iniciar el tratamiento con Tarceva, puesto que, de lo contrario, la concentración plasmática de erlotinib será más reducida. El efecto clínico de la disminución de dicha exposición no ha sido evaluado de forma determinante pero es probable que sea clínicamente significativo. Erlotinib es sustrato de la P-glicoproteína (transportador de sustancias activas). La administración concomitante de inhibidores de la P-glicoproteína, como p. ej. ciclosporina y verapamilo, puede producir una alteración en la distribución y/o eliminación de erlotinib. No se han establecido las consecuencias de esta interacción para, p. ej., la toxicidad a nivel del SNC. Deberá tenerse precaución en dichas situaciones. Erlotinib se caracteriza por una disminución de su solubilidad a un pH superior a 5. Los medicamentos que alteran el pH del tracto GI superior pueden alterar la solubilidad de erlotinib y por lo tanto su biodisponibilidad. La coadministración de erlotinib con omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones (IBP), disminuyó la exposición [AUC] y la concentración máxima (C_{max}) de erlotinib un 46 % y 61 %, respectivamente. No hubo cambio alguno del T_{max} o de la vida media. La administración concomitante de Tarceva con 300 mg de ranitidina, un antagonista de los receptores H2, disminuye la exposición de erlotinib (AUC) y las concentraciones máximas [C_{max}] un 33 % y 54 % respectivamente. No es probable que un aumento de la dosis de Tarceva cuando se coadministre con tales agentes compense esta pérdida de exposición. Sin embargo, cuando Tarceva se administró de forma escalonada, 2 horas antes ó 10 horas después de la administración de 150 mg de ranitidina dos veces al día, la exposición de erlotinib [AUC] y las concentraciones máximas [C_{max}] disminuyeron sólo un 15 % y 17 %, respectivamente. No se ha investigado el efecto de antiácidos sobre la absorción de erlotinib pero la absorción puede verse afectada produciendo una disminución de los niveles plasmáticos. En resumen deberá evitarse la combinación de erlotinib con inhibidores de la bomba de protones. Si se considera necesario el uso de antiácidos durante el tratamiento con Tarceva, deberían tomarse al menos 4 horas antes ó 2 horas después de la dosis diaria de Tarceva. Si se considera necesario el uso de ranitidina, ésta debe administrarse de forma escalonada, es decir, se debe tomar Tarceva al menos 2 horas antes ó 10 horas después de la dosis de ranitidina. En un estudio Fase Ib, no se dieron efectos significativos de gemcitabina sobre la farmacocinética de erlotinib ni tampoco efectos significativos de erlotinib en la farmacocinética de gemcitabina. Erlotinib incrementa las concentraciones de platino. En un ensayo clínico el uso concomitante de erlotinib con carboplatino y paclitaxel dio lugar a un incremento en el AUC_{0-∞} total de platino del 10.6 %. Aunque

es estadísticamente significativa, la magnitud de esta diferencia no se considera que sea clínicamente relevante. En la práctica clínica puede haber otros factores que produzcan un aumento en la exposición al carboplatino como el trastorno renal. No hubo efectos significativos de carboplatino o paclitaxel en la farmacocinética de erlotinib. Capecitabina puede incrementar la concentración de erlotinib. Al administrar erlotinib en combinación con capecitabina, se produjo un aumento estadísticamente significativo en la AUC de erlotinib y un aumento incierto en la C_{max}, en comparación con los valores observados en otro estudio en el cual se administró erlotinib como único agente. No hubo efectos significativos de erlotinib en la farmacocinética de capecitabina. **4.6 Embarazo y lactancia:** No existen estudios con erlotinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado algo de toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). El riesgo potencial en humanos se desconoce. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con Tarceva. Deberán emplearse métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y durante al menos las 2 semanas siguientes a su terminación. Sólo se continuará el tratamiento en mujeres embarazadas si el beneficio potencial para la madre supera al riesgo para el feto. No se conoce si erlotinib se excreta por la leche humana. Se debe desaconsejar a las madres la lactancia materna mientras sean tratadas con Tarceva por el daño potencial que se pueda causar al niño. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, no hay asociación entre erlotinib y la alteración de la habilidad mental. **4.8 Reacciones adversas: Cáncer de pulmón no microcítico (Tarceva administrado en monoterapia en el ensayo BR.21):** Las reacciones adversas al medicamento observadas más frecuentemente fueron rash (75 %) y diarrea (54 %). La mayoría fueron de gravedad grado 1/2 y no necesitaron intervención. Se observaron rash y diarrea de grado 3/4 en un 9 % y 6 %, respectivamente, de los pacientes tratados con Tarceva y, en ambos casos, supuso el abandono del ensayo en el 1 % de los pacientes. Fue necesaria la reducción de la dosis debido a rash y diarrea en un 6 % y un 1 % de los pacientes, respectivamente. En el ensayo BR.21, la mediana de tiempo que tardó en aparecer el rash fue 8 días y la de la diarrea, 12 días. Generalmente, la aparición de rash se manifiesta en forma de una erupción eritematosa y papulopustular leve o moderada, que puede producirse o empeorar en las zonas expuestas al sol. Sería aconsejable que los pacientes expuestos al sol usen ropa para protegerse y/o protección solar (por ejemplo que contenga minerales). En el ensayo pivotal BR.21, las reacciones adversas que se observaron con más frecuencia (≥ 3 %) en los pacientes tratados con Tarceva que en el grupo placebo, y que ocurren en al menos el 10 % de los pacientes del grupo tratado con Tarceva, están resumidos en la Tabla 1 en función de los grados según los criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (NCI-CTC). **Cáncer de páncreas (Tarceva administrado en combinación con gemcitabina en el ensayo PA.3):** Las reacciones adversas más frecuentes que se observaron en el ensayo pivotal PA.3 en pacientes con cáncer de páncreas tratados con Tarceva 100 mg y gemcitabina, fueron fatiga, rash y diarrea. En el brazo tratado con Tarceva y gemcitabina, se observó rash Grado 3 - 4 y diarrea en un 5 % de los pacientes, respectivamente. La mediana del tiempo de aparición de rash y diarrea fue de 10 y 15 días, respectivamente. Tanto el rash como la diarrea provocaron la reducción de las dosis en un 2 % de los pacientes, y ocasionaron la interrupción del ensayo de hasta el 1 % de los pacientes tratados con Tarceva y gemcitabina. En el ensayo pivotal PA.3, las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia (≥ 3 %) en el grupo de pacientes tratados con Tarceva 100 mg y gemcitabina versus el grupo tratado con placebo y gemcitabina y, en al menos el 10 % de los pacientes tratados con Tarceva 100 mg y gemcitabina, se resumen en la Tabla 2 siguiendo los criterios de clasificación por grados de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (NCI - CTC). **Otras observaciones:** La evaluación de seguridad de Tarceva está basada en los datos obtenidos en 759 pacientes tratados con, al menos, una dosis de 150 mg de Tarceva en monoterapia durante la fase III del ensayo BR.21 en CPNM, la fase II del ensayo A248 - 1007 en CPNM y tres ensayos en fase II en poblaciones distintas a CPNM: 248 - 101 (cáncer de ovario), A248 - 1003 (cáncer de cabeza y cuello) y OS12288g (cáncer de mama metastásico) y de los 285 pacientes que recibieron Tarceva 100 ó 150 mg y gemcitabina en el ensayo PA.3 en fase III en cáncer de páncreas. Se han utilizado los siguientes términos para clasificar los efectos indeseables por frecuencia: muy frecuente (≥ 1/10); frecuente (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuente (≥ 1/1.000 a < 1/100); raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raros (< 1/10.000) incluyendo casos aislados. Se han observado las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con Tarceva en monoterapia y en pacientes tratados con Tarceva en combinación con quimioterapia. Las reacciones adversas que se observaron muy frecuentemente se describen en las Tablas 1 y 2 mientras que las reacciones adversas de otras frecuencias están resumidas a continuación. **Trastornos gastrointestinales:** Frecuentes: Hemorragias gastrointestinales. En ensayos clínicos algunos casos se asociaron a la administración concomitante de warfarina (ver sección 4.5) y algunos a la administración concomitante de AINEs. Poco frecuentes: Perforaciones gastrointestinales. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Frecuentes: Alopecia. Frecuentes (en PA.3): Piel seca. Frecuentes: Paroniquia. Poco frecuentes: Hirsutismo, cambios en las cejas y uñas quebradizas y sueltas. Poco frecuentes: Reacciones cutáneas leves, como hiperpigmentación. Muy raras: Casos indicativos de síndrome de Stevens-Johnson / Necrolisis epidérmica tóxica, que en algunos casos fueron mortales. **Trastornos hepato biliares:** Muy frecuentes (en el ensayo PA.3), Frecuentes (en BR21): Anormalidades en el test de función hepática (incluyendo niveles incrementados de alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST], y bilirrubina). Estas fueron principalmente de gravedad media o moderada, de naturaleza transitoria o asociadas a metástasis hepática. Raras: Durante el uso de Tarceva, se han notificado casos raros de fallo hepático (incluidos fallecimientos). Entre los factores de confusión se ha incluido la existencia previa de enfermedad hepática o medicación concomitante hepatotóxica (ver sección 4.4). **Trastornos oculares:** Frecuentes: Queratitis. Frecuentes: Conjuntivitis en el ensayo PA.3. Poco frecuentes: Cambios en pestañas (incluyendo crecimiento hacia el interior de las pestañas, crecimiento y engrosamiento excesivo de las pestañas). Muy raras: Ulceraciones y perforaciones de la córnea. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Frecuentes: Epistaxis. Poco frecuentes: Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) grave, incluyendo fallecimientos, en pacientes a los que se les administró Tarceva para el tratamiento de CPNM u otros tumores sólidos avanzados (ver sección 4.4). **4.9 Sobre dosis:** Se han administrado dosis orales únicas de Tarceva de hasta 1.000 mg de erlotinib en sujetos sanos y hasta 1.600 mg en pacientes con cáncer y éstas se toleraron bien. Las dosis repetidas de 200 mg dos veces al día administradas a sujetos sanos fueron mal toleradas tras sólo unos pocos días de tratamiento. En base a los datos derivados de estos ensayos, por encima de la dosis recomendada podrían darse reacciones adversas graves tales como diarrea, rash y un posible aumento de la actividad de las aminotransferasas hepáticas. En caso de que exista sospecha de sobre dosis, se debe interrumpir el tratamiento con Tarceva e iniciar un tratamiento sintomático. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes:** Núcleo del comprimido: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina (E460), Almidón glicolato sódico Tipo A, Laurilsulfato sódico, Estearato magnésico (E470 b). **Cubierta del comprimido:** Hidroxipropil celulosa (E463), Dióxido de titanio (E171), Macrogol, Hipromelosa (E464). **Tarceva 25 mg:** Tinta de impresión amarilla; Shellac (E904). Óxido de hierro amarillo (E172). **Tarceva 100 mg:** Tinta de impresión gris; Shellac (E904). Óxido de hierro amarillo (E172), Óxido de hierro negro (E172), Dióxido de titanio (E171). **Tarceva 150 mg:** Tinta de impresión marrón; Shellac (E904), Óxido de hierro rojo (E172). **6.2 Incompatibilidades:** No procede. **6.3 Período de validez:** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Blistet de PVC sellado con una lámina de aluminio que contiene 30 comprimidos. **6.6 Precauciones especiales de eliminación:** Ninguna especial. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Roche Registration Limited. 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Reino Unido. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/05/311/001. EU/1/05/311/002. EU/1/05/311/003. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** 19 de Septiembre de 2005. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 28 de Mayo de 2009. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Especialidad con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Financiación por el Sistema Nacional de Salud: Especialidades farmacéuticas reembolsables por la Seguridad Social con aportación reducida. TARCEVA 150 mg 30 comp PVL 2.045,36€. PVP 2.090,28€. PVP IVA 2.173,89€. TARCEVA 100 mg 30 comp PVL 1.660,06€. PVP 1.704,96€. PVP IVA 1.773,16€. TARCEVA 25 mg 30 comp PVL 474,36€. PVP 519,26€. PVP IVA 540,03€.

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. **3. 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 ifosfámidas, o bien que no sean candidatas a recibir dichos productos. La eficacia se basa fundamentalmente en datos de pacientes con liposarcoma o leiomiomas. **4.2 Posología y forma de administración.** Yondelis® debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de quimioterapia. La dosis recomendada es de 1,5 mg/m² de superficie corporal, administrados mediante perfusión intravenosa durante un 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. Para 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. - Fosfatasa alcalina $\leq 2,5$ LSN (si la elevación pudiera ser de origen óseo, se deben considerar las isoenzimas hepáticas 5-nucleotidasa o GGT). - Albumina ≥ 25 g/l. - ALT y AST $\leq 2,5$ x LSN. - Aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min. - Creatinina fosfocreatinina (CPK) $\leq 2,5$ x LSN. - Hemoglobina ≥ 9 g/dl. Antes de repetir el tratamiento, deben cumplirse estos mismos criterios. 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 $< 500/mm^3$ de duración superior a 5 días o asociada con fiebre o infección. - Trombocitopenia $< 25.000/mm^3$. - Incremento de los valores de bilirrubina $> LSN$ y/o fosfatasa alcalina $> 2,5$ x LSN. - Incremento de AST o ALT $> 2,5$ x LSN que no 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 disfunción 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. **Oras.** 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. **Lactancia.** Se desconoce si la trabectedina se excreta en la leche humana. La lactancia está contraindicada durante el tratamiento y durante los 3 meses después de la finalización del mismo. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se ha notificado la aparición de cansancio y ataxia en pacientes en tratamiento con trabectedina. Los pacientes que experimenten cualquiera de estas reacciones durante el tratamiento no deben conducir ni utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas.** Salvo que se indique lo contrario, el perfil de seguridad de Yondelis® mostrado a continuación está basado en la evaluación de los datos obtenidos de 569 pacientes incluidos en ensayos clínicos y tratados hasta abril de 2007 con la pauta posológica recomendada para el tratamiento de varios tipos de cáncer, incluidos sarcoma de 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 8 % de los ciclos respectivamente. Se produjo neutropenia febril en el 2 % y en < 1 % de los ciclos. La neutropenia siguió un patrón predecible de inicio rápido y reversibilidad, y rara vez se observó asociada con fiebre o infección. **Trombocitopenia:** en el 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 aparecieron 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. **Oras 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/ataxia:** en el 9 % y el 1 % de los pacientes se produjo fatiga/ataxia 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. **Dinseia:** en el 2 % de los pacientes se produjo dinseia de grado 3-4 relacionada con el uso de trabectedina. **Altopexia:** se notificó altopexia en alrededor del 3 % de todos los pacientes; en la mayor parte de ellos la altopexia 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 desplace de la hélice 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 leiomiomas metastásico o localmente avanzado, en los que la enfermedad ha progresado o recidivado después del tratamiento con al menos antitriancinas e ifosfámidas. 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 específico en el protocolo para el tiempo hasta la progresión tumoral (TPP) mostró una reducción del 26,6 % del riesgo relativo de progresión para pacientes tratados en el grupo de perfusión durante 24 h o3 semanas (HR = 0,734 [IC: 0,554-0,974]). Las medianas del TPP fueron 3,7 meses (IC: 2,1-5,4 m) en el grupo que recibió la perfusión 24 h o3 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 o3 semanas fue de 13,9 meses (IC: 12,5-16,8) 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 leiomiomas o 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 = (3-4,4 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 ± 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). Mas que 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 reconstitución.** La solución reconstituida debe diluirse con una solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión o con una solución de glucosa de 50 mg/ml (5 %) para perfusión. El volumen necesario se calcula del siguiente modo:
$$\text{Volumen (ml)} = \frac{SC \text{ (mg)} \times \text{dosis individual (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$
 6.7 Instrucciones para la eliminación. La solución reconstituida debe diluirse con una solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión o con una solución de glucosa de 50 mg/ml (5 %) para perfusión. 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) 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 €. 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): 2275-2276. 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

SUMMARY

VOL. 23

No. 5

Role of radiotherapy in non-small-cell lung cancer P. Almendros Blanco, L. Fernández Fornos, J. López Torrecilla	161
Chimiotherapy adyuvant non small cell lung cancer P. Martínez, E. Felip	178
Advanced non small cell lung cancer. 1 st line treatment A. Calles Blanco, J. L. González Larriba	184
Medical treatment of squamous non-small cell lung cancer G. Alonso-Jáudenes Curbera, M. R. García Campelo, A. Carral Maseda, M. Quindós Varela, D. Dopico Vázquez, L. París Bouzas	197

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Avastin 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Bevacizumab 25 mg/ml. Cada vial contiene bien 100 mg de bevacizumab en 4 ml o bien 400 mg en 16 ml. Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado producido por tecnología del ADN recombinante en células ováricas de hámster chino. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.3. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Concentrado para solución para perfusión. Líquido de incoloro a marrón pálido y de transparente a ligeramente opalescente. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Avastin (bevacizumab) está indicado en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto. Avastin está indicado en combinación con paclitaxel o docetaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de mama metastásico. Para más información sobre el estatus del HER2, ver sección 5.1. Avastin está indicado, asociado a quimioterapia basada en platino, para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado no reseccable, metastásico o recidivante, salvo los que tengan un tipo histológico con predominio de células escamosas. Avastin está indicado en combinación con interférón alfa-2a para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de células renales avanzado y/o metastásico. **4.2 Posología y forma de administración.** General. Avastin debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente. La dosis inicial debe administrarse en perfusión intravenosa durante 90 minutos. Si se tolera bien la primera perfusión, la segunda puede administrarse durante 60 minutos. Si se tolera bien la perfusión de 60 minutos, todas las perfusiones siguientes se pueden administrar durante 30 minutos. No administrar como pulso o bolo intravenoso. En la sección 6.6 se describen las instrucciones para la preparación de las perfusiones de Avastin. Las perfusiones de Avastin no deben administrarse o mezclarse con soluciones de glucosa (ver sección 6.2). No se recomienda la reducción de la dosis en caso de aparición de reacciones adversas. Si es necesario, el tratamiento debe interrumpirse permanente o temporalmente como se indica en la sección 4.4. **4.3 Carcinoma metastásico de colon o recto (CRM).** La dosis recomendada de Avastin es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas o de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas. **Cáncer de mama metastásico (CMM).** La dosis recomendada de Avastin es de 10 mg/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas o de 15 mg/kg de peso corporal una vez cada 3 semanas administrados como perfusión intravenosa. **Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM).** Avastin se administra en combinación con quimioterapia basada en platino durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de Avastin en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de Avastin es de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas. En los pacientes con CPNM se ha demostrado el beneficio clínico con las dosis tanto de 7,5 mg/kg como de 15 mg/kg. Para más información, ver sección 5.1. **Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (CRM).** La dosis recomendada de Avastin es de 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **4.4.1 Hipertensión.** Los pacientes pueden tener un riesgo aumentado de perforación gastrointestinal durante el tratamiento con Avastin. En pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto, el proceso inflamatorio intra-abdominal puede ser un factor de riesgo para perforaciones gastrointestinales, por lo que se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes. Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento en pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal. **Fístulas** (ver sección 4.8). Los pacientes pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar fístulas durante el tratamiento con Avastin. En pacientes con fístula traqueoesofágica (TE) o con cualquier fístula de grado 4 se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con Avastin. Se dispone de información limitada acerca del uso continuado de Avastin en pacientes con otro tipo de fístulas. En aquellos casos de fístula interna que no se presenten en el tracto gastrointestinal, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Avastin. **Complicaciones en la cicatrización** (ver sección 4.8). Avastin puede influir negativamente en el proceso de cicatrización. No debe iniciarse la terapia al menos durante los 28 días siguientes a una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. Se interrumpirá la administración de Avastin en aquellos pacientes que presenten complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento, hasta que la herida haya cicatrizado completamente. Debe aplazarse la terapia cuando se vayan a realizar intervenciones quirúrgicas programadas. **Hipertensión** (ver sección 4.8). Se ha observado una mayor incidencia de hipertensión en pacientes tratados con Avastin. Los datos de seguridad clínica sugieren que es probable que la incidencia de hipertensión sea dependiente de la dosis. Se debe controlar adecuadamente la hipertensión preexistente antes de comenzar el tratamiento con Avastin. No existe información del efecto de Avastin en pacientes con hipertensión no controlada al inicio de la terapia. Generalmente se recomienda monitorizar la tensión arterial durante la terapia. En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló satisfactoriamente utilizando el tratamiento antihipertensivo estándar adecuado para la situación individual del paciente afectado. En pacientes que reciben un tratamiento de quimioterapia basada en cisplatino no se aconseja la utilización de diuréticos para controlar la hipertensión. El tratamiento con Avastin debe interrumpirse de forma permanente, si la hipertensión clínicamente significativa no se puede controlar adecuadamente con el tratamiento antihipertensivo, o si el paciente desarrolla crisis hipertensivas o encefalopatía hipertensiva. **Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR)** (ver sección 4.8). Se han notificado casos raros de pacientes tratados con Avastin que han desarrollado signos y síntomas que concuerdan con el Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR), un trastorno neurológico raro que se puede presentar con los siguientes signos y síntomas, entre otros: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteraciones visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico del SLPR requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral. En los pacientes que desarrollan SLPR, está recomendado el tratamiento de los síntomas específicos incluyendo el control de la hipertensión, junto con la interrupción del tratamiento con Avastin. No se conoce la seguridad de la reiniciación de la terapia con Avastin en pacientes que hayan experimentado previamente el SLPR. **Proteinuria** (ver sección 4.8). Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de proteinuria durante el tratamiento con Avastin. Existen datos que sugieren que la proteinuria de grado 1 [US National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) versión 2.0] puede estar relacionada con la dosis. Se recomienda monitorizar la proteinuria mediante análisis de orina empleando tiras reactivas antes y durante la terapia. Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento en pacientes que desarrollen proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico). **Tromboembolismo arterial** (ver sección 4.8). En cinco ensayos clínicos aleatorizados, la incidencia de casos de tromboembolismo arterial, incluyendo accidentes cerebrovasculares (ACVs), ataques isquémicos transitorios (AITs) e infartos de miocardio (IMs), fue mayor en los pacientes que recibieron Avastin en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que sólo recibieron quimioterapia. Los pacientes tratados con Avastin junto con quimioterapia que tengan antecedentes de tromboembolismo arterial o sean mayores de 65 años tienen un riesgo aumentado de sufrir acontecimientos tromboembólicos arteriales durante el tratamiento. Se debe tener precaución cuando se traten estos pacientes con Avastin. Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento en los pacientes que sufran acontecimientos tromboembólicos arteriales. **Tromboembolismo venoso** (ver sección 4.8). Los pacientes tratados con Avastin pueden tener un riesgo de sufrir acontecimientos tromboembólicos venosos, incluyendo embolismo pulmonar. El tratamiento con Avastin se debe interrumpir en pacientes con embolismo pulmonar que amenace la vida (grado 4), y los pacientes con \leq grado 3 requieren una monitorización rigurosa. **Hemorragia.** Los pacientes tratados con Avastin tienen un mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada al tumor. Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con Avastin en pacientes que desarrollen hemorragia de grado 3 o 4 durante la terapia con Avastin (ver sección 4.8). En base a las técnicas de imagen o a los signos y síntomas, los pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC fueron excluidos de los ensayos clínicos con Avastin. Por tanto, el riesgo de hemorragia en el SNC en tales pacientes no se ha evaluado de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados (ver sección 4.8). Se deben monitorizar los pacientes con signos y síntomas de hemorragia en el SNC, y se debe interrumpir el tratamiento con Avastin en caso de hemorragia intracranial. No existe información sobre el perfil de seguridad de Avastin en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en aquellos que estaban recibiendo dosis completas de anticoagulantes para el tratamiento del tromboembolismo antes del inicio de la terapia con Avastin, ya que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar la terapia en estos pacientes. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa durante el tratamiento aparentemente no tuvieron una mayor incidencia de hemorragia de grado 3 o superior cuando fueron tratados con dosis completas de warfarina concomitantemente con Avastin. **Hemorragia Pulmonar/Hemoptisis.** Los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con Avastin pueden tener riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave, en algunos casos mortal. Los pacientes con hemorragia pulmonar/hemoptisis reciente ($>$ 2,5 ml de sangre roja) no deben ser tratados con Avastin. **Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC)** (ver sección 4.8). En los ensayos clínicos se notificaron acontecimientos relacionados con ICC. Los síntomas oscilaron desde la disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hasta la ICC sintomática, requiriendo tratamiento u hospitalización. La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC tenían cáncer de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antineoplásicos, radioterapia sobre la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo para el desarrollo de ICC, p. ej. enfermedad cardíaca coronaria preexistente o efectos cardiotoxicos de la terapia concomitante. Se debe tener precaución cuando se trate con Avastin a pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o con insuficiencia cardíaca congestiva preexistente. **Neutropenia** (ver sección 4.8). En pacientes tratados con algunos regímenes de quimioterapia mielotóxica junto con Avastin se ha observado un aumento de la incidencia de neutropenia grave, neutropenia febril o infección asociada a neutropenia grave (incluyendo casos mortales), en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** **Efecto de agentes antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab.** No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes en la farmacocinética de Avastin con la administración concomitante de quimioterapia según los resultados de un análisis de farmacocinética poblacional. En los pacientes tratados con Avastin en monoterapia no hubo diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en el aclaramiento de Avastin en comparación con los pacientes tratados con Avastin en combinación con interférón alfa-2a u otras quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino-paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina). **Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos.** Los resultados de un estudio de interacción farmacológica demostraron que bevacizumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de irinotecán y de su metabolito activo SN38. Los resultados de un estudio en pacientes con cáncer colorrectal metastásico demostraron que bevacizumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de capecitabina y de sus metabolitos, ni en el aclaramiento de irinotecán de oxaliplatinato, lo que se determinó midiendo los niveles de platino libre y total. Los resultados de un estudio en pacientes con cáncer renal demostraron que bevacizumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética del interférón alfa-2a. Se investigó el posible efecto de bevacizumab en la farmacocinética de cisplatino y gemcitabina en pacientes con CPNM

no escamoso. Los resultados del ensayo demostraron que bevacizumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de cisplatino. Debido a la gran variabilidad interindividual y a la disponibilidad de muestras limitadas para análisis, los resultados de este ensayo no permiten extraer conclusiones firmes acerca del efecto de bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina. **Combinación de bevacizumab y maledo de sunitinib.** En dos ensayos clínicos de carcinoma de células renales metastásico, se notificó anemia hemolítica microangiopática (MAHA) en 7 de 19 pacientes tratados con la combinación de bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) y maledo de sunitinib (50 mg diarios). MAHA es un trastorno hemolítico que se puede presentar con fragmentación de glóbulos rojos, anemia y trombocitopenia. Además, en algunos de los pacientes se observó hipertensión (incluyendo crisis hipertensiva), creatinina elevada y síntomas neurológicos. Todos estos acontecimientos fueron reversibles tras la retirada de bevacizumab y maledo de sunitinib (ver Hipertensión, Proteinuria y Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible en la sección 4.4). **Radioterapia.** No se han establecido la seguridad y la eficacia de la administración concomitante de radioterapia y Avastin. **4.6 Embarazo y lactancia.** **Embarazo.** No existen datos sobre el tratamiento con Avastin en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva incluyendo malformaciones (ver sección 5.3). Dado que se sabe que las IgGs atraviesan la placenta, se espera que Avastin inhiba la angiogénesis en el feto, y, por lo tanto, se sospecha que provoca defectos congénitos graves si se administra durante el embarazo. Avastin está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante y hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento. **Lactancia.** No se sabe si bevacizumab se excreta en la leche materna. Dado que la IgG materna se excreta en la leche y que bevacizumab puede afectar negativamente al crecimiento y desarrollo del niño (ver sección 5.3), se debe interrumpir la lactancia materna durante la terapia y durante al menos los 6 meses posteriores a la administración de la última dosis de Avastin. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, no hay evidencia de que el tratamiento con Avastin produzca un aumento de las reacciones adversas que podrían provocar un deterioro de la capacidad intelectual o para conducir y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas.** El perfil de seguridad global de Avastin está basado en los datos de más de 3.500 pacientes con varios tipos de cáncer, tratados en su mayoría con Avastin en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos. Las reacciones adversas más graves fueron: • Perforaciones gastrointestinales (ver sección 4.4). • Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (ver sección 4.4). • Tromboembolismo arterial (ver sección 4.4). En los ensayos clínicos las reacciones adversas observadas globalmente con mayor frecuencia en pacientes tratados con Avastin fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal. Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hipertensión y proteinuria durante la terapia con Avastin probablemente sea dosis-dependiente. La Tabla 1 enumera las reacciones adversas asociadas con el uso de Avastin en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones. Estas reacciones se han producido en el grupo de Avastin con una frecuencia superior a la del brazo control, al menos con una diferencia del 2% (reacciones NCI-CTC de grado 3-5) o del 10% (reacciones NCI-CTC de grado 1-5), en al menos uno de los ensayos clínicos pivoteles. Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 1 se clasifican en las siguientes categorías: muy frecuentes (\geq 1/10); frecuentes (\geq 1/100 a $<$ 1/10); raras (\geq 1/10.000 a $<$ 1/10.000); muy raras ($<$ 1/10.000), según la incidencia más alta observada en cualquiera de los ensayos clínicos pivoteles. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Algunas de las reacciones adversas son reacciones observadas frecuentemente con la quimioterapia (por ejemplo, el síndrome de eritrodiesstesia palmo-plantar con capecitabina y la neuropatía sensorial periférica con paclitaxel u oxaliplatinato); no obstante, no se puede descartar una exacerbación por el tratamiento con Avastin.

Tabla 1: Reacciones Adversas Muy frecuentes y Frecuentes.

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

* Agrupación de acontecimientos tromboembólicos arteriales incluyendo accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otros acontecimientos tromboembólicos arteriales. Los datos no están ajustados para los diferentes tiempos en tratamiento. **Información adicional sobre reacciones adversas graves seleccionadas:** Perforaciones gastrointestinales (ver sección 4.4); Se ha asociado el uso de Avastin con casos graves de perforación gastrointestinal o fístulas (ver también bajo el epígrafe Fístulas). En los ensayos clínicos se han notificado casos de perforación gastrointestinal con una incidencia de menos del 1% en pacientes con cáncer de mama metastásico o cáncer de pulmón no microcítico, y de hasta un 2% en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se ha notificado desenlace mortal en aproximadamente un tercio de los casos graves de perforaciones gastrointestinales, lo que representa entre el 0,2% y el 1% de todos los pacientes tratados con Avastin. Hubo diferencia en el tipo y gravedad de estas reacciones, comprendiendo desde la presencia de aire libre detectada en radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin necesidad de tratamiento, hasta la perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace mortal. Algunos casos ya presentaban inflamación intrabdominal subyacente como consecuencia de úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o de colitis asociada a la quimioterapia. Fístulas (ver sección 4.4); El uso de Avastin se ha asociado con casos graves de fístulas incluyendo acontecimientos con desenlace mortal. Se han notificado fístulas gastrointestinales en ensayos clínicos con una incidencia de hasta el 2% en pacientes con cáncer colorrectal metastásico, aunque también se notificaron con menos frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer. En varias indicaciones se observaron casos poco frecuentes (\geq 0,1% y $<$ 1%) de otros tipos de fístulas que implican a otras partes del organismo diferentes del tracto gastrointestinal (p. ej. fístulas broncopulmonares, urogenitales y biliares). También se han notificado fístulas durante la experiencia post-comercialización. Los casos se notificaron en distintos momentos del tratamiento, desde la primera semana hasta pasado el primer año desde el inicio del tratamiento

con Avastin, produciéndose la mayoría de los casos dentro de los 6 primeros meses de tratamiento. Cicatrización de heridas (ver sección 4.4): Debido a que Avastin puede tener un impacto negativo en la cicatrización de heridas, se excluyeron de los ensayos clínicos fase III aquellos pacientes que se habían sometido a cirugía mayor en los últimos 28 días. En los ensayos clínicos de carcinoma metastásico de colon o recto, los pacientes que habían sido sometidos a cirugía mayor entre los 28 y los 60 días antes de iniciar la terapia con Avastin no presentaron un aumento del riesgo de herida postoperatoria ni se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas. Se observó que si los pacientes estaban siendo tratados con Avastin en el momento de la cirugía, presentaban un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria o complicaciones en la cicatrización de heridas en los 60 días siguientes a la cirugía mayor. La incidencia osciló entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15). En los ensayos de cáncer de mama localmente recidivante y metastásico se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de grado 3-5 hasta en un 1,1% de los pacientes tratados con Avastin comparado con hasta un 0,9% de los pacientes en los brazos control. Hipertensión (ver sección 4.4): En los ensayos clínicos se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión (todos los grados) de hasta un 34% en los pacientes tratados con Avastin comparado con hasta un 14% en los pacientes tratados con el comparador. La hipertensión de grado 3 y 4 (requiriendo medicación antihipertensiva oral) se produjo en 0,4% al 17,9% de los pacientes tratados con Avastin. La hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) se produjo en hasta un 1,0% de los pacientes tratados con Avastin y quimioterapia comparado con hasta el 0,2% de los pacientes tratados con la misma quimioterapia sola. En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales tales como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos y bloqueadores de los canales de calcio. Rara vez fue necesaria la interrupción del tratamiento con Avastin o la hospitalización. Se han notificado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos de los cuales fueron mortales. No existe una correlación entre el riesgo de hipertensión asociada al tratamiento con Avastin y las características basales de los pacientes, la enfermedad subyacente o la terapia concomitante. Proteinuria (ver sección 4.4): En los ensayos clínicos, se han notificado casos de proteinuria en un intervalo desde el 0,7% hasta el 38% de los pacientes tratados con Avastin. La gravedad de la proteinuria varió desde clínicamente asintomática, transitoria, índices de proteinuria hasta síndrome nefrótico, siendo la gran mayoría de los casos proteinuria de grado 1. Se registró proteinuria de grado 3 en < 3% de los pacientes tratados; sin embargo, en pacientes en tratamiento para el carcinoma de células renales metastásico y/o avanzado se registró en hasta un 7%. La proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) se observó en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. La proteinuria observada en los ensayos clínicos no se asoció a insuficiencia renal y rara vez requirió la interrupción permanente del tratamiento. Se recomienda hacer pruebas de proteinuria antes de comenzar el tratamiento con Avastin. En la mayoría de los ensayos clínicos donde los niveles de proteínas en la orina fueron ≥ 2 g/24 h, el tratamiento con Avastin fue suspendido hasta la recuperación de niveles < 2 g/24 h. Hemorragia (ver sección 4.4): En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de episodios hemorrágicos de grado 3-5 según la escala NCI-CTC, osciló desde 0,4% hasta 5% en los pacientes tratados con Avastin, comparado con hasta un 2,9% de los pacientes tratados con Avastin + quimioterapia. Los episodios hemorrágicos observados en los ensayos clínicos fueron en su mayoría hemorragias asociadas al tumor (ver más adelante) y hemorragias mucocutáneas menores (p.ej. epistaxis). Hemorragias asociadas al tumor (ver sección 4.4): La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva se ha observado principalmente en ensayos con pacientes con cáncer de pulmón microcítico (CPNM). Los posibles factores de riesgo incluyen histología de células escamosas, tratamiento con fármacos antineoplásicos/antifolatos, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con Avastin, historial médico previo de trombocitopenia, localización del tumor central y cavitación de tumores antes o durante el tratamiento. Las únicas variables que mostraron una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia fueron el tratamiento con Avastin y la histología de células escamosas. Los pacientes con CPNM con un tipo histológico diagnosticado de células escamosas o con histología de tipo celular mixto con predominio de células escamosas se excluyeron de los ensayos fase III posteriores, mientras que los pacientes con histología tumoral desconocida sí se incluyeron. En pacientes con CPNM excluyendo los que tenían una histología con predominio de células escamosas, se observaron reacciones de todos los grados con una frecuencia de hasta el 9% en los pacientes tratados con Avastin + quimioterapia comparado con el 5% en los pacientes tratados con quimioterapia sola. Las reacciones de grado 3-5 se han observado en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con Avastin + quimioterapia comparado con <1% con quimioterapia sola. La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva puede presentarse de forma repentina y hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace mortal. En pacientes con cáncer colorrectal se han notificado hemorragias gastrointestinales, incluyendo hemorragia rectal y melena, y se evaluaron como hemorragias asociadas al tumor. También se observaron casos raros de hemorragias asociadas al tumor en otros tipos y localizaciones tumorales, incluyendo casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC (ver sección 4.4). No se evaluó de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados la incidencia de hemorragia en el SNC en pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC que recibieron bevacizumab. En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 ensayos aleatorizados finalizados en pacientes con distintos tipos de tumores; 3 pacientes de 91 (3,3%) con metástasis cerebral experimental hemorragia del SNC (todas de grado 4) cuando fueron tratados con bevacizumab, en comparación con 1 caso (grado 5) de 96 pacientes (1%) cuando no fueron tratados con bevacizumab. En dos ensayos en marcha en pacientes con metástasis cerebral tratadas, cuando se realizó el análisis de seguridad provisional se notificó un caso de grado 2 de hemorragia en el SNC (1,2%) en los 83 pacientes tratados con bevacizumab. Durante todos los ensayos clínicos, se observó hemorragia mucocutánea hasta en un 50% de los pacientes tratados con Avastin. Lo más frecuente fueron casos de epistaxis de grado 1 según la escala NCI-CTC que duraron menos de 5 minutos, se resolvieron sin necesidad de tratamiento médico y no requirieron ningún cambio en el régimen de tratamiento con Avastin. Los datos clínicos de seguridad sugieren que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (p.ej. epistaxis) puede ser dependiente de la dosis. Asimismo, con menor frecuencia se produjeron casos de hemorragias mucocutáneas menores en otras localizaciones, tales como hemorragia gingival o hemorragia vaginal. Tromboembolismo (ver sección 4.4): Tromboembolismo arterial: En los pacientes tratados con Avastin en todas las indicaciones, se observó un aumento en la incidencia de acontecimientos tromboembólicos arteriales, incluyendo accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio, ataques isquémicos transitorios y otros acontecimientos tromboembólicos arteriales. En los ensayos clínicos, la incidencia global de los acontecimientos tromboembólicos arteriales fue de hasta un 3,8% en los brazos que incluyeron Avastin comparado con hasta el 1,7% en los brazos de quimioterapia control. Se notificó desenlace mortal en el 0,8% de los pacientes tratados con Avastin comparado con el 0,5% de los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se notificaron accidentes cerebrovasculares (incluyendo ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia comparado con el 0,5% de los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se notificó infarto de miocardio en el 1,4% de los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia comparado con el 0,7% de los pacientes tratados con quimioterapia sola. En el ensayo clínico AVF2192g, se incluyeron pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecan. En este ensayo se observaron acontecimientos tromboembólicos arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes comparado con el 5,8% (6/104) en el grupo de quimioterapia control. Tromboembolismo venoso: La incidencia de acontecimientos tromboembólicos venosos en los ensayos clínicos fue similar en los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia comparado con aquellos que recibieron sólo la quimioterapia control. Los acontecimientos tromboembólicos venosos incluyen trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y tromboflebitis. En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de acontecimientos tromboembólicos venosos osciló desde 2,8% hasta 17,3% de los pacientes tratados con Avastin en comparación con el 3,2% hasta 15,6% en los brazos control. Se han notificado acontecimientos tromboembólicos venosos de grado 3-5 en hasta un 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia + bevacizumab en comparación con hasta un 4,9% en pacientes tratados con quimioterapia sola. Los pacientes que han sufrido un acontecimiento tromboembólico venoso pueden tener un riesgo mayor de recurrencia con Avastin en combinación con quimioterapia que con quimioterapia sola. Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC): En los ensayos clínicos con Avastin, se observó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas hasta la fecha, aunque tuvo lugar predominantemente en pacientes con cáncer de mama metastásico. En dos ensayos fase III en pacientes con cáncer de mama metastásico (AVF2119g y E2100) se observó un aumento de ICC de grado 3 o mayor con Avastin. La ICC se notificó hasta en un 3,5% de los pacientes tratados con Avastin en comparación con hasta un 0,9% en los brazos control. Tras la terapia clínica apropiada, se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda en la mayoría de estos pacientes. En la mayoría de los ensayos clínicos con Avastin, se excluyeron los pacientes con ICC preexistente de grado II-IV de la NYHA (New York Heart Association), por lo tanto, no se dispone de información relacionada con el riesgo de agravamiento de la ICC en esta población. La exposición previa a antraciclina y/o la radiación previa sobre la pared torácica puede ser un posible factor de riesgo para el desarrollo de ICC. Pacientes Ancianos: En los ensayos clínicos aleatorizados, la edad > 65 años estaba asociada con un aumento del riesgo de acontecimientos tromboembólicos arteriales incluyendo accidentes cerebrovasculares, ataques isquémicos transitorios e infartos de miocardio. Otras reacciones durante el tratamiento con Avastin que se observaron con una mayor frecuencia en pacientes mayores de 65 años fueron leucopenia y trombocitopenia de grado 3-4; y neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga de todos los grados en comparación con los de edad ≤ 65 años (Tromboembolismo, ver secciones 4.4 y 4.8). No se observó un aumento en la incidencia de otras reacciones, incluyendo perforación gastrointestinal, complicaciones en la cicatrización, hipertensión, proteinuria, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia, en los pacientes ancianos (> 65 años) tratados con Avastin en comparación con los pacientes ≤ 65 años tratados con Avastin. Anomalías de Laboratorio: La disminución del recuento de neutrófilos, la disminución del recuento de glóbulos blancos y la presencia de proteínas en la orina pueden estar asociadas con el tratamiento con Avastin. En los ensayos clínicos, globalmente, las siguientes anomalías de laboratorio de grado 3 y 4 aparecieron en pacientes tratados con Avastin con al menos un 2% de diferencia en comparación con los grupos control correspondientes: hiperleucemia, disminución de la hemoglobina, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento de la razón normalizada internacional (INR). Experiencia postcomercialización.

Tabla 2: Reacciones adversas notificadas durante la experiencia postcomercialización.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones (frecuencia)*
Trastornos del sistema nervioso	Encefalopatía hipertensiva (muy rara) (ver sección 4.4 e hipertensión en la sección 4.8). Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (rara) (ver sección 4.4)
Trastornos vasculares	Microangiopatía trombótica renal, clínicamente manifestada como proteinuria (frecuencia no conocida). Para más información de proteinuria ver la sección 4.4 y Proteinuria en la sección 4.8.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Perforación del septum nasal (no conocida). Hipertensión pulmonar (no conocida). Disfonía (frecuente)

* Si se especifica, la frecuencia se ha obtenido de los datos de los ensayos clínicos.

4.9 Sobre dosis. La dosis más alta ensayada en humanos (20 mg/kg de peso corporal, por vía intravenosa, cada 2 semanas) se asoció con migraña grave en varios pacientes. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, anticuerpo monoclonal, código ATC: L01XC07. Mecanismo de acción: Bevacizumab se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor clave de la vasculogénesis y la angiogénesis, inhibiendo así la unión de éste a sus receptores Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2), situados en la superficie de las células endoteliales. La neutralización de la actividad biológica del VEGF produce una regresión de la vascularización de los tumores, normaliza la vasculatura residual del tumor e inhibe la neovascularización tumoral, inhibiendo así el crecimiento del tumor. Efectos farmacodinámicos. La administración de bevacizumab o del anticuerpo murino correspondiente en ratones inmunodeficientes (nude) xeno-trasplantados (modelos de cáncer) resultó en una amplia actividad antitumoral sobre varios tipos de cáncer humano, incluyendo colon, mama, páncreas y próstata. Se inhibió la progresión de la enfermedad metastásica y se redujo la permeabilidad microvascular. Eficacia clínica. **Carcinoma metastásico de colon o recto (CCRM).** La seguridad y la eficacia de la dosis recomendada (5 mg/kg de peso corporal cada dos semanas) en carcinoma metastásico de colon o recto fueron estudiadas en tres ensayos clínicos aleatorizados controlados con comparador activo, en combinación con una quimioterapia de primera línea basada en fluoropirimidinas. Avastin se combinó con dos regímenes quimioterápicos: • **AVF2107g:** Un esquema semanal de irinotecan/5-fluorouracilo en bolo/ácido fólico (IFL) durante un total de 4 semanas de cada ciclo de 6 semanas (régimen de Saltz). • **AVF0780g:** En combinación con 5-fluorouracilo en bolo/ácido fólico (5-FU/FA) durante un total de 6 semanas de cada ciclo de 8 semanas (régimen de Roswell Park). • **AVF2192g:** En combinación con 5-FU en bolo/FA durante un total de 6 semanas de cada ciclo de 8 semanas (régimen de Roswell Park) en pacientes que no eran candidatos óptimos para un tratamiento de primera línea con irinotecan. Se llevaron a cabo dos ensayos adicionales en primera (N016968) y segunda línea (E3200) de tratamiento del carcinoma metastásico de colon o recto, con Avastin administrado en combinación con FOLFOX-4 (5FU/LV/Oxaliplatino) y XELOX (Capecitabina/Oxaliplatino) en los siguientes regímenes posológicos: • N016966: Avastin a una dosis de 7,5 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas en combinación con capecitabina oral y oxaliplatino intravenoso (XELOX) a 5 mg/kg de Avastin cada 2 semanas en combinación con leucovorin + 5-fluorouracilo en bolo, seguido de una perfusión de 5-fluorouracilo con oxaliplatino intravenoso (FOLFOX-4). • E3200: Avastin a una dosis de 10 mg/kg de peso corporal cada 2 semanas en combinación con leucovorin y 5-fluorouracilo en bolo, seguido de una perfusión de 5-fluorouracilo con oxaliplatino intravenoso (FOLFOX-4). **AVF2107g:** En este ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con comparador activo se estudió Avastin en combinación con IFL como tratamiento en primera línea del carcinoma metastásico de colon o recto. Se aleatorizaron 813 pacientes para ser tratados con IFL + placebo (Brazo 1) o IFL + Avastin (5 mg/kg cada 2 semanas, Brazo 2) (ver Tabla 2). Un tercer grupo de 110 pacientes recibieron 5-FU en bolo/FA + Avastin (Brazo 3). Tal y como estaba planificado, se interrumpió la inclusión de pacientes en el Brazo 3 una vez que se determinó y se consideró aceptable la seguridad de Avastin con el régimen de IFL. Todos los tratamientos se administraron hasta progresión de la enfermedad. La media de edad fue de 59,4 años. En la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de calidad de vida, el 56,6% de los pacientes tenía una puntuación de 0, el 43% tenía un ECOG 1 y el 0,4% un ECOG 2. Previamente, el 15,5% habían recibido radioterapia y el 28,4% quimioterapia. La variable principal de eficacia del ensayo fue la supervivencia global. La adición de Avastin a IFL dio lugar a un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta global (ver Tabla 3). El beneficio clínico, medido como supervivencia global, se observó en todos los subgrupos pre-especificados de pacientes, incluyendo aquellos definidos según la edad, género, rendimiento general, localización del tumor primario, número de órganos afectados y duración de la enfermedad metastásica. Los resultados de eficacia de Avastin en combinación con quimioterapia IFL se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Resultados de eficacia del ensayo AVF2107g.

