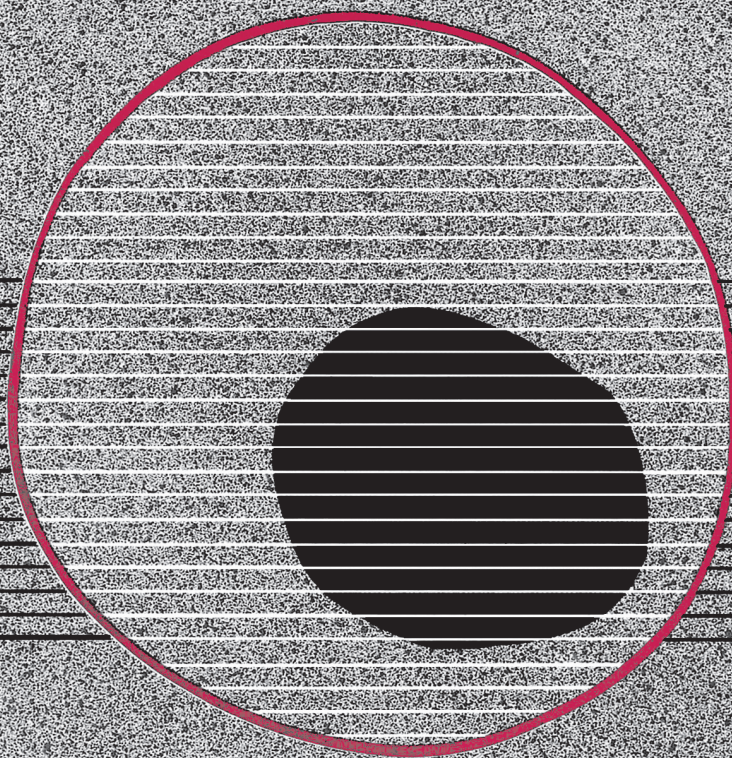


revisiones en

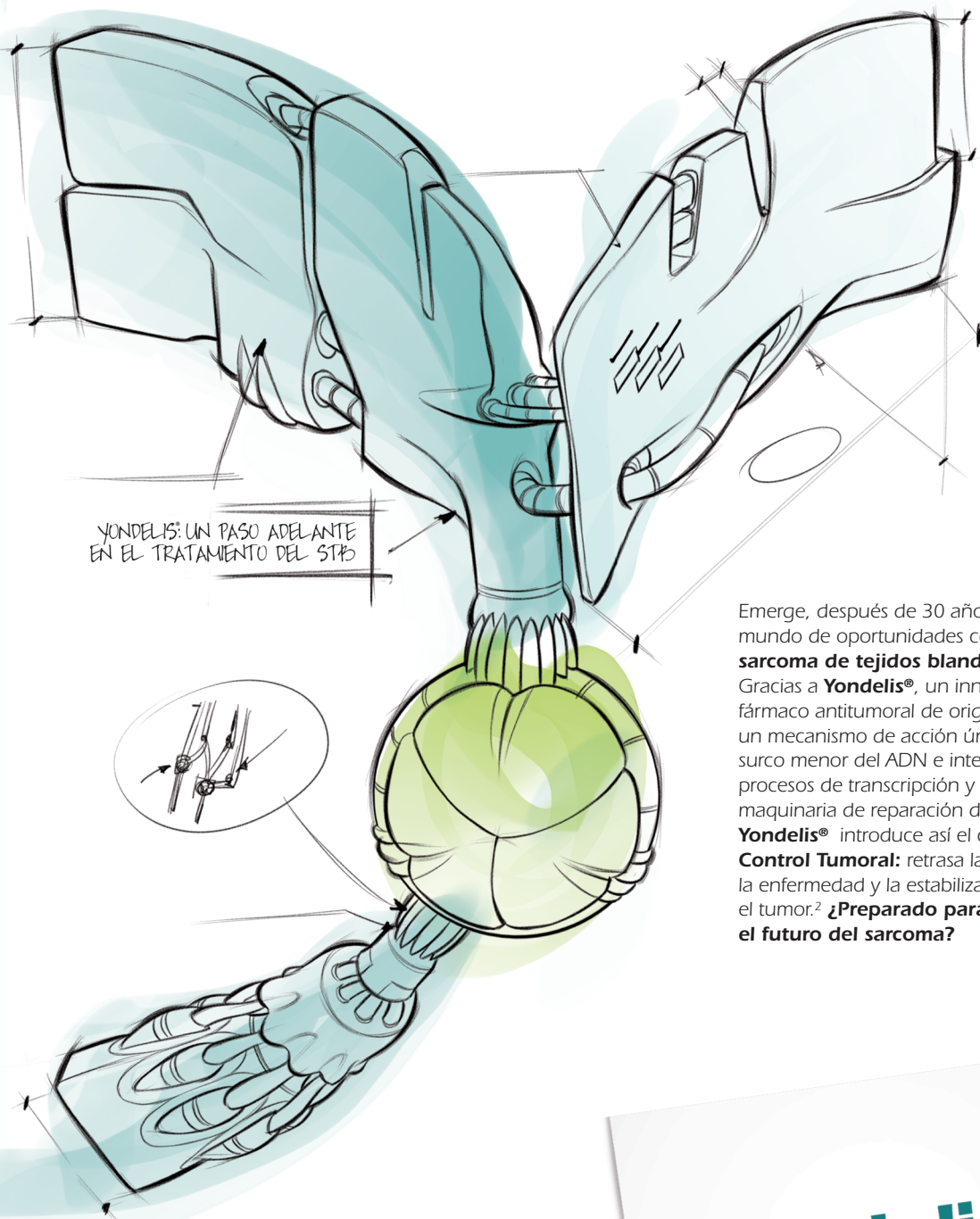
CANCER

CÁNCER DE PULMÓN (I)

VOL. 23, NÚM. 4, 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)

Subdirector:

Dr. M. Martín Jiménez (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

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

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

© Copyright 2009. ARÁN EDICIONES, S.L.

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

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

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

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.
Depósito Legal: M-19548-1987.

ARÁN EDICIONES, S.L.
28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com
Departamento de Editorial: Telf. 91 782 00 35 - e-mail: edita@grupoaran.com

<http://www.grupoaran.com>



NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Erbitux 5 mg/ml solución para perfusión. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada ml de solución para perfusión contiene 5 mg de cetuximab. Cada vial contiene 10 ml, 20 ml, 50 ml o 100 ml. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de los viales. Cetuximab es un anticuerpo IgG1 monoclonal quimérico producido en una línea de células de mamíferos (Sp2/0) mediante tecnología de DNA recombinante. Excipientes: Cloruro de sodio, Glicina, Polisorbato 80, Ácido cítrico monohidrato, Hidróxido de sodio, Agua para preparaciones inyectables. **FORMA FARMACÉUTICA.** Solución para perfusión. Erbitux 5 mg/ml es una solución incolora. **DATOS CLÍNICOS. 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 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. 4

Epidemiología del cáncer de pulmón L. Rodríguez Lajusticia	125
Conceptos actuales sobre la utilización de marcadores tumorales en cáncer de pulmón M. Vidaurreta, M. L. Maestro	131
Tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón E. Fernández, J. R. Jarabo, F. Hernando, A. M. Gómez, J. Calatayud, R. Sánchez, L. Milla, A. J. Torres	140
Radioterapia torácica e irradiación craneal profiláctica en el cáncer microcítico de pulmón F. Couñago, E. del Cerro	151