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

^a 5 mg/kg cada 2 semanas. ^b Relativo al brazo control.

Entre los 110 pacientes aleatorizados al Brazo 3 (5-FU/FA + Avastin), antes de la interrupción de inclusión de pacientes en este brazo, la mediana de la supervivencia global fue de 18,3 meses y la mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 8,8 meses. **AVF2192g:** Ensayo clínico fase II, aleatorizado, doble ciego controlado con comparador activo, en el que se evaluaron la eficacia y la seguridad de Avastin en combinación con 5-FU/FA como tratamiento en primera línea de cáncer colorrectal metastásico en pacientes que no eran candidatos óptimos para el tratamiento en primera línea con irinotecan. Se aleatorizaron 105 pacientes en el brazo de 5-FU/FA + placebo y 104 pacientes en el brazo de 5-FU/FA + Avastin (5 mg/kg cada 2 semanas). Todos los tratamientos se administraron hasta progresión de la enfermedad. La adición de Avastin 5 mg/kg cada dos semanas a 5-FU/FA aumentó la tasa de respuesta objetiva, prolongó significativamente la supervivencia libre de progresión y mostró una tendencia a una supervivencia más larga si se compara con el tratamiento con 5-FU/FA solo. **AVF0780g:** Ensayo clínico fase II, aleatorizado, abierto y controlado con comparador activo, en el que se investigó Avastin en combinación con 5-FU/FA para el tratamiento en primera línea de cáncer colorrectal metastásico. La mediana de edad fue de 64 años. El 19% de los pacientes habían recibido quimioterapia y el 14% radioterapia previas. Se aleatorizaron 71 pacientes para ser tratados con 5-FU/FA en bolo o 5-FU/FA + Avastin (5 mg/kg cada 2 semanas). Un tercer grupo de 33 pacientes fue tratado con 5-FU/FA en bolo + Avastin (10 mg/kg cada 2 semanas). Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad. Las variables principales del ensayo fueron la tasa de respuesta objetiva y la supervivencia libre de progresión. La adición de 5 mg/kg de Avastin cada dos semanas a 5-FU/FA dio lugar a un aumento en la tasa de respuesta objetiva, a la prolongación de la supervivencia libre de progresión y a una tendencia a supervivencia más larga en comparación con 5-FU/FA solo (ver Tabla 4). Estos datos de eficacia son concordantes con los resultados obtenidos en el ensayo AVF2107g. Los datos de eficacia de los ensayos AVF0780g y AVF2192g en los que se investigó Avastin en combinación con 5-FU/FA se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4: Resultados de eficacia de los ensayos AVF0780g y AVF2192g.

	AVF0780g		AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + Avastin ^a	5-FU/FA + Avastin ^a	5-FU/FA + Placebo
Número de Pacientes	36	35	33	105
Supervivencia global				
Mediana del tiempo (meses)	13,6	17,7	15,2	12,9
Intervalo de Confianza del 95%				10,35 – 16,95
Razón de riesgos ^a	-	0,52	1,01	0,79
Valor de p		0,073	0,978	0,16
Supervivencia libre de progresión				
Mediana del tiempo (meses)	5,2	9,0	7,2	5,5
Razón de riesgos		0,44	0,69	0,5
Valor de p		0,0049	0,217	0,0002
Tasa de respuesta global				
Tasa (%)	16,7	40,0	24,2	15,2
Intervalo de confianza del 95%	7,0 – 33,5	24,4 – 57,8	11,7 – 42,6	9,2 – 23,9
Valor de p		0,029	0,43	0,055

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + Avastin ^a	5-FU/FA + Avastin ^b	5-FU/FA + Placebo	5-FU/FA + Avastin
Duración de la respuesta					
Mediana del tiempo (meses)	NR	9,3	5,0	6,8	9,2
Percentil 25-75 (meses)	5,5 - NR	6,1 - NR	3,8 - 7,8	5,59 - 9,17	5,88 - 13,01

^a 5 mg/kg cada 2 semanas. ^b 10 mg/kg cada 2 semanas. ^c Relativo al brazo control. NR = No alcanzado. **NO16966**. Ensayo clínico fase III aleatorizado, doble ciego (para bevacizumab), en el que se investigó Avastin a una dosis de 7,5 mg/kg en combinación con capecitabina oral y oxaliplatino IV (XELOX), administrado en un esquema de 3 semanas; o Avastin a una dosis de 5 mg/kg en combinación con leucovorin con 5-fluorouracilo en bolo, seguido de una perfusión de 5-fluorouracilo con oxaliplatino IV (FOLFOX-4), administrado en un esquema de 2 semanas. El ensayo tuvo dos fases: una fase inicial abierta de dos brazos (Parte I) en la que los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos diferentes de tratamiento (XELOX y FOLFOX-4) y una fase posterior con un diseño factorial 2 x 2 de 4 brazos (Parte II) en la que los pacientes fueron aleatorizados a cuatro grupos de tratamiento (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + Avastin, FOLFOX-4 + Avastin). En la Parte II la asignación del tratamiento fue doble ciego con respecto a Avastin. Se aleatorizaron aproximadamente 350 pacientes en cada uno de los 4 brazos de la Parte II del ensayo clínico.

Tabla 5: Regímenes de Tratamiento en el Ensayo NO16966 (CCRM).

	Tratamiento	Dosis Inicial	Esquema
FOLFOX-4 o FOLFOX-4 + Avastin	Oxaliplatino	85 mg/m ² IV 2 h	Oxaliplatino el Día 1
	Leucovorin	200 mg/m ² IV 2 h	Leucovorin los Días 1 y 2
	5-Fluorouracilo	400 mg/m ² IV en bolo, 600 mg/m ² IV 22 h	5-fluorouracilo IV en bolo/perfusión, cada uno los Días 1 y 2
	Placebo o Avastin	5 mg/kg IV 30-90 min	Día 1, antes de FOLFOX-4, cada 2 semanas
XELOX o XELOX + Avastin	Oxaliplatino	130 mg/m ² IV 2 h	Oxaliplatino el Día 1
	Capecitabina	1.000 mg/m ² oral 2 veces al día	Capecitabina oral 2 veces al día durante 2 semanas (seguido de 1 semana de descanso)
	Placebo o Avastin	7,5 mg/kg IV 30-90 min	Día 1, antes de XELOX, cada 3 semanas

5-Fluorouracilo: IV en bolo inmediatamente después de leucovorin

La variable principal de eficacia del ensayo fue la duración de la supervivencia libre de progresión. En este ensayo hubo dos objetivos principales: mostrar que XELOX era no inferior a FOLFOX-4 y mostrar que Avastin en combinación con FOLFOX-4 o XELOX era superior frente a la quimioterapia sola. Se cumplieron los dos objetivos principales: i) En la comparación global se demostró la no inferioridad de los brazos que contenían XELOX frente a los que contenían FOLFOX-4 en la población de pacientes incluidos por protocolo en términos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global. ii) En la comparación global se demostró la superioridad de los brazos que contenían Avastin frente a los brazos que contenían quimioterapia sola en la población por intención de tratar en términos de supervivencia libre de progresión (Tabla 6). Los análisis secundarios de supervivencia libre de progresión, en base a la evaluación de la respuesta durante el tratamiento, confirmaron el beneficio clínico significativamente superior para los pacientes tratados con Avastin (los análisis se muestran en la Tabla 6), siendo consistente con el beneficio estadísticamente significativo observado en el análisis agrupado.

Tabla 6: Resultados principales de eficacia del análisis de superioridad (Población por intención de tratar (ITT), Ensayo NO16966).

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

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

En el subgrupo de tratamiento con FOLFOX, la mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 8,6 meses en los pacientes tratados con placebo y de 9,4 meses en los tratados con bevacizumab, razón de riesgos (hazard ratio HR) = 0,89, IC del 97,5% = [0,73; 1,08]; valor de p = 0,1871, siendo los resultados correspondientes en el subgrupo de tratamiento con XELOX de 7,4 frente a 9,3 meses, HR = 0,77, IC del 97,5% = [0,63; 0,94]; valor de p = 0,0026. En el subgrupo de tratamiento con FOLFOX, la mediana de la supervivencia global fue de 20,3 meses en los pacientes tratados con placebo y de 21,2 meses en los tratados con bevacizumab, HR = 0,94, IC del 97,5% = [0,75; 1,16]; valor de p = 0,4937, siendo los resultados correspondientes en el subgrupo de tratamiento con XELOX de 19,2 frente a 21,4 meses, HR = 0,84, IC del 97,5% = [0,68; 1,04]; valor de p = 0,0698. **ECOG E3200**. En este ensayo clínico fase III, aleatorizado, abierto y controlado con comparador activo se investigó en pacientes con cáncer colorrectal avanzado tratados previamente (segunda línea) la administración de Avastin a una dosis de 10 mg/kg en combinación con leucovorin con 5-fluorouracilo en bolo y después 5-fluorouracilo en perfusión con oxaliplatino IV (FOLFOX-4), administrado en un esquema de 2 semanas. En los brazos con quimioterapia se utilizó un régimen de FOLFOX-4 con el mismo esquema y dosis que se muestra en la Tabla 5 para el Ensayo NO16966. La variable principal de eficacia del ensayo fue la supervivencia global, que se definió como el tiempo que transcurre desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. Se aleatorizaron 829 pacientes (de los cuales 292 recibieron FOLFOX-4, 293 Avastin + FOLFOX-4 y 244 Avastin en monoterapia). La adición de Avastin a FOLFOX-4 dio como resultado una prolongación de la supervivencia estadísticamente significativa. También se observaron mejoras estadísticamente significativas en la supervivencia libre de progresión y en la tasa de respuesta objetiva (ver Tabla 7).

Tabla 7: Resultados de Eficacia del Ensayo E3200.

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + Avastin ^a
Número de Pacientes	292	293
Supervivencia Global		
Mediana del tiempo (meses)	10,8	13,0
Intervalo de confianza del 95%	10,12 - 11,86	
Razón de riesgos ^b	0,751 (valor de p = 0,0012)	
Supervivencia Libre de Progresión		
Mediana del tiempo (meses)	4,5	7,5
Razón de riesgos	0,518 (valor de p < 0,0001)	
Tasa de Respuesta Objetiva		
Tasa	8,6%	22,2%
	(valor de p < 0,0001)	

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

No se observaron diferencias significativas en la duración de la supervivencia global entre los pacientes que recibieron Avastin en monoterapia y los pacientes tratados con FOLFOX-4. La supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta objetiva fueron inferiores en el brazo de Avastin en monoterapia comparado con el brazo de FOLFOX-4. En ensayos clínicos aleatorizados no se ha estudiado si tratar nuevamente con Avastin beneficia a los pacientes con cáncer colorrectal metastásico que habían sido tratados previamente con Avastin. **Cáncer de mama metastásico (CmM). ECOG E2100**. El ensayo E2100, multicéntrico, aleatorizado, abierto y controlado con comparador activo, en el que se

evaluó Avastin en combinación con paclitaxel para el tratamiento del cáncer de mama metastásico o localmente recidivante en pacientes que no habían recibido previamente quimioterapia para la enfermedad metastásica y localmente recidivante. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir paclitaxel solo (90 mg/m² IV durante 1 hora una vez a la semana, tres semanas de cada cuatro) o en combinación con Avastin (10 mg/kg en perfusión IV cada dos semanas). Se permitió que los pacientes hubieran recibido tratamiento hormonal previo para la enfermedad metastásica. La terapia adyuvante con taxanos se permitió sólo en aquellos casos en que hubiera sido completada al menos 12 meses antes de la incorporación al ensayo. De los 722 pacientes del ensayo, la mayoría eran pacientes con tumores HER2-negativos (90%), salvo un pequeño número con estatus HER2-desconocido (8%) o HER2-positivo (2%), que habían sido tratados previamente con trastuzumab o no se consideraron candidatos para trastuzumab. Además, el 65% de los pacientes habían recibido quimioterapia en adyuvancia, incluyendo un 19% con tratamiento previo de taxanos y un 49% con tratamiento previo de antraciclinas. Se excluyeron aquellos pacientes con metastásis en el sistema nervioso central, incluyendo los tratados previamente o con lesiones cerebrales resacasadas. En el ensayo E2100, los pacientes se trataron hasta la progresión de la enfermedad. En aquellas situaciones en que se requirió la interrupción temprana de la quimioterapia, el tratamiento continuó con Avastin en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. Las características basales de los pacientes fueron similares entre los brazos del ensayo. La variable principal del ensayo fue la supervivencia libre de progresión (SLP), basada en la evaluación de los investigadores del ensayo de la progresión de la enfermedad. Además, también se realizó una revisión independiente de la variable principal. En la Tabla 8 se recogen los resultados de este ensayo.

Tabla 8: Resultados de eficacia del ensayo E2100.

	Evaluación de los Investigadores*		Evaluación del Comité de Revisión Independiente	
	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/Avastin (n=368)	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/Avastin (n=368)
Mediana de SLP (meses)	5,8	11,4	5,8	11,3
Razón de riesgos (IC del 95%)	0,421 (0,343; 0,516)		0,483 (0,385; 0,607)	
Valor de p	<0,0001			

Tasas de respuesta (pacientes con enfermedad medible)

	Evaluación de los Investigadores		Evaluación del Comité de Revisión Independiente	
	Paclitaxel (n=273)	Paclitaxel/Avastin (n=252)	Paclitaxel (n=243)	Paclitaxel/Avastin (n=229)
% pacientes con respuesta objetiva	23,4	48,0	22,2	49,8
Valor de p	<0,0001			

* análisis principal.

	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/Avastin (n=368)
	Mediana de supervivencia global (meses)	24,8
Razón de riesgos (IC del 95%)	0,869 (0,722; 1,046)	
Valor de p	0,1374	

El beneficio clínico de Avastin, medido mediante la SLP, se observó en todos los subgrupos pre-especificados en el ensayo (incluyendo el intervalo libre de enfermedad, el número de metastásis, la quimioterapia adyuvante previa y el estatus de los receptores de estrógenos (RE)). **BO17708**. En el ensayo BO17708 multicéntrico (fase III), randomizado, doble ciego, controlado con placebo, se evaluó la eficacia y seguridad de Avastin en combinación con docetaxel, en comparación con docetaxel más placebo, como tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente recurrente HER2 negativo que no han recibido quimioterapia previa para su enfermedad metastásica. Los pacientes se aleatorizaron en un esquema de tratamiento 1:1:1 con: • Placebo + docetaxel 100 mg/m² cada 3 semanas. • Avastin 7,5 mg/kg + docetaxel 100 mg/m² cada 3 semanas. • Avastin 15 mg/kg + docetaxel 100 mg/m² cada 3 semanas. El tratamiento con docetaxel, Avastin o placebo se continuó hasta progresión de la enfermedad/muerte o toxicidad no tolerable. El tratamiento con docetaxel se limitó a un máximo de 9 ciclos. Las características de los pacientes y de la enfermedad fueron similares en los tres brazos. En caso de progresión de la enfermedad confirmada, pacientes de los tres brazos de tratamiento pudieron entrar en una fase de tratamiento post-estudio, durante la cual recibieron de forma abierta Avastin junto a una amplia gama de líneas de tratamiento posteriores. (El porcentaje de pacientes en cada brazo que recibieron abiertamente Avastin fueron: placebo + docetaxel: 42%, Avastin 7,5 + docetaxel: 37% y Avastin 15 + docetaxel: 26%). La variable principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP), la cual fue evaluada por los investigadores. Para las variables de eficacia se llevaron a cabo dos comparaciones: • Avastin 7,5 mg/kg + docetaxel 100 mg/m² cada 3 semanas frente a placebo + docetaxel 100 mg/m² cada 3 semanas. • Avastin 15 mg/kg + docetaxel 100 mg/m² cada 3 semanas frente a placebo + docetaxel 100 mg/m² cada 3 semanas. En la Tabla 9 se recogen los resultados de este ensayo. Los resultados de la supervivencia libre de progresión y de las tasas de respuesta incluyen los resultados del análisis final prespecificado y los resultados de un análisis exploratorio (actualizado) llevado a cabo al mismo tiempo que el análisis final prespecificado de supervivencia global, el cual incluía un seguimiento adicional a los pacientes de 18 meses. Los resultados de supervivencia global presentados corresponden a los del análisis final prespecificado de la supervivencia global. Hasta este momento aproximadamente el 45% de los pacientes de todos los brazos de tratamiento habían fallecido.

Tabla 9: Resultados de eficacia del ensayo BO17708.

	Supervivencia libre de progresión (no estratificado)		
	Docetaxel + Placebo cada 3 semanas (n=241)	Docetaxel + Avastin 7,5 mg/kg cada 3 semanas (n=248)	Docetaxel + Avastin 15 mg/kg cada 3 semanas (n=247)
Mediana de SLP (meses) [análisis actualizado]	8,0 [8,2]	8,7 [9,0]	8,8 [10,1]
Razón de riesgos frente brazo placebo (IC del 95%) [análisis actualizado]	0,79 (0,63; 0,98) [0,86] [(0,72; 1,04)]		0,72 (0,57; 0,90) [0,77] [(0,64; 0,93)]
Valor de p (test de log rank) frente brazo placebo [valor de p exploratorio del análisis actualizado]	0,0318 [0,1163]		0,0099 [0,0061]
Supervivencia libre de progresión (análisis de sensibilidad)^a			
	Docetaxel + Placebo cada 3 semanas (n=241)	Docetaxel + Avastin 7,5 mg/kg cada 3 semanas (n=248)	Docetaxel + Avastin 15 mg/kg cada 3 semanas (n=247)
Mediana de SLP (meses) [análisis actualizado]	8,0 [8,0]	8,7 [9,0]	8,8 [10,0]
Razón de riesgos frente brazo placebo (IC del 95%) [análisis actualizado]	0,69 (0,54; 0,89) [0,80] [(0,65; 1,00)]		0,61 (0,48; 0,78) [0,67] [(0,54; 0,83)]
Valor de p (test de log rank) frente brazo placebo [valor de p exploratorio del análisis actualizado]	0,0035 [0,0450]		0,0001 [0,0002]

Tasas de respuesta (en pacientes con enfermedad diagnosticable)			
	Docetaxel + Placebo cada 3 semanas (n=207)	Docetaxel + Avastin 7,5 mg/kg cada 3 semanas (n=201)	Docetaxel + Avastin 15 mg/kg cada 3 semanas (n=206)
% pacientes con respuesta objetiva [análisis actualizado]	44,4 [46,4]	55,2 [55,2]	63,1 [64,1]
Valor de p frente brazo placebo [valor de p exploratorio del análisis actualizado]		0,0295 [0,0739]	0,0001 [0,0003]
Supervivencia global			
Razón de riesgos (IC del 95%)		1,05 (0,81;1,36)	1,03 (0,79;1,33)
Valor de p		0,7198	0,8528

* El análisis estratificado se inició antes de la progresión documentada e incluyó todos los acontecimientos de progresión y muerte excepto aquellos tratamientos fuera de protocolo – estos pacientes se censuraron en la última evaluación del tumor antes de comenzar el tratamiento fuera del protocolo.

Cáncer de Pulmón No Microcítico (CPNM). En los ensayos E4599 y BO1774 se investigaron la seguridad y eficacia de Avastin asociado a quimioterapia basada en platino, en el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) con un tipo histológico sin predominio de células escamosas. En el ensayo E4599 se ha demostrado un beneficio en la supervivencia global con una dosis de bevacizumab de 15 mg/kg cada 3 semanas. El ensayo BO1774 ha demostrado que tanto la dosis de 15 mg/kg cada 3 semanas como la de 7,5 mg/kg cada tres semanas de bevacizumab aumentan la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta. E4599. En el ensayo E4599 multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado con comparador activo se evaluó Avastin como tratamiento en primera línea de pacientes con CPNM localmente avanzado (estado IIIb con derrame pleural maligno), metastásico o recidivante con un tipo histológico sin predominio de células escamosas. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir quimioterapia basada en platino (PC: paclitaxel 200 mg/m² y carboplatino AUC = 6,0; ambos mediante perfusión IV) en el día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta 6 ciclos o PC en combinación con Avastin a una dosis de 15 mg/kg mediante perfusión IV el día 1 de cada ciclo de 3 semanas. Tras la finalización de los seis ciclos de quimioterapia con carboplatino-paclitaxel o tras la interrupción prematura de la quimioterapia, los pacientes en el brazo de Avastin + carboplatino-paclitaxel continuaron recibiendo Avastin en monoterapia cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad. Se aleatorizaron 878 pacientes para los dos brazos. Durante el ensayo, de los pacientes que recibieron el tratamiento de estudio, el 32,2% (136/422) de los pacientes recibió entre 7-12 administraciones de Avastin y el 21,1% (89/422) de los pacientes recibió 13 o más administraciones de Avastin. El objetivo principal fue la duración de supervivencia. En la Tabla 10 se presentan los resultados.

Tabla 10: Resultados de eficacia del ensayo E4599.

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

En un análisis exploratorio, el beneficio de Avastin en la supervivencia global fue menos pronunciado en el subgrupo de pacientes que no tenían histología de adenocarcinoma.

BO1774. En el ensayo BO1774 fase III aleatorizado, doble ciego de Avastin asociado a cisplatino y gemcitabina controlado frente a placebo, cisplatino y gemcitabina se incluyeron pacientes con CPNM localmente avanzado (estado IIIb con metástasis de ganglios linfáticos supraclaviculares o con derrame pericárdico o pleural maligno), metastásico o recidivante con un tipo histológico sin predominio de células escamosas, que no habían recibido quimioterapia previa. La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión, las variables secundarias del estudio incluyeron la duración de la supervivencia global. Los pacientes fueron aleatorizados para la quimioterapia basada en platino, perfusión de 80 mg/m² IV de cisplatino en el día 1 y perfusión de 1250 mg/m² IV de gemcitabina en los días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas hasta 6 ciclos (CG) o CG en combinación con Avastin a una dosis de 7,5 o 15 mg/kg mediante perfusión IV el día 1 de cada ciclo de 3 semanas. En los brazos que contenían Avastin, los pacientes podían recibir Avastin en monoterapia una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o hasta que la toxicidad no fuera tolerable. Los resultados del ensayo muestran que el 94% (277 / 296) de los pacientes incluidos según recibiendo bevacizumab en monoterapia en el ciclo 7. Una alta proporción de pacientes (aproximadamente el 62%) continuaron recibiendo diferentes terapias anticancerosas no especificadas en el protocolo, lo cual podría tener impacto en el análisis de la supervivencia global. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11: Resultados de eficacia del ensayo BO1774.

	Cisplatino/Gemcitabina + Placebo	Cisplatino/Gemcitabina + Avastin 7,5 mg/kg cada 3 semanas	Cisplatino/Gemcitabina + Avastin 15 mg/kg cada 3 semanas
Número de pacientes	347	345	351
Supervivencia Libre de Progresión			
Mediana del tiempo (meses)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Razón de riesgos		0,75 [0,62;0,91]	0,82 [0,68;0,98]
Tasa de Mejor Respuesta Global *	20,1%	34,1% (p<0,0001)	30,4% (p=0,0023)

* Pacientes con enfermedad diagnosticable al inicio.

Supervivencia Global			
Mediana (meses)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Razón de riesgos		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86, 1,23]

Cáncer de Células Renales avanzado y/o metastásico (CRM). Avastin en combinación con Interferón alfa-2a para el Tratamiento en Primera Línea del Cáncer de Células Renales Avanzado y/o Metastásico (BO17705). Se realizó un ensayo clínico fase III aleatorizado, doble ciego, en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de Avastin en combinación con interferón (IFN) alfa-2a (Roferon®) frente a IFN alfa-2a en monoterapia como tratamiento en primera línea del CRM. Los 649 pacientes aleatorizados (641 tratados) tenían un estado funcional de Karnofsky (KPS) ≥ 70%, no tenían metástasis en el sistema nervioso central y tenían una adecuada función orgánica. Los pacientes fueron nefrectomizados por carcinoma primario de células renales. Se administró 10 mg/kg de Avastin cada 2 semanas hasta progresión de la enfermedad. Se administró IFN alfa-2a durante 52 semanas o hasta progresión de la enfermedad a una dosis inicial recomendada de 9 MUI tres veces por semana, permitiendo una reducción de la dosis a 3 MUI tres veces por semana en 2 etapas. Los pacientes fueron distribuidos según las características demográficas y la puntuación Motzer y los brazos de tratamiento demostraron estar bien equilibrados según los factores pronóstico. El objetivo principal fue la supervivencia global, y dentro de los objetivos secundarios del estudio se incluía la supervivencia libre de progresión. La adición de Avastin al IFN alfa-2a aumentó significativamente la SLP y la tasa de respuesta tumoral objetiva. Estos resultados se confirmaron a través de una revisión radiológica independiente. Sin embargo, el aumento de 2 meses en la supervivencia global (objetivo principal) no fue significativo (HR: 0,91). Una alta proporción de pacientes (aproximadamente 63% IFN/placebo y 55% Avastin/IFN) recibieron tras el estudio, diferentes tratamientos anticancerosos no especificados, incluyendo agentes antiangioplásticos, y que podrían haber impactado en el análisis de la supervivencia global. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 12.

Tabla 12: Resultados de Eficacia del Ensayo BO17705.

	BO17705	
	Placebo+ IFN ^a	Bv ^b + IFN ^a
Número de pacientes	322	327
Supervivencia Libre de Progresión		
Mediana de tiempo (meses)	5,4	10,2
Razón de riesgos IC del 95%	0,63 0,52; 0,75 (valor de p < 0,0001)	
Tasa de Respuesta Objetiva (%) en Pacientes con Enfermedad Medible		
n	289	306
Tasa de Respuesta	12,8%	31,4%
(valor de p < 0,0001)		

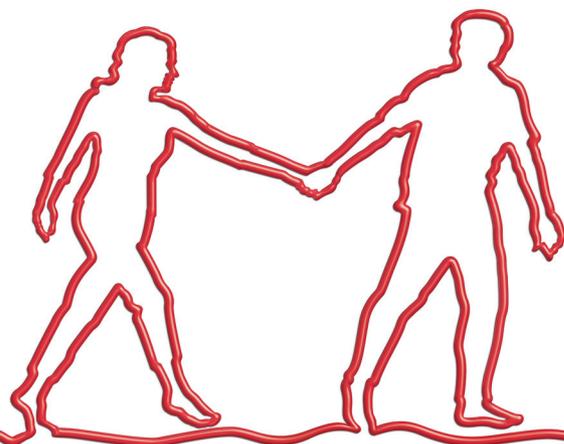
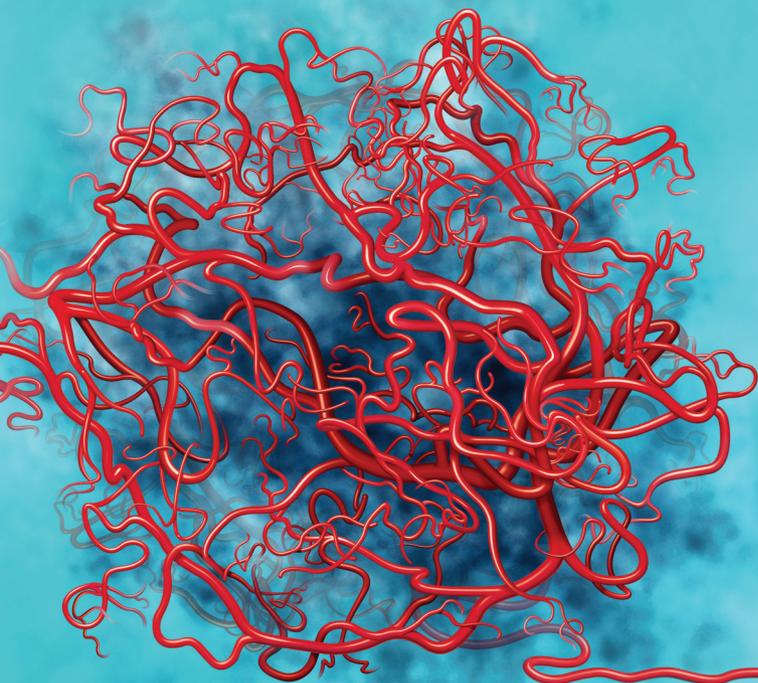
^a Interferón alfa-2a 9 MUI 3 veces por semana. ^b Bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas

Supervivencia global		
Mediana (meses)	21,3	23,3
Índice de riesgos IC del 95%	0,91 0,76, 1,10 (valor de p 0,3360)	

Utilizando un modelo de regresión de Cox multivariante exploratorio retrospectivo se observó que los siguientes factores pronósticos basales estaban fuertemente asociados con la supervivencia independiente del tratamiento: género, recuento de células blancas, plaquetas, pérdida de peso corporal en los 6 meses anteriores a entrar en el estudio, número de localizaciones metastásicas; suma del diámetro mayor de las lesiones diana, puntuación de Motzer. Cuando se realizó el ajuste de estos factores basales el resultado fue un tratamiento con un índice de riesgo de 0,78 (IC del 95% [0,63; 0,96], p=0,0219), indicando una reducción del riesgo de muerte del 22% para los pacientes del brazo Avastin + IFN alfa-2a en comparación con los del brazo IFN alfa-2a. En 97 pacientes en el brazo de IFN alfa-2a y en 131 pacientes en el brazo de Avastin se redujo la dosis de IFN alfa-2a de 9 MUI hasta 6 ó 3 MUI tres veces por semana, según lo especificado en el protocolo. En base a los resultados de la tasa de supervivencia libre de progresión (SLP libre de eventos) a lo largo del tiempo, la reducción de dosis de IFN alfa-2a no afectó a la eficacia de la combinación de Avastin y IFN alfa-2a. Tal y como se demostró por un análisis de subgrupos. Los 131 pacientes en el brazo de bevacizumab + IFN alfa-2a que redujeron y mantuvieron la dosis de IFN alfa-2a a 6 ó 3 MUI durante el ensayo, presentaron resultados de la tasa de supervivencia libre de progresión (SLP libre de eventos) a los 6, 12 y 18 meses del 73, 52 y 21%, respectivamente, en comparación con el 61, 43 y 17% de la población total de los pacientes que recibieron bevacizumab + IFN alfa-2a. **AVF2938.** Se realizó un ensayo clínico fase II aleatorizado, doble ciego, en el que se investigó Avastin 10 mg/kg en un esquema de 2 semanas frente a la misma dosis de Avastin en combinación con 150 mg de erlotinib diarios, en pacientes con Carcinoma Renal de células claras con metástasis. En este ensayo, un total de 104 pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento, 53 con Avastin 10 mg/kg cada 2 semanas + placebo y 51 con Avastin 10 mg/kg cada 2 semanas en combinación con erlotinib 150 mg diariamente. El análisis objetivo de la variable principal de eficacia no mostró diferencia entre el brazo de Avastin + Placebo y el brazo de Avastin + Erlotinib (mediana de SLP 8,5 frente a 9,9 meses). Siete pacientes en cada brazo mostraron una respuesta objetiva. La adición de erlotinib a bevacizumab no mostró una mejora en la supervivencia global (SG) (razón de riesgo = 1,764; p=0,1789), duración de la respuesta objetiva [6,7 frente a 9,1 meses] o el tiempo hasta la progresión de los síntomas (razón de riesgo = 1,172; p = 0,5076). **AVF0890.** Se realizó un ensayo clínico fase II aleatorizado para comparar la eficacia y seguridad de bevacizumab frente a placebo. Se aleatorizaron un total de 116 pacientes para recibir bevacizumab 3 mg/kg cada 2 semanas (n = 39), 10 mg/kg cada 2 semanas (n = 37), o placebo (n = 40). Un análisis provisional demostró que había un incremento significativo del tiempo hasta la progresión de la enfermedad en el grupo de 10 mg/kg en comparación con el grupo placebo (razón de riesgo = 2,55; p<0,001). Hubo una pequeña diferencia, al límite de la significación estadística, entre el tiempo a la progresión de la enfermedad en el grupo de 3 mg/kg y en el grupo placebo (razón de riesgo = 1,26; p=0,053). Cuatro pacientes mostraron una respuesta objetiva (parcial), y todos estos habían recibido la dosis de 10 mg/kg de bevacizumab; la tasa de respuesta global (TRG) para la dosis de 10 mg/kg fue del 10%. **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** Los datos farmacocinéticos de bevacizumab provienen de 10 ensayos clínicos realizados en pacientes con tumores sólidos. En todos los ensayos clínicos, bevacizumab se administró en perfusión IV. El ritmo de perfusión se estableció en base a la tolerabilidad, con una duración de 90 minutos para la administración inicial. La farmacocinética de bevacizumab fue lineal en un intervalo de dosis de 1 a 10 mg/kg. **Absorción.** No procede. **Distribución.** El valor medio del volumen central (V_c) fue de 2,73 l para mujeres y 3,28 l para hombres, los cuales están en el intervalo descrito para las IgG y otros anticuerpos monoclonales. Cuando bevacizumab se administró junto con agentes antiangioplásticos, el valor medio del volumen periférico (V_p) fue de 1,69 l para mujeres y 2,35 l para hombres. Tras corregir en función del peso corporal, los hombres tuvieron un mayor V_c (+20%) que las mujeres. **Metabolismo.** La evaluación del metabolismo de bevacizumab en conejos, tras la administración de una dosis única de 10 mg/kg bevacizumab indicó que su perfil metabólico era similar al esperado para un IgG nativa que no se uniera al VEGF. El metabolismo y la eliminación de bevacizumab son similares a los de la IgG endógena, es decir, el catabolismo se produce principalmente por vía proteolítica en todo el organismo, incluyendo las células endoteliales, y no depende principalmente de la eliminación hepática y renal. La unión al receptor FcRn protege la IgG del metabolismo celular, resultando en una prolongada semivida de eliminación terminal. **Eliminación.** El valor del aclaramiento es, por término medio, igual a 0,188 y 0,220 l/día para hombres y mujeres respectivamente. Tras corregir en función del peso corporal, los hombres tenían el aclaramiento de bevacizumab más alto (+17%) que las mujeres. Según el modelo biocompartimental, la semivida de eliminación es de 18 días para un paciente femenino medio y 20 días para un paciente masculino medio. Valores bajos de albúmina y una alta carga tumoral son generalmente indicativos de la gravedad de la enfermedad. El aclaramiento de bevacizumab fue aproximadamente un 30% más rápido en pacientes con unos niveles bajos de albúmina sérica y un 7% más rápido en pacientes con una alta carga tumoral cuando se comparó con un paciente con valores medios de albúmina y carga tumoral. **Farmacocinética en Poblaciones Especiales.** Se analizó la farmacocinética poblacional para determinar los efectos de las características demográficas. Los resultados mostraron que no existe una diferencia significativa en la farmacocinética de bevacizumab en relación con la edad. **Niños y adolescentes:** La farmacocinética de bevacizumab se ha estudiado en un número limitado de pacientes pediátricos. Los datos farmacocinéticos resultantes sugieren que el volumen de distribución y el aclaramiento de bevacizumab son comparables a los obtenidos en adultos con tumores sólidos. **Insuficiencia renal:** No se ha estudiado la farmacocinética de bevacizumab en pacientes con insuficiencia renal porque los riñones no son un órgano principal para el metabolismo o excreción de bevacizumab. **Insuficiencia hepática:** No se ha estudiado la farmacocinética de bevacizumab en pacientes con insuficiencia hepática porque el hígado no es un órgano principal para el metabolismo o excreción de bevacizumab. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** En estudios de hasta 26 semanas de duración realizados con macacos (monos cingolados), se observó displasia ósea en animales jóvenes con cartilagos de crecimiento abiertos; a concentraciones séricas medias de bevacizumab inferiores a las esperadas con dosis recomendadas para los humanos. En conejos, se ha observado que bevacizumab inhibe la cicatrización a dosis inferiores a la dosis clínica recomendada. Se ha observado que los efectos sobre la cicatrización son completamente reversibles. No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico y carcinogénico de bevacizumab. No se han llevado a cabo estudios específicos en animales para evaluar el efecto sobre la fertilidad. Sin embargo, puede esperarse un efecto adverso sobre la fertilidad femenina ya que en estudios de toxicidad a dosis repetidas realizados en animales, se ha observado una inhibición de la maduración de los folículos ováricos, una disminución/ausencia del cuerpo lúteo y una disminución asociada del peso de ovarios y útero así como una disminución en el número de ciclos menstruales. Se ha observado que bevacizumab es embriotóxico y teratogénico en conejos. Entre los efectos observados se incluyen disminución del peso corporal materno y fetal, aumento del número de resorciones fetales y aumento de la incidencia de malformaciones macroscópicas específicas y esqueléticas del feto. Las consecuencias negativas sobre el feto se observaron con todas las dosis estudiadas. Con la dosis más baja empleada, las concentraciones séricas medias fueron aproximadamente 3 veces mayores que en humanos tratados con 5 mg/kg cada 2 semanas. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Trehalosa dihidrato. Fosfato sódico. Polisorbato 20. Agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades.** Se ha observado que el perfil de degradación de bevacizumab depende de la concentración cuando se diluye con soluciones de glucosa (5%). **6.3 Período de validez.** 2 años. Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso entre 2°C y 30°C durante 48 horas a una vez diluido con una solución inyectable de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento hasta su empleo serán responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas entre 2°C y 8°C, a menos que la dilución se haya realizado bajo condiciones asepticas controladas y validadas. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar en el empaque exterior para protegerlo de la luz. Para las condiciones de conservación del medicamento tras su dilución, ver sección 6.3. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Vial de un solo uso (vidrio tipo I) con tapon de goma butílica que contiene 100 mg de bevacizumab en 4 ml de concentrado para solución para perfusión. Vial de un solo uso (vidrio tipo I) con tapon de goma butílica que contiene 400 mg de bevacizumab en 16 ml de concentrado para solución para perfusión. Envase de 1 vial que contiene 4 ml. Envase de 1 vial que contiene 16 ml. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Avastin no contiene ningún conservante antimicrobiano, por lo tanto, se debe tener precaución para asegurar la esterilidad de la disolución preparada. Avastin debe ser preparado por un profesional sanitario empleando técnicas asepticas. Extraer la cantidad necesaria de bevacizumab y diluir con solución inyectable de cloruro sódico al 0,9% hasta el volumen requerido para la administración. La concentración de la solución final de bevacizumab debe mantenerse dentro del intervalo de 1,4–16,5 mg/ml. Deschar la cantidad no utilizada que quede en el vial debido a que el producto no contiene conservantes. Los medicamentos de uso parental deben comprobarse visualmente antes de su administración para detectar la posible existencia de partículas o decoloración. No se han observado incompatibilidades entre Avastin y el equipo de perfusión o las bolsas de cloruro de polivinilo o poliolefina. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Reino Unido. **8. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/04/300/001 – vial de 100 mg/4 ml EU/1/04/300/002 – vial de 400 mg/16 ml **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 12 de Enero de 2005. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 23 de Julio de 2009. **11. PRECIOS AUTORIZADOS.** Avastin 100 mg 1 vial 4 ml PVL 341,71 € PVP 386,61 €, PVP IVA 402,07 €. Avastin 400 mg 1 vial 16 ml PVL 1272,89 €, PVP 1317,79 €, PVP IVA 1370,50€. **12. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN.** Especialidad farmacéutica de uso hospitalario. **13. CÓDIGOS NACIONALES.** Avastin 100 mg/4 ml, 1 vial CN 650602.8 Avastin 400 mg/16 ml, 1 vial CN 650603.5.

Avastin asociado a quimioterapia basada en platinos en 1ª línea de CPNM no escamoso prolonga la supervivencia más allá de la conseguida por los dobles de platino^{1,2}

Controla la angiogénesis



Aumenta la supervivencia

Ficha Técnica disponible en este número

01.09-AVA-A20



AVASTIN[®]

bevacizumab

Leading angiogenesis inhibition



Roche Farma, S.A.
c/Eucalipto, 33
28016 Madrid
Telf.: 91 324 81 00
Fax: 91 324 83 30
www.roche.es

1. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilenbaum R, Johnson DH. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2006;355(24):2542-50. 2. Sandler A. Treatment Outcomes by Tumor Histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of Bevacizumab with Paclitaxel / Carboplatin for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Presentado en Multidisciplinary Symposium in Thoracic Oncology Chicago, IL, Noviembre 13-15, 2008.

Papel de la radioterapia en el cáncer de pulmón no microcítico

P. ALMENDROS BLANCO, L. FERNÁNDEZ FORNOS¹, J. LÓPEZ TORRECILLA

Servicio de Oncología Radioterápica-ERESA. Hospital General Universitario. Valencia. ¹Hospital General Elche. Alicante

RESUMEN

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer, tanto en hombres como en mujeres. Aproximadamente el 75-85% corresponden a carcinoma no microcítico (CPNCP).

La resección quirúrgica es el tratamiento estándar en los estadios iniciales, sin embargo en pacientes inoperables, las nuevas tecnologías disponibles, como la radioterapia estereotáctica fraccionada (RTEF) están permitiendo escalar la dosis en el tumor y cambiar las estrategias de tratamiento en estos pacientes.

Los estadios avanzados comprenden fundamentalmente el estadio III, una entidad heterogénea que abarca tumores reseccables, marginalmente operables y no reseccables. La radioterapia ha sido el tratamiento estándar en la enfermedad irreseccable, sin embargo los modestos resultados han llevado a la búsqueda de nuevas estrategias para mejorarlos: la combinación de la imagen funcional del PET con la imagen morfológica del TAC en la definición del volumen de tratamiento, sistemas de evaluación y control del movimiento tumoral (radioterapia guiada por la imagen-IGRT-, *gating*), alteración del fraccionamiento y combinación de quimiorradioterapia. En el CPNCP localmente avanzado la recaída cerebral puede llegar a ocurrir hasta en el 54% de los casos y diferentes estudios han demostrado que la irradiación craneal profiláctica es efectiva en reducir la incidencia de metástasis.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma no microcítico de pulmón. Radioterapia estereotáctica fraccionada. Quimiorradioterapia. Irradiación craneal profiláctica. PET. *Gating*. IGRT.

INTRODUCCIÓN

Según el informe Core 2003 (1), en el 76% de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón existe la

ABSTRACT

Lung cancer is the main cause of cancer-related mortality in both men and women. Approximately 75-85% are non-small-cell lung (NSCLC).

Surgery is the standard therapy in early stage, but for medically unfit patients, new technologies available, such as stereotactic radiotherapy, are allowed to scale the tumor dose and change management treatment strategies in this group of patients.

Advanced disease comprises mainly stage III, a heterogeneous entity that includes resectable tumors, marginally resectable and nonresectable tumors.

*Radiation therapy has been the standard treatment in unresectable disease, but the modest results have led to search for new strategies to improve the outcome: the combination of functional image of positron emission tomography (PET) with morphological image of computed tomography (CT) in tumors volume definition for radiotherapy treatment planning, evaluation systems and motion control tumor (image guided radiotherapy, *gating*), altered fractionation schemes and combined chemo-radiotherapy. In locally advanced NSCLC, intracranial relapse occurs in more than 54% of cases and different studies have shown that prophylactic cranial irradiation is effective in reducing the incidence of brain metastases.*

KEY WORDS: *Non-small-cell lung cancer. Stereotactic radiotherapy fractionated. Chemoradiation. Prophylactic cranial irradiation. Positron emission tomography. Gating. Image guide radiotherapy.*

suficiente evidencia científica para indicar tratamiento con radioterapia en algún momento de su evolución. El grueso de este porcentaje está representado por el cáncer de pulmón no microcítico (CPNCP) en los estadios

IIIA (10%), IIIB (14%) y IV (14%). De acuerdo con este informe, que revisa las seis guías de mayor prestigio en el tratamiento del cáncer de pulmón, la radioterapia estaría indicada en las siguientes situaciones clínicas: estadio I-IIIa inoperables, estadio I-IIIa con márgenes quirúrgicos positivos tras la cirugía, estadio IIIa operado y con ganglios positivos, estadio IIIB con buen estado general (PS) y en la paliación de los síntomas locales de cualquier estadio o en las metástasis cerebrales u óseas. Una revisión pormenorizada del papel que juega la radioterapia, asociada a quimioterapia o cirugía, en estas situaciones la abordaremos en los siguientes apartados.

Las nuevas tecnologías disponibles para el diseño del volumen de irradiación, planificación y administración del tratamiento en radioterapia, están permitiendo escalar la dosis en el tumor o cambiar las estrategias de tratamiento, logrando una mejora tanto del control local como de la supervivencia, en pacientes en estadios iniciales. Para ello, disponemos de la radioterapia estereotáxica fraccionada (RTEF), que incorpora un nuevo paradigma en el tratamiento de los tumores iniciales del CPNCP, que puede llegar a cambiar el papel de la radioterapia en estos pacientes.

Además, la combinación de la imagen funcional del PET con la imagen morfológica del CT, permite una definición mejor, tanto del volumen ganglionar como del tumor primario en muchos de estos pacientes, junto con una selección más adecuada del paciente tributario de un tratamiento radical.

Por último, la incorporación de los sistemas de imagen a los aceleradores lineales ha dado paso a la llamada radioterapia guiada por la imagen (IGRT), permitiendo reducir los márgenes de seguridad estándares, habitualmente utilizados en los tratamientos de radioterapia, al poder comprobar antes de cada sesión la situación del volumen blanco. Si además podemos caracterizar el movimiento interno del tumor con la utilización de sistemas de imagen equipados con *gating*, las posibilidades de minimizar la toxicidad, al reducir los márgenes, resulta mayor. Todo ello puede contribuir a una mejor tolerancia del tratamiento, sobre todo teniendo en cuenta que en la actualidad la mayoría de las estrategias en el tratamiento del CPNCP llevan asociadas quimioterapia y radioterapia.

Una revisión de todos estos temas, mostrando el papel que puede jugar cada uno en el tratamiento, lo realizaremos en los siguientes apartados.

RADIOTERAPIA EN ESTADIOS INICIALES

La resección quirúrgica mediante lobectomía con muestreo o disección ganglionar mediastínica se considera, actualmente, el tratamiento estándar en los estadios iniciales del cáncer de pulmón no microcítico. A pesar de ello, la tasa de supervivencias a los 5 años es del 65-70% en los estadios I y del 35-50% en los estadios II (2), con una mortalidad quirúrgica media del 4,2% (3). La radioterapia convencional o la adyuvante, aplicada a estos estadios, no ha logrado resultados com-

parables a los de la cirugía en el primer caso, y únicamente una disminución de las recaídas locales en el segundo, sin un aumento de la supervivencia.

RADIOTERAPIA RADICAL

Radioterapia convencional

Alrededor del 20% de los pacientes con CPNCP en estadios iniciales se consideran inoperables debido a comorbilidades médicas, tales como pruebas de función respiratoria alterada, infarto de miocardio reciente, edad avanzada, etc., o bien rechazan la cirugía (4). El tratamiento habitual en estos casos es la radioterapia radical.

Una dosis de 60-70 Gy, administrada en 30-35 fracciones de 200 cGy, es considerada como estándar. Sin embargo, la tasa de control local a los 3 años es del 30-50% (5) y la tasa de supervivencia causa específica del 15-30% (6,7), tres veces inferior a la obtenida con tratamiento quirúrgico. Este bajo control local puede deberse a varias causas. En primer lugar, al infraestadiaje de algunos tumores, debido a la falta de adecuadas técnicas de imagen como el PET, y a la no realización de muestreo o disección ganglionar mediastínica, particularmente en los tumores con estadios T2. También el movimiento del tumor causado por la respiración durante las sesiones de radioterapia, pueden producir un inadecuado tratamiento. Por último, las dosis administradas (60-70 Gy) no parecen ser suficientes para eliminar todas las células tumorales (7). La escalada de dosis con radioterapia 3D ha mostrado que dosis por debajo de 80 Gy, pueden ser aceptablemente toleradas, pero cuando se superan los 90 Gy, necesarios probablemente para un buen control tumoral, ocasionan una toxicidad pulmonar inaceptable. Aún así, se ha visto que una dosis biológica efectiva (DBE) >100 Gy está asociada con un mejor control local (91,9% vs. 73,6%) y una mejor supervivencia (88,4% vs. 69,4%), que cuando la DBE < 100 Gy (8). Un bajo control locoregional es la principal causa de continuas siembras tumorales a distancia y, por lo tanto, fracasos del tratamiento. Para llegar a DBE > 100 Gy precisamos realizar cambios en la estrategia de la radioterapia convencional. Para este objetivo se dispone, en estos momentos, de la denominada radioterapia estereotáxica fraccionada (RTEF).

Radioterapia estereotáxica fraccionada (RTEF)

La RTEF fue desarrollada en la década de los 50 para el tratamiento de lesiones intracraneales. Los desarrollos tecnológicos en planificación y administración del tratamiento en la última década han llevado a la aplicación de esta técnica en localizaciones extracraneales como el tórax y el abdomen.

La RTEF es una técnica muy precisa de radioterapia, que utiliza sistemas para el tratamiento de tumores en movimiento y para disminuir las incertidumbres en el posicionamiento a través del uso de técnicas de radioterapia guiada por la imagen (IGRT). Estos sistemas per-

miten la reducción de los volúmenes de tratamiento, facilitando el hipofraccionamiento con un marcado incremento de la dosis diaria, y reduciendo sustancialmente el tiempo total de tratamiento. La RTEF combina múltiples haces de radiación consiguiendo unos marcados gradientes de dosis. Con todo esto, se consigue administrar una dosis biológica efectiva (DBE) alta al volumen tumoral, minimizando las toxicidades a los órganos sanos.

Las indicaciones para realizar RTEF en el NSCLC deben ser consideradas sólo para estadios iniciales, estadios I (T1-T2, N0, M0) y estadios II seleccionados (T3 próximos a la pared torácica, N0, M0). Debido a las dosis altas que se administran al tumor, este no debe ser demasiado grande, normalmente, no superar los 5 cm, y no estar localizado cerca de estructuras críticas como los bronquios principales, grandes vasos, la tráquea, el corazón, el esófago, la médula espinal y el plexo braquial. Cuando se utilizan hipofraccionamientos con altas dosis, como por ejemplo 3 fracciones de 20 Gy, el volumen tumoral debe estar alejado del árbol bronquial proximal, al menos 2 cm (9). Si las fracciones utilizadas son menores, como 4 fracciones de 12 Gy, no es necesario dejar este margen.

La RTEF requiere un sistema de inmovilización fiable. El sistema de inmovilización en la RTEF es crucial para reducir la incertidumbre del posicionamiento diario. Generalmente, se inmoviliza a los pacientes con un colchón de vacío que se extiende desde la cabeza a la pelvis, combinado con un *wing board*.

El control del movimiento del tumor es crítico en estos pacientes. Se debe realizar una evaluación de la regularidad de la respiración, de la respuesta al control de la respiración mediante un sistema de *feedback* y de la capacidad de mantener dicha respiración. Basándose en esta evaluación, una de las siguientes técnicas de tratamiento debe ser seleccionada: a) respiración libre (con o sin *feedback*); b) *gating* respiratorio; c) mantener la respiración (con o sin *feedback*); d) compresión abdominal; o e) combinación de ambas (10-12).

Para la planificación del tratamiento se suelen utilizar diferentes modalidades de TAC para evaluar los movimientos fisiológicos de la lesión, como un TAC dinámico, realizar varios TAC en diferentes fases de la respiración, un TAC lento o un TAC-4D.

Delimitación de los volúmenes de tratamiento y órganos de riesgo (13):

—GTV (*gross tumor volumen*): volumen tumoral visible. Se debe delimitar en la ventana de pulmón del TAC.

—IGTV (*internal gross target volume*): si disponemos de un TAC-4D, podemos diseñar el IGTV, que es el volumen que contiene al GTV a través de su movimiento durante la respiración.

—CTV (*clinical target volume*): es el GTV más un margen de 8-10 mm.

—ITV (*internal target volume*): es el ITV más un margen de 8-10 mm.

—PTV (*planning target volume*): CTV más un margen por el movimiento del tumor y por la incertidumbre diaria en el posicionamiento o el ITV más un margen por la incertidumbre diaria en el posicionamiento.

—Órganos de riesgo: pulmones, esófago, tráquea, bronquio principal, corazón, grandes vasos y plexo braquial.

La dosis y fraccionamientos óptimos no están claros. El esquema más utilizado es el de 48 Gy en 4 fracciones de 12 Gy (DBE 106 Gy), pero se han utilizado desde 60 Gy en 10 fracciones de 6 Gy (DBE 96 Gy) a 60 Gy en 3 fracciones de 20 Gy (DBE 180 Gy). Habitualmente, cada fracción está separada 2 ó 3 días, no administrándose más de 2 fracciones por semana. Lo que está claro es que la DBE debe estar por encima de 100 Gy y que los órganos de riesgo no deben recibir una DBE > 80 Gy. Cuando la RTEF se administra en tumores centrales, un mayor número de fracciones y una DBE más baja deben ser utilizados. Los estudios publicados muestran un alto control local (> 90% a los 3 años), comparable al obtenido en las series quirúrgicas y con una toxicidad grado 3-4 baja (14). En la actualidad existe un ensayo clínico fase III en periodo de reclutamiento (*SPACE study*), que compara la radioterapia convencional (70 Gy x 35 fracciones de 2 Gy) con RTEF (66 Gy x 3 fracciones de 22 Gy). En otros ensayos en marcha se comparan distintos regímenes de fraccionamiento (RTOG 0915) (48 Gy x 4 fracciones de 12 Gy vs. 24 Gy en fracción única) o una escalada de dosis en tumores centrales (RTOG 0813).

Papel de la RTEF en estadios I quirúrgicos

En la actualidad, la cirugía es considerada el tratamiento estándar en este tipo de tumores. Debido a que los resultados con cirugía no son todo lo buenos que se podría esperar, con una supervivencia a los 5 años, entre el 70% (tumores de 2-3 cm) y el 58% (tumores de 3-5 cm) (2), y una mortalidad media del 4,2% (3), y teniendo en cuenta el alto control local obtenido con los estudios realizados con RTEF en estadios iniciales del CPNCP no quirúrgico, se han puesto en marcha varios estudios para comparar la RTEF con la cirugía en pacientes con tumores operables (*ROSEL study*, *STARS study*, RTOG 0618), que pondrán en claro el papel de esta técnica en este tipo de tumores.

RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA

En los pacientes diagnosticados de carcinoma no microcítico de pulmón en estadios precoces, la cirugía es la principal arma de tratamiento. Sin embargo, la tasa de fracaso locoregional, en pacientes N1 puede llegar a ser del 31%, como mostró el Ludwig Lung Cancer Study Group (LCSG) en pacientes con estadio II completamente resecaos. Por ello, podría pensarse que la adición de radioterapia postoperatoria (PORT) mejoraría el control locoregional y, por tanto, la supervivencia.

Diferentes ensayos han verificado estos dos aspectos en tumores en estadios II-III completamente resecaos y tratados con PORT. Así, el LCSG (15) analizó el papel de la irradiación mediastínica postoperatoria (50 Gy) en carcinoma epidermoide de pulmón estadio II y

IIIA con resección completa. Incluyeron 210 pacientes que fueron asignados a recibir, tras intervención quirúrgica, radioterapia (RT) u observación. La tasa de recurrencia local descendía de 41 a 3%, al administrar RT en todos los pacientes con ganglios positivos, sin llegar a detectarse diferencias en la supervivencia. En este trabajo se tuvo que analizar la enfermedad N1 y N2 como un solo grupo, ya que si se consideraban como dos subgrupos el número de pacientes, en cada uno de ellos, era demasiado pequeño para extraer conclusiones, sin embargo, los datos de supervivencia en pacientes N2 sometidos a PORT mostraron una tendencia a la mejora.

En 1998, el estudio PORT *Meta-Analysis Trialist Group* (16) confirmaba estos resultados. Este trabajo incluía los datos de 2.128 pacientes procedentes de nueve ensayos clínicos. Los resultados señalaban que la PORT tenía un efecto negativo en la supervivencia, que probablemente podría estar provocada por un aumento en la incidencia de muertes intercurrentes por la posible toxicidad cardiopulmonar. La tasa de supervivencia media a los dos años era del 48 frente al 55% en pacientes que recibían cirugía exclusiva. La PORT era más gravosa en pacientes con enfermedad en estadios precoces (N0/N1) observando una tendencia hacia la mejora en la supervivencia en el estadio III y pacientes N2, aunque no estadísticamente significativa. En ese mismo tiempo, otro ensayo aleatorizado (17) fue publicado comparando PORT con observación, en un grupo de 177 pacientes con resección completa, estadio IB-III NSCLC, mostrando una disminución significativa en la tasa de fracaso local con PORT, pero no diferencias en la supervivencia.

Más recientemente, el análisis de los datos de *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) (18), sugerían un detrimento de la PORT en pacientes en estadios precoces y una mejoría en estadio IIIA. Se analizaron 7.465 pacientes con enfermedad N0 reseca, N1 y N2; el 47% de ellos recibieron RT adyuvante, con una media de seguimiento de 3,5 años. El uso de PORT no tuvo un impacto significativo en la supervivencia; sin embargo, el análisis por subgrupos indicaba que su utilización estaba asociada a un incremento significativo de la supervivencia, en pacientes con enfermedad N2 y una disminución de la supervivencia, para pacientes con enfermedad N0 y N1.

En el 2008, Douillard y cols. (19) publicaron los datos de un estudio que pretendía valorar el impacto de la PORT en la supervivencia en pacientes con CPNCP en estadio I-IIIa tras resección completa, tratados con quimioterapia adyuvante (*Adjuvant Navelbine International Trialist Association* –ANITA–). Este ensayo asignaba a los pacientes a recibir quimioterapia adyuvante u observación; la PORT se administró a discreción de cada centro participante, con dosis de 45 a 60 Gy y aplicada tras finalizar la quimioterapia (QT). El 33,3% de los pacientes del brazo control recibió RT frente al 21,6% del brazo de QT. Los pacientes con enfermedad pN1 tenían una mejora en la supervivencia en el brazo de observación (supervivencia mediana 25,9 vs. 50,2 meses), mientras que la PORT tenía un efecto

negativo en el grupo de QT (93,6 meses y 46,6 meses). Por el contrario, la tasa de supervivencia era superior en pacientes con enfermedad N2 que recibían PORT, tanto en el brazo de QT (supervivencia mediana de 23,8 vs. 47,4 meses) como en el brazo control (12,7 vs. 22,7 meses). En los pacientes en estadio III aleatorizados a recibir QT, la supervivencia a los 5 años era del 47% frente al 34% a favor de los que recibían PORT. Asimismo, en pacientes aleatorizados a observación la supervivencia a los 5 años era del 21 vs. 17% a favor del grupo con PORT. Los autores concluyeron que estos resultados sugerían un efecto positivo de PORT en la enfermedad pN2 y un efecto negativo en la enfermedad pN1, cuando los pacientes reciben QT adyuvante. Por tanto, el uso de PORT debería considerarse en el tratamiento de la enfermedad N2. De una forma similar, el *International Adjuvant Lung Cancer Trial* (IALT) (20) analizó el impacto de la QT comparada con observación en pacientes con enfermedad en estadio I-III, de nuevo la RT fue administrada a discreción del centro participante. Los pacientes aleatorizados a QT recibieron RT tras completar QT. Al igual que en el ensayo ANITA, un mayor número de pacientes en el grupo control recibió RT (28 vs. 23%). No se pudo demostrar una relación estadísticamente significativa entre la RT y la QT en relación a la supervivencia ($p = 0,66$).

Puede concluirse que, así como la QT adyuvante en CPNCP tras exéresis quirúrgica ha demostrado un beneficio en la supervivencia, convirtiéndose en el tratamiento estándar para la enfermedad en estadio IB-III reseca, el uso de la RT postoperatoria continúa en controversia. En la actualidad, estaría indicada en pacientes con enfermedad residual macroscópica o márgenes positivos (donde se administraría una dosis de 60 a 66 Gy) o en pacientes con enfermedad N2 reseca (aplicándose una dosis de 50 Gy con fraccionamiento estándar). En cuanto al *timing* de RT y QT se recomienda administrar tratamiento QT-RT concurrente cuando existe enfermedad macroscópica, mientras que si existen márgenes positivos se debe iniciar tratamiento con RT adyuvante seguido de QT. Por último, en los casos de ganglios mediastínicos positivos administrar QT en primer lugar y, a continuación, RT adyuvante (21).

RADIOQUIMIOTERAPIA EN ESTADIOS AVANZADOS

Los estadios avanzados CPNCP comprenden fundamentalmente el estadio III, una entidad heterogénea que abarca tumores resecales, marginalmente resecales y no resecales.

El tratamiento de un tumor en estadio III operable es un claro ejemplo de la necesidad de un enfoque multidisciplinar en el abordaje terapéutico de esta enfermedad, ante la amplia evidencia de mejora de la supervivencia y disminución de recurrencia local cuando se administran QT y RT.

En la enfermedad marginalmente reseca se incluyen los tumores que por su tamaño, o por la morbilidad que supondría su resección inicial, podrían convertirse

en resecables, si se les administra un tratamiento de inducción.

Son tumores irresecables aquellos que producen invasión de cuerpo vertebral, invasión de grandes vasos, de carina o tráquea, parálisis del nervio recurrente laríngeo, N2 extendido y N3 (contralateral o supraclavicular). En estas situaciones el tratamiento estándar es la RT asociada a la QT, si bien se han investigado distintos protocolos terapéuticos que combinan ambas armas terapéuticas que permitan superar los modestos resultados alcanzados hasta ahora con RT exclusiva.

La enfermedad T4 por derrame pleural o pericárdico se considera incurable y se trata de forma similar al estadio IV.

TUMOR DE PANCOAST

Los tumores del sulcus superior del pulmón son poco frecuentes, suponen sólo el 3% de todos los cánceres de pulmón (22) y además de difícil manejo, por las estructuras vitales adyacentes, plexo braquial, vasos subclavios y cuerpo vertebral (23). Fueron descritos por Pancoast en 1932 y en un principio se consideró que tenían un pronóstico fatal, hasta que Shaw y cols. (24) publicaron en 1961 los datos de 18 pacientes que recibieron RT, 30-35 Gy durante 2 semanas y, a continuación, exéresis quirúrgica, lográndose buenas tasas de control local y supervivencia, demostrando que la combinación de RT preoperatoria y cirugía, los convertía en potencialmente curables. Así, durante las siguientes décadas, la RT seguida de cirugía supuso el tratamiento estándar de este tipo de tumores y numerosos trabajos confirmaron estos resultados. Paulson y cols. en 1985 (25) analizaron 131 pacientes tratados bajo este esquema. El 60% de ellos completaron la RT de inducción seguida de cirugía, alcanzando una tasa de supervivencia a los 5, 10 y 15 años del 31, 26 y 22%, respectivamente. En ese mismo año, se describió la experiencia del *Memorial*, una serie donde 68 de 148 pacientes recibieron únicamente cirugía y a 48 pacientes se les administró RT de inducción seguido de intervención quirúrgica. En el 9% de los casos del brazo de cirugía exclusiva se consiguió una resección tumoral completa, frente a los 23 pacientes del grupo que recibió RT preoperatoria que consiguió una resección completa. (26).

Durante las décadas de los 80 y 90, se desarrollaron nuevas técnicas que permitieron la resección completa de tumores T4 (afectación de vasos o cuerpo vertebral) que supusieron importantes avances en el manejo quirúrgico. Aun así, la supervivencia a los 5 años seguía siendo baja. Simultáneamente, otros trabajos dieron a conocer los datos del tratamiento con RT exclusiva, con tasas de control local y supervivencia inferiores a las series quirúrgicas; sin embargo, esto podría ser debido a una variabilidad en la selección de los pacientes y del tratamiento (23). Los datos publicados durante este tiempo, referentes a la terapia combinada (QT-RT) en pacientes con enfermedad en estadio IIIA (N2), llevaron a la puesta en marcha de un ensayo fase II del SWOG (27) para tumores del sulcus. En él se incluyeron

pacientes con tumores del sulcus T3-4 N0-1 que recibieron QT concurrente con RT (45 Gy); en los pacientes con respuesta o enfermedad estable se realizó cirugía posterior. En el análisis inicial se mostró una tasa del 65% de respuestas patológicas completa o con mínima enfermedad microscópica, con una supervivencia del 55 y el 40% a los 2 y 4 años, respectivamente. Estos mismos autores publicaron en el 2007 (23) los resultados a largo plazo de dicho estudio; concluyendo que la QT-RT preoperatoria, seguida de cirugía, se relacionaba con altas tasas de resección completa y RC patológica en tumores del sulcus, tanto T3 como T4, obteniéndose un control local y supervivencia superiores a los alcanzados con RT y resección.

En el 2008 se publicaron los resultados de un estudio fase II (JCOG 9806) (28) en el que pacientes T3 y T4 N0 recibieron QT + RT. A las 2-4 semanas se realizaba resección quirúrgica en los pacientes operables y aquellos que eran irresecables recibieron un *boost* de RT. Se incluyeron 76 pacientes, el 76% de los casos fueron intervenidos quirúrgicamente y en el 68% se consiguió una respuesta completa patológica. La tasa de supervivencia media a los 3 y 5 años alcanzó el 61 y el 56%, respectivamente. Estos datos confirmaban los resultados del estudio del SWOG.

Puede concluirse, por tanto, que la QT-RT preoperatoria mejora la resecabilidad, el control local y la supervivencia a largo plazo y puede aceptarse como tratamiento estándar de este tipo de tumores. En aquellos pacientes con tumor del sulcus considerados médicamente inoperables o quirúrgicamente irresecables se recomienda QT-RT concurrente (66 Gy).

TUMORES MARGINALMENTE OPERABLES

Aproximadamente un 25-40% de pacientes con CPNCP se diagnostican en estadio III. De ellos, aproximadamente un tercio se presentan con enfermedad potencialmente resecable, estadio IIIA (T1-3 N2, T3 N1), teniendo una supervivencia a los 5 años del 10-15%. Los tumores marginalmente operables se caracterizan por tener una enfermedad localmente avanzada que puede convertirse en operable o cuya intervención quirúrgica sería menos mórbida, si recibe satisfactoriamente un tratamiento de inducción.

En ese sentido, diferentes ensayos fase II han mostrado un elevado índice de respuestas y de resecciones quirúrgicas completas, además de un incremento en la mediana de supervivencia y supervivencia a los 3 años, cuando se comparan con los controles históricos (29). Estos estudios han valorado el papel que pueden tener la QT y RT neoadyuvantes, llegando a demostrar que esta doble modalidad de tratamiento puede llegar a alcanzar medianas de supervivencia de 18 a 20 meses y tasas de supervivencia a los 5 años del 18 al 37%. En el 2004 se hicieron públicos los datos de un ensayo fase III con 558 pacientes aleatorizados a recibir QT seguida de cirugía y RT adyuvante o QT seguida de QT-RT seguido de cirugía. Este trabajo no demostró diferencias en la supervivencia global o en la supervivencia libre de

enfermedad (30). Más tarde, el estudio EORTC 8941 que incluía 572 pacientes en estadio IIIA que recibieron 3 ciclos de QT, aleatorizó a 333 pacientes, que respondieron al tratamiento, a recibir cirugía seguida de RT opcional frente a RT exclusiva, de nuevo no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia global ni en la supervivencia a los 5 años (31).

Otros estudios aleatorizados han analizado el valor del tratamiento quirúrgico en la enfermedad N2, tras terapia de inducción. Así, en el ensayo fase III del *North American Intergroup* 0139 (32) realizado sobre pacientes N2 y potencialmente resecables, se comparaba QT-RT exclusiva con QT-RT seguida de cirugía. Todos los pacientes recibieron QT-RT (45 Gy) concurrente seguida de cirugía o RT (hasta 61 Gy) y, posteriormente, en ambos brazos se administraba QT de consolidación. Los resultados del estudio demostraron que la toxicidad esofágica era mayor en los pacientes tratados con QT-RT exclusiva. La mortalidad relacionada con el tratamiento era más alta en el brazo trimodal (7,9 vs. 2,1%). La supervivencia libre de progresión era significativamente mayor en el grupo de triple tratamiento (12,8 meses vs. 10,5 meses, $p = 0,017$) sin apreciarse diferencias en la supervivencia global. Las curvas de supervivencia global se cruzaban a los dos años de seguimiento y posteriormente se separaban mostrando que la supervivencia global a los 5 años era un 7% mejor en el grupo de cirugía. Sin embargo, en un análisis por subgrupo se puso de manifiesto que la supervivencia era mayor en pacientes con lobectomía ($p = 0,002$) que con neumonectomía.

En conclusión, en los tumores marginalmente operables el régimen de tratamiento trimodal consigue mejores resultados que la QT-RT exclusiva en cuanto a supervivencia se refiere. Sin embargo, la extensión de la resección debe ser un criterio selectivo a la hora de decidir el enfoque terapéutico.

QUIMIORRADIOTERAPIA DEFINITIVA EN TUMORES INOPERABLES

Alteración del fraccionamiento

En el pasado, la radioterapia era considerada el tratamiento habitual del CPNCP en estadio avanzado, con un esquema convencional de tratamiento de 1,8-2 Gy por fracción, una vez al día, 5 días a la semana hasta una dosis prescrita al tumor de 60 Gy. Sin embargo, los modestos resultados obtenidos con este régimen, han conducido a la necesidad de explorar nuevos esquemas de alteración del fraccionamiento que permitan mejorar los datos.

Entre ellos se encuentra la RT en *split-course*, régimen en el que se establece un intervalo de descanso entre dos cursos (generalmente 2-4 semanas), este esquema como una única modalidad de tratamiento está actualmente en desuso. La RT hiperfraccionada, método que intensifica el efecto de la radiación mediante la administración de dosis más pequeñas (1,2 Gy/fracción) dadas más de una vez al día. En un estudio realizado por la RTOG se utilizó este régimen para evaluar la dosis

total óptima, comparándose cinco brazos con diferentes dosis, se observó una mejoría de la supervivencia con dosis de 69,6 Gy cuando se comparó con otras series de la RTOG con RT convencional (33). La *RT hiperfraccionada acelerada continua* (CHART), un esquema de tratamiento que combina varios principios radiobiológicos (menor dosis por fracción, múltiples fracciones, menor tiempo de duración) en un intento de mejorar la ratio terapéutica. Un estudio fase III que aleatorizó a los pacientes a RT convencional o CHART, reveló tasas de supervivencia y control local superiores con este protocolo (34).

RADIACIÓN CON ESCALADA DE DOSIS

Los datos de la literatura han puesto de manifiesto que las tasas de control local en la enfermedad avanzada son inferiores al 20% con tratamiento radioterápico convencional. Sin embargo, diferentes estudios han sugerido que dosis altas de RT se relacionan con incrementos en la tasa de control local. Del mismo modo, son varios los ensayos que han demostrado una relación positiva dosis-respuesta, con el empleo de RT exclusiva en la enfermedad en estadio precoz. La combinación de estos datos ha conducido a la realización de numerosos trabajos que analizan la escalada de dosis en la enfermedad localmente avanzada (LA) del CPNCP, mediante la utilización de técnicas modernas como la RT conformada 3D, donde el empleo del histograma dosis-volumen juega un papel importante. Así, en el 2004, Narayan y cols. (35) publicaron los resultados de un ensayo fase I de escalada de dosis con RT3D administrada en pacientes con CPNCP, concluyendo que dosis de radiación de 92,4 y 102,9 Gy podían ser administradas a un volumen pulmonar pequeño con una toxicidad aceptable. La RTOG (RTOG 93-11) (36) en un ensayo fase II evaluó la escalada de dosis con RT3D, los pacientes cuya V20 (volumen de pulmón sano que recibe una dosis total ≥ 20 Gy) era $< 25\%$ recibían dosis de 70,9 Gy, 77,4 Gy, 83,8 Gy o 90 Gy. Los autores concluían que en pacientes con V20 $< 25\%$ podía administrarse con seguridad una dosis de 83,8 Gy, mientras que en aquellos que presentan V20 de 25 a 36% la dosis no debería exceder los 77,4 Gy. En el trabajo de Socinski y cols. (37) que analizaba escalada de dosis de 78 a 90 Gy, se alcanzaron unos prometedores resultados de supervivencia mediana de 24 meses y una probabilidad de supervivencia al año del 73%.

Quimiorradioterapia

Como se ha señalado anteriormente, los pacientes diagnosticados de CPNCP en estadio III irresecables, han sido clásicamente tratados con RT exclusiva, intentando cubrir toda la enfermedad macroscópica conocida confinada al tórax; sin embargo, la tasa de supervivencia a los 5 años es del 5-10%, con un pobre control local y un rápido desarrollo de metástasis a distancia, que puede llegar a ser del 80%. Estos pobres resultados y el

intento de incrementar la tasa de curación en estos pacientes, condujeron a la combinación de QT con RT, obteniéndose así ventajas en la supervivencia como han demostrado los numerosos ensayos clínicos y metaanálisis, llegándose a la conclusión de que la combinación de ambas armas terapéuticas es el tratamiento de elección en este grupo de pacientes. Los trabajos más recientes establecen que la QT-RT concurrente es más beneficiosa que el tratamiento secuencial, aun así los resultados clínicos son desalentadores y es necesario buscar nuevas estrategias que respondan a cuestiones dudosas como son la combinación más efectiva de drogas, el uso de QT de inducción o consolidación a la QT-RT concurrente o la integración de agentes moleculares en el tratamiento QT-RT concomitante (38).

QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA *VERSUS* RADIOTERAPIA EXCLUSIVA

En 1996, se publicaron los resultados de un ensayo promovido por el *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB 8433) sobre pacientes tratados con QT y RT secuencial frente a RT exclusiva, que señalaba un incremento de la supervivencia a los 5 años del 6 al 16%, a favor del grupo de tratamiento combinado (39). Estos datos fueron verificados por un ensayo fase III (40) donde los pacientes fueron aleatorizados a tres brazos de tratamiento: QT-RT secuencial, RT convencional y RT hiperfraccionada. La supervivencia media fue estadísticamente superior en los pacientes que recibieron QT ($p = 0,04$) así como la supervivencia a los 5 años. Le Chevalier y cols. (41) analizaron QT seguida de RT frente a RT exclusiva y demostraron que la supervivencia a 5 años era del 6 frente al 3%, respectivamente.

Dos grandes ensayos han comparado QT-RT concurrente con RT exclusiva. El primero de ellos fue realizado por la EORTC (EORTC 08844) y demostró que existía una ventaja significativa con el tratamiento de RT + QT diaria frente a RT sola (tasa de supervivencia a los 3 años del 16 y 2%, respectivamente) (42). De la misma manera, Jeremic y cols. (43) publicaron que la combinación de RT hiperfraccionada y bajas dosis diarias de QT era superior a RT hiperfraccionada sola, con tasas de supervivencia a los 4 años del 23 y 9%, respectivamente ($p = 0,02$) (Tabla I).

QUIMIORRADIOTERAPIA SECUENCIAL *VERSUS* QUIMIORRADIOTERAPIA CONCURRENTE

Una vez demostrado que la combinación de QT y RT proporcionaba mejores resultados en el tratamiento de este grupo de pacientes, quedaba por establecer el esquema terapéutico óptimo, para lo cual se diseñaron diferentes estudios que pretendían aclarar las dudas sobre el momento más adecuado de administración de cada arma terapéutica.

La superioridad de la administración de QT-RT concurrente sobre QT-RT secuencial ha sido confirmada por varios trabajos, aunque mostrando, a su vez, una

TABLA I
ENSAYOS RANDOMIZADOS DE QT Y RT *VERSUS* RT EXCLUSIVA

<i>Estudio</i>	<i>Regímenes</i>	<i>Eficacia (MS o TS a 3* ó 5 años**)</i>
Dillman (39)	P/Vb + SRT vs. RT	13,7 m vs. 9,6 m
Sause (40)	P/Vb + SRT vs. RT	13,2 m vs. 11,4 m
Le Chevalier (41)	P/Vd/CCNU/C + SRT vs. RT	6%** vs. 3%**
Schaake-Koning (42)	P diario + CRT vs. RT	16%* vs. 2%*
Jeremic (43)	Carboplatino/VP16 + CRT vs. RT	22 m vs. 14 m

MS: supervivencia mediana; TS: tasa de supervivencia; P: cisplatino; Vb: vinblastina; RT: radioterapia; Vd: vindesina; CCNU: lomustina; C: ciclofosfamida; VP16: etopósido; SRT: radioterapia secuencial; CRT: radioterapia concurrente; m: meses. Modificado de Guida C (38).

clara desventaja: un peor perfil tóxico con un incremento del porcentaje de toxicidades grado 3-4 (Tabla II). El primero de ellos fue publicado en 1999 (44), se trataba de un ensayo fase III que analizaba QT con RT concurrente o secuencial. La tasa de supervivencia a los 5 años era superior en el brazo concurrente (15,8% vs. 8,9%, $p = 0,04$), todo ello asociado a una mayor toxicidad hematológica, estadísticamente significativa. Un gran ensayo fase III el RTOG 9410 (45), aleatorizó a más de 600 pacientes en tres brazos: QT seguido de RT,

TABLA II
ENSAYOS RANDOMIZADOS DE QT-RT SECUENCIAL *VERSUS* QT-RT EXCLUSIVA

<i>Estudio</i>	<i>Regímenes</i>	<i>Eficacia (MS)</i>
Furuse (44)	MVP + CRT vs. MVP + SRT	16,5 m vs. 13,3 m
Currán (45)	P/Vb + CRT vs. P/Vb + SRT vs. P/VP16 + CHRT	17 m vs. 14,6 m vs. 15,6 m
Foumel (46)	P/VP16 + CRT vs. P/VNR + SRT	15 m vs. 13,8 m
Zatloukal (47)	P/VNR + CRT vs. P/VNR + SRT	16,6 m vs. 12,9 m
Belani (48)	Paclitaxel/carboplatino + CRT + paclitaxel/carboplatino (Consd.) + paclitaxel/carboplatino (Indc.) + paclitaxel/carboplatino + CRT + Paclitaxel/Carboplatino + SRT	13,6 m 12,7 m 13 m
Belderbos (50)	P + CRT vs. P/Gemcitabina + SRT	16,5 m vs. 16,2 m

MS: supervivencia mediana; MVP: mitomicina, vindesina, cisplatino; CRT: radioterapia concurrente; SRT: radioterapia secuencial; CHRT: radioterapia hiperfraccionada concurrente; VNR: vinorelbina; Consd.: consolidación; Indc.: inducción; m: meses; Vb: vinblastina; VP16: etopósido. Modificado de Guida C (38).

QT + RT iniciados el día 1 y QT + RT hiperfraccionada. La tasa de supervivencia a los 4 años fue del 12, 21 y 17%, respectivamente, verificando un claro beneficio con el esquema de QT concurrente con RT estándar. La toxicidad no hematológica aguda grado 3-4 fue superior en los brazos concurrentes (30, 48 y 62%). Un ensayo fase III, (NPC 95-01) (46), aleatorizó a 212 pacientes a recibir QT seguido de RT o QT concurrente con RT. La tasa de supervivencia libre de progresión fue superior en el brazo concurrente (15% vs. 8,8%), así como la tasa de supervivencia a los 2 y 4 años 35% vs. 23% y 20,7% vs. 14,2%, respectivamente.

Diversos estudios fase II aleatorizados aparecen corroborando los beneficios del tratamiento concomitante. Zatloukal y cols. (47) publicaron los datos de un ensayo que valoraba QT-RT concurrente o secuencial. Los resultados favorecían al brazo concurrente en términos de tasa de respuesta (80,4% vs. 46,8%) y supervivencia a los 3 años (18,6% vs. 9,5%). De forma similar, Belani y cols. (48) llevaron a cabo un estudio fase II que aleatorizaba a 276 pacientes en tres grupos de tratamiento: QT seguido de RT, QT seguido de QT-RT concomitante o bien QT-RT concurrente seguida de QT de consolidación. La mediana de supervivencia era de 13 meses, 12,7 y 16,3 meses, respectivamente, siendo el tercer brazo el esquema recomendado por los autores.

En el 2004, fue publicado el metaanálisis realizado por Rowell y O'Rourke en el que se comparaba el tratamiento concomitante y secuencial, demostrando una superioridad estadísticamente significativa en supervivencia a los 2 años con la terapia concomitante (RR 0,86; IC 95%: 0,78-0,95; $p = 0,003$) asociado a un aumento en la tasa de toxicidad aguda (24% vs. 4%, $p = 0,00001$) (49).

El estudio fase III aleatorizado más reciente que analiza el valor de la QT-RT concomitante vs. secuencial es el publicado por Belderbos y cols. (EORTC 08962) (50), donde no se encontraron diferencias significativas entre ambos brazos en relación a supervivencia media (16,2 meses y 16,5 meses) y supervivencia a los 3 años (22 y 34%).

En ASTRO 2007, Rolland y cols. (51) dieron a conocer los resultados de un metaanálisis que recogía los datos de siete ensayos clínicos, concluyendo que la QT-RT concomitante, comparada con la QT-RT secuencial mejoraba la supervivencia debido fundamentalmente a la disminución de la progresión tumoral a nivel locorregional, con un incremento de la toxicidad aguda esofágica (Tabla II).

Podemos concluir que el tratamiento radioterápico con QT a dosis plenas obtiene mejores resultados que los tratamientos secuenciales o aquellos con dosis reducidas de QT y que, por tanto, es razonable considerar dicho esquema terapéutico como el tratamiento estándar en pacientes diagnosticados de CPNCP estadio III irreseccables.

QUIMIORRADIOTERAPIA EN EL ANCIANO

Existen pocos datos prospectivos acerca del valor del tratamiento combinado de QT-RT en pacientes diagnosticados de LA-CPNCP en edad avanzada. La mayoría de los datos proceden de análisis retrospectivos de ensa-

yos clínicos que comparan los resultados del tratamiento entre pacientes de edad avanzada y sujetos jóvenes, con interpretaciones variables en cuanto a la tasa de toxicidad y de supervivencia entre ambos grupos.

De ello se desprende que son necesarios estudios prospectivos, bien diseñados, que definan el papel de la QT-RT en pacientes de edad avanzada con LA-CPNCP, que permitan determinar la actitud a seguir en ellos, sobre todo con el empleo de fármacos más modernos como los taxanos o gencitabina (38).

IRRADIACIÓN CRANEAL PROFILÁCTICA (PCI)

Las metástasis cerebrales (MC) en pacientes con LA-CPNCP son un problema común y devastador, con una incidencia que puede llegar a ser del 13 al 54% (52). Diversos factores se han relacionado con un incremento en el riesgo de MC en estadio IIIA/IIIB tras el tratamiento combinado, entre los que se incluyen histología (adenocarcinoma y carcinoma de células grandes), edad menor de 60 a 70 años, sexo femenino, estado de la enfermedad al diagnóstico (T4/N2-3), niveles elevados de LDH y corta duración entre el diagnóstico de la enfermedad y su aparición, definiéndose así un grupo de pacientes con alto riesgo de desarrollar MC. Estudios recientes han demostrado una mejoría en las tasas de control regional y de supervivencia en este grupo de pacientes, con la utilización de un esquema terapéutico multimodal (QT, RT y cirugía). La introducción de la QT ha supuesto una disminución en la incidencia de metástasis extracraniales, así como un aumento de la supervivencia; sin embargo, ello no supone una reducción en la tasa de MC (53). Desde el metaanálisis (54) que demostró que la irradiación craneal profiláctica (PCI) mejoraba la supervivencia media en los pacientes con carcinoma microcítico de pulmón con enfermedad limitada, que alcanzan respuesta completa tras tratamiento QT-RT, se ha propuesto la misma estrategia de PCI, como una opción de tratamiento, en los pacientes diagnosticados de LA-CPNCP para aumentar la tasa de curaciones.

La efectividad de la PCI en retrasar o reducir la incidencia de MC en pacientes con CPNCP de alto riesgo ha sido analizada en diversos estudios aleatorizados o no. Cinco estudios no aleatorizados que utilizaban un esquema de tratamiento multimodal han demostrado un efecto beneficioso de la PCI en pacientes con LA-CPNCP (55-59), señalando que, en general, la PCI reduce la tasa de MC comparada con los grupos no tratados con PCI. El más destacable de ellos es el ensayo de Stuschke y cols. (56) donde 75 pacientes recibieron QT de inducción, QT-RT preoperatoria y cirugía. La PCI se introdujo en la mitad del estudio, debido a la alta incidencia de MC, mostrándose una reducción de la tasa de MC, como primer lugar de recaída, del 30 al 8% a los 4 años ($p = 0,005$) y de la tasa de recaída cerebral media del 54 al 13% ($p < 0,0004$) (Tabla III).

Otros tantos estudios aleatorizados han valorado el papel de la PCI en pacientes con LA-CPNCP (60-64) (Tabla IV). Sus resultados revelan que la PCI disminuye la incidencia o retrasa el desarrollo de MC en este grupo

TABLA III

ESTUDIOS NO RANDOMIZADOS DE PCI EN LA-CPNCP

Estudio	Nº ptes.	Histología	Tto. primario	Dosis de PCI (Gy)	MC PCI- %	MC PCI+ %	Valor p
Albain (55)	126	Todos CPNCP	Trimodal	36 (2 Gy/fr)	16	8	0,36
Stuschke (56)	75	Todos CPNCP	Trimodal	30 (2Gy/fr)	54	13	0,0004
Strauss (57)	54	No epidermoide	Trimodal	30 (2 Gy/fr)	12	0	0,32
Rusch (58)	75	NE	QT+RT	36 (2 Gy/fr) 30 (3 Gy/fr)	-	0/75	-
Skarin (59)	41	Todos CPNCP	Trimodal	NE	27	14	

Ptes.: pacientes; Tto.: tratamiento; PCI: irradiación craneal profiláctica; MC: metástasis cerebrales; fr: fracción; NE: no especificado. Modificado de Topkan E. (53).

TABLA IV

ESTUDIOS RANDOMIZADOS DE PCI EN LA-CPNCP

Estudio	Nº ptes.	Histología	Tto. primario	Dosis de PCI (Gy)	MC PCI-, %	MC PCI+ %	Valor p
Rusell (60)	187	No epidermoide	RT	30 (3 Gy/fr)	19	9	0,06
Umsawasdi (61)	97	Todos CPNCP	Trimodal QT + RT	30 (2 Gy/fr)	27	4	0,002
Cox (62)	281	Todos CPNCP	RT	20 (2 Gy/fr)	13	6	0,038
Pöttgen (63)	112	Todos CPNCP (Todos IIIA)	Trimodal	30 (2 Gy/fr)	27,2 34,7 (PLF)	9,1 7,8 (PLF)	0,04 0,02
Mira (64)	111	Todos CPNCP	QT + RT	30 (3 Gy/fr) 37,5 (2,5 Gy/fr)	11	0	0,0001

Ptes.: pacientes; Tto.: tratamiento; PCI: irradiación craneal profiláctica; MC: metástasis cerebrales; fr: fracción; PLF: primer lugar de fracaso. Modificado de Topkan E. (53).

de pacientes; no obstante, no han podido demostrar una ventaja de la PCI en la tasa de supervivencia. La RTOG puso en marcha un ensayo fase III, (RTOG 0214), para analizar el valor de la PCI en la tasa de supervivencia, así como su impacto en la incidencia de MC, calidad de vida (QOL) y función neurocognitiva en pacientes diagnosticados de CPNCP estadio IIIA y IIIB, cuyos resultados se han presentado en el 13th World Conference of Lung Cancer. En este estudio, 356 pacientes fueron aleatorizados a recibir PCI u observación tras un tratamiento locorregional/sistémico. En el análisis realizado se destaca que, al año no había diferencias significativas en las tasas de supervivencia entre ambos brazos; sin embargo, los pacientes en observación tenían posibilidades dos veces más de desarrollar MC que aquellos en el grupo de PCI (18 vs. 7%). Del mismo modo, no había diferencias significativas en la calidad de vida o función neurocognitiva en los dos brazos del estudio. Concluyen los autores que es necesario un mayor seguimiento de los pacientes para determinar el significado de estos hallazgos (65).

Hay que destacar que, incluso en algunos trabajos, se ha llegado a investigar el impacto que la irradiación torácica tiene en el desarrollo de MC y por consiguiente

el papel que la PCI jugaría dentro del régimen de tratamiento de estos pacientes. Nos referimos, por ejemplo, al estudio promovido por el SWOG en pacientes diagnosticados de CPNCP estadio IIIA/IIIB que fueron tratados con QT-RT torácica, donde se demostró que el 46,5% de todas las recaídas cerebrales se desarrollaban dentro de las 16 semanas de completar el tratamiento y el 83% de todas las MC se producían en el primer año de seguimiento. Por ello, los autores defendían la necesidad de un enfoque terapéutico preventivo como podría ser la PCI para combatir el desarrollo de MC, en este grupo de pacientes (66).

De todos modos, en la valoración del papel de la PCI en este grupo de pacientes, aún quedan algunas cuestiones por resolver y que, sin embargo, han intentado ser analizadas en diferentes trabajos. Nos referimos con ello, por ejemplo, al *timing* de PCI en el tratamiento multimodal de estos pacientes, el esquema de tratamiento de PCI más efectivo (dosis y ritmo de fraccionamiento) y a los posibles efectos tóxicos permanentes y a largo plazo que podrían asociarse a la PCI como es el deterioro de las funciones neurocognitivas y que, según algunos autores, podrían reducirse con el uso de técnicas de RT más sofisticadas (tomoterapia, IMRT) que

permitieran proteger áreas críticas como el hipocampo, sin influir en la tasa de incidencia de MC (53).

En resumen, podríamos decir que la PCI es un arma terapéutica beneficiosa para reducir la tasa de recaída cerebral y la incidencia de MC como primer lugar de recaída, aunque hoy por hoy no es adecuado indicar su uso de forma extendida en el enfoque terapéutico del LA-CPNPC. La literatura recoge que, fuera de ensayos clínicos, hay insuficiente evidencia para apoyar la utilización de la PCI en el manejo de estos pacientes tratados con intención curativa, sugiriéndose, por tanto, el empleo de la misma de una forma individualizada (53).

AVANCES EN LA PLANIFICACIÓN DE LA RADIOTERAPIA

PAPEL DEL PET-CT EN LA PLANIFICACIÓN DE LA RADIOTERAPIA

Introducción

La tomografía con emisión de positrones (PET) es un avance significativo dentro de las técnicas de imagen en oncología (67). Cuando se combina con técnicas de imagen estructural como el TAC, proporciona una información muy importante en el diagnóstico de extensión en un gran número de tumores (68).

Los avances en la planificación de radioterapia tales como la radioterapia tridimensional (3D-RT), la intensidad modulada (IMRT) y la radioterapia guiada por la imagen (IGRT), permiten administrar altas dosis de radiación en el volumen tumoral (69), aumentando la protección en los órganos de riesgo. Para explotar todos estos avances, una mejora en la delimitación de los volúmenes es esencial. El uso del PET en el estadiaje de muchos tumores ha proporcionado esa mayor exactitud en la delimitación de los volúmenes. Por ello, debería ser incluido como parte de la planificación de la radioterapia en aquellos tumores en los que aporta más información que las técnicas de imagen convencional. Muchos estudios reflejan la correlación entre las imágenes del PET y los hallazgos quirúrgicos encontrados en el estadiaje ganglionar (70,71), siendo su sensibilidad y especificidad en la detección de los ganglios mediastínicos en el CPNPC de un 84 y un 89% respectivamente, mientras que el TAC sólo tiene un 57 y un 74% (72). Aun así, la tasa de falsos positivos en la detección de los ganglios linfáticos es del 5-10% (73).