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 en 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 Queratoconjuntivitis seca	12 12	< 1 0	0 0	2 3	< 1 0	0 0
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i> Disnea Tos	41 33	17 4	11 0	35 29	15 2	11 0
<i>Trastornos gastrointestinales</i> Diarrea** Náuseas Vómitos Estomatitis Dolor abdominal	54 33 23 17 11	6 3 2 < 1 2	< 1 0 < 1 0 < 1	18 24 19 3 7	< 1 2 2 0 1	0 0 0 0 < 1
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> Rash*** Prurito Sequedad de la piel	75 13 12	8 < 1 0	< 1 0 0	17 5 4	0 0 0	0 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 Neuropatía	15 13	< 1 1	0 < 1	10 10	0 < 1	0 0
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i> Tos	16	0	0	11	0	0
<i>Trastornos gastrointestinales</i> Diarrea** Estomatitis Dispepsia Flatulencia	48 22 17 13	5 < 1 < 1 0	< 1 0 0 0	36 12 13 9	2 0 < 1 < 1	0 0 0 0
<i>Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos</i> Rash*** Alopecia	69 14	5 0	0 0	30 11	1 0	0 0
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i> Fiebre Fatiga Escalofríos	36 73 12	3 14 0	0 2 0	30 70 9	4 13 0	0 2 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: Etipaxisis. 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€.

revisiones en

CANCER

SUMMARY

VOL. 23

No. 4

Epidemiology of lung cancer L. Rodríguez Lajusticia	125
Currently concepts about the use of tumor markers in lung cancer M. Vidaurreta, M. L. Maestro	131
Surgical treatment for lung cancer E. Fernández, J. R. Jarabo, F. Hernando, A. M. Gómez, J. Calatayud, R. Sánchez, L. Milla, A. J. Torres	140
Thoracic radiotherapy and prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer F. Couñago, E. del Cerro	151

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 interferón alfa-2a para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de células renales avanzado y/o metastásico. **4.2 Posología y forma de administración.** General. Avastin debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente. La dosis inicial debe administrarse en perfusión intravenosa durante 90 minutos. Si se tolera bien la primera perfusión, la segunda puede administrarse durante 60 minutos. Si se tolera bien la perfusión de 60 minutos, todas las perfusiones siguientes se pueden administrar durante 30 minutos. No administrar como pulso o bolo intravenoso. En la sección 6.6 se describen las instrucciones para la preparación de las perfusiones de Avastin. Las perfusiones de Avastin no deben administrarse o mezclarse con soluciones de glucosa (ver sección 6.2). 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 anticáncer, 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 interferón 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 interferón alfa-2a. Se investigó el posible efecto de bevacizumab en la farmacocinética de cisplatino y gemcitabina en pacientes con CPNM

no escamoso. Los resultados del ensayo demostraron que bevacizumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de cisplatino. Debido a la gran variabilidad interindividual y a la disponibilidad de muestras limitadas para análisis, los resultados de este ensayo no permiten extraer conclusiones firmes acerca del efecto de bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina. **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 Síncopa 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 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/antiflamatorios, 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 antraciclinas 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 este 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		<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		<0,0001	

* análisis principal.

	Supervivencia global	
	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/Avastin (n=368)
Mediana de supervivencia global (meses)	24,8	26,5
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)	

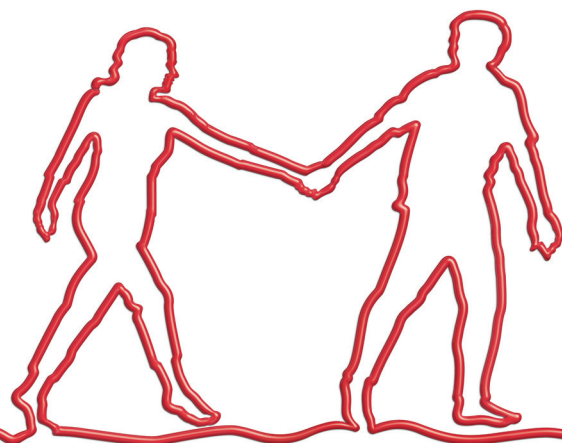
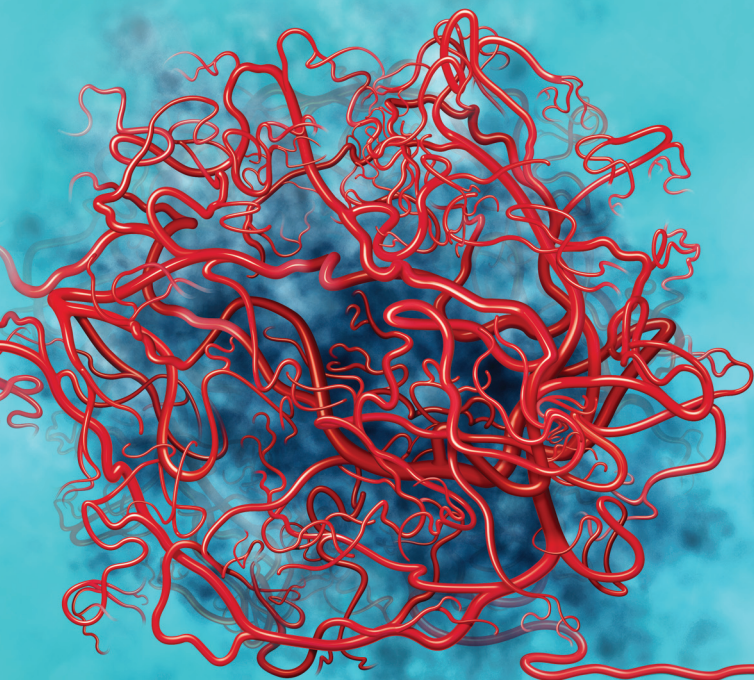
^a Interferón alfa-2a 9 MUI 3 veces por semana. ^b Bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas

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_p (+ 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 una IgG nativa que no se uniera al VEGF. El metabolismo y la eliminación de bevacizumab son similares a los de la IgG endógena, es decir, el catabolismo se produce principalmente por vía proteolítica en todo el organismo, incluyendo las células endoteliales, y no depende principalmente de la eliminación hepática y renal. La unión al receptor FcRn protege la IgG del metabolismo celular, resultando en una prolongada semivida de eliminación terminal. **Eliminación.** El 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 vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Para las condiciones de conservación del medicamento tras su dilución, ver sección 6.3. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Vial de un solo uso (vidrio tipo I) con tapón de goma butílica que contiene 100 mg de bevacizumab en 4 ml de concentrado para solución para perfusión. Vial de un solo uso (vidrio tipo I) con tapón de goma butílica que contiene 400 mg de bevacizumab en 16 ml de concentrado para solución para perfusión. Envase de 1 vial que contiene 4 ml. Envase de 1 vial que contiene 16 ml. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Avastin no contiene ningún conservante antimicrobiano, por lo tanto, se debe tener precaución para asegurar la esterilidad de la disolución preparada. Avastin debe ser preparado por un profesional sanitario empleando técnicas asepticas. Extraer la cantidad necesaria de bevacizumab y diluir con solución inyectable de cloruro sódico al 0,9% hasta el volumen requerido para la administración. La concentración de la solución final de bevacizumab debe mantenerse dentro del intervalo de 1,4–16,5 mg/ml. 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.

Epidemiología del cáncer de pulmón

L. RODRÍGUEZ LAJUSTICIA

Hospital Infanta Cristina. Parla, Madrid

RESUMEN

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer en el mundo. Las variaciones y tendencias geográficas en su incidencia en ambos sexos están relacionadas con las variaciones en el comportamiento tabáquico de sus poblaciones. La relación varón/mujer generalmente es superior a 2, pero este cociente está disminuyendo en la mayoría de países occidentales. También la proporción de adolescentes fumadores está aumentando alarmantemente, lo que producirá un incremento del riesgo de cáncer de pulmón en la población de entre 20-30 años. El tabaco es el factor de riesgo más importante, pero hay que considerar otros como la exposición pasiva al humo del tabaco, agentes cancerígenos en el ambiente laboral, polución ambiental y la susceptibilidad genética.

El pronóstico del cáncer de pulmón continúa siendo malo, y aunque esté comenzando a mejorar con la introducción de nuevas combinaciones de fármacos y agentes anti-diana, es muy importante establecer medidas para prevenir la enfermedad, fundamentalmente campañas para dejar de fumar. Actualmente, ninguna guía clínica recomienda screening en pacientes de riesgo, pero se necesitan más estudios al respecto.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de pulmón. Epidemiología. Factores de riesgo.