El cáncer de pulmón es el tumor en el que más se ha estudiado el uso del PET y una gran proporción de los trabajos publicados sobre PET y planificación de radioterapia, se refieren a este tipo de tumor.

Mejoras del PET con respecto al TAC

La planificación en radioterapia es altamente dependiente de las pruebas de imagen, siendo el TAC la técnica esencial para contornear volúmenes y realizar la dosimetría. Sin embargo, las pruebas de imagen estructurales tienen muchas limitaciones a la hora de delimitar

algunos tumores, lo que puede llevar a una gran variabilidad interobservador cuando se contornean (74).

Como ya se ha dicho, la sensibilidad y la especificidad del PET es mayor cuando se compara con las técnicas convencionales de estadiaje. Además, la integración del PET y el TAC proporcionan una información adicional en el 41% de los casos, más allá de la que se obtiene con una correlación visual (75). Todo ello hace que el uso del PET con respecto al TAC nos dé nuevas posibilidades a la hora de realizar la planificación de radioterapia (76):

- Detección de metástasis a distancia (más del 20% que en estadios III previos al uso del PET) y adenopatías ganglionares mediastínicas que no se detectan con el TAC.

- Reducción del volumen de irradiación ganglionar por su valor predictivo negativo > 90% en los ganglios no captantes.

- Mejor delimitación entre tumor y atelectasia.

- Administración de diferentes dosis según la radiosensibilidad de la región (identificación de diversos subvolúmenes con distinta captación biológica).

- Posibilidad de variación de los campos de tratamiento durante el tratamiento (terapia adaptada a la respuesta).

- Valoración de respuesta tras los tratamientos.

PET y planificación

El GTV (*gross tumor volume*) es el volumen, dentro de la planificación en radioterapia (77) más importante y que más nos va a influir en el resto de los volúmenes (CTV, PTV), por lo que una buena delimitación del tumor primario y de las adenopatías va a ser de vital importancia para una correcta planificación.

Un protocolo adecuado es básico para realizar una buena planificación de radioterapia con PET o PET/TAC. Las herramientas de posicionamiento y los procedimientos utilizados en la simulación y durante el tratamiento (colchones de vacío, *wing board*, láseres de posicionamiento...) deben ser iguales que los utilizados al realizar el PET. Desafortunadamente, algunos estudios de PET se realizan en posiciones distintas a las utilizadas durante el tratamiento con radioterapia y sin los sistemas de inmovilización usados en la planificación. Para evitar este problema, debería instaurarse la utilización del PET en estrecha coordinación con los servicios de Oncología Radioterápica para que un único estudio sirviera tanto para el estadiaje, como para la planificación. De hecho existe algún estudio que sugiere que el PET sólo se debería hacer sin las inmovilizaciones utilizadas en radioterapia, si su fin es únicamente el diagnóstico (78).

El PET reduce de manera importante la variabilidad interobservador durante el contorneo de los volúmenes de tratamiento (79). La menor resolución del PET en comparación con el TAC (aproximadamente 4-5 mm en los aparatos de última generación), influye en la delimitación de los volúmenes de tratamiento, detectándose en el PET lesiones casi siempre por encima de 1 cm de

tamaño. Los márgenes de las lesiones detectadas en el PET pueden aparecer borrosos y su definición depende mucho de la experiencia del operador. Algunas deficiencias del PET pueden ser compensadas por los datos administrados por el TAC cuando se fusionan PET y TAC.

A la hora de definir los volúmenes a partir del PET se pueden utilizar varios métodos. Uno de ellos sería la estimación visual, usada comúnmente en la práctica clínica, a pesar de la falta de métodos visuales publicados en la literatura. En el cáncer de pulmón, el GTV definido a partir del PET, frecuentemente es mayor que si se define a partir del TAC, debido a que el PET captura la localización del tumor en todas las fases del ciclo respiratorio (80). Otro método es la realización de una fusión automática o semiautomática, aunque debe ser utilizada con precaución, porque este método no distingue entre procesos neoplásicos e inflamatorios. También existen métodos que se basan en el contorno a partir del valor del SUV. Estos se han utilizado frecuentemente para definir los límites tumorales durante la planificación (81). Algunos autores emplean un porcentaje del valor máximo del SUV, mientras que otros recomiendan un valor absoluto (82). Sin embargo, la medida del SUV puede ser variable y puede haber problemas con la precisión y la reproducibilidad, por lo que utilizar un valor absoluto puede ser inadecuado en la planificación con radioterapia.

Movimiento tumoral y PET

En el CPNCP el movimiento del tumor con la respiración es muy importante. El PET se realiza sobre muchos ciclos respiratorios y proporciona una imagen de la lesión que representa el volumen total dentro del cual se mueve el tumor. La imagen resultante puede mostrar un incremento aparente del tamaño de la lesión y una disminución en la concentración de actividad máxima. La dosis en los órganos sanos puede ser disminuida si se realizan protocolos utilizando PET/TAC con *gating*, sincronizándolo con la respiración del paciente (83). Un tratamiento ideal debería adaptar continuamente la administración de la radiación a los cambios en la posición del tumor (*real time tracking*) (84) o administrar la radiación sólo en una fase específica del ciclo respiratorio.

Conclusiones

Siempre que sea posible, el PET debe utilizarse para seleccionar pacientes que puedan ser candidatos a recibir un tratamiento radical con radioterapia, así al incluirse en el estadiaje se mejora la supervivencia, ya que se excluyen aquellos pacientes que están diseminados (85). Lo ideal, en aquellos pacientes potencialmente candidatos a recibir radioterapia, es realizar el PET en la misma posición en la que se va a tratar, para aprovechar su uso tanto como método de estadiaje como de planificación (86).

Las tres razones más importantes citadas en la literatura, por las cuales se realizan cambios en los volúmenes de planificación al utilizar el PET son: 1) el uso del PET suele cambiar el estadiaje ganglionar, habitualmente detectando más ganglios positivos que el TAC; 2) el PET tiene un alto valor predictivo negativo de afectación ganglionar (> 90%) lo que permite eliminar regiones ganglionares en el volumen de irradiación; y 3) el PET ayuda a delimitar mejor el GTV en los casos que existe atelectasia (87).

PAPEL DEL GATING EN LA PLANIFICACIÓN

La planificación convencional de un tratamiento con radioterapia está basada en la adquisición de un único grupo de imágenes de TAC, tomadas varios días antes del inicio del tratamiento, y utilizadas como la geometría del paciente durante el curso entero del tratamiento asumiendo, por tanto, que no van a existir cambios ni en el paciente ni en el volumen tumoral, tanto durante cada sesión de tratamiento como entre sesiones. Evidentemente, esto no es así.

Varios tipos de movimientos tienen lugar durante el tratamiento con radioterapia. El primero es el interfacción, que refleja los cambios que ocurren en la anatomía del paciente durante todo el tratamiento, como son la pérdida o ganancia de peso, la regresión tumoral, etcétera (88,89). Estos movimientos pueden ser evaluados por una gran variedad de métodos, como la ultrasonografía, TAC dentro de la unidad de tratamiento, imágenes de kilovoltaje o un TAC *cone-beam*. El otro tipo de movimiento es el movimiento intrafracción, o movimiento fisiológico que ocurre durante la administración de una sesión de tratamiento, como la respiración, el movimiento cardiaco o la peristalsis.

El movimiento respiratorio es, en particular, un problema clínico importante, apareciendo en los últimos años varias propuestas para disminuir sus efectos, siendo el uso del *gating* respiratorio una de ellas. Este movimiento puede ser a veces muy marcado, incluso pudiendo superar los 2 cm en algunos casos (90,91). Sin embargo, predecir la extensión de este movimiento no es sencillo. Estudios recientes utilizando TAC-4D muestran una gran variabilidad en la magnitud del movimiento, con una media en el rango de 5-10 mm (92). Además, se ha demostrado que ni la magnitud ni la dirección del movimiento se pueden predecir basándose en el tamaño tumoral, localización o los resultados de las pruebas funcionales (93). Aunque, en general, los tumores pequeños y los localizados en los lóbulos inferiores se mueven más que los grandes y los localizados en los lóbulos superiores, la extensión de la trayectoria del movimiento del tumor debe ser determinada para cada paciente.

En la práctica habitual, se le suele dar un margen amplio, concéntrico y suficiente al CTV, para solucionar tanto el problema del movimiento respiratorio, como las incertidumbres del posicionamiento, utilizando el mismo margen para todos los pacientes.

La utilización recientemente de los TAC-4D permite el cálculo del *Internal Target Volume* (ITV) y, con ello, disminución del tamaño del volumen de tratamiento. Existen estudios que comparan planificaciones realizadas a partir de imágenes obtenidas con un TAC-4D, con otras que utilizan TAC convencional, encontrando una reducción del V20 (volumen de pulmón que recibe 20 Gy o menos) mayor del 10% (94). Con el *gating*, es posible reducir aún más el tamaño de los volúmenes (92), aumentando la protección del pulmón sano. Esto hará que se pueda realizar una escalada de dosis sobre el tumor sin aumentar los efectos secundarios (95).

Planificación con gating

El primer paso en la planificación por *gating* es adquirir la información sobre el movimiento del tumor mediante la adquisición de un grupo de imágenes de TAC. Esto se puede realizar mediante un *gated* TAC o mediante un TAC-4D. En el *gated* TAC, una señal respiratoria provoca la adquisición de una imagen de TAC en una única rotación del *gantry*, en un momento específico del ciclo respiratorio. Cuando se alcanza la fase deseada en un ciclo respiratorio posterior, las proyecciones son obtenidas en otro ángulo de rotación del *gantry* y reconstruidas. Este proceso continúa hasta que se ha escaneado toda la región deseada. Por lo que con el *gated* TAC, la información obtenida es de una única fase respiratoria. Si se quiere información sobre múltiples fases, entonces el proceso de adquisición de imágenes se repite en diferentes fases. Debido a que este proceso es muy largo, el *gated* TAC ha sido reemplazado por la adquisición de imágenes con el TAC-4D.

En el TAC-4D, las imágenes se obtienen basándose en el movimiento periódico de la respiración del paciente, por lo que dichas imágenes consisten en varios grupos de imágenes 3D, cada una de las cuales cubre una fase específica del ciclo respiratorio.

El siguiente paso debería ser realizar un cálculo de dosis 4D en un subgrupo apropiado de imágenes de TAC para imitar la administración del tratamiento con el *gating*. El cálculo de dosis se debería hacer en cada fase dentro de los grupos de imágenes de TAC, tomando unos puntos de cálculo en una fase de referencia, y entonces recalculando la dosis en estos puntos en otras fases (44,96). La dosis acumulada en cada fase, debería entonces ser sumada para obtener la dosis en 4D completa. Esta técnica aún no está implementada, sin embargo las imágenes de TAC-4D sí son utilizadas en la delimitación de los volúmenes. El ITV se determina basándonos en la extensión del movimiento del GTV (12, ICRU_62). El ITV es expandido para abarcar las incertidumbres en el posicionamiento y generar el PTV.

Tratamiento con gating

Para llevar a cabo el tratamiento con *gating* es necesaria la monitorización respiratoria durante el trata-

miento. Los monitores respiratorios usados más frecuentemente siguen el movimiento de la superficie anterior abdominal a través de marcadores externos, que se colocan sobre la pared anterior del abdomen o del tórax. Estos marcadores son reflectantes y su posición es seguida por unos rayos infrarrojos y una cámara de detección colocada en el interior de la unidad de tratamiento. Un monitor visualiza la posición de los reflectores en la consola de tratamiento y cuando la posición de ese reflector pasa el umbral de la ventana de tratamiento, predeterminado previamente, una señal es enviada al acelerador lineal, iniciando la administración del tratamiento; cuando el reflector se mueve fuera de esa ventana, otra señal es enviada, terminando la radiación.

Otros sistemas utilizan un espirómetro para medir el flujo de aire y por lo tanto la posición en el ciclo respiratorio. Se ha sugerido incluso que este método, bien utilizado, puede ser más exacto que los marcadores externos (97). También se utilizan sistemas colocados alrededor del abdomen del paciente que calculan la presión y miden el movimiento del abdomen, sirviendo como un marcador de la fase respiratoria. Todos estos métodos nos están marcando la posición del tumor en un momento del ciclo respiratorio y deben ser validados con precisión.

Una forma más exacta de seguir la posición del tumor se puede conseguir mediante el rastreo de pequeños implantes de oro en la cercanía del tumor, ya sea de forma radiográfica (98) o electromagnética (99).

Utilidad clínica

El objetivo de la utilización del *gating* en el tratamiento con radioterapia en el CPNCP es reducir los márgenes de seguridad y por tanto el volumen de irradiación, para poder escalar la dosis en él. Pero antes de utilizar el *gating* hay que tener en cuenta varias cuestiones. La primera es una buena selección del paciente, ya que el *gating* suele ser más útil en aquellos pacientes con tumores pequeños, que son a los que más les afectan los movimientos respiratorios. En muchos centros se utiliza únicamente para el tratamiento con RTEF hipofraccionada en estadios iniciales. La segunda es que los marcadores usados para controlar los movimientos respiratorios sean precisos, debiendo utilizar, siempre que sea posible, implantes fiduciales dentro o cerca del tumor.

Y la última es que para conseguir que el *gating* respiratorio sea clínicamente efectivo hay que combinarlo con medidas que reduzcan las incertidumbres del posicionamiento. Para mejorar las incertidumbres de posicionamiento se utilizan sistemas de inmovilización del paciente (colchones de vacío, inmovilizador de piernas...) y la incorporación dentro de las unidades de tratamiento de sistemas de imagen guiada (con imágenes ortogonales de kilovoltaje, o con la incorporación de un TAC dentro de la unidad de tratamiento, ya sea de forma interna en el brazo del acelerador o de forma externa) (100).

RADIOTERAPIA GUIADA POR LA IMAGEN

Los movimientos interfacción e intrafacción y las imprecisiones en la colocación diaria del paciente obligan a utilizar volúmenes de tratamiento con márgenes de seguridad sobredimensionados sobre el GTV, para asegurar el cubrimiento de toda la enfermedad, dando lugar a sobreexposición a altas dosis de radiación a órganos sanos, limitando la oportunidad de realizar una escalada de dosis, sobre todo cuando la radioterapia se asocia a la quimioterapia. Esta limitación es importante, debido a que las dosis habitualmente utilizadas de 60-66 Gy no son consideradas las adecuadas para el control del CPNCP. Todos estos factores pueden ser responsables del pobre resultado que tiene la radioterapia en el cáncer de pulmón.

El objetivo de la radioterapia guiada por la imagen (IGRT) en el cáncer de pulmón es mitigar los efectos de las variaciones interfacción e intrafacción en la anatomía del paciente.

El primer paso en esta estrategia es la caracterización del movimiento tumoral mediante el TAC-4D, según el procedimiento descrito anteriormente; el segundo es la verificación de la posición correcta del paciente y del tumor con respecto al TAC de planificación; y el tercero el seguimiento del movimiento tumoral o *tracking* (rastreo en tiempo real). Para los dos últimos se utilizan sistemas fluoroscópicos, que describiremos posteriormente. Para tener mayor garantía de que todo el proceso se va a realizar adecuadamente es importante que antes de realizar un TAC con correlación respiratoria, los pacientes sean entrenados para respirar de una manera regular y reproducible.

Rastreo en tiempo real (real-time tracking)

El *real-time tracking* de los tumores es viable cuando el tumor puede ser fácilmente identificado fluoroscópicamente en una proyección de rayos X o indirectamente mediante imágenes de marcadores fiduciales implantados dentro o cerca del tumor.

Los sistemas de *tracking* fluoroscópico están basados en la utilización de dos tubos de rayos X y dos detectores de silicio amorfo. La administración del tratamiento está basada en el rastreo de los marcadores radiopacos implantados cerca del tumor (101). Un sistema parecido es el *Novalis body system* desarrollado por BrainLab, sistema de IGRT integrado para la localización del tumor, reposicionamiento, y administración de radioterapia estereotáxica de alta precisión. Utiliza dos cámaras de infrarrojos montadas en el techo para monitorizar el movimiento de los marcadores colocados en la piel y un sistema de rayos X que realiza un reposicionamiento basándose en marcas óseas o en implantes fiduciales (102). Por último, el sistema CyberKnife, en el que un acelerador lineal, montado sobre un brazo robotizado, sincronizado con los movimientos de las marcas fiduciales colocadas en el tumor y detectadas continuamente mediante un sistema de imagen, como los anteriormente descritos, libera la radiación siguiendo los movimientos del tumor (103).

Implementación clínica de la IGRT

Actualmente, ni el control ni la monitorización del movimiento están ampliamente implantadas durante la realización de las imágenes de TAC o los tratamientos diarios. Los estudios previos han indicado que la magnitud del movimiento del tumor durante el tratamiento no se puede predecir y debe ser explícitamente medida para ser establecida (93,94). Consecuentemente los TAC-4D se utilizan para medir los movimientos intrafacción y determinar el ITV para la planificación de la radioterapia (104).

La respiración y la radioterapia pueden causar cambios en el movimiento y en el tamaño del tumor, no existiendo datos concluyentes de la naturaleza de los movimientos intrafacción, de los cambios interfacción en el movimiento intrafacción o del momento en el cual estos pueden ocurrir. La administración del tratamiento necesita parámetros que reflejen el movimiento y los cambios producidos durante el curso entero del tratamiento, o habrá una sobreexposición de radiación a los órganos sanos (105). Además, existe la posibilidad de que con la radiación el tumor disminuya de tamaño siendo posible reducir los campos de tratamiento.

Por todo ello, dependiendo de las características del paciente debe ser seleccionada la estrategia más adecuada, debido a que por estos cambios y al alto grado de conformación de los tratamientos, las configuraciones basadas en el TAC-4D inicial, pueden no ser útiles para irradiar adecuadamente el tumor durante todo el curso de tratamiento, siendo necesario realizar nuevos TAC y replanificar el tratamiento del paciente.

Estrategias para controlar los movimientos del tumor (106)

IMAGEN GUIADA MEDIANTE LA DETERMINACIÓN DEL ITV. INCORPORACIÓN DE TODOS LOS MOVIMIENTOS

El ITV adaptado se determina mediante el rango de movimiento del tumor usando el TAC-4D. Los márgenes dados prevén cubrir el tumor en su totalidad en un 95-98% del tiempo. Posteriormente, se le da un margen por las incertidumbres diarias del posicionamiento y el tratamiento es administrado de forma normal. Los márgenes dados a este ITV pueden ser pequeños si el movimiento producido por la respiración es pequeño y, por lo tanto, una reducción en la dosis a los tejidos sanos es esperada. Pero en ocasiones puede llevar a incrementar la toxicidad por un aumento de la dosis en los órganos de riesgo.

LOCALIZACIÓN DEL TUMOR MEDIANTE IMAGEN GUIADA

La imagen guiada también debe ser usada para el posicionamiento de los pacientes en cada sesión de radioterapia y asegurarnos que el tumor es cubierto en su totalidad por los haces de radiación.

Si se utiliza un control de la respiración, se reposiciona al paciente en base a la correlación entre las imágenes de

rayos X (con control de la respiración) obtenidas en la unidad y las radiografías digitales reconstruidas de las imágenes del TAC con control respiratorio. Las imágenes adquiridas en la unidad de tratamiento se toman de forma idéntica a las adquiridas durante la planificación. Para esto hay que asegurar que el control respiratorio durante el tratamiento es reproducido día a día y se corresponde con las imágenes iniciales. Esto puede no ser posible en todos los pacientes con cáncer de pulmón. También puede ser utilizado un TAC *cone-beam* acoplado en el acelerador lineal, capaz de realizar un TAC previo al inicio del tratamiento y compararlo con el TAC de planificación. Este método puede alargar en ocasiones el tiempo total de tratamiento.

RASTREO DEL MOVIMIENTO DEL TUMOR EN TIEMPO REAL (TRACKING)

Se utilizan guías fluoroscópicas y se realiza un rastreo del tumor o de los marcadores radiopacos implantados, como se ha dicho antes. Justo antes de comenzar el tratamiento, la señal del sistema de inmovilización respiratoria es correlacionada con las imágenes fluoroscópicas y con la inmovilización del paciente y el posicionamiento en la mesa de tratamiento. En ocasiones este método presenta dificultades a la hora de la implantación de los marcadores o debido a la migración de los mismos. También es difícil predecir la dosis que van a alcanzar los órganos de riesgo.

IGRT ADAPTADA (MODIFICACIÓN DEL PLAN DE TRATAMIENTO EN RESPUESTA A LAS VARIACIONES INTERFRACCIÓN)

El plan de tratamiento puede ser modificado en base a las imágenes adquiridas durante el curso de

radioterapia debido a las variaciones interfacción. Si los cambios son mínimos, ninguna modificación debe realizarse. El plan debe ser modificado *off-line*. Métodos rápidos y automatizados de modificación de planes de IMRT basados en imágenes adquiridas *on-line* en la posición de tratamiento están siendo desarrollados.

En conclusión, el objetivo de la IGRT en el tratamiento del cáncer de pulmón es determinar la dependencia del tumor y los órganos de riesgo de la respiración, evitar las incertidumbres en el posicionamiento diario y analizar las características de cada paciente en cuanto a tamaño y localización del tumor, capacidad pulmonar, regularidad y reproducibilidad de la respiración, estableciendo la estrategia más adecuada para liberar con la mayor exactitud la dosis planificada al tumor.

La implementación de estos y otros métodos aumenta la precisión de los tratamientos con radioterapia, reduciendo los fallos marginales del tumor y protegiendo mejor los tejidos sanos, con lo que se mejorará el control local, se reducirá la morbilidad y además permitirá escalar la dosis en el tumor.

CORRESPONDENCIA:

Piedad Almendros Blanco
Servicio de Oncología Radioterápica-ERESA
Hospital General Universitario
Avda. Tres Cruces, s/n
46014 Valencia
e-mail: palmendros@eres.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Delaney GP, Jacob S, Featherstone C, Barton MB. Radiotherapy in cancer care: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. Sydney: Collaboration for Cancer Outcomes Research and Evaluation; 2003.
2. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, Giroux DJ, Jett J, Travis WD, et al. International Staging Committee. Cancer Research and Biostatistics. Observers to the Committee. Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2(7): 593-602.
3. Damhuis RA, Schütte PR, Varin OC, van den Berg PM, Heinhuis R, Plaisier PW. Poor results after surgery for bronchioloalveolar carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32(5): 573-6. (Acceso en abril 2006.)
4. Raz DJ, Zell JA, Ou SH, Gandara DR, Anton-Culver H, Jablons DM. Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection. *Chest* 2007; 132(1):193-9.
5. Kaskowitz L, Graham MV, Emami B, Halverson KJ, Rush C. Radiation therapy alone for stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27(3): 517-23.
6. Dosoretz DE, Galmarini D, Rubenstein JH, Katin MJ, Blitzer PH, Salenius SA, et al. Local control in medically inoperable lung cancer: an analysis of its importance in outcome and factors determining the probability of tumor eradication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27(3): 507-16.
7. Qiao X, Tullgren O, Lax I, Sirzén F, Lewensohn R. The role of radiotherapy in treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 41(1): 1-11.
8. Onishi H, Araki T, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Gomi K, et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I non-small cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer* 2004; 101(7): 1623-31.
9. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, Papiez L, Tudor K, DeLuca J, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation the-

- rapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(30): 4833-9.
10. Ramsey CR, Scaperth D, Arwood D, Oliver AL. Clinical efficacy of respiratory gated conformal radiation therapy. *Med Dosim* 1999; 24(2): 115-9.
 11. Rosenzweig KE, Hanley J, Mah D, Mageras G, Hunt M, Toner S, et al. The deep inspiration breath-hold technique in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(1): 81-7.
 12. Sixel KE, Aznar MC, Ung YC. Deep inspiration breath hold to reduce irradiated heart volume in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49(1): 199-204.
 13. International Commission on Radiation Units and Measurements, Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50), ICRU Report 62. Bethesda, MD; International Commission on Radiation Units and Measurements; 1999.
 14. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Wennberg B, Gagliardi G, Lax I, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27(20): 3290-6.
 15. Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of lung. The Lung Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1986; 315 (22): 1377-81.
 16. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet* 1998; 352 (9124): 257-63.
 17. Mayer R, Smolle-Juettner FM, Szolar D, et al. Postoperative radiotherapy in radically resected non-small cell lung cancer. *Chest* 1997; 112: 954-9.
 18. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2998-3006.
 19. Douillard J-Y, Rosell R, de Lena M, et al. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: The Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 695-701.
 20. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351-60.
 21. Pérez CA, Brady LW, Halperin EC. Principles and practice of radiation Oncology. 5ª ed. New York: Lippincott-Raven Publishers.
 22. Komaki R, Roh J, Cox J, et al. Superior sulcus tumors: results of irradiation of 36 patients. *Cancer* 1981; 48: 1563-8.
 23. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 9416). *J Clin Oncol* 2007; 25: 313-8.
 24. Shaw R, Paulson D, Kee J. Treatment of the superior sulcus tumor by irradiation followed by resection. *Ann Surg* 1961; 154: 29-40.
 25. Paulson D. Technical considerations of stage III disease: the "superior sulcus" lesion. In: Delaure NHE, editor. International trends in general thoracic surgery. Philadelphia: WB Saunders; 1985.
 26. Martini N. Discussion of Attar S, Miller JE, Satterfield J: Pancoast's tumor: irradiation or surgery? *Ann Surg* 1979; 28: 578-86.
 27. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for non-small-cell lung carcinomas of the superior sulcus: initial results of the Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 9416). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121(3): 472-83.
 28. Kunitoh H, Kato H, Tsuboi M, et al. Phase II Trial of preoperative chemoradiation followed by surgical resection in patients with superior sulcus non-small-cell lung cancers: report of Japan Clinical Oncology Group Trial 9806. *J Clin Oncol* 2008; 26: 644-9.
 29. Sugarbaker DJ, Herndon J, Kohman LJ, Krasna MJ, Green MR. Results of cancer and leukemia group B protocol 8935. A multiinstitutional phase II trimodality trial for stage IIIA (N2) non-small-cell lung cancer. Cancer and Leukemia Group B Thoracic Surgery Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109(3): 473-85.
 30. Thomas M, Macha HN, Ukena D, Hamm M, Deppermann M, Semik M, et al. Cisplatin / etoposide (PE) followed by twice-daily chemoradiation (hfRT/CT) versus PE alone before surgery in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): a randomized phase III trial of the German Lung Cancer Cooperative Group (GLCCG). *Proc American Soc Clin Oncol* 2004; 23: 616a.
 31. Van Meerbeeck J, Kramer G, Van Schil P, Splinter T, Legrand C, Giaccone G, Manegold C, et al. A randomized trial of radical surgery versus thoracic radiotherapy patients with stage IIIA-N2 non small cell lung cancer after response to induction chemotherapy (EORTC 08941). *Proc American Soc Clin Oncol* 2005; 24: 624.
 32. Albain KS, Swann RS, Rusch V, et al. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs. CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non small cell lung cancer: outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). *J Clin Oncol* 2005; 23(16S): 624s.
 33. Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW, et al. A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60 Gy to 79.2 Gy, possible survival benefit with greater than or equal to 69.6 Gy infavorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III non-small-cell lung cancer: report of Radiation Therapy Oncology Group 83-11. *J Clin Oncol* 1990; 8(9): 1543-55.
 34. Saunders M, Dische S, Barrett A, Harvey A, Gibson D, Parmar M. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. CHART Steering Committee [see comments]. *Lancet* 1997; 350(9072): 161-5.
 35. Narayan S, Henning GT, Ten Haken RK, et al. Results following treatment to doses of 92.4 or 102.9 Gy on a phase I dose escalation study for non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 44(1): 79-88.
 36. Bradley JD, Graham MV, Winter KW. Toxicity and outcome results of RTOG 9311: a phase I-II dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non-small-cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(2): 318-28.
 37. Socinski MA, Morris DE, Halle JS, et al. Induction and concurrent chemotherapy with high-dose thoracic conformal radiation therapy in unresectable stage IIIA and IIIB non-small-cell lung cancer: a dose-escalation phase I trial. *J Clin Oncol* 2004; 22(21): 4341-50.
 38. Guida C, Maione P, Rossi A, et al. Combined chemo-radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer: current status and future development. *Critical Reviews in Oncology Hematology* 2008; 68: 222-32.
 39. Dillman RO, Seagren SL, Probert KJ, Guerra J, Eaton WL, Perry MC, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer [see comments]. *N Engl J Med* 1990; 323(14): 940-5.
 40. Sause W, Kolesar P, Taylor IV, et al. Finally results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small-cell lung cancer. Radiation Therapy Oncology, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000; 117: 358-64.
 41. Arriagada R, Le Chevalier T, Quoix E, Ruffie P, de Cremoux H, Douillard JY, et al. ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) plenary: effect of chemotherapy on locally advanced non-small cell lung carcinoma: a randomized study of 353 patients. GETCB (Groupe d'Etude et Traitement des Cancers Bronchiques), FNCLCC (Federation Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer) and the CEBI trialists. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20(6): 1183-90.
 42. Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, Festen J, Hoogenhout J, van Houtte P, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy in inoperable non-small-cell lung cancer

- cer. *N Eng J Med* 1992; 326: 524-30.
43. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1065-70.
 44. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine and cisplatin in unresectable stage III non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2692-9.
 45. Curran W, Scott C, Langer C, et al. Long term benefit is observed in a phase III comparison of sequential versus concurrent chemoradiation for patients with unresected stage III non small cell lung cancer: RTOG 9410. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 2003; 22: 621(2499).
 46. Fournel P, Robinet G, Thomas P, et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Group Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Française Pneumo-Cancelogie NPC 05-01 Study. *J Clin Oncol* 2005; 23(25): 5910-7.
 47. Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanova M, et al. Concurrent versus sequential radiochemotherapy with vinorelbine plus cisplatin in locally advanced NSCLC. A randomized phase II study. *Lung Cancer* 2004; 46: 87-98.
 48. Belani CP, Choy H, Bonomi P, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol* 2005; 23(25): 5883-91.
 49. Rowell NP, O'Rourke NP. Concurrent chemoradiotherapy in non-small-cell lung cancer. *Cochrane Database Systemat Rev* 2004; 4.
 50. Belderbos J, Uitterhoeve L, van Zandwijk N, et al. EORTC LCG and RT Group. Randomised trial of sequential versus concurrent chemoradiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2007; 43(1): 114-21.
 51. Rolland E, Le Pechoux C, Curran WJ, et al. Concomitant radio-chemotherapy (CT-RT) versus sequential CT-RT in locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis using Individual Patient Data (IPD) from Randomised Clinical Trials (RCTs). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(Supl): 5s.
 52. Gore E. Prophylactic cranial irradiation versus observation in stage III non-small-cell lung cancer. *Clinical Lung Cancer* 2006; 7: 276-8.
 53. Topkan E, Yildirim B, Selek U, et al. Cranial Prophylactic irradiation in locally advanced non-small-cell lung carcinoma: current status and future perspectives. *Oncology* 2009; 76: 220-8.
 54. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Radiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 476-84.
 55. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1880-92.
 56. Stuschke M, Eberhardt W, Potten C, et al. Prophylactic cranial irradiation in locally advanced non-small-cell lung cancer after multimodality treatment: long-term follow-up and investigations of late neuropsychologic effects. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2700-9.
 57. Strauss GM, Herndon JE, Sherman DD, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in stage IIIA non-small-cell lung cancer: report of a Cancer and Leukemia Group B phase II study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1237-44.
 58. Rusch VW, Griffin BR, Livingston RB. The role of prophylactic cranial irradiation in regionally advanced non-small cell lung cancer. A Southwest Oncology Group Study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 535-9.
 59. Skarin A, Jochelson M, Sheldon T, et al. Neoadjuvant chemotherapy in marginally resectable stage III M0 non-small cell lung cancer: long-term follow-up in 41 patients. *J Surg Oncol* 1989; 40: 266-74.
 60. Rusell AH, Pajak TE, Selim HM, et al. Prophylactic cranial irradiation for lung cancer patients at high risk for development of cerebral metastasis: results of a prospective randomized trial conducted by Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 637-43.
 61. Umsawasdi T, Valdivieso M, Chen TT, et al. Role of elective brain irradiation during combined chemoradiotherapy for limited disease non-small-cell lung cancer. *J Neurooncol* 1984; 2: 253-9.
 62. Cox JD, Stanley K, Petrovich A, et al. Cranial irradiation in cancer of the lung of all cell types. *JAMA* 1981; 245: 469-72.
 63. Pöttgen C, Eberhardt W, Grannass A, et al. Prophylactic cranial irradiation in operable stage IIIA non-small-cell lung cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: results from a German multicenter trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4987-92.
 64. Mira JG, Miller TP, Crowley JJ. Chest irradiation vs chest irradiation plus chemotherapy with or without cranial prophylactic brain radiotherapy in localized non small cell lung cancer. A South West Oncology Group randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 145.
 65. Gore EM, Bae K, Wong S, Bonner J, Sun A, Schild S, et al. A phase III comparison of Prophylactic Cranial Irradiation (PCI) versus observation in Patients with Locally Advanced Non-Small-Cell lung cancer: Initial Analysis of Primary and Secondary Endpoint RTOG 0214.
 66. Gaspar LE, Chansky K, Albain KS, et al. Time from treatment to subsequent diagnosis of brain metastasis in stage III non-small-cell lung cancer. A retrospective review by the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2955-61.
 67. Hawkins RA, Hoh CK. PET FDG studies in oncology. *Nucl Med Biol* 1994; 21(5): 739-47.
 68. Ling CC, Humm J, Larson S, Amols H, Fuks Z, Leibel S, et al. Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(3): 551-60.
 69. Dogan N, Leybovich LB, Sethi A, Emami B. Improvement of dose distributions in abutment regions of intensity modulated radiation therapy and electron fields. *Med Phys* 2002; 29(1): 38-44.
 70. Vansteenkiste J, Fischer BM, Doms C, Mortensen J. Positron-emission tomography in prognostic and therapeutic assessment of lung cancer: systematic review. *Lancet Oncol* 2004; 5(9): 531-40.
 71. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s-meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999; 213(2): 530-6.
 72. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003; 123(1 Supl): 137S-46S.
 73. Graeter TP, Hellwig D, Hoffmann K, Ukena D, Kirsch CM, Schäfers HJ. Mediastinal lymph node staging in suspected lung cancer: comparison of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose and mediastinoscopy. *Ann Thorac Surg* 2003; 75(1): 231-5.
 74. Van de Steene J, Linthout N, de Mey J, Vinh-Hung V, Claasens C, Noppen M, et al. Definition of gross tumor volume in lung cancer: inter-observer variability. *Radiother Oncol* 2002; 62(1): 37-49.
 75. Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003; 348(25): 2500-7.
 76. MacManus M, Nestle U, Rosenzweig KE, Carrio I, Messa C, Belohlavek O, et al. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. *Radiother Oncol* 2009; 91(1): 85-94.
 77. Paulino AC, Johnstone PA. FDG-PET in radiotherapy treatment planning: Pandora's box? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59(1): 4-5.
 78. Grgic A, Nestle U, Schaefer-Schuler A, Kremp S, Kirsch CM, Hellwig D. FDG-PET-based radiotherapy planning in lung

- cancer: optimum breathing protocol and patient positioning-an intraindividual comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(1): 103-11.
79. Caldwell CB, Mah K, Ung YC, Danjoux CE, Balogh JM, Ganguli SN, et al. Observer variation in contouring gross tumor volume in patients with poorly defined non-small-cell lung tumors on CT: the impact of 18FDG-hybrid PET fusion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(4): 923-31.
 80. Nestle U, Kremp S, Schaefer-Schuler A, Sebastian-Welsch C, Hellwig D, Rübe C, Kirsch CM. Comparison of different methods for delineation of 18F-FDG PET-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2005; 46(8): 1342-8.
 81. Black QC, Grills IS, Kestin LL, Wong CY, Wong JW, Martinez AA, et al. Defining a radiotherapy target with positron emission tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60(4): 1272-82.
 82. Hong R, Halama J, Bova D, Sethi A, Emami B. Correlation of PET standard uptake value and CT window-level thresholds for target delineation in CT-based radiation treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(3): 720-6.
 83. Nehmeh SA, Erdi YE, Pan T, Yorke E, Mageras GS, Rosenzweig KE. Quantitation of respiratory motion during 4D-PET/CT acquisition. *Med Phys* 2004; 31(6): 1333-8.
 84. Shimizu S, Shirato H, Ogura S, Akita-Dosaka H, Kitamura K, Nishioka T, Kagei K, Nishimura M, Miyasaka K. Detection of lung tumor movement in real-time tumor-tracking radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(2): 304-10.
 85. MacManus MP, Hicks RJ, Ball DL, Kalff V, Matthews JP, Salminen E, et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography staging in radical radiotherapy candidates with non small cell lung carcinoma: powerful correlation with survival and high impact on treatment. *Cancer* 2001; 92(4): 886-95.
 86. Deniaud-Alexandre E, Touboul E, Lerouge D, Grahek D, Foulquier JN, Petegnief Y, et al. Impact of computed tomography and 18F-deoxyglucose coincidence detection emission tomography image fusion for optimization of conformal radiotherapy in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(5): 1432-41.
 87. MacManus MP, Hicks RJ. Impact of PET on radiation therapy planning in lung cancer. *Radiol Clin North Am* 2007; 45(4): 627-38.
 88. Barker JL Jr, Garden AS, Ang KK, O'Daniel JC, Wang H, Court LE, et al. Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head-and-neck cancer using an integrated CT/linear accelerator system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59(4): 960-70.
 89. Huang E, Dong L, Chandra A, Kuban DA, Rosen II, Evans A, et al. Intrafraction prostate motion during IMRT for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(2): 261-8.
 90. Ross CS, Hussey DH, Pennington EC, Stanford W, Doornbos JF. Analysis of movement of intrathoracic neoplasms using ultrafast computerized tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18(3): 671-7.
 91. Davies SC, Hill AL, Holmes RB, Halliwell M, Jackson PC. Ultrasound quantitation of respiratory organ motion in the upper abdomen. *Br J Radiol* 1994; 67(803): 1096-102.
 92. Liu HH, Balter P, Tutt T, Choi B, Zhang J, Wang C, et al. Assessing respiration-induced tumor motion and internal target volume using four-dimensional computed tomography for radiotherapy of lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(2): 531-40.
 93. Stevens CW, Munden RF, Forster KM, Kelly JF, Liao Z, Starkschall G, et al. Respiratory-driven lung tumor motion is independent of tumor size, tumor location, and pulmonary function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(1): 62-8.
 94. Starkschall G, Forster KM, Kitamura K, Cardenas A, Tucker SL, Stevens CW. Correlation of gross tumor volume excursion with potential benefits of respiratory gating. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60(4): 1291-7.
 95. Nelson C, Starkschall G, Chang JY. The potential for dose escalation in lung cancer as a result of systematically reducing margins used to generate planning target volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(2): 573-86.
 96. Kaus M, Pekar V, McNutt T, Bzdusek K. An efficient algorithm for image-based dose deformation and accumulation. *Med Phys* 2005; 32: 1900.
 97. Lu W, Low DA, Parikh PJ, Nystrom MM, El Naqa IM, Wahab SH, et al. Comparison of spirometry and abdominal height as four-dimensional computed tomography metrics in lung. *Med Phys* 2005; 32(7): 2351-7.
 98. Shirato H, Shimizu S, Kitamura K, Nishioka T, Kagei K, Hashimoto S, et al. Four-dimensional treatment planning and fluoroscopic real-time tumor tracking radiotherapy for moving tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(2): 435-42.
 99. Balter JM, Wright JN, Newell LJ, Friemel B, Dimmer S, Cheng Y, et al. Accuracy of a wireless localization system for radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(3): 933-7.
 100. Nelson C, Starkschall G, Balter P, Morice RC, Stevens CW, Chang JY. Assessment of lung tumor motion and setup uncertainties using implanted fiducials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(3): 915-23.
 101. Shirato H, Suzuki K, Sharp GC, Fujita K, Onimaru R, Fujino M, et al. Speed and amplitude of lung tumor motion precisely detected in four-dimensional setup and in real-time tumor-tracking radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(4): 1229-36.
 102. Vedam SS, Kini VR, Keall PJ, Ramakrishnan V, Mostafavi H, Mohan R. Quantifying the predictability of diaphragm motion during respiration with a noninvasive external marker. *Med Phys* 2003; 30(4): 505-13.
 103. Joseph J, Adler JR, Cox RS, Hancock SL. Linear accelerator-based stereotaxic radiosurgery for brain metastases: the influence of number of lesions on survival. *J Clin Oncol* 1996; 14(4): 1085-92.
 104. Keall PJ, Starkschall G, Shukla H, Forster KM, Ortiz V, Stevens CW, et al. Acquiring 4D thoracic CT scans using a multislice helical method. *Phys Med Biol* 2004; 49(10): 2053-67.
 105. Yan D, Jaffray DA, Wong JW. A model to accumulate fractionated dose in a deforming organ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44(3): 665-75.
 106. Lagerwaard FJ, Senan S. Lung cancer: intensity-modulated radiation therapy, four-dimensional imaging and mobility management. *Front Radiat Ther Oncol* 2007; 40: 239-52.

Quimioterapia adyuvante en cáncer de pulmón de célula no pequeña

P. MARTÍNEZ, E. FELIP

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

RESUMEN

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en el mundo. La cirugía en estadios iniciales es el tratamiento de elección. Sin embargo, las recurrencias tras la resección son frecuentes y mejorar estos resultados con una aproximación multidisciplinar es el principal reto. En los últimos años, la quimioterapia adyuvante para los estadios II-III ha demostrado un beneficio global de supervivencia a 5 años del 5%, mientras que en el estadio I su indicación está discutida. El reto actual es identificar marcadores pronósticos y predictivos que nos permitan seleccionar a los pacientes con un mayor riesgo de recaída y desarrollar tratamientos que nos permitan obtener mejores resultados. Actualmente se está valorando la eficacia de los nuevos tratamientos dirigidos a diana y de la inmunoterapia en el tratamiento adyuvante. En la actualidad, el uso de radioterapia postoperatoria debe individualizarse excepto tras la resección incompleta. En este artículo hemos realizado un esfuerzo para intentar plasmar de una forma simple y clara la evidencia actual en el tratamiento adyuvante del cáncer de pulmón no microcítico reseccionado.

PALABRAS CLAVE: Pulmón. Adyuvancia. Quimioterapia.

ABSTRACT

Lung cancer is the leading cause of cancer mortality worldwide. Surgical resection is the optimal treatment for early stage lung cancer. However, high rates of recurrence after resection pose a distinct challenge and efforts to improve outcomes of patients with this disease require a multidisciplinary approach. In recent years, cisplatin-based adjuvant chemotherapy for resected NSCLC has showed a 5-year survival benefit in favor of chemotherapy of 5.3%. The use of adjuvant chemotherapy in stage I NSCLC remains controversial. Current efforts are being directed toward identification of prognostic and predictive markers to select patients at highest risk for recurrence, and of new therapeutic agents to which their tumors are most likely to respond. The role of targeted therapies and vaccines is currently under investigation. At this time, there are no data to support the routine use of adjuvant radiation treatment, except in cases in which surgical margins are positive.

KEY WORDS: Lung. Adjuvant. Chemotherapy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en el mundo. La resección quirúrgica en los estadios iniciales es la opción terapéutica con mejores resultados, con una supervivencia a 5 años que va desde el 23% para los estadios IIIA al 66% para los estadios IA (1). La enfermedad micrometastásica presente en el momento de la resección quirúrgica es la causa de las

recidivas y, en última instancia, de la mortalidad subsecuente. El objetivo de la quimioterapia adyuvante es erradicar la posible enfermedad micrometastásica, reduciendo el riesgo de recidiva y mejorando la supervivencia global. Ensayos clínicos recientes (2-4) y un meta-análisis (5) han demostrado el beneficio en supervivencia de la quimioterapia adyuvante en pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón reseccionado. También la quimioterapia preoperatoria ha sido evalua-

da, si bien los datos de los que disponemos en la actualidad basados en ensayos de pequeño tamaño hacen que su indicación deba ser individualizada (6,7). Un metaanálisis y ensayos clínicos recientes sugieren que puede ser al menos tan efectiva como la quimioterapia adyuvante (8-10). La radioterapia postoperatoria ha demostrado disminuir la tasa de recurrencia locoregional, sin un claro beneficio en supervivencia (11).

El objetivo de este artículo es ofrecer una visión global de la evolución de la quimioterapia adyuvante en el CPNM, haciendo especial hincapié en los ensayos clínicos randomizados recientes y en los metaanálisis.

VISIÓN HISTÓRICA

Clásicamente el uso de la quimioterapia adyuvante en CPNM era considerado experimental. En 1995 se publicó un metaanálisis realizado por el *Non Small Cell Lung Cancer Collaborative Group* (NSCLCCG) sobre el papel de la quimioterapia adyuvante (12). Se incluyeron en el análisis 14 estudios con un total de 4.357 pacientes. Cinco ensayos con un total de 2.145 pacientes valoraban el uso de agentes alquilantes mostrando una menor supervivencia para los pacientes que habían recibido quimioterapia. Ocho ensayos que incluían un total de 1.394 pacientes valoraban el uso de regímenes basados en cisplatino, mostrando un incremento del 5% en supervivencia para aquellos que habían recibido quimioterapia aunque sin alcanzar la significación estadística (HR 0,87; 95% CI 0,74-1,02; $p = 0,08$). El resultado de este estudio supuso un impulso para la investigación sobre la quimioterapia adyuvante en pacientes con CPNM resecaado.

RESULTADOS DE ESTUDIOS FASE III RECIENTES

NORTH AMERICAN INTERGROUP TRIAL INT0115 (ECOG 3590)

Este estudio fue diseñado para valorar el beneficio de la adición de quimioterapia (cuatro ciclos de cisplatino y etopósido) a la radioterapia torácica en pacientes con CPNM estadios II y III (13). Con un total de 488 pacientes incluidos y una mediana de seguimiento de 44 meses no demostró diferencias significativas en la mediana de supervivencia entre el grupo que recibió radioterapia torácica (39 m; 95% CI, 30-52 meses) y el grupo asignado a radioterapia torácica y quimioterapia (38 m; 95% CI, 31-42 m; $p = 0,56$). Como todos los pacientes en ambos brazos recibieron radioterapia este estudio no fue incluido en el metaanálisis del *Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE)*.

BIG LUNG TRIAL

En este ensayo se incluyeron 381 pacientes con CPNM resecaado con estadios I-III. Eran randomizados a observación frente a quimioterapia (cuatro ciclos de

cisplatino con: vindesina, mitomicina/ifosfamida, mitomicina/vindesina o vinorelbina) (14). Se permitía el uso de radioterapia postoperatoria a criterio del clínico. Con una mediana de seguimiento de 34,6 meses la HR para supervivencia global de los pacientes asignados a quimioterapia adyuvante fue de 1,02 (95% CI, 0,77-1,35; $p = 0,90$).

ADYUVANT LUNG PROJECT ITALY

En este estudio, 1.209 pacientes con CPNM completamente resecaado con estadios I, II o IIIA fueron randomizados a observación o 3 ciclos de quimioterapia (cisplatino, mitomicina y vindesina) (15). Se permitía la radioterapia a criterio del clínico o del centro. Con una mediana de seguimiento de 64,5 meses no había diferencias significativas entre los pacientes asignados a quimioterapia en comparación con los asignados a observación en supervivencia global (HR 0,96; 95% CI, 0,81-1,13; $p = 0,589$) ni en supervivencia libre de progresión (HR 0,89; 95% CI, 0,76-1,03; $p = 0,128$). Un 43% de los pacientes recibió radioterapia postoperatoria.

INTERNATIONAL ADJUVANT LUNG CANCER TRIAL (IALT)

En este ensayo 1.867 pacientes con CPNM completamente resecaado y estadios I, II o III fueron randomizados a observación o cuatro ciclos de quimioterapia (cisplatino con vindesina, vinorelbina o etopósido) (2). Se permitía la radioterapia a criterio del clínico. El régimen de quimioterapia más usado fue cisplatino-etopósido en un 50% de los pacientes asignados al brazo experimental y un 31% del total de pacientes recibió radioterapia. Con una mediana de seguimiento de 56 meses, la supervivencia global fue significativamente superior para los pacientes asignados al brazo con quimioterapia adyuvante sobre los asignados a observación (HR 0,86; 95% CI 0,76-0,98; $p < 0,03$). Esto se traslada en un beneficio clínico de 4% de supervivencia a los 5 años, coincidiendo con el metaanálisis de 1995. Este fue el primer ensayo clínico individual que demostraba un aumento en supervivencia con la quimioterapia adyuvante.

En ASCO 2008 se presentó una actualización de los resultados (16) con una mediana de seguimiento a 7 años donde se perdía la significación estadística del beneficio en supervivencia global con una HR de 0,91 (95% CI 0,81-1,02; $p = 0,10$), mientras que se mantenía el beneficio en supervivencia libre de progresión con una HR de 0,88 (95% CI 0,78-0,98; $p = 0,02$). Este resultado pone de manifiesto la importancia de un seguimiento a largo plazo en los ensayos que valoran la quimioterapia adyuvante para detectar la persistencia en el tiempo del beneficio observado o posibles efectos tóxicos tardíos derivados del tratamiento.

NATIONAL CANCER INSTITUTE OF CANADA CLINICAL TRIALS GROUP (NCIC CTG) JBR.10

Este estudio incluyó 482 pacientes con CPNM reseca- do estadios IB y II. Eran randomizados a observación o recibir 4 ciclos de quimioterapia con cisplatino y vinorelbina (4). No permitía el uso de radioterapia postoperatoria. La supervivencia libre de recaída (HR 0,6; 95% CI 0,45-0,79; $p < 0,001$) y la supervivencia global (HR 0,69; 95% CI 0,52-0,91; $p < 0,0009$) fueron significativamente mejores en los pacientes asignados a quimioterapia postoperatoria. El análisis de subgrupos mostraba que el beneficio de la quimioterapia se centra- ba en los pacientes con estadios II, no habiendo un beneficio en supervivencia en el subgrupo con estadios IB. Esta misma tendencia a un mayor beneficio con estadios más avanzados también se observaba en el estudio IALT.

La publicación de este estudio en 2005, tras la publi- cación un año antes del estudio IALT y los datos del metaanálisis de 1995, supuso la implantación de la qui- mioterapia adyuvante en CPNM reseca- do como un nue- vo estándar, al menos en los estadios II y III.

Un análisis retrospectivo sobre el impacto de la qui- mioterapia adyuvante en pacientes mayores de 65 años demostró un beneficio similar, a pesar de que estos pacientes recibían menos ciclos de quimioterapia. No había diferencias significativas en cuanto a toxicidades y necesidad de ingresos.

En ASCO 2009 se presentaron datos actualizados de supervivencia con un seguimiento de 9,3 años (17), per- sistiendo un beneficio significativo en la supervivencia (HR 0,78; CI 0,61-0,99, $p = 0,04$).

ADYUVANT NAVELBINE INTERNATIONAL TRIALIST ASSOCIATION (ANITA)

Este estudio incluyó un total de 840 pacientes con CPNM reseca- do estadios IB-III A, siendo randomizados a observación o a recibir cuatro ciclos de quimioterapia con cisplatino y vinorelbina (3). Se permitía el uso de radioterapia postoperatoria a criterio del centro. Con un seguimiento de 76 meses la supervivencia global fue significativamente superior en el brazo de la quimio- terapia adyuvante (HR 0,80, 95% CI 0,66-0,96; $p = 0,017$), lo que se traslada en un beneficio de 8,6% en supervivencia a 5 años, que se mantiene en el segui- miento a 7 años. El subanálisis en función del estadio confirmaba un beneficio a expensas de los estadios II y III, mostrando las siguientes Hazard ratios: estadio IB: 1,10; estadio II: 0,70; y estadio III A: 0,69.

CANCER LEUKEMIA GROUP B (CALGB) 9633 TRIAL

En este estudio se incluyeron 344 pacientes con CPNM estadio IB, siendo randomizados a observación frente a 4 ciclos de quimioterapia con carboplatino y paclitaxel (18). No se permitía el uso de radioterapia postoperatoria. El estudio se cerró prematuramente por-

que un análisis interino mostró un beneficio del 12% en supervivencia a los 4 años (71% para la quimioterapia frente a 59% para el brazo de observación; HR 0,62, 95% CI 0,41-0,95; $p = 0,028$).

Sin embargo, en la actualización del seguimiento a 57 meses se perdía el beneficio significativo en super- vivencia y estas diferencias en favor de la quimio- terapia sin alcanzar la significación estadística se mante- nían en el último seguimiento realizado a 74 meses (HR 0,83, 90% CI 0,64-1,08; $p = 0,12$). En un análisis de subgrupos retrospectivo se evidenciaba que había un beneficio en supervivencia (HR 0,69; 95% CI 0,48-0,99; $p = 0,043$) restringido a los pacientes con tumo- res mayores de 4 cm.

LUNG ADJUVANT CISPLATIN EVALUATION META-ANALYSIS

El objetivo del metaanálisis era identificar opciones de tratamiento o subgrupos de pacientes que se relacio- naban con un mayor beneficio de la quimioterapia adyuvante (5). Se recogieron datos individuales de 4.584 pacientes que habían participado en los cinco estudios más amplios de quimioterapia adyuvante basa- da en cisplatino (BLT, ALPI, IALT, JBR.10, ANITA). Con una mediana de seguimiento de 5,2 años, la HR global fue de 0,89 (95% CI 0,82-0,96; $p = 0,005$), que se traslada un beneficio absoluto del 5,4% en supervi- vencia a los 5 años con el uso de la quimioterapia adyu- vante. La magnitud del beneficio estaba en relación con el estadio de la enfermedad; así, la HR para mortalidad en el estadio IA era 1,40 (95% CI, 0,95-2,06), en estadio IB 0,93 (95% CI, 0,78-1,10), en estadio II 0,83 (95% CI, 0,73-0,95) y en estadio III 0,83 (95% CI, 0,72-0,94).

El beneficio de la quimioterapia adyuvante no difería en función de cuál era el segundo agente quimioterápico usado en combinación con cisplatino (vinorelbina, eto- póside, alcaloides de la vinca u otros), aunque la mejor HR era para vinorelbina (HR 0,8). Otro factor indicador de un mayor beneficio de la quimioterapia adyuvante era el buen estado general del paciente (ECOG *perfor- mance status* de 0-1), resultando deletérea en los pacientes con PS 2. Otros factores como edad, sexo, dosis de cisplatino recibida, radioterapia postoperatoria, tipo de cirugía o histología no se relacionaban con un mayor o menor beneficio del tratamiento adyuvante.

ENSAYOS BASADOS EN URACILO/TEGAFUR

Varios ensayos clínicos en población oriental han valorado la eficacia del tratamiento adyuvante con Ura- cilo/Tegafur, bien sólo o tras tratamiento con quimio- terapia. En 2005 se publicó un metaanálisis de 6 ensayos clínicos randomizados comparando el tratamiento adyu- vante prolongado con UFT frente a cirugía (19). Incluyó en total 2.003 pacientes y mostraba un beneficio signifi- cativo en supervivencia a 5 y 7 años. La HR global fue de 0,74 (95% CI 0,61-0,88, $p = 0,001$). No hay ningún estudio que valore el uso de fluoropirimidinas adyuvan- tes en población occidental.

SELECCIÓN DEL RÉGIMEN DE QUIMIOTERAPIA

Mayoritariamente, los estudios con quimioterapia adyuvante se han realizado con dobles de cisplatino. El estudio CALGB 9633 es el único ensayo reciente que usa un doblete basado en carboplatino. El estudio es negativo para beneficio del tratamiento adyuvante. Aunque sería simplista considerar que el resultado se debe únicamente al régimen seleccionado, es un dato a tener en cuenta. Si extrapolamos al tratamiento adyuvante lo que conocemos de enfermedad avanzada, el CISCA (CISplatino *versus* CARboplatino), metaanálisis incluyó datos individuales de 2.968 pacientes incluidos en 9 ensayos clínicos, mostró un aumento en la tasa de respuestas con regímenes basados en cisplatino (30 vs. 24%; $p < 0,001$) (20). Sin embargo, estas diferencias no se trasladaban en un aumento en supervivencia. No obstante, en el subanálisis limitado a pacientes con histología no escamosa o con regímenes de platino en combinación con agentes de tercera generación, cisplatino fue superior a carboplatino en supervivencia global. Estas pequeñas diferencias en supervivencia, que en el contexto de la enfermedad avanzada pueden tener una importancia relativa, toman relevancia a la hora de decantarse por un tratamiento adyuvante con intención curativa. Por lo tanto, se puede considerar el cisplatino como el agente de elección a usar salvo contraindicación.

En cuanto a qué segundo agente usar, vinorelbina es el más utilizado en los estudios adyuvantes. En el metaanálisis LACE no había diferencias significativas según el segundo agente usado (5). En ASCO 2009 se ha presentado un estudio fase III que compara la tolerabilidad en términos de calidad de vida de dos regímenes de quimioterapia adyuvante (cisplatino-gemcitabina y cisplatino-docetaxel) (21). Los resultados concluyen que ambos regímenes son equivalentes en términos de QoL, tolerabilidad y supervivencia a 1 y 2 años; además, tendrían un mejor perfil de toxicidad, QoL y eficacia que los controles históricos con cisplatino-vinorelbina. En definitiva, del mismo modo que con cisplatino, sí tenemos en cuenta las equivalencias de efectividad de los distintos regímenes en el tratamiento de la enfermedad avanzada y a la espera de datos que comparen directamente estos regímenes en adyuvancia, se puede recomendar la combinación de cisplatino con cualquier quimioterápico de tercera generación como un estándar.

INDIVIDUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

En los últimos años se han identificado diversos biomarcadores con valor pronóstico y/o predictivo. La importancia de la identificación de biomarcadores radica en que podrían ayudarnos a tomar decisiones terapéuticas junto con las variables clinicopatológicas que manejamos actualmente. En definitiva, en el campo de la quimioterapia adyuvante, se trataría por un lado de seleccionar el régimen de tratamiento que más pueda beneficiar a un paciente y evitar toxicidades innecesarias con el uso de agentes a los que sería refractario; y

por otro lado, de identificar subgrupos de pacientes cuya supervivencia pueda verse modificada por el uso de tratamiento adyuvante independientemente del estadio patológico (p. ej.: definir subpoblaciones de pacientes estadio IA y IB tributarios de recibir quimioterapia adyuvante).

Diversos biomarcadores moleculares y firmas genéticas han sido identificadas y su valor clínico está siendo investigado. A continuación, mencionaremos algunos de los de mayor relevancia en el momento actual:

—Dentro del estudio IALT, el análisis retrospectivo de la expresión por inmunohistoquímica (IHC) de ERCC1 mostró que los pacientes con tumores ERCC1 negativos se beneficiaban del uso de quimioterapia adyuvante tras la resección completa (HR 0,76; 95% CI 0,59-0,98), mientras que los pacientes con tumores ERCC1 positivos probablemente no se beneficiaban (HR 1,20; 95% CI 0,91-1,59) (22). ERCC1 es una proteína implicada en la reparación del daño del DNA mediante la vía NER (*nucleotide excision repair*), siendo este uno de los mecanismos usados para reparar el daño del DNA producido por la quimioterapia. Por lo tanto, es lógico que aquellos pacientes con niveles de ERCC1 bajos se beneficien más del uso de quimioterapia adyuvante. Sin embargo, la determinación por IHC de ERCC1 todavía no está estandarizada y estos resultados deben ser validados de forma prospectiva.

—El estudio CALGB 30506 incluye pacientes con estadio I (2-4 cm) y utiliza una firma de expresión génica (*metagene model*) para randomizar a los pacientes a quimioterapia adyuvante frente a observación. El objetivo del estudio es validar el modelo pronóstico *metagene* y definir el papel de la quimioterapia en los pacientes con mal pronóstico (*metagene score* alto).

—El grupo SWOG ha diseñado un estudio en el que se incluyen pacientes con estadio I (> 2 cm) y son randomizados a recibir quimioterapia o a observación en función de los niveles de expresión de ERCC1 y RRM1.

RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA

El metaanálisis de 1998 mostró un efecto negativo en supervivencia con el uso de la radioterapia postoperatoria (23). Sin embargo, el análisis de subgrupos evidenció que este efecto negativo se limitaba a los pacientes con estadio ganglionar N0-N1, mientras que no había un efecto negativo en la supervivencia de los pacientes N2. Un análisis similar sobre la base de datos SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results*) tampoco mostraba un beneficio en supervivencia con el uso de la radioterapia postoperatoria y también apreciaba un impacto negativo sobre la supervivencia de los pacientes con enfermedad N0-N1 (24). Sin embargo, este mismo análisis sí apreciaba un beneficio en la supervivencia de los pacientes con enfermedad N2. Asimismo, el estudio retrospectivo de la Clínica Mayo sobre el uso de radioterapia en los pacientes N2, mostraba una disminución en la tasa de recidivas locales y un aumento en la supervivencia a 4 años para los pacientes que recibían radioterapia postoperatoria frente a los que no (25).

Dentro del estudio ANITA se realizó un análisis retrospectivo sobre el impacto de la radioterapia postoperatoria, mostrando un beneficio en la supervivencia de los pacientes que recibían radioterapia postoperatoria y quimioterapia, mientras que esta misma combinación resultaba deletérea para supervivencia de los pacientes N0-N1 (3). Respecto al efecto del uso de quimioterapia y radioterapia adyuvantes concurrentes, el estudio ECOG 3590 no mostró diferencias en el riesgo de muerte por enfermedad intercurrente entre los pacientes que recibían radioterapia sola y los que recibían tratamiento combinado (26).

La falta de homogeneidad entre todos los estudios y la discrepancia de algunos resultados hacen que en el momento actual las decisiones clínicas sobre la indicación de radioterapia postoperatoria deba hacerse de forma individualizada.

NUEVAS MOLÉCULAS: ANTI-EGFR Y ANTI-VEGF

Hay dos estudios que valoran el papel de los inhibidores de tirosin quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en el tratamiento adyuvante:

—El estudio fase III del grupo Intergroup JBR.19 randomizaba a los pacientes con CPNM resecao estadios IB-IIIa a recibir 2 años de tratamiento con gefitinib adyuvante frente a placebo. Se cerró prematuramente, y todavía no se han comunicado los resultados, tras los resultados negativos del estudio ISEL (*irressa survival evaluation in advanced lung cancer*) y del estudio SWOG 0023 que valoraban la eficacia de gefitinib en CPNM avanzado frente a placebo y de mantenimiento tras quimiorradioterapia en CPNM estadio IIIB, respectivamente (27,28).

—El estudio RADIANT (*randomized double blind trial in adjuvant NSCLC with Tarceva*) es un estudio fase III que randomiza a pacientes con CPNM resecao y expresión de EGFR positiva por IHC o FISH a recibir 2 años de erlotinib frente a placebo. Se permite el uso de quimioterapia adyuvante. Está actualmente en fase de reclutamiento.

Es de destacar que ninguno de estos estudios contempla como criterio de inclusión la mutación del receptor de EGFR, siendo posiblemente esta la población de pacientes que más se pueda beneficiar del uso adyuvante de estas nuevas moléculas.

En cuanto al papel de bevacizumab en adyuvancia, el estudio ECOG 4599 es un fase III que randomiza a pacientes con CPNM estadios IB-IIIa tras resección completa a recibir 4 ciclos de quimioterapia en combinación con bevacizumab y bevacizumab de mantenimiento por 1 año frente a cuatro ciclos de quimioterapia. Está actualmente en fase de reclutamiento.

TERAPIA CON VACUNAS

El tratamiento con vacunas en adyuvancia también está siendo investigado. La base de esta aproximación consiste en aprovechar la expresión diferencial de antígenos en la superficie de las células tumorales en comparación con las células normales y usar las proteínas tumorales como base para la síntesis de vacunas inmunogénicas que estimulen en el paciente la producción de anticuerpos específicos que ataquen selectivamente las micrometástasis. En este sentido se ha desarrollado una vacuna que combina MAGE-A3 (una proteína de fusión recombinante) y un adyuvante inmune. Ha sido testada en un ensayo fase IIB que incluyó a 182 pacientes con CPNM resecao estadios IB-II. Se observó un beneficio en tiempo a la recurrencia para los pacientes asignados al brazo de vacunación que se trasladaba en una reducción del riesgo de muerte del 27%, aunque no alcanzaba la significación estadística (29). No obstante, dada la magnitud del beneficio se ha diseñado el estudio fase III MAGRIT (MAGE-A3 *adjuvant non small cell lung cancer immunoterapia*) que incluye pacientes CPNM resecao estadios IB-IIIa y que está en fase de reclutamiento.

CONCLUSIONES

La quimioterapia adyuvante en CPNM es actualmente un estándar de tratamiento para pacientes con estadios II y IIIa. Sin embargo todavía quedan numerosas cuestiones por resolver, como cuál sería la mejor combinación de quimioterápicos, el número de ciclos a administrar o su papel en el estadio IB. Asimismo, identificar y validar biomarcadores que permitan seleccionar subgrupos de pacientes con mayor riesgo de recaída nos permitiría definir mejor la población diana de este tratamiento, más allá del estadio patológico. Por otro lado, para mejorar los resultados del tratamiento también es necesaria la incorporación de nuevos agentes o abordajes. En este sentido hay estudios en marcha sobre la utilidad de los inhibidores de quinasas, antiangiogénicos e inmunoterapia. Todos los avances de los últimos años sobre el uso de la quimioterapia adyuvante y las investigaciones y ensayos actualmente en marcha continuarán haciendo de este campo uno de los más dinámicos en el tratamiento del CPNM.

CORRESPONDENCIA:

Pablo Martínez Rodríguez
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Vall d'Hebron
Paseo de la Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
e-mail: pamartin@vhebron.net

BIBLIOGRAFÍA

- Chansky K, Sculier JP, Crowley JJ, Giroux D, Van Meerbeeck J, Goldstraw P. On behalf of the International Staging Committee and Participating Institutions. *J Thoracic Oncology* 2009; 4(7): 792-801.
- Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351-60.
- Douillard JY, Rosell R, de Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzales-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage Ib-IIIa non-small-cell lung cancer (adjuvant navelbine international trialist association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 719-27.
- Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2589-97.
- Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3552-9.
- Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 153-8.
- Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 673-80.
- Gilligan D, Nicolson M, Smith I, et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet* 2007; 369: 1929-37.
- Scagliotti GV, Pastorino U, Vansteenkiste JF, Spaggiari L, Facciolo F, Orlovski T, et al. A phase III randomized study of surgery alone or surgery plus preoperative gemcitabine-cisplatin in early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC): follow-up data of Ch.E.S.T. [abstract]. *J Clin Oncol* 2008; 26(Supl): 399s.
- Felip E, Massuti B, Alonso G, González-Larriba JL, Camps C, Isla D, et al. Surgery (S) alone, preoperative (preop) paclitaxel/carboplatin (PC) chemotherapy followed by S, or S followed by adjuvant (adj) PC chemotherapy in early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC): results of the NATCH multicenter, randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Supl.): 15s.
- PORT meta-analysis trialists group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet* 1998; 352: 257-63.
- Non-small cell lung cancer collaborative group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; 311: 899-909.
- Keller SM, Adak S, Wagner H, Herskovic A, Komaki R, Brooks BJ, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIa non-small-cell lung cancer: Eastern cooperative oncology group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1217-22.
- Waller D, Peake MD, Stephens RJ, Gower NH, Milroy R, Parmar MK, et al. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the big lung trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 173-82.
- Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, Crino L, Giaccone G, Silvano G, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIa non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1453-61.
- Le Chevalier T, Dunant A, Arriagada R, Bergman B, Chabowski M, LePechoux C, et al. IALT Collaborative Group. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial (IALT) evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2008; 26(Supl): 399s.
- Vincent MD, Butts C, Seymour L, Ding K, Graham B, Twumasi-Ankrah P, et al. Updated survival analysis of JBR.10: A randomized phase III trial of vinorelbine/cisplatin versus observation in completely resected stage IB and II non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2009; 27(Supl): 15s.
- Strauss GMHJ, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Watson DM, Sugarbaker DJ, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage Ib non-small cell lung cancer (NSCLC): report of cancer and leukemia group B (CALGB) protocol 9633; abstr 7019. *J Clin Oncol* 2004; 22.
- Hamada C, Tanaka F, Ohta M, Fujimura S, Kodama K, Imaizumi M, et al. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4999-5006.
- Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 847-57.
- Barlesi F, Chouaid C, Crequit J, Lecaer H, Pujol J, Bérard H, et al. Randomized trial of adjuvant chemotherapy (Cx) with cisplatin plus gemcitabine (CG) versus cisplatin plus docetaxel (CD) in patients (pts) with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) with quality of life (QoL) as the primary objective. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Supl): 15s.
- Olaussen KA, Dunant A, Fouret P, Brambilla E, Andre F, Haddad V, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 983-91.
- PORT meta-analysis trialists group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet* 1998; 352: 257-63.
- Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, Haffty BG, Detterbeck FC, Wilson LD. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2998-3006.
- Sawyer TE, Bonner JA, Gould PM, Foote RL, Deschamps C, Trastek VF, et al. The impact of surgical adjuvant thoracic radiation therapy for patients with non small cell lung carcinoma with ipsilateral mediastinal lymph node involvement. *Cancer* 1997; 80: 1399-408.
- Wakelee HA, Stephenson P, Keller SM, Wagner H, Herskovic A, Komaki R, et al. Post-operative radiotherapy (PORT) or chemoradiotherapy (CPORT) following resection of stages II and IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC) does not increase the expected risk of death from intercurrent disease (DID) in Eastern cooperative oncology group (ECOG) trial e3590. *Lung Cancer* 2005; 48: 389-97.
- Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, von Pawel J, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: Results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (IRESSA survival evaluation in lung cancer). *Lancet* 2005; 366: 1527-37.
- Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, Albain KS, Jett J, Ung YC, et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG s0023. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2450-6.
- Vansteenkiste J, Zielinski M, Linder A, Dahabre J, Esteban E, Malinowski W, et al. Final results of a multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled phase II study to assess the efficacy of MAGE-A3 immunotherapeutic as adjuvant therapy in stage IB/II non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2007; 25(18S): 7554.

Tratamiento de primera línea en cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP)

A. CALLES BLANCO, J. L. GONZÁLEZ LARRIBA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid

RESUMEN

El uso de quimioterapia con dobletes que contengan platino (cisplatino o carboplatino) es el estándar del tratamiento en primera línea para la enfermedad avanzada en pacientes con buena situación funcional. La mediana de supervivencia para estos pacientes está alrededor de los 12 meses habiéndose alcanzado un *plateau*. La selección de tratamientos según la histología o los biomarcadores puede impactar en la eficacia y la seguridad. Bevacizumab ha conseguido superar la mediana de supervivencia más allá de los 12 meses cuando se administra en combinación con quimioterapia basada en platino en primera línea. Cetuximab mejora los resultados en esta misma indicación en pacientes con tumores con expresión de EGFR. En pacientes seleccionados el uso de inhibidores de tirosina quinasa (TKI) puede ser una alternativa con gran eficacia. Las terapias de mantenimiento con nuevos fármacos como pemetrexed, erlotinib o bevacizumab pueden conseguir prolongar el beneficio de una primera línea aumentando la supervivencia y controlando la enfermedad durante más tiempo y a un mayor número de pacientes. El manejo de la población *unfit* sigue siendo un gran reto para el clínico, sin haberse conseguido mejoras en el tratamiento activo pero con importantes avances en el manejo de las terapias de soporte.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de pulmón. Terapias dirigidas. EGFR. VEGF. Mantenimiento.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es la causa más frecuente de muerte por cáncer en el mundo. Aunque su mortalidad ha descendido en algunos países desarrollados, fundamentalmente asociado al descenso en el consumo de tabaco, la tasa de mortalidad sigue aumentando en países en desarrollo. En Estados Unidos, en 2001, se diagnosticaron aproximadamente 169.000 nuevos casos de

ABSTRACT

The use of chemotherapy with platinum-based doublets (cisplatin or carboplatin) is the standard first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer in patients with good performance status. The median survival for these patients is 12 months and has reached a plateau. The selection of treatments based on histology or biomarkers may impact the effectiveness and safety. Bevacizumab when combined with platinum-based chemotherapy in first line treatment has succeeded in overcoming the median survival beyond 12 months. Cetuximab improves efficacy results in this same scenario in patients with EGFR-overexpressed tumors. The use of tyrosin-kinase inhibitors (TKI) in selected population may be a highly effective option. The maintenance therapy based on newer drugs such as pemetrexed, erlotinib or bevacizumab may prolong the benefit achieved from first line treatment by lengthening survival and controlling the tumor for a longer time and in a higher number of patients. The management of unfit population remains a major challenge for physicians, without having achieved improvements in the active treatment but with significant advances in the supportive care.

KEY WORDS: *Non-small cell lung cancer. Targeted therapy. EGFR. VEGF. Maintenance.*

cáncer de pulmón y hubo 159.000 muertes por esta causa. La tasa de supervivencia a cinco años permanece alrededor del 15% sin haber variado significativamente a lo largo de las últimas dos décadas (1,2). La mayoría de pacientes se siguen diagnosticando en etapas avanzadas, representando aproximadamente el 35-40% (3). En la actualidad existen múltiples opciones de manejo con tratamientos citotóxicos en primera línea para pacientes con CPCNP, pero también es importante destacar la efi-

cacia de segundas y terceras líneas de tratamiento para estos pacientes y el uso de esquemas de mantenimiento tras la primera línea que está teniendo un impacto en la supervivencia global de nuestros pacientes, cuya magnitud todavía no ha podido ser cuantificada.

El manejo de los pacientes con CPCNP había variado poco a lo largo de los últimos 20 años, pero en el último lustro se han producido importantes y prometedores avances. El empleo de esquemas de quimioterapia basados en platino ha sido el estándar de tratamiento, demostrando de manera consistente aumentar la supervivencia, el control de síntomas y la calidad de vida de los pacientes cuando se compara con el mejor tratamiento de soporte (BSC) (4). Al menos tres metaanálisis han confirmado el beneficio en la supervivencia con el uso de quimioterapia. Un metaanálisis incluyó 778 pacientes provenientes de 8 ensayos clínicos que fueron tratados con quimioterapia basada en cisplatino comparado con BSC. El uso de la terapia basada en platino estaba asociado con un incremento de la supervivencia global de 1,5 meses y un hazard ratio de 0,73 (5). En el más reciente metaanálisis (6), se analizaron datos individuales de 2714 pacientes incluidos en 16 ensayos clínicos, mostrando un beneficio de la supervivencia a un año de 29% frente al 20%, con una HR 0,77 (IC 95%: 0,71-0,83), y era independiente de la histología, el *performance status* o la edad. Además estos tratamientos demostraron tener una excelente relación coste-beneficio. De esta manera se llegó, en la década del 2000, a los límites de beneficios máximos obtenidos con la quimioterapia, con respuestas objetivas entre el 30-35%, tiempo a la progresión entre 4 a 6 meses y medianas de supervivencia de 8 a 10 meses, con tasas de supervivencia a 1 y 2 años en pacientes seleccionados del 30-40% y 10-15% respectivamente (7). Sin embargo, existen todavía temas de debate sobre la óptima administración de quimioterapia, como el número de fármacos a utilizar, la selección de los mismos y más recientemente, la selección del tratamiento en función del tipo histológico y el número de ciclos.

Los dobles de platino con los nuevos agentes o de tercera generación (taxanos, vinorelbina y gemcitabina) son superiores a esquemas de segunda generación (EP, MIC, MVP). Las comparaciones entre sí han demostrado equivalencia entre ellos sin claros beneficios para ninguna combinación pero presentando distintos perfiles de toxicidad. Paclitaxel, docetaxel y gemcitabina mostraron datos de eficacia similares cuando se incorporaban a esquemas de dobles basados en platino. En 1.207 pacientes con CPCNP randomizados a cisplatino con paclitaxel como rama control o a cisplatino/gemcitabina, cisplatino/docetaxel o carboplatino/paclitaxel, las curvas de supervivencia fueron superponibles sin hallar diferencias estadísticamente significativas (8) (Fig. 1).

Por tanto, la elección de estos regímenes se fundamenta en el perfil de los efectos secundarios, las comorbilidades, la conveniencia del paciente y los costes.

Las combinaciones sin platino, especialmente con fármacos de tercera generación, son esquemas eficaces, con menor toxicidad y perfiles de toxicidad diferentes

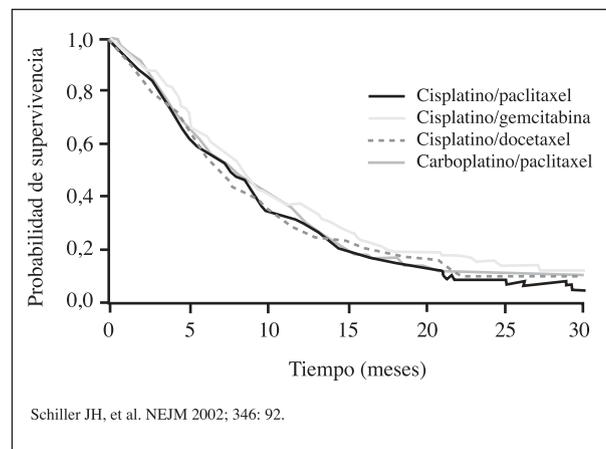


Fig. 1. Comparación de cuatro regímenes de quimioterapia para enfermedad avanzada en CPCNP: estudio ECOG1594.

que las combinaciones con platino. Sin embargo, no han demostrado mayor eficacia en la tasa de respuestas ni mejoría en la supervivencia global cuando se comparan con los esquemas con platino y se reservan como una alternativa a estos (5,9,10). Los tripletes, sin embargo, a pesar de alcanzar una mayor tasa de respuestas, no impactan en la supervivencia global, pero sí producen una mayor toxicidad respecto a los dobles, desaconsejando su utilización (11).

Otro aspecto evaluado en el uso de sales de platino en primera línea es la superioridad de cisplatino respecto a carboplatino. Existen datos discordantes, pero los resultados obtenidos de un metaanálisis, con datos de pacientes individuales, de la combinación con cisplatino con un agente de tercera generación, parece tener un beneficio en la supervivencia del 11% y una mayor tasa de respuestas (30 vs. 24%) que cuando se compara con carboplatino, sin un incremento significativo en la toxicidad. El uso de carboplatino se asocia más con trombopenia y el uso de cisplatino a náuseas/vómitos y nefrotoxicidad. Así, a pesar de las innegables ventajas de administración del carboplatino, el uso de dobles de tercera generación con cisplatino se debería considerar el esquema de referencia en pacientes con CPCNP, sobre todo en pacientes con buen PS y escasa carga tumoral en los que sea importante impactar en la supervivencia (12,13).

Pemetrexed es un potente inhibidor antifolato multiana que ha sido evaluado recientemente en primera línea de tratamiento del CPCNP. En un estudio fase III de no inferioridad en el que se comparó en 571 pacientes el uso de docetaxel frente a pemetrexed tras progresión a quimioterapia, no se encontraron diferencias en eficacia lo que permitió su aprobación inicial en segunda línea (14). Los estudios fase II en combinación con platino mostraban una aceptable tasa de respuestas y buen perfil de toxicidad en primera línea. El estudio fase III de no inferioridad en el que se randomizaron 1.725 pacientes para una primera línea con cisplatino/gemcitabina frente a cisplatino/pemetrexed mostraba una eficacia de la combinación de cisplatino

con pemetrexed comparable a cisplatino con gemcitabina (supervivencia global 10,3 meses para ambas ramas de tratamiento), pero con mejor tolerancia, menor uso de tratamientos de soporte y más facilidad de administración en pacientes con CPCNP avanzado (15). Pero además, se encontraron diferencias en el análisis planificado de supervivencia en función de la histología. La supervivencia global fue superior con cisplatino/pemetrexed en comparación con cisplatino/gemcitabina en pacientes con adenocarcinoma (12,6 frente a 10,9 meses) y también existía diferencia en la histología de células grandes (10,4 frente a 6,7 meses). Por el contrario, los pacientes con histología epidermoide tenían mayor supervivencia con el esquema cisplatino/gemcitabina (10,8 frente a 9,4 meses). Por otra parte, un estudio del Grupo Noruego de Cáncer de Pulmón en el que se incluyeron 436 pacientes con CPCNP avanzado, cuyo objetivo principal era el análisis de la calidad de vida, mostró que no existían diferencias entre carboplatino/pemetrexed frente a carboplatino/gemcitabina, con un perfil de toxicidad más favorable para la combinación con pemetrexed y menor requerimiento de transfusiones. Esto ha hecho que pemetrexed tenga la indicación aprobada en primera línea de CPCNP en histología de predominio no epidermoide en combinación con platino.

TERAPIAS DIRIGIDAS

La reciente incorporación de terapias dirigidas al arsenal terapéutico ha conseguido aumentar la eficacia y mejorar la supervivencia hasta límites no conocidos hasta ahora.

INHIBIDORES DEL DOMINIO TIROSINA QUINASA (TKI) DE EGFR

EGFR se ha convertido en los últimos años en una diana terapéutica de enorme interés en CPCNP. El uso de los inhibidores del dominio tirosina kinasa de EGFR, como erlotinib y gefitinib, tras fracaso al tratamiento con quimioterapia mostraron inicialmente una actividad prometedora en estudios fase II que llevaron al desarrollo de estudios randomizados fase III. El uso de erlotinib en estas circunstancias se asociaba a una actividad similar a la obtenida por la quimioterapia y con supervivencia libre de progresión y global superiores, de manera estadísticamente significativa, al mejor tratamiento de soporte (2,2 frente a 1,8 meses y 6,7 frente a 4,7 meses respectivamente), así como, un favorable control de síntomas, asociando además un buen perfil de toxicidad (16). Múltiples análisis y estudios posteriores determinaron la presencia de características clínicas y marcadores moleculares que eran predictivos de eficacia y beneficio clínico de estos nuevos agentes terapéuticos. Así los pacientes no fumadores, las mujeres, el origen asiático y la histología de adenocarcinoma se asociaban a una mayor supervivencia (17). Básicamente estas diferencias podrían estar relacionadas con la presencia de

mutaciones de EGFR y de K-Ras en estos subgrupos de pacientes (18-20). Estos resultados llevaron a la aprobación de erlotinib en esta indicación. Sin embargo, gefitinib en estas mismas condiciones no ha demostrado de manera consistente un beneficio en la supervivencia de la población no seleccionada (21-23). En los análisis planificados por subgrupos, no obstante, mostraban diferencias estadísticamente significativas a favor del tratamiento para pacientes nunca fumadores y de origen asiático. Esto ha llevado a que gefitinib sea ampliamente utilizado en países asiáticos pero no así en Europa ni en Estados Unidos.

Las espectaculares respuestas observadas de estos fármacos en algunos pacientes dieron paso al estudio de los TKI en primera línea. El uso de erlotinib y gefitinib en primera línea de CPCNP se ha analizado inicialmente asociándolo a quimioterapia ya que parecía existir a nivel preclínico un efecto sinérgico con los TKI. Sin embargo, cuatro ensayos clínicos fase III de quimioterapia con o sin estos agentes, en los que se han incluido más de 4.000 pacientes en total, no han demostrado ningún beneficio en la supervivencia cuando se añaden los TKI a la quimioterapia (24-27). Entre las razones de estos resultados negativos están la heterogeneidad a nivel molecular de los pacientes incluidos en estos estudios, ya que el análisis de subgrupos abre la opción de un beneficio de este tratamiento en población seleccionada.

El uso de TKI en primera línea en pacientes seleccionados por criterios clínicos o moleculares frente al uso de quimioterapia convencional en estos pacientes es de enorme interés. De hecho, en estos pacientes se han observado tasas de respuesta que oscilan entre el 55-90% en los estudios fase II tanto con erlotinib como con gefitinib y además sugieren un intervalo libre de progresión y supervivencia global superior al esperado con el uso de quimioterapia.

Recientemente se han comunicado los resultados de un estudio fase III multicéntrico Pan-Asiático (IPASS) en el que se incluyeron 1.217 pacientes con CPCNP con histología de adenocarcinoma que no habían recibido previamente quimioterapia y que eran poco o nada fumadores (28). La mayoría fueron mujeres (79%). Los resultados fueron favorables al tratamiento con gefitinib frente a la quimioterapia (carboplatino/paclitaxel), con un 25% de los pacientes libres de progresión a 1 año frente al 7% en la rama de quimioterapia (Hazard ratio 0,74; $p < 0,001$). Sin embargo, la supervivencia libre de progresión no fue constantemente favorable para ningún tratamiento (Fig. 2). Así, durante los 5 primeros meses la quimioterapia presentaba mejores resultados pero tras este periodo el beneficio era para gefitinib, lo cual podría explicarse por el estado mutacional de EGFR en los tumores de los pacientes. Los pacientes con tumores portadores de la mutación de EGFR tenían una tasa de respuestas global de 71,2%. Es de destacar que en el análisis de subgrupos, aquellos pacientes con tumores sin mutación de EGFR el uso de gefitinib se asociaba a un inferior tiempo a la progresión que la quimioterapia (HR 2,85; IC 95% 2,05-3,98) (Fig. 2). Los resultados de supervivencia aún están pendientes, aun-

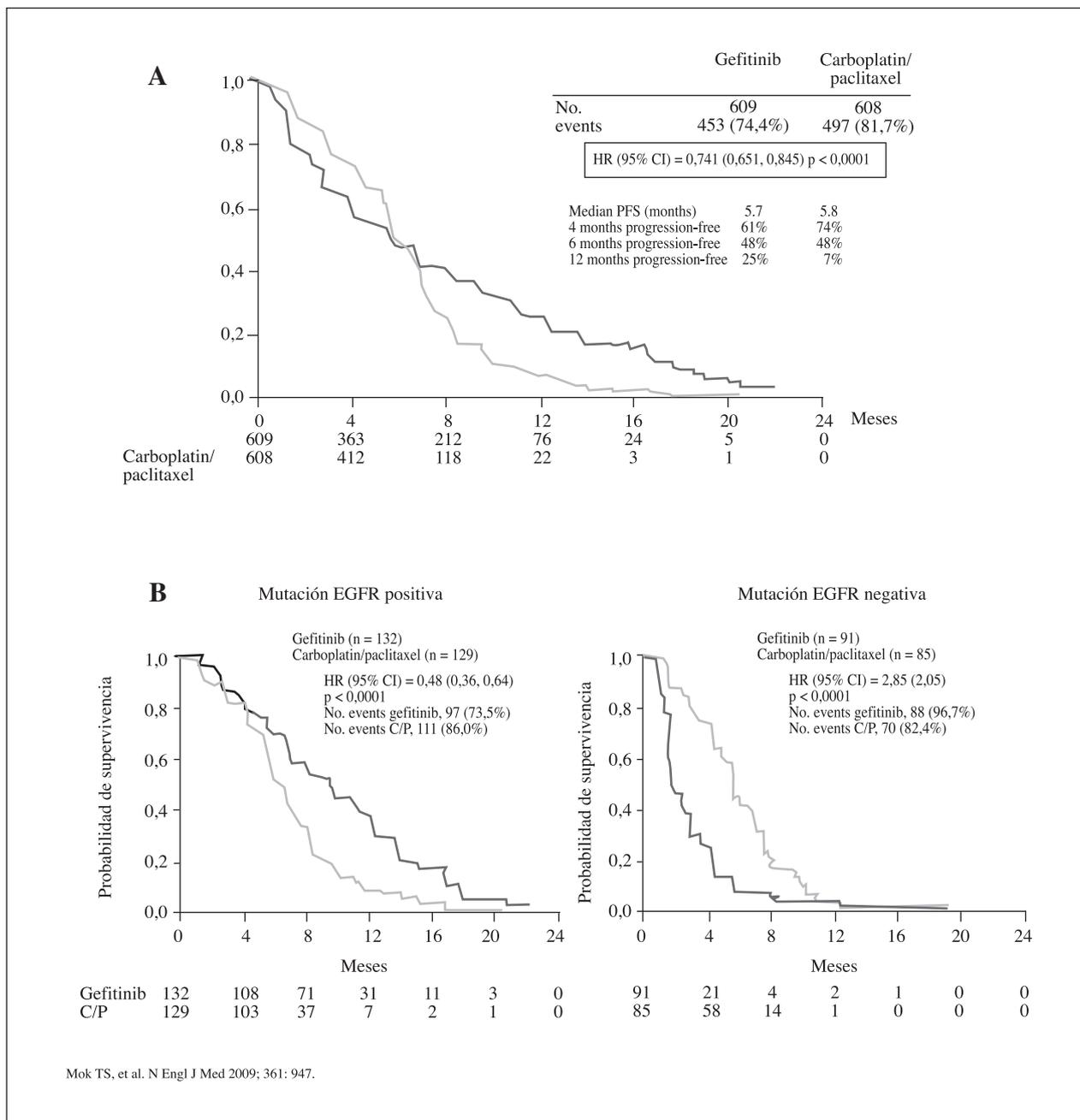


Fig. 2. Curvas de supervivencia de gefitinib vs. quimioterapia del estudio fase III multicéntrico Pan-Asiático (IPASS).
 – Supervivencia libre de progresión en población por intención a tratar.
 – Supervivencia libre de progresión según estado mutacional de EGFR.

que de momento no existen diferencias significativas (18,6 meses de mediana de supervivencia para gefitinib frente a 17,3 meses con quimioterapia). El tratamiento con gefitinib se asociaba característicamente al desarrollo de rash, diarrea y xerosis. Más recientemente se han comunicado los resultados del análisis molecular de las mutaciones de EGFR y su correlación con la respuesta a gefitinib en este estudio (29). Las deleciones en el exón 19 de EGFR se asocian a un mayor beneficio de gefitinib que las mutaciones del exón 21. Los pacientes con deleciones en el exón 19 tenían un hazard ratio de

supervivencia libre de progresión de 0,38 comparado con quimioterapia mientras que los pacientes con mutaciones del exón 21 este hazard ratio era de 0,55. La tasa de respuestas globales en pacientes con deleciones del exón 19 en tratamiento con gefitinib fue del 85% frente al 43,2% con quimioterapia y la tasa de respuesta en pacientes con mutaciones del exón 21 fue del 60,9% con gefitinib comparado con el 53,2% con quimioterapia.

Otro estudio fase III randomizado cuyos resultados han sido recientemente presentados es el First-SIGNAL

(30). Es un estudio coreano que incluía 313 pacientes con CPCNP con histología de adenocarcinoma y nunca fumadores, con estadios IIIB o IV. Aproximadamente el 89% de los pacientes incluidos fueron mujeres. Los pacientes fueron randomizados a recibir gefitinib o quimioterapia con cisplatino y gemcitabina. La supervivencia global fue similar, aunque la supervivencia libre de progresión al año fue superior en la rama de gefitinib (20,3 vs. 5%). La tasa de respuestas fue significativamente superior para gefitinib (53,5 vs. 45,3%; *odds ratio*, 1,385; $p = 0,1533$) y la calidad de vida también fue superior en los pacientes que recibieron gefitinib, aunque ocurrieron 2 casos fatales de enfermedad pulmonar intersticial asociado a gefitinib. De nuevo, y aunque únicamente se pudo determinar el estado de mutación de EGFR en un tercio de los pacientes del estudio, el subgrupo de pacientes con tumores portadores de la mutación de EGFR obtuvo un beneficio de gefitinib superior que aquellos que no tenían mutación. La supervivencia global fue de 30,6 meses frente a 18,4 meses (HR 0,845; $p = 0,643$), con supervivencias libres de progresión de 8,4 frente a 2,1 meses, respectivamente (HR 0,394; $p = 0,0006$). La tasa de respuestas con gefitinib en pacientes EGFR positivo fue del 84,6% frente al 25,9% en pacientes no mutados. Aunque los resultados de estos estudios son prometedores precisarían de una confirmación en un estudio de similares características en población occidental, donde el beneficio y la presencia de mutaciones de EGFR son inferiores a las de la población asiática.

BEVACIZUMAB

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal anti-VEGF. En estudios preclínicos ya demostró su eficacia en combinación con quimioterapia, llevándose a cabo su investigación clínica en pacientes con enfermedad avanzada de CPCNP. Un estudio fase II analizó la adición de bevacizumab a dos dosis distintas (7,5 ó 15 mg/kg de peso), en combinación con quimioterapia basada en carboplatino AUC de 6 y paclitaxel 200 mg/m², con el mismo esquema de quimioterapia sin bevacizumab (31). El uso conjunto de bevacizumab produjo un incremento significativo en el tiempo a la progresión de 7,4 frente a 4,2 meses en la rama de bevacizumab 15 mg/kg, no siendo así con la dosis inferior que obtenía resultados similares al brazo de quimioterapia sola. Esto sirvió para utilizar la dosis de bevacizumab de 15 mg/kg en un estudio fase III que compararía esta misma dosis asociada a quimioterapia frente a quimioterapia sola. Sin embargo, en este estudio se detectó una tasa de muertes y hemorragias graves asociadas al uso de bevacizumab que obligó al análisis de seguridad de estos pacientes de manera retrospectiva. Así, aquellos pacientes con histología de carcinoma epidermoide, tumor de localización central, cavitado o necrosado o que se encontraba infiltrando grandes vasos incrementaban el riesgo de hemorragias graves.

Los resultados del estudio fase II, llevaron a desarrollar por parte del Eastern Cooperative Oncology Group

el ensayo clínico fase III 4599. En él se incluyeron 878 pacientes con CPCNP, estadios IIIB o IV, y PS de 0 ó 1, no tratados previamente con quimioterapia, que se randomizaron a recibir quimioterapia (carboplatino AUC 6 + paclitaxel 200 mg/m²) con o sin bevacizumab a dosis de 15 mg/kg, en esquema de 21 días, hasta un total de 6 ciclos. Posteriormente, los pacientes en tratamiento con bevacizumab que no hubieran progresado, continuaban con bevacizumab de mantenimiento. Se excluyeron los pacientes con histologías predominantemente epidermoides, hemoptisis superior a media cucharilla de café, metástasis en sistema nervioso central, diátesis hemorrágica o coagulopatía, pacientes en tratamiento con antiagregantes o anticoagulantes, intervenidos en los últimos 28 días, patología cardiovascular relevante o hipertensión arterial mal controlada. El uso de bevacizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel resultó en un incremento de la supervivencia global, estadísticamente significativo, de 10,3 meses frente a 12,3 meses y un aumento en la supervivencia a 2 años del 15 al 23% (Fig. 3). También fue estadísticamente significativo el incremento en el tiempo a la progresión, de 4,5 a 6,2 meses, con un hazard ratio de 0,66. Bevacizumab también aumentó la tasa de respuestas del 15% para quimioterapia sola a 35% cuando se administraba el antiangiogénico. En el apartado de la toxicidad, la rama de tratamiento con bevacizumab presentó con mayor frecuencia toxicidad hematológica, fiebre neutropénica, eventos hemorrágicos, hipertensión y proteinuria, produciéndose 17 muertes asociadas al tratamiento en comparación a las 2 que ocurrieron en el tratamiento con quimioterapia sola. Los pacientes con mortalidad asociada al bevacizumab lo hicieron por hemorragia pulmonar, fiebre neutropénica, patología cerebrovascular, hemorragia digestiva y embolia pulmonar. De nuevo se analizaron los factores relacionados con los eventos hemorrágicos pulmonares, aunando datos del estudio fase II previo y del fase III, identificando el antecedente de hemoptisis previa y la presencia de cavitación en el tumor como los factores de riesgo.

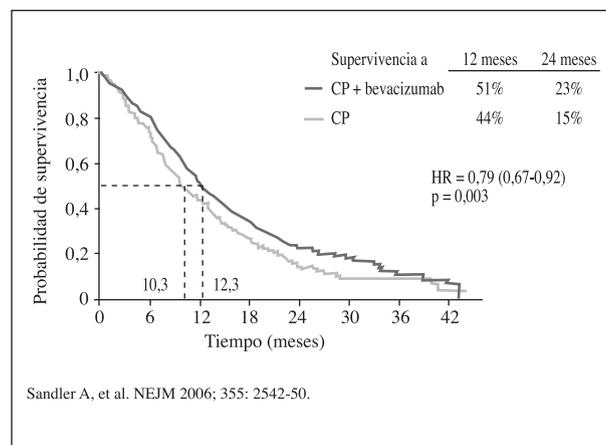


Fig. 3. Curvas de supervivencia global del estudio fase III de bevacizumab en CPCNP en primera línea (E4599).

En el estudio fase III AVAIL (*Avastin in Lung Cancer*), se incluyeron 1.043 pacientes que recibieron cisplatino (80 mg/m² día 1) y gemcitabina (1.250 mg/m² días 1 y 8), cada 3 semanas, hasta 6 ciclos, junto con bevacizumab a dosis de 7,5 mg/kg, 15 mg/kg o placebo, que se podía continuar hasta la progresión. Los pacientes tenían un PS de 0 ó 1, y tumores con histología no epidermoide, estadios IIIb con derrame pleural o estadio IV, excluyéndose aquellos con metástasis cerebrales o antecedentes de hemoptisis. Se consiguió alcanzar el objetivo principal, la supervivencia libre de progresión, en las dos ramas de tratamiento que contenían bevacizumab, obteniendo unos resultados de 6,7, 6,5 y 6,1 meses en los grupos de bevacizumab 7,5 mg/kg, 15 mg/kg y placebo, respectivamente ($p < 0,05$). También se incrementaban las tasas de respuesta en las ramas de bevacizumab, de 34% para la dosis de 7,5 mg/kg, de 30% para la dosis de 15 mg/kg y de 20% para la rama de placebo ($p < 0,05$). Con los criterios de inclusión y exclusión no hubo diferencias en las muertes atribuidas al tratamiento, que fueron de $< 5\%$ en todas las ramas. Sin embargo, y a pesar de estos resultados, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global, con medianas de 13,6 meses para la rama de tratamiento con bevacizumab a dosis de 7,5 mg/kg, frente a los 13,4 meses con la dosis de 15 mg/kg y 13,1 meses en la rama de placebo.

Los resultados de estos estudios han conducido a la aprobación por las agencias reguladoras de bevacizumab en combinación con quimioterapia basada en platino en pacientes seleccionados con buen estado general y sin contraindicaciones para el tratamiento. La estrategia de restricciones del uso de bevacizumab ha mostrado ser eficaz en reducir los eventos adversos graves y mortales, llegando a ser equiparables al tratamiento sin bevacizumab. En estas condiciones y si se excluyen del tratamiento aquellos pacientes con tumores con histología epidermoide, que estén en proximidad con grandes vasos, pacientes con antecedentes de hemoptisis significativa o antecedentes de sangrado y pacientes anticoagulados, se estima que entre la población general serían candidatos al uso de bevacizumab en primera línea una limitada cantidad de pacientes. Sin embargo, es la primera vez que el uso de quimioterapia en primera línea de CPCNP dentro de ensayo clínico obtiene una mediana de supervivencia que supera los 12 meses, lo que pone en evidencia el éxito de las terapias dirigidas en esta enfermedad.

CETUXIMAB

El anticuerpo monoclonal anti-EGFR cetuximab también ha sido probado en primera línea de tratamiento del CPCNP avanzado. Un estudio fase II randomizado que incluía 86 pacientes, comparó cisplatino y vinorelbina sola o en combinación con cetuximab (32) y se demostró la superioridad de la rama de tratamiento con cetuximab en la tasa de respuestas, mediana de supervivencia libre de progresión y supervivencia global, con un perfil de toxicidad aceptable. Esto condujo al desarrollo del ensayo clínico fase III denominado FLEX,

cuyos resultados fueron presentados en el año 2008 en el congreso anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (33). En este estudio se incluyeron 1.125 pacientes con CPCNP avanzado que fueron randomizados a recibir un tratamiento con cisplatino 80 mg/m² el día 1 y navelbina 25 mg/m² i.v. días 1 y 8, administrado cada 3 semanas, o esta misma combinación junto con cetuximab. El objetivo principal fue la supervivencia global. Se incluyeron pacientes de todas las histologías, con PS 0-2 y se excluyeron aquellos pacientes con metástasis en SNC. Era requisito que el tumor expresase, aunque fuese mínimamente, EGFR determinado por inmunohistoquímica, lo cual ocurrió en el 85% de los pacientes en el cribado. La rama de combinación con cetuximab obtuvo de manera estadísticamente significativa una mayor tasa de respuestas (36 vs. 29%) y una supervivencia global más prolongada (11,3 vs. 10,1 meses), con una reducción del riesgo de muerte del 23% ($p = 0,044$), no existiendo diferencias en la supervivencia libre de progresión. La supervivencia a 1 año fue de 47% con quimioterapia y cetuximab y del 42% con quimioterapia sola. Pero también presentaron mayor toxicidad, en forma de *rash* acneiforme (10% grado 3-4), fiebre neutropénica (22 vs. 15%), diarrea (5 vs. 2%) y reacciones infusionales (4 vs. $< 1\%$).

En el análisis por subgrupos, la combinación de quimioterapia y cetuximab se asociaba a un aumento de la supervivencia en la mayoría de los subgrupos, y esto era independiente del sexo, *performance status*, histología y antecedente de tabaquismo. Esto también ocurrió en todos los grupos histológicos, con una mediana de supervivencia que favorecía al tratamiento con cetuximab de 12 meses frente a 10,3 meses para los adenocarcinomas, 10,2 meses frente 8,9 meses para los epidermoides y 9 meses frente 8,2 meses para el resto de subtipos histológicos.

Estos resultados apoyan los obtenidos en otros estudios fase II (34,35) y el estudio fase III BMS-009 (36). En este último, aunque no estaba diseñado para detectar una diferencia en la supervivencia global, se pudo ver una reducción del riesgo de muerte de una magnitud similar al FLEX con el uso de cetuximab, pero esta vez asociado a carboplatino y un taxano. De esta manera, el beneficio de cetuximab parece ser independiente del esquema de quimioterapia cuando se utiliza un doblete que contenga platino. Últimamente un metaanálisis ha demostrado el beneficio de la combinación de quimioterapia y cetuximab frente a la quimioterapia aislada en lo que respecta a la tasa de respuestas, supervivencia libre de progresión y global (37).

Por otro lado, el beneficio obtenido con cetuximab al asociarlos a quimioterapia, que no ha sido demostrado por los inhibidores tirosina kinasa anti-EGFR, pudiera tener su explicación en los diferentes mecanismos de acción y en la selección molecular de los pacientes.

SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO POR HISTOLOGÍA

La introducción de nuevas moléculas en el tratamiento de primera línea del CPCNP ha mejorado los

resultados de supervivencia global conocidos hasta la fecha, pero también se ha puesto de manifiesto que el subtipo histológico del tumor es también una característica importante para la selección del tratamiento más idóneo. Así, hemos descrito cómo bevacizumab ha restringido su uso a tumores con histología predominantemente no epidermoide por motivos de seguridad, si bien se está reevaluando dicha restricción dentro de ensayos clínicos para pacientes seleccionados con histología epidermoide (estudios BRIDGE, AVF3744g). El análisis de los estudios de pemetrexed en primera y segunda línea y de mantenimiento sugiere que el beneficio de este fármaco se restringe únicamente a aquellos pacientes con tumores con histología no epidermoide. Así, la FDA aprobó el uso de pemetrexed en combinación con cisplatino en primera línea en pacientes con histología no epidermoide y se cambió la indicación de segunda línea que previamente era para cualquier histología y que actualmente se limita a pacientes con histología no epidermoide. La razón biológica de esta diferencia de eficacia podría deberse a la expresión diferencial de la timidilato sintetasa (TS) según la histología tumoral, estando más expresada en los carcinomas epidermoides lo que les confiere una resistencia relativa al pemetrexed (38). Pemetrexed pudiera ser una alternativa a pacientes no candidatos a bevacizumab en primera línea si bien no existen estudios que comparen esta estrategia como tal. Para el uso de cetuximab no existen restricciones según el subtipo histológico dado que existe beneficio de la adición del cetuximab al tratamiento con quimioterapia en todos los tipos histológicos. Esto hace que cetuximab sea la única terapia dirigida de nueva incorporación al tratamiento de primera línea para la histología epidermoide, pudiendo mejorar de esta manera los resultados en este grupo de pacientes. Una selección molecular puede enriquecer los resultados de cetuximab: los pacientes con tumores con amplificación del gen EGFR determinado por FISH obtienen una mayor tasa de respuestas, supervivencia al año y supervivencia global en el análisis secundario de pacientes incluidos en estudios fase II; sin embargo, las mutaciones de K-Ras no parecen tener la relevancia que poseen en carcinoma colorrectal como predictivas de resistencia al tratamiento con cetuximab (39).

También existen subtipos histológicos en los que es más probable encontrar mutaciones de EGFR. El subtipo de adenocarcinoma denominado bronquioloalveolar puede alcanzar una incidencia de mutaciones del 25% comparados con el 5% de los adenocarcinomas (40). Esto es importante porque las respuestas de estos pacientes a erlotinib/gefitinib son muy frecuentes como ya se ha comentado anteriormente, pudiendo decidir un tratamiento de primera línea con un inhibidor de tirosina kinasa de EGFR (41). En la actualidad existen diversos biomarcadores predictivos de respuesta a las terapias anti-EGFR, que incluyen la determinación del mismo receptor por IHQ, la hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) de EGFR y HER-2 y determinación de mutaciones de EGFR y K-Ras. Sin embargo, salvo las mutaciones del EGFR, no existen todavía biomarcadores validados predictivos de respuesta y los métodos de

determinación tampoco han sido estandarizados, siendo necesario que se defina el papel de estos biomarcadores en ensayos clínicos prospectivos.

Como conclusión, debemos reconocer que para tratar correctamente a un paciente con CPCNP hoy en día es necesario obtener un diagnóstico histológico lo más preciso posible. Por ello, debemos conseguir biopsias representativas del tumor que asegure su caracterización y que permita llevar a cabo estudios adicionales. Con ello conseguiremos evitar someter al paciente a toxicidades innecesarias de un tratamiento incluso que puedan representar un riesgo vital, y permitir acceder al tratamiento personalizado más eficaz, sin dejar de administrar esquemas beneficiosos. El papel que los marcadores moleculares predictivos de respuesta pueden desempeñar en esta individualización del tratamiento es prometedor (Fig. 4).

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Dado que el objetivo del tratamiento sistémico en la etapa avanzada es conseguir un beneficio clínico y un control de síntomas asociado a un aumento de la supervivencia, la duración del tratamiento vendrá condicionada por la aparición de efectos secundarios del tratamiento quimioterápico. Hasta la actualidad la recomendación ha sido administrar dos-tres ciclos de tratamiento y reevaluar la enfermedad. En aquellos pacientes en los que se objeque respuesta parcial o estabilidad se continuará con dos-tres ciclos adicionales y una posterior reevaluación, no administrando un total superior a 6 ciclos de tratamiento. A partir de ese momento se iniciaría un estrecho seguimiento sin tratamiento hasta la evidencia de progresión de la enfermedad (42).

Clásicamente, el tratamiento de mantenimiento no ha demostrado un beneficio en la supervivencia ni control de síntomas pero sí un aumento significativo de la toxicidad por lo que no es una política de tratamiento recomendable. Por el contrario, recientemente se han comunicado los resultados de varios estudios en los que tras un curso de tratamiento con quimioterapia estándar en los que no se objetivaba progresión de la enfermedad, los pacientes eran randomizados a observación o continuar con un tratamiento que se ha denominado de mantenimiento. La característica de este mantenimiento es que no fue realizado con el mismo esquema terapéutico utilizado en primera línea sino con agentes que han demostrado su utilidad también en cáncer de pulmón no microcítico en segunda línea. De ahí que parte de la comunidad científica denomine a este nuevo abordaje más que un tratamiento de mantenimiento en sentido estricto, una segunda línea precoz.

Pemetrexed ha sido el primer agente en demostrar un beneficio de la supervivencia cuando se administra como terapia de mantenimiento (43). Los datos preliminares presentados en ASCO 2008 demostraron que este tratamiento retrasaba la progresión tumoral. En ASCO 2009 se dieron a conocer los resultados definitivos de este ensayo clínico fase III controlado, doble ciego. Se

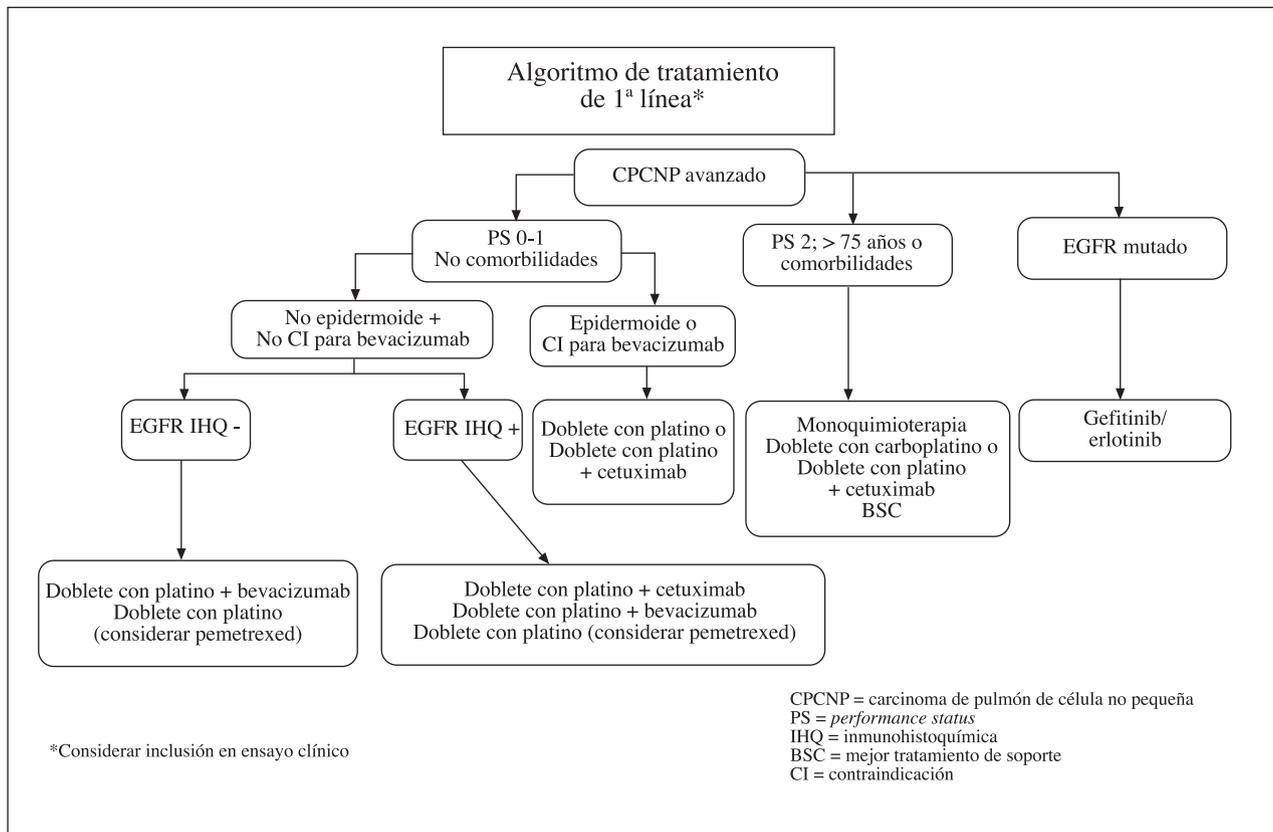


Fig. 4.

randomizaron 441 pacientes a la rama de tratamiento con pemetrexed de mantenimiento y 222 a la rama de placebo. Todos eran pacientes con CPCNP, incluyendo cualquier histología, estadio IIIB o IV que no habían progresado a 4 ciclos de quimioterapia basada en un doblete de platino. Los pacientes que recibieron pemetrexed de mantenimiento tuvieron una supervivencia global de 13,4 meses comparado con los 10,6 meses de la rama placebo ($p = 0,012$) (Fig. 5). Aquellos pacientes con tumores cuya histología era no epidermoide la supervivencia global con pemetrexed fue de 15,5 meses comparada con 10,3 meses en los que recibieron placebo ($p = 0,002$), y especialmente destacable es la supervivencia global de los pacientes con histología de adenocarcinoma, que fue de 16,8 meses en la rama de tratamiento frente a 11,5 meses en la rama de placebo ($HR = 0,73$; $p = 0,026$). Los pacientes con tumores con histología de epidermoide no parecían beneficiarse del tratamiento con pemetrexed lo que venía a confirmar lo ya reportado por otros estudios. La toxicidad grado 3 ó 4 fue rara pero más frecuente en el grupo de tratamiento con pemetrexed, destacando el cansancio (5% en la rama con pemetrexed frente al 1% en la rama placebo) y la neutropenia (3% con pemetrexed frente a 0% con placebo). No hubo muertes tóxicas y los efectos secundarios no aumentaban en pacientes que recibían tratamiento con pemetrexed de manera más prolongada.

Sin embargo, a pesar de estos resultados, sigue sin estar establecido qué pacientes deberían iniciar un trata-

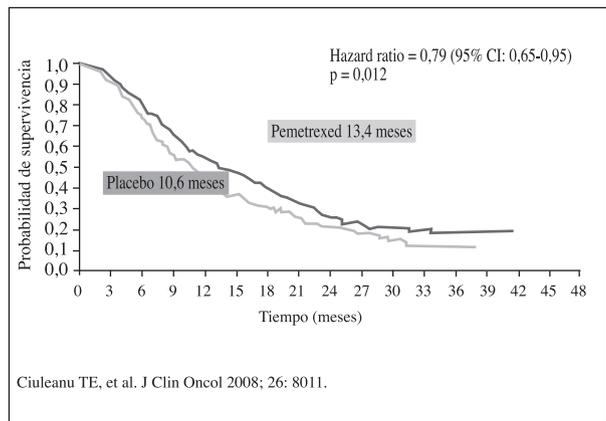


Fig. 5. Curvas de supervivencia global del estudio fase III de pemetrexed de mantenimiento tras una primera línea de quimioterapia (en población no seleccionada).

miento inmediato con pemetrexed tras una primera línea de tratamiento. Por un lado, no todos los pacientes que terminan el tratamiento están en condiciones de continuar con quimioterapia y, por otro, es conocido el hecho de que existen pacientes cuya progresión es tardía, en los que podrían permanecer un periodo libre de tratamiento evitando la exposición a un fármaco con potenciales efectos secundarios. Pero además sigue sin estar resuelta la pregunta de si es mejor iniciar un tratamiento con pemetrexed de mantenimiento tras una pri-

mera línea o por el contrario esperar a la progresión e iniciar un tratamiento con pemetrexed. Es sabido que pemetrexed aumenta la supervivencia en la segunda línea de tratamiento, pero no sabemos si iniciarlo de mantenimiento es la mejor estrategia de administración. De hecho, sólo 19 pacientes en el estudio que recibieron placebo de mantenimiento se les administró pemetrexed a la progresión.

Con el objetivo de retrasar la progresión de la enfermedad con terapias de mantenimiento se ha estudiado el uso de agentes biológicos. Estos fármacos tienen como potencial beneficio con respecto a la quimioterapia un uso más simple y un perfil de toxicidad menor.

El estudio SATURN es un ensayo clínico fase III cuyos resultados fueron presentados en congreso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica de 2009 (44). Ochocientos ochenta y nueve pacientes que no habían progresado tras la administración de 4 ciclos de quimioterapia estándar fueron randomizados a recibir erlotinib o placebo de mantenimiento hasta la progresión o aparición de toxicidad inaceptable. El objetivo principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión que resultó ser superior, de manera estadísticamente significativa, en el grupo de tratamiento con erlotinib, alcanzando un hazard ratio de 0,71 (95% CI 0,62-0,82; $p < 0,0001$), comunicándose pocos meses después el beneficio, también significativo, de la supervivencia global de los pacientes que recibían erlotinib de mantenimiento (45). Además se demostró una mejoría en el control de la enfermedad del 41% en los pacientes que recibieron erlotinib frente al 27% de los que recibieron placebo ($p < 0,0001$). Todo esto con un perfil de toxicidad tolerable en la mayor parte de los pacientes, siendo los efectos secundarios más frecuentes la aparición de rash y diarrea. El análisis de subgrupos de este estudio revela un gran beneficio de erlotinib de mantenimiento en aquellos pacientes con tumores portadores de mutación del EGFR (en torno a un 10%) y no parece variar la magnitud del beneficio de este tratamiento con la presencia o no de mutación de KRAS en la población general ni con la amplificación por FISH de EGFR ni el estado de la repetición del polimorfismo del intrón 1CA (46).

El estudio ATLAS también fue presentado en el congreso de la ASCO 2009 (47). Este estudio fue diseñado para evaluar el efecto de añadir erlotinib a bevacizumab frente a bevacizumab cuando se administra como terapia de mantenimiento para pacientes que recibieron un doblete basado en platino asociado a bevacizumab como tratamiento de primera línea de un CPCNP estadio IIIb/IV. Se randomizaron 768 pacientes y el estudio se detuvo de manera precoz según las recomendaciones del comité de seguridad, en el segundo análisis interino, al haberse conseguido el objetivo principal del estudio. La mediana de la supervivencia libre de progresión tras la randomización fue de 4,8 meses para la combinación de bevacizumab y erlotinib frente a 3,7 meses para la combinación de bevacizumab y placebo, con un hazard ratio de 0,722 (95% CI: 0,592-0,881; $p = 0,0012$). Además, la supervivencia libre de progresión a los 3 meses fue del 68% en el grupo de combinación frente al 53%

en el grupo de bevacizumab/placebo, y a los 6 meses de 40 frente a 28%, respectivamente. Es de destacar que en este estudio se incluyeron pacientes que habitualmente son excluidos de los estudios clínicos con bevacizumab como son aquellos con metástasis cerebrales y pacientes anticoagulados con heparina de bajo peso molecular, así como tumores con histología de epidermoide pero de localización periférica o con enfermedad extratorácica. El perfil de seguridad fue similar al ya conocido para esta combinación.

El análisis global de los resultados de estos estudios nos plantea si el inicio precoz de dichos fármacos en el mantenimiento de un tratamiento de primera línea tiene un real impacto en la supervivencia frente a un inicio diferido a la progresión. Además, es necesario saber si se traduce en una mejor calidad de vida y control de síntomas para los pacientes, pero estas cuestiones no han sido mostradas en estos estudios. La individualización del tratamiento de mantenimiento será clave para un manejo óptimo de los pacientes, sin estar claramente definidos los parámetros clínicos o moleculares que puedan guiar esta decisión. Por este motivo, en la actualidad es una nueva opción en el manejo de estos pacientes, pero no una recomendación general.

POBLACIONES ESPECIALES

PACIENTES ANCIANOS

El uso de fármacos de tercera generación que poseen un perfil de toxicidad más tolerable ha permitido que se utilicen en poblaciones en las que tradicionalmente no se había utilizado la quimioterapia como es la población anciana. Los dos problemas a la hora de interpretar los resultados de la quimioterapia en esta población se basan en la heterogeneidad de los pacientes ancianos (comorbilidades, situación funcional, reserva funcional, etc.) y en el límite de edad a partir del cual ha de considerarse un paciente anciano. La mayor parte de los estudios clínicos en los que se evalúa el uso de quimioterapia no incluía población por encima de 65-70 años. Sin embargo, este grupo de pacientes es muy relevante dado que hasta el 40% de los pacientes diagnosticados de CPCNP están por encima de este rango de edad y es de esperar un aumento dado el envejecimiento de la población en los países occidentales. Los análisis de subgrupos de grandes estudios en los que se administraba quimioterapia basada en platino en este grupo de edad parecen indicar un beneficio también del tratamiento activo en estos pacientes con buenas condiciones aunque a costa de una mayor toxicidad. En el análisis por subgrupos del estudio CALGB 9730 la supervivencia de los pacientes ancianos que recibían la combinación carboplatino/paclitaxel era de 8 meses comparada con la de 5,8 meses de aquellos que recibían sólo paclitaxel, aunque esta diferencia no era estadísticamente significativa.

También se han desarrollado ensayos clínicos dirigidos a población anciana. El estudio *Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study* (ELVIS), pacientes de 70

o más años fueron randomizados a recibir vinorelbina o tratamiento de soporte, obteniendo una supervivencia a 1 año de 32% cuando recibían el citostático frente a 14% en el grupo de tratamiento de soporte, y además la quimioterapia se asociaba con una reducción de los síntomas relacionados con el cáncer y una mejoría de la calidad de vida (48).

Docetaxel en monoterapia también ha sido específicamente estudiado en esta población. En el estudio japonés WJTOG 9904, 182 pacientes de más de 70 años fueron randomizados a recibir 4 ciclos de docetaxel (60 mg/m² cada 3 semanas) o 4 ciclos de vinorelbina (25 mg/m² días 1 y 8 cada 21 días) (49). El uso de docetaxel se asoció a una mayor tasa de respuestas (23 vs. 10%) e intervalo libre de progresión (5,5 meses vs. 3,1 meses), así como, una mejoría en el control de síntomas como el apetito y la fatiga, si bien no hubo diferencias significativas en cuanto a supervivencia global (mediana de 14,3 meses vs. 9,9 meses, HR 0,78; CI 95% 0,56-1,09). La tasa de neutropenia fue más frecuente con el uso de docetaxel que con vinorelbina (83 vs. 69%). La administración de docetaxel semanal puede que sea más segura sin tener una menor eficacia y podría ser un régimen a considerar en estos pacientes.

El uso de dobles también ha sido estudiado específicamente en esta población. El uso de gemcitabina en combinación con vinorelbina se asociaba a mejores resultados tanto en supervivencia como en calidad de vida que cuando se comparaba con vinorelbina sola, con medianas de supervivencias de 7,3 frente a 4,5 y de tasa de supervivencia a 1 año de 30 frente a 13% (50). Por el contrario, en el estudio MILES no se demostró la superioridad de la combinación de vinorelbina con gemcitabina cuando se comparaba con cada uno de los agentes por separado y sí que se asociaba a una mayor toxicidad (51). En otro estudio multicéntrico con 350 pacientes ancianos o con bajo performance estatus se los randomizó a recibir tratamiento con docetaxel semanal o este mismo régimen en combinación con gemcitabina semanal (52). El intervalo libre de progresión fue inferior significativamente con el uso de docetaxel en monoterapia (2,9 vs. 4,8 meses) aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global (5,1 vs. 5,6 meses).

El uso de nuevos agentes también ha sido explorado en la población anciana. En un análisis no planificado del subgrupo de pacientes con más de 70 años incluidos en el estudio fase III E4599 se observó un exceso de toxicidad al añadir bevacizumab a la quimioterapia con carboplatino y paclitaxel (53). La incidencia de eventos adversos graves o mortales fue significativamente superior (87 vs. 61%), así como, las muertes asociadas al tratamiento (6,3 vs. 2,6%). Aunque hubo una tendencia a una mayor tasa de respuestas (29 vs. 17%) e intervalo libre de progresión (6,3 vs. 2,6 meses) a favor del tratamiento con bevacizumab, esta diferencia no fue estadísticamente significativa al igual que tampoco se detectaron diferencias en supervivencia global.

Por otro lado, los TKI anti-EGFR podrían aportar ventajas en la población anciana tanto por su perfil de efectos adversos como en la facilidad de su posología. En el estu-

dio INVITE, fase II, se incluyeron 196 pacientes de más de 70 años para evaluar gefitinib *versus* vinorelbina en primera línea de tratamiento (54). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de progresión ni supervivencia global (2,7 vs. 2,9 meses y 5,9 vs. 8 meses para gefitinib y vinorelbina, respectivamente) si bien este estudio no tenía potencia estadística para ser un estudio de no inferioridad.

En resumen, la quimioterapia en el anciano puede que esté asociada a una mayor toxicidad que en una población más joven, pero su uso presenta una eficacia similar, con una reducción de síntomas y mejoría de la calidad de vida y un impacto favorable en la supervivencia global, si bien esta última está disminuida en este grupo de pacientes por su edad y sus comorbilidades. Por ello, los pacientes ancianos con buena situación funcional y sin comorbilidades importantes podrían ser tratados con dobles y aquellos que no valoran un tratamiento en monoterapia. Por todo ello, es imprescindible una cuidadosa valoración geriátrica y una gran individualización del tratamiento. En cualquier caso, el tratamiento de soporte es de gran importancia en estos pacientes.

PACIENTES CON BAJO PERFORMANCE STATUS

Los pacientes con mal estado general o bajo *performance status* (considerados los que presentan una puntuación igual o inferior a 70 en la escala de Karnofsky o superior o igual a 2 según una escala ECOG) representan un grupo numeroso de pacientes en la práctica clínica habitual. Por el contrario, no es un grupo de pacientes que esté bien representado en los ensayos clínicos y habitualmente los pacientes con PS de 3 o superior sólo reciben tratamiento de soporte.

El uso de quimioterapia en estos pacientes ha sido y sigue siendo controvertido. Si bien puede aportar beneficio clínico en pacientes seleccionados el pronóstico de estos pacientes es pobre, independientemente del tratamiento. Es necesaria la individualización del tratamiento dados los peores resultados de la quimioterapia en esta situación clínica y el mayor riesgo de efectos adversos (55-58). Las guías americana y europea recomiendan el uso de monoquimioterapia en los pacientes candidatos y, sólo en pacientes motivados y altamente seleccionados podría valorarse un esquema de combinación (59,60). Los esquemas semanales podrían ser una alternativa con mejor tolerancia para estos pacientes.

El uso de TKI de EGFR también ha sido explorado en dos estudios fase II obteniéndose resultados negativos (61,62). El primero de ellos comparaba erlotinib frente a carboplatino y paclitaxel, el segundo comparaba gefitinib con el mejor tratamiento de soporte. Sin embargo, es posible que en pacientes seleccionados, con mutaciones de EGFR documentadas, este tratamiento pueda ser una opción. Es reconocido el gran beneficio clínico en esta situación reportado en algunos pacientes y ha sido denominado como "efecto Lázaro".

Por ejemplo, en población asiática se administró gefitinib como tratamiento de primera línea en 30 pacientes con bajo PS cuyo tumor tenía una mutación de EGFR (63). Las respuestas objetivas fueron del 66% (19 pacientes de 29 evaluables), y entre los 22 pacientes que presentaban un PS de 3, quince pacientes (68%) mejoraron su situación funcional a un PS 1 ó 0. La supervivencia libre de progresión fue de 6,5 meses, la supervivencia global de 18 meses y la tasa de supervivencia a 1 año del 63%.

CONCLUSIONES

En los últimos años hemos asistido a un cambio en el tratamiento del CPCNP al que anteriormente se había llegado a un techo en el beneficio de la quimioterapia. El uso de agentes biológicos, como dianas terapéuticas, ofrece una nueva estrategia de tratamiento. Es necesario a la hora de planificar el tratamiento de estos pacientes considerar los aspectos clínicos, patológicos y moleculares. La edad, las comorbilidades, la situación funcional o *performance status* (PS), la pérdida de peso, las localizaciones metastásicas y el sexo son factores pronósticos de supervivencia. La histología tumoral hoy en día es fundamental para optar por las mejores opciones terapéuticas y evitar aquellos tratamientos innecesarios o potencialmente tóxicos. La caracterización molecular del tumor (mutaciones de EGFR y K-Ras, expresión de ERCC1, BRCA, amplificación de EGFR y HER-2, etc.)

permiten seleccionar tratamientos dirigidos y esquemas potencialmente más eficaces. Por ello es de gran importancia obtener un material histológico suficiente y representativo del tumor para poder ofrecer a los pacientes los mejores recursos terapéuticos disponibles para su enfermedad.

Un gran número de agentes terapéuticos están siendo estudiados actualmente en esta indicación e incluyen desde agentes antiangiogénicos con actividad antiangiogénica como sorafenib, sunitinib o vandetanib, anticuerpos anti-IGFR, inhibidores tirosina kinasa de la proteína ALK, así como el de vacunas dirigidas contra proteínas específicas como MAGE3, MUC-1 o el receptor Tol-9. Es de esperar que en los próximos años se incorporen algunos de estos agentes al que ya empieza a ser un extenso arsenal terapéutico que impacte en el control de esta enfermedad y en la calidad de vida de nuestros pacientes.

CORRESPONDENCIA:

J. L. González Larriba
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico San Carlos
C/ Prof. Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
email: jgonzalez.hcsc@madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*, 2008; 58: 71-96.
- Stewart BW, Kleihues P, editors. *World Cancer Report*. IARC Press: Lyon, 2003; page 182.
- Blackstock AW, Govindan RJ. Definitive chemoradiation for the treatment of locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4146-52.
- Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* 1995; 311: 899-909.
- Pujol JL, Barlesi F, Daurès JP. Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lung Cancer* 2006; 51: 335-45.
- Non-Small Cell Lung Cancer Meta-Analysis Collaborative Group: Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4617.
- Grossi F, Aita M, Follador A, et al. Sequential, alternating, and maintenance/consolidation chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a review of the literature. *Oncologist*, 2007; 12: 451-64.
- Schiller JH, Harrington D, Belani C, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92-8.
- Addario G, Pintilie M, Leigh NB, et al. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 2926-36.
- Rajeswaran A, Trojan A, Burnand B, et al. Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. *Lung Cancer* 2008; 59: 1-11.
- Alberola V, Camps C, Provencio M, et al. Cisplatin/gemcitabine versus a cisplatin-based triplet versus non-platinum sequential doublets in advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3207-13.
- Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, et al. CISCA (CISplatin versus Carboplatin) Meta-analysis Group. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 847-57.
- Zojwalla NJ, Raftopoulos H, Gralla RJ. Are cisplatin and carboplatin equivalent in the treatment of non-small cell lung carcinoma (NSCLC)? Results of a comprehensive review of randomized studies in over 2500 patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 630a.
- Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589-97.

15. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543-51.
16. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123.
17. Pérez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3238.
18. Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 13306.
19. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying a responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129.
20. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497.
21. Hirsch FR, Varella-García M, Bunn PA Jr, et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase III placebo-controlled study in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5034.
22. Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 1809.
23. Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, et al. Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4244.
24. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1545-52.
25. Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5892-9.
26. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004; 22: 785-94.
27. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004; 22: 777-84.
28. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-57.
29. Mok TS, To KF, Srimunimimit V, et al. Clinical outcomes of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations (Mut) in IPASS (IRESSATM Pan ASia Study). 13th World Conference on Lung Cancer, 2009. Abstract B9.5.
30. Lee JS, Park K, Kim SE, et al. Randomized phase III study of gefitinib (IRESSATM) versus standard chemotherapy (gemcitabine plus cisplatin) as a first-line treatment for never-smokers with advanced or metastatic adenocarcinoma of the lung. 13th World Conference on Lung Cancer 2009: Abstract PRS.4.
31. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2184-91.
32. Rosell R, Robinet G, Szczesna A, et al. Randomized phase II study of cetuximab plus cisplatin/vinorelbine compared with cisplatin/vinorelbine alone as first-line therapy in EGFR-expressing advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2008; 19: 362-9.
33. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al; FLEX Study Team. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 1525-31.
34. Butts CA, Bodkin D, Middleman EL, et al. Randomized phase II study of gemcitabine plus cisplatin or carboplatin (corrected), with or without cetuximab, as first-line therapy for patients with advanced or metastatic non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5777-84.
35. Kelly K, Herbst R, Crowley J. Concurrent chemotherapy plus cetuximab or chemotherapy followed by cetuximab in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC); a randomized phase II sectional trial SWOG 0342. *J Clin Oncol* 2006; 24S: abstract 7015.
36. Lynch TJ, Patel T, Dreisbach L, et al. A randomized multicenter phase III study of cetuximab in combination with taxane/carboplatin versus taxane/carboplatin alone as first-line treatment for patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2007; S340: (abstract B3-03).
37. Pujol J, Lynch TJ, Rosell R, et al. A meta-analysis of four randomised phase II/III trials adding cetuximab to platinum-base chemotherapy as 1st-line treatment in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). Abstract 9.009. ESMO Berlin; 2009.
38. Ceppi P, Volante M, Saviozzi S, et al. Squamous cell carcinoma of the lung compared with other histotypes shows higher messenger RNA and protein levels for thymidylate synthase. *Cancer* 2006; 107: 1589-96.
39. Hirsch FR, Herbst RS, Olsen C, et al. Increased EGFR gene copy number detected by fluorescent in situ hybridization predicts outcome in non-small-cell lung cancer patients treated with cetuximab and chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3351.
40. Marchetti A, Martella C, Felicioni L, et al. EGFR mutations in non-small-cell lung cancer: analysis of a large series of cases and development of a rapid and sensitive method for diagnostic screening with potential implications on pharmacologic treatment. *J Clin Oncol* 2005; 23: 857-65.
41. Paz-Ares L, Sánchez JM, García-Velasco A, et al. A prospective phase II trial of erlotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with mutations in the tyrosine kinase (TK) domain of the epidermal growth factor receptor (EGFR). *J Clin Oncol* 2006; 24(18 suppl): Abs 7020.
42. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer V.2.2009.
43. Ciuleanu TE, Brodowicz T, Belani CP, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC: A phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 8011.
44. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. SATURN: A double-blind, randomized, phase III study of maintenance erlotinib versus placebo following nonprogression with first-line platinum-based chemotherapy in patients with advanced NSCLC. *J Clin Oncol* 27: 15s, 2009 (suppl; abstr 8001).
45. Cappuzzo F, Coudert B, Wierzbicki R, et al. Efficacy and safety of erlotinib as first-line maintenance in NSCLC following non-progression with chemotherapy: results from the phase III SATURN study. JTO 2009; 13th World Conference on Lung Cancer. Abstract A2.1.
46. Brugger W, Triller N, Blasinska-Morawiec M, et al. Biomarker analyses from the phase III placebo-controlled SATURN study of maintenance erlotinib following first-line chemotherapy for advanced NSCLC. *J Clin Oncol* 27: 15s, 2009(suppl; abstr 8020).
47. Miller VA, O'Connor P, Soh C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIb trial (ATLAS) comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 27: 18s, 2009 (suppl; abstr LBA8002).
48. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 66-72.
49. Kudoh, S, Takeda, K, Nakagawa, K, et al. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). *J Clin Oncol* 2006; 24: 3657.

50. Frasci G, Lorusso V, Panza N, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2529-36.
51. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multi-center Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III reandomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 362-72.
52. Hainsworth JD, Spigel DR, Farley C, et al. Weekly docetaxel versus docetaxel/gemcitabine in the treatment of elderly or poor performance status patients with advanced nonsmall cell lung cancer: a randomized phase 3 trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Cancer* 2007; 110: 2027.
53. Ramalingam SS, Dahlberg SE, Langer CJ, et al. Outcomes for elderly, advanced-stage non small-cell lung cancer patients treated with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel: analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trial 4599. *J Clin Oncol* 2008; 26: 60.
54. Crinò L, Cappuzzo F, Zatloukal P, et al. Gefitinib versus vinorelbine in chemotherapy-naive elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (INVITE): a randomized, phase II study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4253-60.
55. Langer C, Li S, Schiller J, et al. Randomized phase II trial of paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine plus cisplatin in Eastern Cooperative Oncology Group performance status 2 non-small-cell lung cancer patients: ECOG 1599. *J Clin Oncol* 2007; 25: 418.
56. Baka S, Ashcroft L, Anderson H, et al. Randomized phase II study of two gemcitabine schedules for patients with impaired performance status (Karnofsky performance status \leq 70) and advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2136.
57. Lilenbaum RC, Herndon JE Jr, List MA, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: The Cancer and Leukemia Group B (study 9730). *J Clin Oncol* 2005; 23: 190.
58. Stinchcombe TE, Choi J, Schell MJ, et al. Carboplatin-based chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer and a poor performance status. *Lung Cancer* 2006; 51: 237.
59. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22: 330.
60. Gridelli C, Ardizzoni A, Le Chevalier T, et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel. *Ann Oncol* 2004; 15: 419.
61. Lilenbaum R, Axelrod R, Thomas S, et al. Randomized phase II trial of erlotinib or standard chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer and a performance status of 2. *J Clin Oncol* 2008; 26: 863.
62. Goss G, Ferry D, Wierzbicki R, et al. Randomized phase II study of gefitinib compared with placebo in chemotherapy-naive patients with advanced non-small-cell lung cancer and poor performance status. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2253.
63. Inoue A, Kobayashi K, Usui K, et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1394.

Tratamiento médico del carcinoma epidermoide de pulmón

G. ALONSO-JÁUDENES CURBERA, M. R. GARCÍA CAMPELO, A. CARRAL MASEDA,
M. QUINDÓS VARELA, D. DOPICO VÁZQUEZ, L. PARÍS BOUZAS

Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospital Universitario A Coruña

RESUMEN

Hasta muy recientemente todos los subtipos histológicos del carcinoma no microcítico de pulmón avanzado eran tratados por igual. La histología no era considerada un factor pronóstico relevante. Sin embargo, el desarrollo farmacológico de estos últimos años ha reavivado el interés por la histología, especialmente como factor potencial predictivo de eficacia. Fármacos, como el pemetrexed, han demostrado ser más activos en el adenocarcinoma, y otros, como el bevacizumab, están contraindicados en tumores escamosos por el riesgo aumentado de hemorragia pulmonar. Estudios clínicos iniciales con figitumumab, un anticuerpo monoclonal contra el IGF-1R, muestran una alta tasa de respuestas en tumores escamosos. Por tanto, el correcto diagnóstico histológico es el primer paso en la personalización de los tratamientos. La insuficiente cantidad de tejido tumoral, necesario para un estudio histológico adecuado, puede condicionar el tratamiento más idóneo para un paciente.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma epidermoide de pulmón. Pemetrexed. Cetuximab. Erlotinib. Gefitinib. Bevacizumab.

ABSTRACT

Until recently all histologic subtypes of advanced non-small-cell lung cancer were treated equally. Histology was not considered a relevant prognostic factor. Nevertheless, the pharmacologic development in recent years has renewed interest for histology, especially as a potential predictive factor of efficacy. Some drugs, like pemetrexed, have shown more activity in adenocarcinomas and others, like bevacizumab, are not indicated in squamous tumours because an increased risk of pulmonary haemorrhage. Initial clinical reports with figitumumab, a monoclonal antibody against IGF-1R, support high response rates in squamous tumours. Therefore, correct histologic diagnosis is the first step in tailoring treatment. The insufficient amount of tumour for adequate histologic examination may hamper the best treatment choice to a patient.

KEY WORDS: Squamous non-small-cell cancer. Pemetrexed. Cetuximab. Erlotinib. Gefitinib. Bevacizumab.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es el más mortífero de todos los cánceres. En España, en el año 2006, fue la primera causa de muerte por neoplasias en varones y la tercera en mujeres, con tasas crudas por 100.000 habitantes de 78,35 y 11,81 respectivamente (1). A pesar del evidente progreso técnico, médico y asistencial, la supervivencia relativa a 5 años apenas se ha modifica-

do en estas tres últimas décadas, aunque la diferencia publicada resulte estadísticamente significativa: 14,2% para el trienio 1975-1977 y 18,0% en el periodo 1999-2005 (2).

La causa fundamental del cáncer de pulmón es el consumo de tabaco (3), habiéndose establecido una clara relación causa-efecto con todos sus fenotipos. Sin embargo, los cambios a lo largo del tiempo en la fabricación de cigarrillos (p. ej., la incorporación de filtros) y

en la manufactura del tabaco han modificado la composición química del humo y el patrón inhalatorio del fumador, haciendo que las aspiraciones de este sean más frecuentes y profundas. En consecuencia, la proporción relativa de los carcinógenos presentes en el humo del tabaco ha cambiado (aumento de nitrosaminas y disminución de hidrocarburos aromáticos policíclicos), y, también, la exposición anatómica a los mismos (vía aérea periférica frente a vía aérea central). El resultado ha sido que en países occidentales ha descendido significativamente la incidencia del carcinoma escamoso, típicamente central y con mucho el más frecuente hace años, para ser superado por el adenocarcinoma, de localización pulmonar más periférica (4,5).

Desde un punto de vista pronóstico y terapéutico, se han diferenciado clásicamente en el cáncer de pulmón dos grandes grupos: el carcinoma no microcítico de pulmón (CNMP), el más frecuente –aproximadamente el 85% de los diagnósticos (2)–, y dispar fenotípicamente, y el carcinoma microcítico de pulmón (CMP) o de célula pequeña. Atendiendo a esta división, cualquier CNMP, ya fuese escamoso, adenocarcinoma o anaplásico de célula grande, era tratado indistintamente con alguno de los esquemas de quimioterapia disponibles (6,7), eligiendo uno u otro en función de parámetros como la edad, el estado funcional (ECOG), la existencia de comorbilidades, las preferencias del propio paciente, etc. La histología no era considerada un factor pronóstico relevante en la enfermedad avanzada e irreseccable (8). Lo cierto es que los resultados publicados en los últimos 25 años no han sido consistentes, probablemente debido a diferencias en el diseño de los estudios y en el análisis posterior de los datos, pero que indudablemente han oscurecido el papel potencial de la histología como factor pronóstico y/o predictivo de eficacia (9). Sin embargo, se puede inferir que al igual que se observan distintas alteraciones genéticas en los diferentes fenotipos de cáncer de pulmón, con sus correspondientes comportamientos biológicos, también pueden existir, por ejemplo, variaciones en el metabolismo de una droga o en la expresión de dianas moleculares específicas que modulen significativamente la actividad de un medicamento.

El desarrollo farmacológico de estos últimos años ha reavivado claramente el interés por la histología. Múltiples fármacos, aprobados o en fase de experimentación, presentan actividades significativamente distintas en los tumores escamosos y en los no escamosos, o demuestran diferentes perfiles de toxicidad. Tanto es así, que la indicación aprobada por las agencias reguladoras para el pemetrexed (Alimta®), por su eficacia, y el bevacizumab (Avastin®), por su toxicidad, se limita exclusivamente a los tumores no escamosos (10,11). El erlotinib (Tarceva®) induce remisiones, incluso prolongadas, con preferencia en adenocarcinomas con mutaciones en el dominio tirosina quinasa del EGFR, mientras que el figitumumab, un anticuerpo monoclonal inhibidor de IGF-1R, parece especialmente eficaz en carcinomas epidermoides.

Esta actividad claramente diferenciada en función del fenotipo puede representar el primer paso en la

deseada individualización o personalización de los tratamientos. Es decir, la prescripción, entre los fármacos disponibles, de los más activos para un determinado paciente, evitando de ese modo los efectos tóxicos e indeseados de los menos o nada eficaces. Pero para ello, es obligado llegar a un correcto diagnóstico anatomopatológico. Se hace preciso, en primer lugar, obtener la suficiente cantidad de tejido tumoral que, mediante su adecuado estudio, reduzca al mínimo el diagnóstico, genérico e indeterminado, de estar ante la presencia de un carcinoma de pulmón no de célula pequeña, sin otra especificación (NOS). En estas circunstancias la inmunohistoquímica es un buen aliado: no sólo ayuda a establecer el diagnóstico diferencial entre un tumor primario de pulmón o la enfermedad metastásica en los pulmones, sino que incluso facilita la distinción entre los distintos subtipos de neoplasias pulmonares (12). Marcadores como CK7, TTF1 y napsina A son más representativos de los adenocarcinomas, mientras que CK5 y p63 lo son de los epidermoides.

En resumen, el carcinoma epidermoide de pulmón ha sido doblemente superado por el adenocarcinoma: epidemiológica y terapéuticamente. La mayoría de los fármacos introducidos recientemente en nuestra farmacopea, y que detallamos a continuación, o son más eficaces o menos tóxicos en los adenocarcinomas, por lo que las opciones asistenciales para los tumores escamosos son en proporción más limitadas. Sin embargo, el desarrollo de nuevas drogas, alguna ya en experimentación, abre la esperanza de acabar con la visible orfandad de los tumores escamosos.

PEMETREXED (ALIMTA®)

El pemetrexed es un agente antineoplásico antifolato multidiana que inhibe fundamentalmente la enzima timidilato sintetasa (TS) y, más débilmente, la dihidrofolato reductasa (DHFR) y la glicinamida ribonucleótido formiltransferasa (GARFT), que intervienen en la biosíntesis *de novo* de nucleótidos de timidina y purina, necesarios para la replicación celular. El Alimta® es un fármaco activo en el CNMP, pero hay evidencias fundadas de que preferentemente en los tumores no escamosos.

En dos estudios fase III, multicéntricos, la histología se predefinió como variable en los estudios de eficacia. En el primero, con diseño estadístico de no inferioridad y supervivencia global como objetivo principal, se comparó en primera línea de tratamiento cisplatino, 75 mg/m² día 1, más pemetrexed, 500 mg/m² día 1, con cisplatino, 75 mg/m² día 1, más gemcitabina, 1.250 mg/m² días 1 y 8, en 1.725 pacientes estadios IIIB-IV y ECOG 0-1. El máximo número de ciclos administrados, cada 3 semanas, fue de 6, y todos recibieron profilaxis con dexametasona, ácido fólico y vitamina B12. No se observaron diferencias significativas en la supervivencia global (10,3 meses en ambos brazos; RR = 0,94; IC 95%: 0,84-1,05), en la supervivencia libre de progresión (4,8 y 5,1 meses; RR = 1,04; IC 95%: 0,94-1,15) o en la tasa de respuestas objetivas (30,6 y 28,2%). Sin embar-

go, en el análisis de subgrupos sí se evidenciaron diferencias en función de la histología. La mediana de supervivencia con cisplatino/pemetrexed fue significativamente superior en adenocarcinomas (12,6 frente a 10,9 meses; RR = 0,84; IC 95%: 0,71-0,99; p = 0,03), carcinomas de células grandes (10,4 frente a 6,7 meses; RR = 0,67; IC 95%: 0,48-0,96; p = 0,03) y, en conjunto, en tumores no escamosos (11,8 frente a 10,4 meses; RR = 0,81; IC 95%: 0,70-0,94; p = 0,005), mientras que cisplatino/gemcitabina demostró ser más activo en carcinomas epidermoides (9,4 frente a 10,8 meses; RR = 1,23; IC 95%: 1,00-1,51; p = 0,05) (13).

En un segundo estudio prospectivo, fase III, a 663 pacientes estadios IIIB-IV y que no habían progresado a 4 ciclos de quimioterapia basada en platino se les administró, con un diseño aleatorio 2:1, pemetrexed, 500 mg/m², o placebo, cada 21 días, hasta progresión. Se lograron los objetivos del estudio y el “mantenimiento” con Alimta® demostró mejor mediana de supervivencia (13,4 frente a 10,6 meses; RR = 0,79; IC 95%: 0,65-0,95; p = 0,012), supervivencia libre de progresión (4,3 frente a 2,6 meses; RR = 0,50; p < 0,0001) y control de la enfermedad (51,7 frente a 33,3%; p < 0,001). Una vez más, la eficacia se limitó a pacientes con tumores no escamosos (mediana de supervivencia: 15,5 frente a 10,3 meses; RR = 0,70; p = 0,002. Supervivencia libre de progresión: 4,37 frente a 1,84 meses; RR = 0,47; p < 0,00001). Las diferencias en los carcinomas epidermoides no fueron significativas (p = 0,678 y p = 0,896 para la mediana de supervivencia y supervivencia libre de progresión respectivamente) (14).

Dos publicaciones adicionales avalan las conclusiones anteriores. En un ensayo fase III que comparó pemetrexed, 500 mg/m², con docetaxel, 75 mg/m², en segunda línea de tratamiento, y que de hecho sirvió para la aprobación de Alimta® en esta indicación, no se encontraron diferencias en la eficacia de ambas drogas, aunque sí un perfil de toxicidad más benévolo para el pemetrexed (15). En un análisis retrospectivo presentado con posterioridad, se comprobó que el docetaxel fue más eficaz en los tumores escamosos (6,2 frente a 7,4

meses; RR = 1,563; IC 95%: 1,079-2,264; p = 0,018), mientras que el pemetrexed en el conjunto de los no escamosos (9,3 frente a 8,0 meses; RR = 0,778; IC 95%: 0,607-0,997; p = 0,048) (16). Finalmente, en un cuarto estudio llevado a cabo en 216 pacientes japoneses se confrontaron dos dosis de pemetrexed, 500 y 1.000 mg/m², en segunda y tercera líneas de tratamiento. No hubo diferencias en el objetivo principal: la tasa de respuestas (18,5 y 14,8% para la dosis baja y alta respectivamente), ni en otros parámetros de eficacia. Sin embargo, la mediana de supervivencia de los enfermos con tumores no escamosos fue superior a la que presentaron otras histologías (9,3 frente a 16,0 meses; RR = 1,90; p = 0,00264) (17).

Sólo un estudio parece contradecir las observaciones anteriores. El grupo noruego de cáncer de pulmón, en un ensayo fase III, analizó la calidad de vida –objetivo primario– en 436 pacientes con enfermedad avanzada a los que se les administró carboplatino, AUC = 5 día 1, y bien pemetrexed, 500 mg/m² día 1, o gemcitabina, 1.000 mg/m² días 1 y 8, cada 3 semanas. Análisis multivariantes y tests de interacción no demostraron ninguna asociación significativa entre histología y supervivencia (18).

La actividad antitumoral del pemetrexed se debe fundamentalmente a la inhibición de la timidilato sintetasa, enzima que cataliza el paso de 2-deoxiuridina fosfato (dUMP) a timidina-5-fosfato (dTMP), paso clave en el metabolismo de la timidina, nucleótido necesario para la síntesis de ADN. El hecho de que se hallan demostrado niveles más altos de expresión de timidilato sintetasa en tumores escamosos (19,20) puede ser uno de los mecanismos responsables de la actividad diferenciada del Alimta® en función de la histología.

Los resultados de estos estudios (Tabla I) han sido recogidos por la EMEA (10) y la FDA (11), las cuales han limitado la indicación de pemetrexed a los tumores localmente avanzados y metastáticos de histología no escamosa, en primera línea en combinación con cisplatino y en segunda en monoterapia. Sólo la agencia americana ha aprobado recientemente la indicación de

TABLA I

EFICACIA DE PEMETREXED EN FUNCIÓN DE LA HISTOLOGÍA: MEDIANAS DE SUPERVIVENCIA (MESES)

<i>Estudio</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>No escamosos</i>	<i>Escamosos</i>
Scagliotti (13) (Primera línea)	Cisplatino/pemetrexed	11,8 p = 0,005	9,4 p = 0,005
	Cisplatino/gemcitabina	10,4	10,8
Belani (14) (Consolidación)	Pemetrexed	15,5 p = 0,002	9,9 p = 0,678
	Placebo	10,3	10,8
Peterson (16) (Segunda línea)	Pemetrexed	9,3 p = 0,048	6,2 p = 0,018
	Docetaxel	8,0	7,4
Ohe (17) (Segunda y tercera líneas)	Pemetrexed	16,0 p = 0,00264	9,3

“mantenimiento”, en primera línea, para aquellos pacientes que no han progresado a cuatro ciclos de quimioterapia basada en platino.

INHIBIDORES DE EGFR

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), perteneciente a la familia HER de receptores de superficie, se expresa en hasta el 85% de los CNMP. Sus ligandos principales son EGF y TGF- α . Una vez unidos al dominio extracelular los receptores dimerizan, autofosforilan el dominio tirosina quinasa intracelular y, tras ello, se pone en marcha una cascada de señales celulares relacionadas con la proliferación, la supervivencia y la invasividad celular.

Dos abordajes terapéuticos se han desarrollado para bloquear el EGFR: anticuerpos monoclonales contra el dominio extracelular (cetuximab) o moléculas inhibidoras del dominio tirosina quinasa intracelular (erlotinib y gefitinib).

CETUXIMAB (ERBITUX®)

El cetuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 que presenta una afinidad hacia el EGFR de 5-10 veces superior que los ligandos endógenos. No sólo bloquea la unión de los mismos al receptor, sino que induce su internalización (*down-regulation*) y promueve citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo y citotoxicidad dependiente de complemento.

Se han publicado dos ensayos fase III, en primera línea de tratamiento, que analizan la combinación de cetuximab con quimioterapia estándar en pacientes con enfermedad estadio IIIB-IV. En el primero de ellos, un estudio multinacional y multicéntrico, se comparó en 1.125 pacientes cisplatino, 80 mg/m² día 1, más vinorelbina, 25 mg/m² días 1 y 8, ambos cada tres semanas hasta un máximo de 6 ciclos, con o sin cetuximab en asignación aleatoria 1:1, a dosis de 400 mg/m² el día 1 y, a partir del día 8, 250 mg/m² cada semana hasta toxicidad inaceptable o progresión. Todos los pacientes debían tener al menos una célula tumoral inmunohistoquímicamente positiva para EGFR. Se estableció como objetivo primario la supervivencia global, la cual fue significativamente superior en el brazo con Erbitux® (11,3 frente a 10,1 meses; RR = 0,871; IC 95%: 0,762-0,996; p = 0,044). No hubo diferencias en la supervivencia libre de progresión (4,8 meses en ambos brazos; RR = 0,943), pero sí en la tasa de respuestas (36 frente a 29%; p = 0,01). El cetuximab benefició a prácticamente todos los subgrupos, incluidos el carcinoma epidermoide (10,2 frente a 8,9 meses; RR = 0,80; IC 95%: 0,64-1,00), el adenocarcinoma (12,0 frente a 10,3 meses; RR = 0,94; IC 95%: 0,77-1,15) y el resto de variantes histológicas (9,0 frente a 8,2 meses; RR = 0,81; IC 95%: 0,60-1,10) (21).

En un segundo estudio, comunicado por el momento sólo en congresos, se administró a 676 pacientes y a criterio del investigador paclitaxel, 225 mg/m², o doceta-

xel, 75 mg/m², más carboplatino, AUC = 6, y aleatoriamente cetuximab a las mismas dosis que en el ensayo previo. Pero a diferencia del anterior, la expresión de EGFR no se consideró criterio de inclusión y se estableció como objetivo principal la supervivencia libre de progresión determinada por un comité independiente de revisión. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global de ambos brazos (9,7 frente a 8,4 meses; RR = 0,89; IC 95%: 0,75-1,05; p = 0,17), y los resultados fueron muy similares en los diversos subgrupos analizados: carcinomas epidermoides (RR = 0,87) y adenocarcinomas (RR = 0,89), entre otros. Cuando la valoración de eficacia la efectuó el investigador, y no el comité de revisión, se demostraron diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión (4,4 frente a 3,8 meses; RR = 0,79; p = 0,0036) y en la tasa de respuestas (27,5 frente a 22,5%) (22). Los autores concluyeron que, aunque el estudio no tuvo el suficiente poder estadístico para demostrar diferencias en la supervivencia global, la magnitud observada es consistente con la publicada en el FLEX.

Ninguno de los parámetros moleculares analizados por el momento (mutación, número de copias y expresión de EGFR; y mutación de KRAS) ha sido útil como factor predictivo de eficacia (23,24). Sólo los pacientes que desarrollan toxicidad cutánea, de cualquier grado, durante las 3 primeras semanas de tratamiento tienen una supervivencia significativamente superior (15,0 frente a 8,8 meses; RR = 0,63; IC 95%: 0,52-0,77; p < 0,001) (24).

En conclusión, el cetuximab es un fármaco activo en el CNMP y aparentemente en todos los subtipos, aunque todavía no tiene la aprobación por las agencias reguladoras para su uso asistencial.

INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA (TKI): ERLOTINIB (TARCEVA®) Y GEFITINIB (IRESSA®)

Tanto el erlotinib como el gefitinib actúan inhibiendo el dominio tirosina quinasa del EGFR. Aunque hace ya bastantes años que comenzó su desarrollo experimental, todavía existe un amplio debate acerca de cuándo y cómo deben indicarse, de cuáles son las características clínicas y moleculares que deben utilizarse como factores predictivos de eficacia, y cuál es el peso pronóstico de los biomarcadores habitualmente estudiados en los ensayos clínicos (expresión, amplificación y/o mutación del EGFR).

Ninguno de los cuatro grandes estudios aleatorios en pacientes no seleccionados clínicamente o molecularmente que compararon, en primera línea de tratamiento, la combinación de quimioterapia estándar con gefitinib-INTACT-1 (25): gemcitabina/cisplatino; INTACT-2 (26): paclitaxel/carboplatino- o erlotinib-TALENT (27): gemcitabina/cisplatino; TRIBUTE (28): paclitaxel/carboplatino- demostraron beneficio en la supervivencia global. Tampoco se encontraron diferencias en los diversos subgrupos analizados, incluida la histología. Sólo los pacientes tratados con Tarceva® y que nun-

ca habían fumado presentaron un incremento significativo en las medianas de supervivencia.

Ambos fármacos han sido valorados, también, frente a placebo, en pacientes que han progresado a una o dos líneas de quimioterapia. En el ensayo con Iressa® (ISEL), no se establecieron diferencias significativas en la supervivencia global en el conjunto de los 1.692 pacientes aleatorizados (5,6 frente a 5,1 meses; RR = 0,89; IC 95%: 0,77-1,02; p = 0,087) y tampoco en los 812 con adenocarcinomas (6,3 frente a 5,4 meses; RR = 0,84; IC 95%: 0,68-1,03; p = 0,089). Sólo cuando se analizaron los subgrupos predefinidos se demostró un aumento de supervivencia en los enfermos que nunca habían fumado (8,9 frente a 6,1 meses; RR = 0,67; IC 95%: 0,49-0,92; p = 0,012) y en aquellos de origen asiático (9,5 frente a 5,5 meses; RR = 0,66; IC 95%: 0,48-0,91; p = 0,01). La tasa de respuestas objetivas sí fue significativamente superior con gefitinib (8,0 frente a 1,3%; p < 0,0001), y aunque se beneficiaron de ello todos los subgrupos, lo hicieron con mayor amplitud los nunca fumadores (18,1 frente a 5,3%), las mujeres (14,7 frente a 5,1%), los adenocarcinomas (11,9 frente a 4,8%) y los asiáticos (12,4 frente a 6,8%) (29).

Por el contrario, en el estudio BR.21 con 731 pacientes que fueron tratados con erlotinib, sí se evidenció un incremento de la supervivencia global en el brazo experimental (6,7 frente a 4,7 meses; RR = 0,70; IC 95%: 0,58-0,85; p < 0,001), que benefició a casi todos los subgrupos analizados, incluidos los carcinomas epidermoides, aunque sólo se pudo establecer una interacción estadísticamente significativa con el hábito tabáquico. También se constató, al igual que en el ensayo ISEL, un aumento significativo de las respuestas con el TKI (8,9 frente a < 1%; p < 0,001), con una mayor probabilidad en nunca fumadores (24,7 frente a 3,9%; p < 0,001), mujeres (14,4 frente a 6,0%; p = 0,006), adenocarcinomas (13,9 frente a 4,1%; p < 0,001) y asiáticos (18,9 frente a 7,5%; p = 0,02) (30).

Desde que Lynch y cols. (31), Páez y cols. (32) y Pao y cols. (33) demostraron la relación entre mutación en el dominio tirosina quinasa del EGFR y la sensibilidad a los TKI, se abrió un amplio campo de investigación en factores predictivos de eficacia. Y lo cierto es que el perfil clínico favorable publicado en los estudios anteriores parece tener su base molecular en una mayor frecuencia de mutaciones (34) (Tabla II). Sin embargo, estas no parecen ser el único factor a tener en cuenta. Tanto la expresión de EGFR, determinado por inmunohistoquímica, como el número de copias del gen, analizado por hibridación fluorescente *in situ* (FISH), han sido relacionados con suerte dispar con el beneficio al tratamiento (35,36). Incluso una población con perfil clínico tan desfavorable como el que representan los tumores escamosos en varones fumadores parece que puede beneficiarse, también, del tratamiento con erlotinib (37).

En conclusión, tanto la EMEA (10) como la FDA (11) autorizan el Tarceva® en el CNMP localmente avanzado o metastático que ha fallado, al menos, a un tratamiento quimioterápico previo; indicando la EMEA, además, que deberían considerarse factores asociados con el aumento de supervivencia. Indudablemente, y

TABLA II
RELACIÓN ENTRE MUTACIÓN DE EGFR Y FACTORES CLÍNICOS

Subgrupo	Población total		p	Adenocarcinoma	
	n	%		n	%
<i>Sexo</i>	2.252		<0,001	1.082	
Hombre		10			19
Mujer		38			49
<i>Fumador</i>	2.128		<0,001	1.082	
Nunca		45			54
Sí		7			16
<i>Histología</i>			<0,001		
Adenocarcinoma	1.380	30			
Otras	993	2			
<i>Raza</i>	2.347		<0,001	1.082	
Asiática		33			48
Otras		6			12

como se acaba de exponer, existe una amplia discusión acerca del valor pronóstico y predictivo de los parámetros clínicos y moleculares habitualmente valorados. Pero, amén de la necesaria estandarización de las determinaciones de laboratorio (38), en los primeros ensayos prospectivos con TKI hay un claro enriquecimiento de la población, directa o indirectamente, con características clínicas favorables (mujeres, adenocarcinomas, no fumadores y asiáticos), y por tanto, con apenas representación de los tumores escamosos (39-42).

El Iressa®, aunque pendiente de revisión, está actualmente fuera de indicación en base a los resultados negativos publicados.

BEVACIZUMAB (AVASTÍN®)

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 que se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) e impide su interacción con los receptores de superficie, inhibiendo el estímulo proliferativo sobre las células endoteliales y la formación de nuevos vasos sanguíneos.

Los dos grandes estudios fase III ya publicados, que combinaron Avastin® con alguno de los esquemas de quimioterapia habitualmente utilizados, lograron sus objetivos experimentales. En el primero de ellos, el grupo cooperativo ECOG aleatorizó a 878 pacientes a recibir paclitaxel, 200 mg/m², y carboplatino, AUC = 6, con o sin bevacizumab, 15 mg/kg. La mediana de supervivencia con el triplete fue de 12,3 meses frente a 10,3 en el brazo control (RR = 0,79; IC 95%: 0,67-0,92; p = 0,003) (43). En el segundo estudio, a 1.043 enfermos se les administró gemcitabina, 1.250 mg/m², cisplatino, 80 mg/m², y en asignación aleatoria, bevacizumab, 7,5 ó 15 mg/kg, o placebo. El objetivo principal en este caso fue la supervivencia libre de progresión, la cual se prolongó significativamente con el agente biológico (dosis bajas: 6,7 frente a 6,1 meses; RR = 0,75; IC 95%: 0,62-0,91;

$p = 0,003$; dosis altas: 6,5 frente a 6,1 meses; $RR = 0,82$; IC 95%: 0,68-0,98; $p = 0,03$) (44). En ambos se constató, además, un aumento significativo de la tasa de respuestas.

Sin embargo, entre los criterios de exclusión de los dos estudios estaba el diagnóstico de un CNMP con predominio de células escamosas. La justificación para ello fue el análisis de 6 episodios (9,1%) de hemoptisis grave, 4 de ellos mortales, que se registraron en un estudio fase II aleatorio que comparó paclitaxel y carboplatino solos o en combinación con bevacizumab: todos los tumores eran de localización central, cerca de los grandes vasos, 5 presentaron cavitación o necrosis, bien basal o en el transcurso del tratamiento, y 4 estaban diagnosticados de un carcinoma epidermoide (45). En el análisis multivariable de posibles factores de riesgo se identificó a la histología escamosa y al tratamiento con bevacizumab como las causas más probables del sangrado (46).

En base a estos resultados el Avastin® sólo está autorizado en el tratamiento de primera línea, asociado a quimioterapia basada en platino, del CNMP avanzado con histología no escamosa (10,11).

OTRAS DROGAS

El figitumumab (CP-751,871) es un anticuerpo monoclonal IgG² plenamente humanizado cuya diana es el receptor del factor de crecimiento de tipo insulina tipo 1 (IGF-1R). Su actividad en el CNMP ha sido testada en un estudio fase II aleatorio. Para confirmar los datos preliminares especialmente positivos observados en los carcinomas epidermoides se amplió la cohorte, en un solo brazo, excluyendo a los adenocarcinomas. En definitiva, a 56 pacientes se les administró paclitaxel, 200 mg/m², carboplatino, AUC = 6, y figitumumab, 20 mg/kg. La tasa de respuesta en los primeros 40 pacientes con tumores escamosos fue de un sorprendente 62,5%, con un buen perfil de toxicidad (47). En el análisis molecular de 230 biopsias, que incluyó a 52 pacientes que habían participado en ensayos con figitumumab, los tumores escamosos tenían la expresión más alta de IGF-1R ($p = 0,057$) (48). Estudios fase III están actualmente en marcha.

El sorafenib es un inhibidor multiquinasa de Raf, VEGFR1, 2 y 3, PDGFR- β , etc. En la Primera Conferencia ESMO/IASLC sobre Cáncer de Pulmón se presentaron los resultados del estudio ESCAPE, en el cual 900 pacientes recibieron paclitaxel, 200 mg/m², y car-

boplatino, AUC = 6, con sorafenib, 400 mg b.i.d. días 2 a 19, o placebo. El objetivo principal fue la supervivencia global, no evidenciándose diferencias entre los dos brazos de tratamiento (10,7 frente a 10,6 meses; $RR = 1,16$; IC 95%: 0,95-1,43; $p = 0,93$). Sin embargo, en el análisis por subgrupos histológicos, la supervivencia fue significativamente peor en los carcinomas epidermoides (8,9 frente a 13,6 meses; $RR = 1,81$; IC 95%: 1,19-2,74), no así en los no escamosos (11,5 frente a 10,3 meses; $RR = 0,98$; IC 95%: 0,78-1,24). El porcentaje de pacientes que presentaron hemorragia pulmonar grado 5 con sorafenib fue del 2,3 y 0,6% en los tumores epidermoides y en los no escamosos respectivamente (49).

CONCLUSIÓN

Hasta hace no muchos años el CNMP avanzado se trataba indistintamente ya fuese un carcinoma epidermoide, un adenocarcinoma o un carcinoma de célula grande. Sin embargo, las drogas recientemente introducidas en el arsenal terapéutico y otras en fase de investigación clínica presentan una eficacia o una seguridad diferenciada en función del subtipo histológico. El mecanismo de acción de cada uno de estos fármacos, que actúan sobre dianas moleculares específicas con representación desigual en función del fenotipo, es el responsable de las diferencias observadas. El marcador molecular predictivo de respuesta más consolidado es la mutación del dominio tirosina quinasa del EGFR, cuya presencia hace al tumor especialmente sensible a los TKI. Progresando en esta dirección, en la identificación de los factores moleculares predictivos de eficacia para cada una de los fármacos, se avanzará con paso firme en la deseada personalización terapéutica.

CORRESPONDENCIA:

Guillermo Alonso-Jáudenes Curbera
Servicio de Oncología Médica
Complejo Hospital Universitario A Coruña
C/ Jubias de Arriba, 84
15006 La Coruña
e-mail: guillermo.alonso.curbera@sergas.es

BIBLIOGRAFÍA

- Mortalidad por cáncer en España (2006). Madrid: Instituto de Salud Carlos III. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Disponible en: <http://www.isciii.es/htdocs/pdf/mort2006.pdf> (último acceso: 06 de julio de 2009).
- Non-small cell cancer of the lung and bronchus (invasive). Survival rates by race, sex, diagnosis year, stage and age. Bethesda: National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review (CSR), 1975-2006. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/results_merged/sect_15_lung_bronchus.pdf (último acceso: 15 de julio de 2009).
- Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M; Comparative Risk Assessment collaborating group (Cancers). Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet* 2005; 366: 1784-93.
- Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM. International lung cancer trends by histologic type: male: female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer* 2005; 117: 294-9.
- Gabrielson E. Worldwide trends in lung cancer pathology. *Respirology* 2006; 11: 533-8.
- Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92-8.
- Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, Crinò L, Gridelli C, Ricci S, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4285-91.
- Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S Jr, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22: 330-53.
- Hirsch FR, Spreafico A, Novello S, Wood MD, Simms L, Papotti M. The prognostic and predictive role of histology in advanced non-small cell lung cancer: a literature review. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 1468-81.
- European Public Assessment Reports (EPARs) for authorised medicinal products for human use. Londres: European Medicines Agency (EMA). Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm> (último acceso: 09 de julio de 2009).
- FDA Approved Drug Products [Internet]. Maryland: U.S. Food and Drug Administration (FDA). Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/Scripts/cder/DrugsatFDA/> (último acceso: 09 de julio de 2009).
- Jagirdar J. Application of immunohistochemistry to the diagnosis of primary and metastatic carcinoma to the lung. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 384-96.
- Scagliotti GV, Parikh P, Von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543-51.
- Belani CP, Brodowicz T, Ciuleanu T, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC: a randomized phase III study in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl. 18S): S806.
- Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, R Pereira J, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589-97.
- Peterson P, Park K, Fossella F, Gatzemeier U, John W, Scagliotti G. Is pemetrexed more effective in adenocarcinoma and large cell lung cancer than in squamous cell carcinoma? A retrospective analysis of a phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2(Supl. 4): S851.
- Ohe Y, Ichinose Y, Nakagawa K, Tamura T, Kubota K, Yamamoto N, et al. Efficacy and safety of two doses of pemetrexed supplemented with folic acid and vitamin B12 in previously treated patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 4206-12.
- Grønberg BJ, Bremnes RM, Fløtten Ø, Amundsen T, Brunsvig PF, Hjelde HH, et al. Phase III study by the Norwegian Lung Cancer Study Group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3217-24.
- Ceppi P, Volante M, Saviozzi S, Rapa I, Novello S, Cambieri A, et al. Squamous cell carcinoma of the lung compared with other histotypes shows higher messenger RNA and protein levels for thymidylate synthase. *Cancer* 2006; 107: 1589-96.
- Scagliotti G, Monica V, Ceppi P, Righi L, Cambieri A, Volante M, et al. Baseline thymidylate synthase expression according to histological subtypes of non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(Supl. 15S): S387.
- Pirker R, R Pereira J, Szczesna A, von Pawel J, Krzakowski M, Ramlau R, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 1525-31.
- Lynch TJ, Patel T, Dreisbach L, McCleod M, Heim W, Hermann RC, et al. Overall survival results from the phase III trial BMS099: cetuximab + taxane/carboplatin as first-line treatment for advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 2008; 3(Supl. 11): S305.
- Khambata-Ford S, Harbison CT, Hart LL, Awad M, Xu L, Dakhal S, et al. K-RAS mutations and EGFR-related markers as potential predictors of cetuximab benefit in first line advanced NSCLC: results from the BMS 099 study. *J Thorac Oncol* 2008; 3(Supl. 11): S304-305.
- O'Byrne KJ, Bondarenko I, Barrios C, Eschbach C, Martens U, Hotko Y, et al. Molecular and clinical predictors of outcome for cetuximab in non-small cell lung cancer: data from the FLEX study. *J Clin Oncol* 2009; 27(Supl. 15S): S408.
- Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial—INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004; 22: 777-84.
- Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A phase III trial—INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004; 22: 785-94.
- Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, Kaukel E, Roubec J, de Rosa F, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1545-52.
- Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5892-9.
- Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, von Pawel J, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005; 366: 1527-37.
- Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-32.
- Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129-39.
- Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497-500.
- Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of

- tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 13306-11.
34. Shigematsu H, Gazdar AF. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *Int J Cancer* 2006; 118: 257-62.
 35. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn Jr PA, Franklin WA, Dziadziuszko R, Thatcher N, et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase III placebo-controlled study in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5034-42.
 36. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel-Reid S, Squire J, et al. Erlotinib in lung cancer. Molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005; 353: 133-44.
 37. Clark GM. Prognostic factors versus predictive factors: examples from a clinical trial of erlotinib. *Mol Oncol* 2008; 1: 406-12.
 38. Eberhard DA, Giaccone G, Johnson BE. Biomarkers of response to epidermal growth factor receptor inhibitors in non-small-cell lung cancer working group: standardization for use in the clinical trial setting. *J Clin Oncol* 2008; 26: 983-94.
 39. Cappuzzo F, Ligorio C, Jänne PA, Toschi L, Rossi E, Trisolini R, et al. Prospective study of gefitinib in epidermal growth factor receptor fluorescence in situ hybridization-positive/phospho-Akt-positive or never smoker patients with advanced non-small-cell lung cancer: the ONCOBELL trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2248-55.
 40. Sequist LV, Martins RG, Spigel D, Grunberg SM, Spira A, Jänne PA, et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2442-9.
 41. Massuti B, Morán T, Porta R, Queralt C, Cardenal F, Mayo C, et al. Multicenter prospective trial of customized erlotinib for advanced non-small cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: final results of the Spanish Lung Cancer Group (SLCG) trial. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Supl. 15S): S412.
 42. Mok T, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu D, Saijo N, et al. Phase III, randomised, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer (IPASS). *Ann Oncol* 2008; 19 (Supl. 8): LBA 2.
 43. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542-50.
 44. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAiL. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1227-34.
 45. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2184-91.
 46. Novotny WF, Holmgren E, Griffing S, Johnson D, de Vore R, Kabbinavar F, et al. Identification of squamous cell histology and central, cavitory tumors as possible risk factors for pulmonary hemorrhage in patients with advanced NSCLC receiving bevacizumab. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: com 1318.
 47. Karp DD, Novello S, Cardenal F, Haluska P, Blakely LJ, Garland L, et al. Continued high activity of figitumumab (CP-751,871) combination therapy in squamous lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Supl. 15S): S424.
 48. Gualberto A, Dolled-Filhart MP, Hixon ML, Christensen J, Rimm DL, Lee AV, et al. Molecular bases for sensitivity to figitumumab (CP-751,871) in NSCLC. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Supl. 15S): S429.
 49. Scagliotti G, von Pawel J, Reck M, Cupit L, Cihon F, DiMatteo S, et al. Phase III trial comparing carboplatin and paclitaxel with or without sorafenib in chemo-naïve patients with stage IIIB (with effusion) or IV non-small cell lung cancer. First European Lung Cancer Conference; Ginebra; 23-26 april 2008. (Personal communication).

XVII SIMPOSIO DE REVISIONES EN CÁNCER

“Tratamiento médico del cáncer en el año 2010”

Simposio organizado por:

grupo **ARÁN** de comunicación

Coordinador Científico: Prof. Eduardo Díaz-Rubio

Cátedra y Servicio de Oncología Médica (Hospital Clínico San Carlos. Madrid)

Auspiciado por:



SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica

aseica *aseica*

Madrid, 10, 11 y 12 de febrero de 2010



www.revisionesencancer.com

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Zometá 4 mg/5 ml concentrado para solución para perfusión. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Un vial con 5 ml de concentrado contiene 4 mg de ácido zoledrónico (anhidro). Un ml de concentrado contiene ácido zoledrónico (como monohidrato) equivalente a 0,8 mg de ácido zoledrónico (anhidro). Para la lista completa de excipientes, ver sección 5.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Concentrado para solución para perfusión. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fracturas patológicas, compresión medular, radiación o cirugía ósea, o hipercalcemia inducida por tumor) en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea. Tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumor (HIT). **4.2 Posología y forma de administración.** Zometá solo debe ser utilizado por clínicos experimentados en la administración intravenosa de bisfosfonatos. Zometá concentrado no debe mezclarse con otras soluciones para perfusión que contengan calcio u otros cationes divalentes, como la solución de Ringer lactato, debiendo administrarse como una solución intravenosa única en una vía de perfusión distinta. **Prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea. Adultos y personas de edad avanzada:** La dosis recomendada en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea es de 4 mg de ácido zoledrónico. El concentrado debe ser diluido con 100 ml de cloruro sódico al 0,9% p/v estéril o solución de glucosa al 5% p/v y administrado como perfusión intravenosa durante 15 minutos como mínimo cada 3 ó 4 semanas. Deberá administrarse a los pacientes diariamente un suplemento oral de calcio de 500 mg y 400 UI de vitamina D. **Tratamiento de la HIT: Adultos y personas de edad avanzada.** La dosis recomendada en hipercalcemia (concentración corregida de calcio sérico respecto a la albúmina $\geq 12,0$ mg/dl ó $3,0$ mmol/l) es de 4 mg de ácido zoledrónico. El concentrado debe ser diluido con 100 ml de cloruro sódico al 0,9% p/v estéril o solución de glucosa al 5% p/v, y administrado como perfusión intravenosa única durante 15 minutos como mínimo. Los pacientes deben mantenerse bien hidratados antes y después de la administración de Zometá. **Insuficiencia renal: HIT:** Deberá considerarse solamente el tratamiento con Zometá en los pacientes con HIT que también sufran insuficiencia renal grave tras la evaluación de los riesgos y los beneficios del tratamiento. En los ensayos clínicos, se excluyeron los pacientes con creatinina sérica > 400 μ mol/l ó $> 4,5$ mg/dl. No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con HIT con una creatinina sérica < 400 μ mol/l ó $< 4,5$ mg/dl (ver sección 4.4). **Prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea:** Cuando se inicia el tratamiento con Zometá en pacientes con mieloma múltiple o con lesiones metastásicas óseas de tumores sólidos, se deberá determinar la creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina (CrCl). El CrCl se calcula a partir de la creatinina sérica utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault. No se recomienda Zometá en los pacientes que presenten insuficiencia renal grave, definida para esta población como CrCl < 30 ml/min, antes del inicio del tratamiento. En los ensayos clínicos con Zometá, se excluyeron los pacientes con creatinina sérica > 265 μ mol/l ó $> 3,0$ mg/dl. En pacientes con metástasis óseas que presentaban insuficiencia renal de leve a moderada, definida para esta población como CrCl 30–60 ml/min, antes del inicio de tratamiento se recomienda la siguiente dosis de Zometá (ver también sección 4.4):

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

*Las dosis se han calculado asumiendo un AUC objetivo de 0,66 (mg·hr/l) (CrCl ≥ 75 ml/min). Se espera que en los pacientes con insuficiencia renal las dosis reducidas alcancen la misma AUC que la observada en los pacientes con aclaramiento de creatinina de 75 ml/min. Una vez iniciado el tratamiento deberá medirse la creatinina sérica antes de cada dosis de Zometá y el tratamiento deberá interrumpirse si se ha deteriorado la función renal. En los ensayos clínicos, el deterioro renal se definió como se indica a continuación: para pacientes con creatinina sérica basal normal ($< 1,4$ mg/dl ó < 124 μ mol/l), un aumento de 0,5 mg/dl ó 44 μ mol/l; para pacientes con creatinina basal anormal ($> 1,4$ mg/dl, ó > 124 μ mol/l), un aumento de 1,0 mg/dl ó 88 μ mol/l. En los ensayos clínicos, el tratamiento con Zometá se reanudó únicamente cuando el nivel de creatinina volvió a hallarse dentro de un 10% del valor basal (ver sección 4.4). El tratamiento con Zometá deberá reanudarse a la misma dosis que tenía antes de la interrupción del tratamiento. **Instrucciones para preparar dosis reducidas de Zometá:** Retirar un volumen apropiado del concentrado necesario, como se indica a continuación: 4,4 ml para una dosis de 3,5 mg; 4,1 ml para una dosis de 3,3 mg; 3,8 ml para una dosis de 3,0 mg. La cantidad de concentrado retirada debe diluirse posteriormente en 100 ml de solución estéril de cloruro sódico al 0,9% p/v o en solución de glucosa al 5% p/v. La dosis deberá administrarse como perfusión intravenosa única durante 15 minutos como mínimo. No se ha estudiado el uso de Zometá en pacientes pediátricos. No deberá utilizarse Zometá en esta población de pacientes hasta que no se disponga de más datos. **4.3 Contraindicaciones:** Zometá concentrado está contraindicado en mujeres en período de lactancia y en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa al ácido zoledrónico, otros bisfosfonatos o a alguno de los excipientes de la formulación de Zometá. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo: General:** Los pacientes deben ser evaluados antes de la administración de Zometá para asegurar que están adecuadamente hidratados. Debe evitarse la sobrehidratación en pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca. Los parámetros metabólicos habituales relacionados con la hipercalcemia, como las concentraciones séricas de calcio, fosfato y magnesio, deben ser cuidadosamente vigilados después de iniciar la terapia con Zometá. Puede ser necesario un tratamiento adicional a corto plazo si se produce hipocalcemia, hipofosfatemia o hipomagnesemia. Los pacientes con hipercalcemia no tratada, presentan generalmente algún grado de alteración de la función renal, por lo tanto, deberá considerarse la monitorización cuidadosa de la función renal. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Zometá en pacientes pediátricos. **Insuficiencia renal:** Deberá evaluarse apropiadamente a los pacientes con HIT y evidencia de deterioro de la función renal, teniendo en consideración si el beneficio potencial del tratamiento con Zometá supera el posible riesgo. La decisión de tratar a pacientes con metástasis óseas para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto deberá tener en consideración que el inicio del efecto del tratamiento es de 2–3 meses. Al igual que sucede con otros bisfosfonatos, Zometá se ha asociado con descripciones de disfunción renal. Los factores que pueden aumentar el riesgo de deterioro de la función renal incluyen deshidratación, insuficiencia renal preexistente, ciclos múltiples de Zometá y otros bisfosfonatos y también el uso de otros fármacos nefrotóxicos. A pesar de que el riesgo se reduce con una dosis de Zometá 4 mg administrada durante 15 minutos, puede presentarse todavía deterioro de la función renal. Se han notificado casos de deterioro de la función renal con progresión a insuficiencia renal y diálisis después de la administración de la dosis inicial o de una dosis única de Zometá. En algunos pacientes con administración crónica de Zometá a las dosis recomendadas para prevención de eventos relacionados con el esqueleto también se presentan aumentos de creatinina sérica, aunque con menor frecuencia. Antes de cada dosis de Zometá deberán valorarse los niveles de creatinina sérica de los pacientes. Al inicio del tratamiento de pacientes con metástasis óseas con insuficiencia renal de leve a moderada, se recomiendan dosis más bajas de Zometá. En pacientes que muestren evidencia de deterioro renal durante el tratamiento, deberá interrumpirse la administración de Zometá. Solamente deberá reanudarse el tratamiento con Zometá cuando la creatinina sérica vuelva a hallarse dentro de un 10% del valor basal (ver sección 4.2). En vista del impacto potencial de los bisfosfonatos incluyendo Zometá sobre la función renal, la ausencia de datos clínicos de seguridad en pacientes con insuficiencia renal grave (definida en los ensayos clínicos como creatinina sérica ≥ 400 μ mol/l ó $\geq 4,5$ mg/dl para pacientes con HIT y ≥ 265 μ mol/l ó $\geq 3,0$ mg/dl para pacientes con cáncer y metástasis óseas, respectivamente) a nivel basal y los limitados datos de farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal grave a nivel basal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), no se recomienda el uso de Zometá en pacientes con insuficiencia renal grave. **Insuficiencia hepática:** Dado que sólo se dispone de datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave, no pueden darse recomendaciones específicas para esta población de pacientes. **Osteonecrosis de mandíbula:** Se ha observado osteonecrosis de mandíbula, predominantemente en pacientes con cáncer, tratados con bisfosfonatos, incluyendo Zometá. Muchos de estos pacientes también recibían quimioterapia y corticosteroides. La mayoría de los casos descritos se han asociado con procesos dentales, tales como una extracción dental. Muchos mostraron signos de infección local incluyendo osteomielitis. En aquellos pacientes con factores de riesgo concomitante (p.ej. cáncer, quimioterapia, corticosteroides, una higiene oral pobre), deberá considerarse un examen dental con una apropiada odontología preventiva, antes de iniciar el tratamiento con bisfosfonatos. Durante el tratamiento, si es posible, estos pacientes deben evitar procesos dentales invasivos. La cirugía dental puede agravar la situación en pacientes que desarrollen osteonecrosis de mandíbula durante la terapia con bisfosfonatos. No hay datos disponibles que indiquen si la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de mandíbula en pacientes que precisen procesos dentales. La valoración clínica del médico, debe orientar sobre cómo proceder con cada paciente según la valoración individual de la relación beneficio-riesgo. **Dolor musculoesquelético:** En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de dolor óseo, articular y muscular grave y ocasionalmente incapacitante, en pacientes que toman bisfosfonatos. Sin embargo, estos informes han sido infrecuentes. Esta categoría de fármacos incluye Zometá (ácido zoledrónico). El tiempo hasta la aparición de los síntomas varió desde un día hasta varios meses tras el inicio del tratamiento. La mayor parte de los pacientes mejoró al suspender el tratamiento. Un subgrupo presentó recurrencia de los síntomas al administrar otra vez el mismo fármaco u otro bisfosfonato. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** En ensayos clínicos, Zometá se ha administrado simultáneamente con agentes anticancerosos, diuréticos, antibióticos y analgésicos utilizados comúnmente sin que ocurrieran interacciones clínicamente evidentes. *In vitro*, el ácido zoledrónico no se une considerablemente a proteínas plasmáticas y no inhibe las enzimas humanas del citocromo P450, aunque no se han realizado ensayos clínicos estrictos de interacciones. Se recomienda precaución cuando se administran bisfosfonatos con aminoglicosidos, dado que ambos agentes pueden ejercer un efecto aditivo, dando como resultado una menor concentración de calcio sérico durante períodos más largos de los necesarios. Se recomienda precaución cuando se utilice Zometá junto con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos. También debe prestarse atención a la posibilidad de que se desarrolle hipomagnesemia durante el tratamiento. En los pacientes con mieloma múltiple, el riesgo de disfunción renal puede verse aumentado cuando se utilicen bisfosfonatos por vía intravenosa en combinación con talidomida. **4.6 Embarazo y lactancia:** No existen datos suficientes sobre la utilización de ácido zoledrónico en mujeres embarazadas. Estudios de reproducción en animales con ácido zoledrónico han mostrado toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo en seres humanos. Zometá no debe utilizarse durante el embarazo. Se desconoce si el ácido zoledrónico se excreta en la leche materna. Zometá está contraindicado en mujeres en período de lactancia (ver sección 4.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas:** La frecuencia de las reacciones adversas para Zometá 4 mg está basada principalmente en la recogida de datos de tratamiento crónico. Las reacciones adversas con Zometá son similares a las observadas con otros bisfosfonatos y puede esperarse que tengan lugar en aproximadamente un tercio de los pacientes. La administración intravenosa se ha asociado comúnmente con un síndrome similar a la gripe en aproximadamente el 9% de los pacientes, incluyendo dolor óseo (9,1%), fiebre (7,2%), fatiga (4,1%) y escalofríos (2,9%). Ocasionalmente se han descrito casos de artralgia y mialgia en aproximadamente el 3%. No se dispone de información sobre la reversibilidad de estas reacciones adversas. Con frecuencia, la reducción de la excreción renal de calcio se acompaña de un descenso de las concentraciones séricas de fosfato (en aproximadamente el 20% de los pacientes), el cual es asintomático y no requiere tratamiento. El calcio sérico puede descender hasta concentraciones hipocalcémicas asintomáticas en aproximadamente el 3% de los pacientes. Se han descrito reacciones gastrointestinales, como náuseas (5,8%) y vómitos (2,6%), después de la perfusión intravenosa de Zometá. Ocasionalmente también se han observado reacciones locales en el punto de perfusión, como enrojecimiento o tumefacción y/o dolor en menos del 1% de los pacientes. En el 1,5% de los pacientes tratados con Zometá 4 mg se ha descrito anorexia. Se han observado pocos casos de erupción o prurito (inferior al 1%). Al igual que con otros bisfosfonatos, se han descrito casos de conjuntivitis en aproximadamente el 1% de los pacientes. Ha habido algunos casos de disfunción renal, (2,3%) a pesar de que la etiología parece ser en muchos casos multifactorial. En base a un análisis conjunto de estudios controlados con placebo, se describió anemia grave (Hb $< 8,0$ g/dl) en el 5,2% de los pacientes que recibieron Zometá, frente al 4,2% de los pacientes con placebo. Las siguientes reacciones adversas del fármaco (Tabla 1) se han recopilado de los ensayos clínicos principalmente tras el tratamiento crónico con ácido zoledrónico: **Tabla 1:** Las reacciones adversas están ordenadas según su frecuencia, las más frecuentes primero, utilizando la siguiente estimación: muy frecuentes (≥ 10), frecuentes (≥ 100 , < 100), poco frecuentes (≥ 1.000 , < 1.100), raras (≥ 10.000 , < 11.000), muy raras (< 10.000), incluyendo notificaciones aisladas. **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** Frecuente: Anemia. Poco frecuente: Trombocitopenia, leucopenia. Rara: Pancytopenia. **Trastornos del sistema nervioso:** Frecuente: Cefalea. Poco frecuente: vértigo, parestesia, alteraciones del gusto, hipostesia, hiperestesia, temblor. **Trastornos psiquiátricos:** Poco frecuente: Ansiedad, alteraciones de sueño. Rara: Confusión. **Trastornos oculares:** Frecuente: Conjuntivitis. Poco frecuente: Visión borrosa. Muy rara: Uveítis, episcleleritis. **Trastornos gastrointestinales:** Frecuente: Náuseas, vómitos, anorexia. Poco frecuente: Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia estomática, sequedad de boca. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Poco frecuente: Disnea, tos. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Poco frecuente: Prurito, erupción (incluyendo erupción eritematosa y macular), aumento de la sudoración. **Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos:** Frecuente: Dolor óseo, mialgia, artralgia, dolor generalizado. Poco frecuente: Calambres musculares. **Trastornos cardiovasculares:** Poco frecuente: Hipertensión, hipotensión. Rara: Bradicardia. **Trastornos renales y urinarios:** Frecuente: Insuficiencia renal. Poco frecuente: Fallo renal agudo, hematuria, proteinuria. **Trastornos del sistema inmunológico:** Poco frecuente: Reacción de hipersensibilidad. Rara: Edema angioneurótico. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Frecuente: Fiebre, síndrome similar a la gripe (incluyendo fatiga, escalofríos, malestar y sofocos). Poco frecuente: Astenia, edema periférico, reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo dolor, irritación, tumefacción, induración), dolor torácico, aumento de peso. **Exploraciones complementarias:** Muy frecuente: Hipofosfatemia. Frecuente: Aumento de la creatinina y urea sanguíneas, hipocalcemia. Poco frecuente: Hipomagnesemia, hipopotasemia. Rara: Hipertensión, hipernatremia. En un ensayo clínico controlado, doble ciego, aleatorizado y de 3 años de duración que evaluó la eficacia y seguridad de 5 mg de ácido zoledrónico administrados una vez al año frente a placebo en el tratamiento de la osteoporosis (OP) postmenopáusica, la incidencia global de fibrilación auricular en pacientes que recibieron tratamiento con 5 mg de ácido zoledrónico y con placebo fue de un 2,5% (96 de 3.862) y 1,9% (75 de 3.852), respectivamente. La proporción de reacciones adversas graves de fibrilación auricular fue de 1,3% (51 de 3.862) y 0,6% (22 de 3.852) en pacientes que recibieron 5 mg de ácido zoledrónico y placebo, respectivamente. La diferencia observada en este ensayo se ha descrito en otros ensayos con ácido zoledrónico, incluyendo los ensayos con Zometá (ácido zoledrónico) 4 mg, administrado cada 3-4 semanas en pacientes oncológicos. Se desconoce el mecanismo causante del aumento de la incidencia de fibrilación auricular en este ensayo clínico en particular. Experiencia post-comercialización: Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post-autorización de Zometá. Se han descrito casos de osteonecrosis (especialmente de las mandíbulas) predominantemente en pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos, incluyendo Zometá. Muchos de estos pacientes presentaron signos de infección local incluyendo osteomielitis, y la mayoría de los informes hacen referencia a pacientes con cáncer tras una extracción dentaria u otras cirugías dentales. La osteonecrosis de la mandíbula tiene múltiples factores de riesgo documentados, incluyendo cáncer diagnosticado, tratamientos concomitantes (p.ej. quimioterapia, radioterapia, corticosteroides) y situaciones comórbidas (p.ej. anemia, coagulopatías, infección, afeción oral preexistente). Aunque no se ha determinado la causalidad, es prudente evitar la cirugía dental ya que la recuperación puede ser larga (ver sección 4.4). En casos muy raros, se han notificado las siguientes reacciones adversas: síncope o colapso circulatorio secundarios a hipotensión, sobre todo en pacientes con factores de riesgo subyacentes, fibrilación auricular, somnolencia, broncoconstricción, reacción/shock anafiláctico y urticaria. Debido a que estas notificaciones provienen de una población de un tamaño incierto y están sujetas a factores de confusión, es difícil evaluar la causalidad y estimar las tasas de incidencia de los acontecimientos. **4.9 Sobredosis:** La experiencia clínica sobre la sobredosis con Zometá es limitada. Los pacientes que han recibido dosis superiores a las recomendadas deben someterse a una monitorización estrecha, dado que se han observado alteración de la función renal (incluyendo insuficiencia renal) y valores anómalos de los electrolitos séricos (incluyendo calcio, fósforo y magnesio). Si se produce una hipocalcemia, debe administrarse perfusiones de gluconato cálcico, según criterio clínico. **5. DATOS FARMACÉUTICOS: 5.1 Lista de excipientes:** Manitol. Citrato de sodio. Agua para preparaciones inyectables. **5.2 Incompatibilidades:** Para evitar incompatibilidades potenciales, Zometá concentrado se diluye con una solución de cloruro sódico al 0,9% p/v o una solución de glucosa al 5% p/v. Zometá concentrado no debe mezclarse con otras soluciones para perfusión que contengan calcio u otros cationes divalentes, como la solución de Ringer lactato, debiendo administrarse como una solución intravenosa única en una vía de perfusión distinta. Los estudios realizados con frascos de vidrio y con diferentes tipos de bolsas para perfusión y líneas de perfusión de cloruro de polivinilo, polietileno y polipropileno (previamente llenadas con cloruro sódico al 0,9% p/v o solución de glucosa al 5% p/v) no revelaron incompatibilidad con Zometá. **5.3 Período de validez:** 3 años. La solución de Zometá es estable durante 24 horas a 2°C–8°C tras la dilución en 100 ml de suero fisiológico salino o solución de glucosa al 5% p/v. **5.4 Precauciones especiales de conservación:** Ninguna precaución especial de conservación. Después de la dilución aséptica, conviene utilizar el producto diluido inmediatamente. Si éste no se usa enseguida, el tiempo y las condiciones de conservación antes de su utilización son responsabilidad del manipulador. El tiempo transcurrido entre la dilución y conservación en nevera a 2°C–8°C y el final de la administración no debe exceder de 24 horas. **5.5 Naturaleza y contenido del recipiente:** Zometá 4 mg/5 ml concentrado para solución para perfusión se suministra en envases que contienen 1 vial. Vial: vial de plástico de 5 ml de copolímero de cicloolefina transparente, incoloro, con un tapón de caucho de bromobutilo recubierto de fluoropolímero y una cápsula de aluminio con una lengüeta de plástico. **5.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Antes de la administración, se deberán diluir 5,0 ml de concentrado de un vial o el volumen de concentrado requerido con 100 ml de una solución para perfusión exenta de calcio (solución de cloruro sódico al 0,9% p/v o solución de glucosa al 5% p/v). La solución, si se ha refrigerado, deberá alcanzar la temperatura ambiente antes de la administración. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Novartis Europharm Limited Wimbleshurst Road Horsham West Sussex, RH12 5AB Reino Unido. **7. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EU/1/01/176/004. **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: 24.03.2003. Fecha de la primera renovación: 20.03.2006. **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 04.07.2008. Régimen de prescripción y dispensación: con receta médica. Especialidad de uso hospitalario. P.V.L.: 256,37€, P.V.P. (IVA): 314,37€.

REFERENCIAS: 1. Ficha técnica ZOMETÁ. 2. Costa L, Yin-Miao C, Shirina N. Breast cancer patients without pain are at risk for skeletal-related events (SREs) and may have better outcomes with zoledronic acid compared with pamidronate. Presented at: 31st Annual European Society for Medical Oncology Congress; 29 September-3 October 2006; Istanbul, Turkey. Abstract 178P. 3. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:879-882. 4. Saad F, Lipton A. Zoledronic acid is effective in preventing and delaying skeletal events in patients with bone metastases secondary to genitourinary cancers. *BJU Int*. 2005;96:964-969. 5. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*. 2004;100:2613-2621. 6. Lipton A, Colombo-Berra A, Bukowski RM, et al. Skeletal complications in patients with bone metastases from renal cell carcinoma and therapeutic benefits of zoledronic acid. *Clin Cancer Res*. 2004;10:6397s-6403s. 7. Lipton A, Zheng M, Seaman J. Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer*. 2003;98:926-969. 8. Lipton A, Cook RJ, Coleman RE, Major P, Shirina N. Prognostic significance of persistently elevated N-terminal telopeptide levels in patients with bone metastases from solid tumors. Presented at: 31st European Society of Medical Oncology Congress; 29 September-3 October 2006; Istanbul, Turkey. Abstract 870P. 9. Hirsh V, Major PP, Lipton A, et al. Zoledronic acid and survival in patients with metastatic bone disease from lung cancer and elevated markers of osteoclast activity. *J Thorac Oncol*. 2008;3:228-236. 10. Lipton A, Cook R, Saad F, Major P, Garnero P, Terpos E, Brown J, Coleman RE. Normalization of bone markers is associated with improved survival in patients with bone metastases from solid tumors and elevated bone resorption receiving zoledronic acid. *Cancer*. 2008;113(1):193-201. 11. Hatoum HT, Lin S-J, Smith MR, Barghout V, Lipton A. Zoledronic acid and skeletal complications in patients with solid tumors and bone metastases: analysis of a national medical claims database. *Cancer*. 2008;113:1438-1445. 12. Chen T, Berenson J, Vescio R, Swift R, Gilchick A, Goodin S, LoRusso P, Ma P, Ravera C, Deckert F, Schran H, Seaman J, Skerjanec A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of zoledronic acid in cancer patients with bone metastases. *J Clin Pharmacol*. 2002;42(11):1228-36. 13. Data on file. Novartis Pharma AG. 14. Kinnane N. Burden of bone disease. *Eur J Oncol Nurs*. 2007;11(suppl 2):S28-S31.



EL DÍA A DÍA ES MUY VALIOSO

PROTEJA con **ZOMETA**
a los pacientes con metástasis óseas¹

- ZOMETA presenta una eficacia demostrada en el retraso de los ERE en pacientes con tumores sólidos²⁻⁷
- ZOMETA puede prolongar la supervivencia de los pacientes con metástasis óseas⁶⁻¹⁰
- Los datos farmacodinámicos y los datos en la práctica clínica confirman la eficacia adecuada de la administración de ZOMETA cada 3-4 semanas^{11,12}
- Los datos de la práctica clínica recomiendan iniciar el tratamiento con ZOMETA antes de que los pacientes presenten síntomas óseos y mantenerlo a largo plazo para obtener mejores resultados¹¹

Más de 2,7 millones de pacientes han sido tratados con ZOMETA, el bisfosfonato más utilizado en todo el mundo para las metástasis óseas¹³

Consiga la eficacia adecuada administrando ZOMETA 4 mg cada 3-4 semanas^{11,12}

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 interrumpam 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, Hipertricoisis, 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. Minerium 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

DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO. **▲** **SUTENT** 12,5 mg/ 25 mg o 50 mg cápsulas duras. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada cápsula contiene malato de sunlitinib, equivalente a 12,5 mg; 25 mg o 50 mg de sunlitinib, respectivamente. Excipientes(3): 80,0 mg y 39,63 mg de 6,7326 mg de manitol respectivamente. Para sustituir la lista completa de excipientes, ver sección **Lista de Excipientes. FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsulas duras. SUTENT 12,5 mg: malato de gelatina con tapa naranja y cuerpo naranja, con "Pflizer" impreso en línea blanca en la tapa y "STN 25 mg" en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja. SUTENT 50 mg: Cápsulas duras con tapa color caramelo y cuerpo color caramelo, con "Pflizer" impreso en línea blanca en la tapa y "STN 50 mg" en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas. Tumor del estroma gastrointestinal(GIST):** SUTENT está indicado para el tratamiento de tumores malignos no resecables y/o metastásicos del estroma gastrointestinal(GIST) después del fracaso al tratamiento con mesilato de imatinib debido a la resistencia o intolerancia. **Carcinoma de células renales metastásico (CCRM):** SUTENT está indicado para el tratamiento del cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (CCRM). **Psoslogía y forma de administración.** El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer de células renales o de GIST. La dosis recomendada de SUTENT es una dosis de 50 mg por vía oral, una vez al día durante un periodo de 4 semanas consecutivas, seguido por un periodo de 2 semanas de descanso (régimen 4/2) para cumplir un ciclo completo de 6 semanas. **Ajuste de dosis. Seguridad y tolerabilidad.** Se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis diaria no debe exceder de 75 mg ni estar por debajo de 25 mg. **Inhibidores/Inductores del CYP3A4.** La administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, debe evitarse (ver secciones **Advertencias y precauciones especiales de empleo e interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**). Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar la dosis de SUTENT con incrementos de 12,5 mg hasta 87,5 mg al día basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad. La administración concomitante de SUTENT con inhibidores potentes del CYP3A4, como el ketoconazol, debe evitarse (ver secciones **Advertencias y precauciones especiales de empleo e interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**). Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir las dosis de SUTENT hasta un mínimo de 37,5 mg al día, basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad. Se debe considerar la elección de un medicamento alternativo para administración concomitante que no tenga o que tenga un potencial mínimo para inducir o inhibir el CYP3A4. **Uso pediátrico:** No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de SUTENT en pacientes pediátricos. No debe administrarse SUTENT en población pediátrica hasta que no haya más datos disponibles. **Uso en pacientes ancianos:** Aproximadamente un 34% de los sujetos en los estudios clínicos con SUTENT tenían 65 o más años de edad. No se observaron diferencias significativas ni en seguridad ni en eficacia entre los pacientes más jóvenes y los más mayores. **Insuficiencia hepática:** No es necesario realizar ajuste de dosis cuando se administra SUTENT a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh Clases A y B). SUTENT no ha sido estudiado en sujetos con insuficiencia hepática Child-Pugh Clase C. **Insuficiencia renal:** No se han realizado estudios clínicos en pacientes con deterioro de la función renal. SUTENT puede tomarse con o sin alimentos. Si el paciente olvida tomar una dosis no se debe administrar una dosis adicional. El paciente debe tomar la dosis prescrita habitual al día siguiente. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al malato de sunlitinib o a alguno de los excipientes. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** La administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, puede reducir las concentraciones plasmáticas de sunlitinib. Por tanto, debe evitarse la combinación con inductores. Si esto no es posible, puede que tenga que aumentarse la dosis de SUTENT (ver secciones **Psoslogía y forma de administración e interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**). La administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 como el ketoconazol puede **aumentar** las concentraciones plasmáticas de sunlitinib. Se recomienda la elección de medicación concomitante alternativa con potencial de inhibición enzimática nulo o mínimo. Si esto no es posible, puede que sea necesario una reducción de la dosis de SUTENT (ver secciones **Psoslogía y forma de administración e interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**). **Efectos adversos** relacionados con el tratamiento que ocurren en aproximadamente el 30% de los pacientes. Se debe advertir a los pacientes que la despigmentación del pelo o la piel también puede ocurrir durante el tratamiento con SUTENT. Otros efectos dermatológicos posibles pueden incluir sequedad, engrosamiento o agrietamiento de la piel, ampollas o erupción ocasional en las palmas de las manos y las plantas de los pies. Se notificó dolor/irritación bucal en aproximadamente el 14% de los pacientes. Se notificó disgeusia (alteración del sentido del gusto) en aproximadamente el 28% de los pacientes. Los acontecimientos mencionados anteriormente no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. **Hemorragia.** La hemorragia tumoral relacionada con el tratamiento ocurrió en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST. Estos acontecimientos pueden ocurrir de forma repentina, y en el caso de los tumores pulmonares, pueden presentarse como hemoptisis grave y amenazante para la vida o como hemorragia pulmonar. En dos pacientes que recibían SUTENT en un ensayo clínico en pacientes con cáncer no microcítico de pulmón (NSCLC) metastásico se produjo hemorragia pulmonar fatal. Ambos pacientes tenían historia clínica eucármica. SUTENT no está aprobado para el uso en pacientes con NSCLC. En un ensayo de GIST en fase 3 se notificaron acontecimientos hemorrágicos en el 18% de los pacientes tratados con SUTENT, en comparación con el 17% de los pacientes que recibieron placebo. De los pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada y que recibían SUTENT, el 28% tuvo acontecimientos hemorrágicos en comparación con el 7% de los pacientes que recibieron interferón alfa. Siete pacientes (1,9%) en tratamiento con malato de sunlitinib versus el 0% de pacientes que recibieron interferón alfa presentaron hemorragias de grado 3 o superiores relacionadas con el tratamiento. El 26% de los pacientes en tratamiento con malato de sunlitinib para el CCRM resistente a citoquinas, presentaron hemorragias. La valoración rutinaria de este acontecimiento debe incluir recuentos sanguíneos completos y un reconocimiento físico. La epistaxis fue el acontecimiento adverso hemorrágico más frecuente relacionado con el tratamiento, habiendo sido notificado en aproximadamente la mitad de los pacientes con tumores sólidos que experimentaron acontecimientos hemorrágicos. Aunque de estos acontecimientos fue grave, si bien muy raramente fatales. **Acontecimientos gastrointestinales.** Los acontecimientos gastrointestinales relacionados con el tratamiento que se notificaron más frecuentemente fueron náuseas, diarrea, estomatitis, dispepsia y vómitos. El tratamiento de soporte de los acontecimientos adversos gastrointestinales que requirieron tratamiento puede incluir medicación con antieméticos o antiidiarreicos. **Tracto gastrointestinal.** Raramente se han producido complicaciones gastrointestinales graves, algunas veces fatales, incluyendo perforación intestinal, en paciente con tumores intrabdominales tratados con SUTENT. En el ensayo en fase 3 de GIST, el 0,5% de los pacientes que recibieron placebo presentaron hemorragia gastrointestinal fatal relacionada con el tratamiento. **Hipertensión.** Se notificó hipertensión relacionada con el tratamiento en aproximadamente el 16% de los pacientes con tumores sólidos. La dosis de SUTENT fue reducida o retrasada temporalmente en aproximadamente el 2,7% de esta población de pacientes. No se interrumpió el tratamiento con SUTENT en ninguno de estos pacientes. En el 4,7% de esta población de pacientes se produjo hipertensión severa (>200 mmHg sistólico o 110 mmHg diastólico). En el estudio de CCRM en pacientes que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada, el 24% de los pacientes que recibieron malato de sunlitinib y el 10% de los pacientes que recibieron IFN- α experimentaron hipertensión relacionada con el tratamiento. Ésta fue grave en el 5% de los pacientes que recibieron malato de sunlitinib sin tratamiento previo y en el 1% de los pacientes con IFN- α . Se debe someter a los pacientes a un seguimiento y control adecuado de la tensión arterial. Se recomienda la suspensión temporal del tratamiento en pacientes que presenten hipertensión grave no controlada mediante intervención médica. Se puede reanudar el tratamiento una vez que la hipertensión esté adecuadamente controlada. **Hematología.** Se notificaron recuentos de neutrófilos absolutos disminuidos, de intensidad de grado 3 y 4, en el 13,1% y en el 0,9% de los pacientes, respectivamente. Se comunicaron recuentos disminuidos de plaquetas de intensidad de grado 3 y 4, en el 4% y en el 0,5% de los pacientes, respectivamente. Los acontecimientos mencionados no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Se deben realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento con SUTENT. **Cardiovascular.** Se produjeron disminuciones en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) de $\geq 20\%$ y por debajo del límite inferior normal en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST tratados con SUTENT y en el 4% de los pacientes con CCRM resistente a citoquinas y en el 2% de los pacientes tratados con placebo. No parece que estas disminuciones en la LVEF hayan sido progresivas y en muchas ocasiones mejoraron durante la continuación del tratamiento. En el ensayo en pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada, el 21% de los pacientes tratados con SUTENT y el 12% de los tratados con interferón- α (IFN- α), tuvieron unos valores de LVEF por debajo del límite inferior del valor normal. A un paciente (<1%) que recibió SUTENT se le diagnosticó insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento de "insuficiencia cardiaca", "insuficiencia cardiaca congestiva" o "insuficiencia ventricular izquierda" se notificaron en el 0,7% de los pacientes con tumores sólidos y en el 1% de los pacientes tratados con placebo. Todos los pacientes tenían GIST. En el ensayo en fase 3 de GIST (n=312), hubo un 1% de acontecimientos cardíacos fatales relacionados con el tratamiento en cada uno de los brazos del ensayo (es decir, tanto en el brazo de SUTent como en el brazo placebo). En un ensayo en fase 2 en pacientes con CCRM resistente a citoquinas, el 0,9% de pacientes experimentaron infarto de miocardio fatal relacionado con el tratamiento, y en el ensayo en fase 3 en pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada presentaron acontecimientos cardíacos fatales el 0,6% de los pacientes en el brazo de IFN- α y 0 pacientes en el brazo de SUTENT. La relación, si la hay, entre la inhibición del receptor de tirosina kinasa (RTK) y la función cardiaca no está clara. Fueron excluidos de los ensayos clínicos con SUTENT los pacientes que presentaron acontecimientos cardíacos dentro de los 12 meses previos a la administración de SUTENT, tales como infarto de miocardio (incluyendo angina grave/inestable), bypass arterial coronario/periférico, insuficiencia cardiaca congestiva sistémica (ICC), accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, o embolismo pulmonar. Se desconoce si los pacientes con estas patologías concomitantes podrían tener mayor riesgo de desarrollar disfunción ventricular izquierda relacionada con el tratamiento. Se aconseja a los médicos que valoren este riesgo frente a los beneficios potenciales del medicamento. Estos pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados en relación con los signos clínicos y síntomas de ICC mientras reciben SUTENT. Deben considerarse evaluaciones basales y periódicas de la LVEF mientras el paciente está recibiendo SUTENT. En pacientes sin factores de riesgo cardíacos, debe considerarse una evaluación basal de la fracción de eyección. En presencia de manifestaciones clínicas de ICC, se recomienda la suspensión de SUTENT. La dosis de SUTENT debe interrumpirse y/o reducirse en pacientes sin evidencia clínica de ICC pero con una fracción de eyección <50% y >20% por debajo del límite basal. **Prolongación del intervalo QT.** Se estudió la prolongación del intervalo QT en un ensayo en 24 pacientes, de edad comprendida entre 20-87 años, con tumores avanzados. Se ha observado que, a aproximadamente dos veces las concentraciones terapéuticas, SUTENT prolonga el intervalo QTcF (Corrección de Frederica). No hubo ningún paciente con prolongación del intervalo QT/QTc mayor de grado 2 (CTCAE v3.0) ni con arritmia cardiaca. La prolongación del intervalo QT puede provocar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo *Torsade de pointes*. Se han observado *Torsade de pointes* en <0,1% de los pacientes expuestos a SUTENT. SUTENT debe utilizarse con precaución en pacientes con historial conocido de prolongación del intervalo QT, en pacientes que están en tratamiento con antiarrítmicos, o en pacientes con enfermedad cardiaca relevante preexistente, bradicardia o alteraciones electroclínicas. El tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 podría incrementar las concentraciones plasmáticas de sunlitinib, por lo que debe ser utilizado con precaución y reducirse la dosis de SUTENT (ver secciones **Psoslogía y forma de administración e interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**). **Acontecimientos tromboembólicos venosos.** Siete pacientes (3%) en el brazo de SUTENT y uno en el brazo placebo en el ensayo en fase 3 de GIST experimentaron acontecimientos tromboembólicos venosos; cinco de los siete sufrieron trombosis venosa profunda (TVP) de grado 3, y dos de grado 1 o 2. Cuatro de estos siete pacientes de GIST interrumpieron el tratamiento tras la primera observación de TVP. Siete pacientes (2%) en tratamiento con SUTENT para CCRM no tratado previamente y cuatro pacientes (2%) en los dos ensayos de CCRM resistente a citoquinas notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos. Seis de estos pacientes sufrieron embolismo pulmonar, uno de grado 3 y cinco de grado 4, y cinco pacientes tuvieron TVP. Ocho de grado 1, otro de grado 2 y tres de grado 3. Se interrumpió la dosificación en uno de estos casos. En los pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada y en tratamiento con IFN- α , seis (2%) tuvieron acontecimientos tromboembólicos venosos; un paciente (<1%) experimentó un TVP de grado 3 y cinco pacientes (1%) sufrieron embolismo pulmonar, uno de grado 1 y cuatro de grado 4. **Embolismo pulmonar.** Se notificó embolismo pulmonar relacionado con el tratamiento en aproximadamente el 1,1% de los pacientes con tumores sólidos que recibieron SUTENT. Ninguno de estos acontecimientos motivó la suspensión del tratamiento con SUTENT en ningún paciente; no obstante, en algunos casos se produjo una reducción de la dosis o un retraso temporal en el tratamiento. No hubo más casos de embolismo pulmonar en estos pacientes después de reanudar el tratamiento. **Hipotiroidismo.** Se recomienda realizar la analítica basal de la función tiroidea y tratar a aquellos pacientes con hipotiroidismo conforme a la práctica médica habitual antes de iniciar el tratamiento con sunlitinib. Todos los pacientes en tratamiento con sunlitinib deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de hipotiroidismo. En los pacientes con signos y síntomas que sugieran hipotiroidismo se debe monitorizar la función tiroidea y se les debe tratar conforme a la práctica médica habitual. Se notificó hipotiroidismo como acontecimiento adverso en 7 pacientes (4%) a lo largo de los dos ensayos de CCRM resistente a citoquinas; y en nueve pacientes (2%) en el brazo de SUTENT y en un paciente (<1%) en el brazo de IFN- α en el estudio de pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada. Adicionalmente, se notificaron elevaciones de la TSH en 4 pacientes (2%) de CCRM resistente a citoquinas. En total, en el 7% de la población con CCRM hubo evidencia clínica o analítica de aparición de hipotiroidismo a consecuencia del tratamiento. El hipotiroidismo adquirido con el tratamiento se observó en 8 pacientes de GIST (4%) en el brazo de SUTENT versus 1 (1%) en el brazo placebo. **Función pancreática y hepática.** Se observaron aumentos en la actividad de la lipasa y la amilasa séricas en los pacientes con varios tumores sólidos que recibieron SUTENT. Los aumentos en la actividad de la lipasa fueron transitorios y en general, no se acompañaron de signos ni síntomas de pancreatitis en los sujetos con varios tumores sólidos. Raramente (<1%) se han observado casos de pancreatitis en pacientes que recibían SUTENT para GIST o CCRM. Se han notificado casos graves de acontecimientos hepato-bilares relacionados con SUTENT en pacientes con tumores sólidos; se observó insuficiencia hepática en <1% de estos pacientes. Si se presentan síntomas de pancreatitis o insuficiencia hepática, los pacientes deben suspender el tratamiento con SUTENT y se les debe proporcionar soporte médico adecuado. **Convulsiones.** En los estudios clínicos con SUTENT se han observado convulsiones en pacientes que presentaban evidencia radiológica de metástasis en el cerebro. Además, ha habido notificaciones raras (<1%) de sujetos que presentaban convulsiones y evidencia radiológica de síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior (SLRP). Ninguno de estos sujetos tuvo un desenlace fatal del acontecimiento. Los pacientes con convulsiones y signos/síntomas relacionados con SLRP, tales como hipertensión, dolor de cabeza, disminución de la alerta, función mental alterada, y pérdida visual, incluyendo ceguera cortical, deben ser controlados mediante atención médica, que incluya el control de la hipertensión. Se recomienda la suspensión temporal de SUTENT, tras la resolución, el tratamiento puede ser reiniciado a criterio del facultativo. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Fármacos que pueden **aumentar** las concentraciones plasmáticas de sunlitinib: La administración concomitante de malato de sunlitinib con el potente inhibidor de CYP3A4, ketoconazol, ocasionó un aumento del 49% y del 51% en los valores de Cmax y AUC0-8 del complejo [sunlitinib-metabolito principal], respectivamente. Tras la administración de una única dosis de malato de sunlitinib en voluntarios sanos. La administración de SUTENT con otros inhibidores de la familia del CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, itraconazol, etrimicina, claritromicina, zumo de pomelo) puede aumentar las concentraciones de sunlitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con otros inhibidores o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial para inhibir el CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir la dosis de SUTENT hasta un mínimo de 37,5 mg al día, basándose en la cuidadosa monitorización de la tolerabilidad (ver sección **Psoslogía y forma de administración**). **Fármacos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sunlitinib:** El uso concomitante de SUTENT con el inductor del CYP3A4, rifampicina, ocasionó una disminución del 23% y del 46% en los valores de Cmax y AUC0-8 del complejo [sunlitinib + metabolito principal], respectivamente, tras la administración de una única dosis en voluntarios sanos. La administración de SUTENT con inductores de la familia de CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampina, fenobarbital o *Hypericum perforatum* también conocida como Hierba de San Juan) puede reducir las concentraciones de sunlitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inductores o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial inductor del CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar la dosis de SUTENT con incrementos de 12,5 mg hasta 87,5 mg al día, basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad (ver sección **Psoslogía y forma de administración**). Para mantener las concentraciones adecuadas de sunlitinib, se debe considerar la elección de medicaciones concomitantes con menor potencial de inducción enzimática. Si esto no es posible, puede ser necesario ajustar la dosis de SUTENT (ver sección **Psoslogía y forma de administración**). Raramente se ha observado hemorragia en pacientes tratados con SUTENT (ver sección **Advertencias y precauciones especiales de empleo**). Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticoagulantes (por ejemplo warfarina; acenocumarol) pueden ser monitorizados periódicamente mediante el recuento sanguíneo completo (plaquetas), los factores de coagulación (PTINR) y un examen físico. **Embarazo y lactancia.** Embarazo. No hay estudios en mujeres embarazadas tratadas con SUTENT. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo malformaciones fetales. SUTENT no debe utilizarse durante el embarazo ni en mujeres que no estén utilizando métodos anticonceptivos adecuados a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto. Si se utiliza el medicamento durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras recibe el medicamento, debe ser informada del daño potencial para el feto. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que deben evitar quedar embarazadas mientras estén en tratamiento con SUTENT. Conforme a los hallazgos no clínicos, la fertilidad de varones y mujeres podría estar comprometida por el tratamiento con SUTENT. **Lactancia.** Sunlitinib y sus metabolitos se excretan en la leche en ratas. Se desconoce si sunlitinib o su principal metabolito activo se excretan en la leche materna. Puesto que los fármacos se excretan con frecuencia en la leche materna y debido al potencial para producir reacciones adversas graves en los niños lactantes, las mujeres no deben dar el pecho mientras toman SUTENT. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe informar a los pacientes de que pueden experimentar mareos durante el tratamiento con SUTENT. **Reacciones adversas.** Los acontecimientos adversos graves más importantes relacionados con el tratamiento asociados al tratamiento con SUTENT en pacientes con tumores sólidos fueron embolismo pulmonar (1%), trombocitopenia (1%), hemorragia tumoral (0,9%), neutropenia febril (0,4%) e hipertensión (0,4%). Los acontecimientos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento (experimentados por al menos el 20% de los pacientes) de cualquier grado incluyen: fatiga; trastornos gastrointestinales, como diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos; decoloración de la piel; disgeusia y anorexia. Fatiga, hipertensión y neutropenia fueron los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento, de intensidad máxima de Grado 3, más frecuentes, y el aumento de lipasa fue el acontecimiento adverso relacionado con el tratamiento, de intensidad máxima de Grado 4, más frecuente en pacientes con tumores sólidos. Se produjo hepatitis y fallo hepático en <1% de los pacientes y prolongación del intervalo QT en <0,1% (ver sección). Otros acontecimientos fatales distintos de los relacionados en la sección **Advertencias y precauciones especiales de empleo** que se consideraron como posiblemente debidos al fármaco en estudio incluyeron fallo multiorgánico, isquemia aguda cerebral y muerte repentina por causa desconocida (un acontecimiento cada uno). Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento que se notificaron en $\geq 10\%$ de los pacientes con tumores sólidos se listan a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas, frecuencia y gravedad. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 10\%$), frecuentes ($\geq 10,00$ a $\leq 10,00$), muy frecuentes ($\geq 1,0000$ a $\leq 1,0000$), raras ($\leq 1,0000$ a $\leq 1,0000$), muy raras ($\leq 1,0000$). **Experiencia post-comercialización.** Los siguientes tipos de reacciones han sido notificadas a partir de la experiencia post-comercialización de SUTENT. Incluyen notificaciones de casos espontáneos así como reacciones adversas graves notificadas a partir de los estudios de fase 3. **Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los estudios de CCRM resistente a citoquinas y sin tratamiento, así como a la enfermedad avanzada.**

Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Anemia	41 (16%)	15 (6%)	1 (0,4%)
	Muy frecuente	Neutropenia	24 (9,3%)	15 (5,8%)	1 (0,4%)
	Frecuente	Trombocitopenia	25 (9,8%)	6 (2,3%)	0 (0,0%)
Trastornos endocrinos	Frecuente	Hipertiroidismo	15 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Anorexia	44 (17,1%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Dispepsia	48 (18,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Hipertensión	40 (15,6%)	17 (6,7%)	0 (0,0%)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Dolor	48 (18,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Hipertensión	40 (15,6%)	17 (6,7%)	0 (0,0%)
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipertensión	40 (15,6%)	17 (6,7%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Epistaxis	17 (6,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos respiratorios, torácicos e inmunológicos	Frecuente	Colestasis	21 (7,9%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Epistaxis	17 (6,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Comarona	13 (5,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Diarrea	80 (30,9%)	15 (5,8%)	0 (0,0%)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas	69 (26,8%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Dispepsia	48 (18,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Vómitos	61 (23,5%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Dispepsia	48 (18,7%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Dolor abdominal*	39 (15,1%)	3 (1,1%)	1 (0,4%)
	Frecuente	Estomatitis	17 (6,6%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Estreñimiento	13 (5,1%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Dolor bucal	16 (6,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Sequedad de boca	15 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Eritema	22 (8,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Síndrome de eritematoso palmoplantar	55 (21,4%)	14 (5,4%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Escaldadura	39 (15,1%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Cambio de coloración del pelo	22 (8,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Sequedad de la piel	15 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Dolor en las extremidades	21 (8,2%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Amplias	13 (5,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Malgria	13 (5,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Fatiga	18 (6,9%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Fatiga	18 (6,9%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Fatiga	18 (6,9%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Sequedad de la boca	15 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Fatiga	18 (6,9%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Fatiga	18 (6,9%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Fatiga	18 (6,9%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Fatiga	18 (6,9%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Fatiga	18 (6,9%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Fatiga	18 (6,9%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Fatiga	18 (6,9%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Fatiga	18 (6,9%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Fatiga	18 (6,9%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Fatiga	18 (6,9%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
Exposiciones complementarias	Frecuente	Disminución de la fracción de eyección	13 (5,1%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Lipasa elevada	13 (5,1%)	3 (1,1%)	4 (1,5%)
	Frecuente	Disminución de la fracción de eyección	13 (5,1%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Disminución de la fracción de eyección	13 (5,1%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Disminución de la fracción de eyección	13 (5,1%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Disminución de la fracción de eyección	13 (5,1%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Disminución de la fracción de eyección	13 (5,1%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Disminución de la fracción de eyección	13 (5,1%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Disminución de la fracción de eyección	13 (5,1%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Disminución de la fracción de eyección	13 (5,1%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)

* Se han combinado los siguientes términos: dolor abdominal, dolor abdominal alto y dolor abdominal bajo.
 * Se han combinado los siguientes términos: edema, edema periférico.
 * Se han combinado los siguientes términos: erupción, erupción eritematosa, erupción escudatosa, erupción miliar y erupción escudatosa.

de grado 3. Se interrumpió la dosificación en uno de estos casos. En los pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada y en tratamiento con IFN- α , seis (2%) tuvieron acontecimientos tromboembólicos venosos; un paciente (<1%) experimentó un TVP de grado 3 y cinco pacientes (1%) sufrieron embolismo pulmonar, uno de grado 1 y cuatro de grado 4. **Embolismo pulmonar.** Se notificó embolismo pulmonar relacionado con el tratamiento en aproximadamente el 1,1% de los pacientes con tumores sólidos que recibieron SUTENT. Ninguno de estos acontecimientos motivó la suspensión del tratamiento con SUTENT en ningún paciente; no obstante, en algunos casos se produjo una reducción de la dosis o un retraso temporal en el tratamiento. No hubo más casos de embolismo pulmonar en estos pacientes después de reanudar el tratamiento. **Hipotiroidismo.** Se recomienda realizar la analítica basal de la función tiroidea y tratar a aquellos pacientes con hipotiroidismo conforme a la práctica médica habitual antes de iniciar el tratamiento con sunlitinib. Todos los pacientes en tratamiento con sunlitinib deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de hipotiroidismo. En los pacientes con signos y síntomas que sugieran hipotiroidismo se debe monitorizar la función tiroidea y se les debe tratar conforme a la práctica médica habitual. Se notificó hipotiroidismo como acontecimiento adverso en 7 pacientes (4%) a lo largo de los dos ensayos de CCRM resistente a citoquinas; y en nueve pacientes (2%) en el brazo de SUTENT y en un paciente (<1%) en el brazo de IFN- α en el estudio de pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada. Adicionalmente, se notificaron elevaciones de la TSH en 4 pacientes (2%) de CCRM resistente a citoquinas. En total, en el 7% de la población con CCRM hubo evidencia clínica o analítica de aparición de hipotiroidismo a consecuencia del tratamiento. El hipotiroidismo adquirido con el tratamiento se observó en 8 pacientes de GIST (4%) en el brazo de SUTENT versus 1 (1%) en el brazo placebo. **Función pancreática y hepática.** Se observaron aumentos en la actividad de la lipasa y la amilasa séricas en los pacientes con varios tumores sólidos que recibieron SUTENT. Los aumentos en la actividad de la lipasa fueron transitorios y en general, no se acompañaron de signos ni síntomas de pancreatitis en los sujetos con varios tumores sólidos. Raramente (<1%) se han observado casos de pancreatitis en pacientes que recibían SUTENT para GIST o CCRM. Se han notificado casos graves de acontecimientos hepato-bilares relacionados con SUTENT en pacientes con tumores sólidos; se observó insuficiencia hepática en <1% de estos pacientes. Si se presentan síntomas de pancreatitis o insuficiencia hepática, los pacientes deben suspender el tratamiento con SUTENT y se les debe proporcionar soporte médico adecuado. **Convulsiones.** En los estudios clínicos con SUTENT se han observado convulsiones en pacientes que presentaban evidencia radiológica de metástasis en el cerebro. Además, ha habido notificaciones raras (<1%) de sujetos que presentaban convulsiones y evidencia radiológica de síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior (SLRP). Ninguno de estos sujetos tuvo un desenlace fatal del acontecimiento. Los pacientes con convulsiones y signos/síntomas relacionados con SLRP, tales como hipertensión, dolor de cabeza, disminución de la alerta, función mental alterada, y pérdida visual, incluyendo ceguera cortical, deben ser controlados mediante atención médica, que incluya el control de la hipertensión. Se recomienda la suspensión temporal de SUTENT, tras la resolución, el tratamiento puede ser reiniciado a criterio del facultativo. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Fármacos que pueden **aumentar** las concentraciones plasmáticas de sunlitinib: La administración concomitante de malato de sunlitinib con el potente inhibidor de CYP3A4, ketoconazol, ocasionó un aumento del 49% y del 51% en los valores de Cmax y AUC0-8 del complejo [sunlitinib-metabolito principal], respectivamente. Tras la administración de una única dosis de malato de sunlitinib en voluntarios sanos. La administración de SUTENT con otros inhibidores de la familia del CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, itraconazol, etrimicina, claritromicina, zumo de pomelo) puede aumentar las concentraciones de sunlitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con otros inhibidores o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial para inhibir el CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir la dosis de SUTENT hasta un mínimo de 37,5 mg al día, basándose en la cuidadosa monitorización de la tolerabilidad (ver sección **Psoslogía y forma de administración**). **Fármacos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sunlitinib**

Asegúrese la recepción de la revista:

revisiones en

CANCER

Tarifa suscripción anual (6 núms./año):

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

*Los MIR y Estudiantes deberán adjuntar documento acreditativo

BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN AÑO 2009

DIRECCIÓN DE ENVÍO

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

SUSCRÍBANME A:

revisiones en

CANCER

(6 núms./año)

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

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACIÓN BANCARIA

revisiones en **CANCER**

BANCO/CAJA _____

DIRECCIÓN _____ POBLACIÓN _____ C.P. _____

TITULAR DE LA CUENTA _____

CÓDIGO C/C.: BANCO SUCURSAL D.C. N.º CUENTA

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

Les saluda atentamente,

(Firma) _____

de _____ de 20 _____

DOCUMENTO PARA EL BANCO



Más información o envíos a:

Castelló, 128 - 28006 Madrid - Telf. 917 820 030 - Fax: 915 615 787
e-mail: suscripc@grupoaran.com - www.grupoaran.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

R30/80C1P

PRÓXIMO NÚMERO

CÁNCER DE PULMÓN (III)

VOL. 23, NÚM. 6, 2009

Patología y biología molecular en cáncer de pulmón

J. J. Gómez Román

Estadificación del cáncer de pulmón

J. A. Macías Cerrolaza

Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de pulmón

B. Massutí Sureda

Terapias biológicas en cáncer de pulmón

J. M. Sánchez Torres

Tratamiento médico del carcinoma microcítico de pulmón

M. Dómine, J. A. López-Vilariño, N. Ramírez, R. Fuentes, F. Lobo



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