ABSTRACT

Lung cancer is the leading cause of cancer death worldwide. The geographical variations and trends in lung cancer incidence for both sexes are strongly related to variations in smoking habits, the most important risk factor. The male/female rate generally exceeds 2, but this difference is decreasing in many western countries. Due to the increasing proportion of teenage smokers, lung cancer incidence will increase in earlier decades 20s and 30s in a near future, changing the current distribution of the disease. Other risk factors are second-hand smoking, exposure to occupational carcinogens, air pollution and genetic susceptibility.

The poor survival for lung cancer and the lack of a significant change over time point to the need for ongoing actions to prevent this disease, specially by avoiding smoking. There is no proven benefit associated with screening in high risk population, but more data are needed.

KEY WORDS: Lung cancer. Epidemiology. Risk factors.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es actualmente la primera causa de muerte por cáncer en el mundo. Según datos de la OMS, en el año 2007, 1,4 millones de defunciones a nivel mundial se debieron a cáncer de pulmón, correspondiendo a la primera causa de mortalidad por cáncer en varones y a la segunda (tras el cáncer de mama) en mujeres.

El tabaco es el responsable del 80-90% de los casos de cáncer de pulmón en hombres y del 55-80% en mujeres (1) y, aunque la prevalencia de fumadores está disminuyendo en Europa, la tendencia ascendente observada en las mujeres es preocupante.

En la mayoría de países europeos, la incidencia y mortalidad por cáncer de pulmón han disminuido entre los varones en la última década, permaneciendo estables en países como Noruega, Suiza, Austria, Croacia, Espa-

ña y Lituania. Sin embargo, en el caso de las mujeres, han aumentado de manera rápida salvo en Dinamarca, Gran Bretaña, Austria, Croacia, Malta, España y Lituania (estos dos últimos, con la menor incidencia europea). Las variaciones geográficas en cuanto al riesgo de padecer cáncer de pulmón en ambos sexos están relacionadas con la exposición al tabaco en el pasado: parece que está disminuyendo en mujeres jóvenes en algunos países, pudiendo implicar que la incidencia y mortalidad en las mismas disminuya en el futuro (2,3).

Por histologías, el carcinoma epidermoide continúa siendo el más frecuente en varones europeos, aunque está disminuyendo su incidencia, en probable relación con la disminución de fumadores desde 1960 y el uso de filtros en los cigarrillos. En mujeres, predomina el adenocarcinoma, que también es actualmente el subtipo más frecuente en Estados Unidos en ambos sexos (4).

En España, el cáncer de pulmón supone 18.500 casos nuevos al año. La razón varón-mujer es todavía de 11 en nuestro país (4,5 en Europa), reflejando el retraso en la adquisición del hábito tabáquico y el menor riesgo laboral en las mujeres españolas. El cáncer de pulmón ha sido responsable de 17.308 muertes en el año 2000: 15.432 varones y 1.876 mujeres, lo que corresponde al 7,1 y al 8,6% respectivamente de las muertes por cáncer en ese año en cada sexo. Las tasas de mortalidad más altas en hombres se encuentran en el suroeste (Sevilla, Cádiz) y en algunas provincias del norte (Asturias, Vizcaya), mientras que en las mujeres destaca Gran Canaria. El incremento en la mortalidad disminuyó a partir de 1988, y comenzó a descender en 1994 un 0,35% anual de manera global, aunque en mujeres está aumentando en 2,4% desde 1990 de manera preocupante (3).

Aproximadamente, el 80-85% de los casos de cáncer de pulmón corresponden al subtipo no microcítico, y el 70% de los pacientes presentan enfermedad localmente avanzada o metastásica al diagnóstico. La escasa diferencia entre el número de casos prevalentes e incidentes refleja la alta letalidad de este tumor. A pesar de los avances en el tratamiento, su pronóstico continúa siendo malo: la supervivencia global a los 5 años a nivel europeo está en 9-11%, siendo superior en las regiones del centro de Europa (5).

TABACO

El hábito tabáquico es un factor de riesgo ampliamente conocido en el desarrollo de cáncer de pulmón. Se han identificado más de 50 agentes cancerígenos en el tabaco, incluidos hidrocarburos policíclicos aromáticos, aminas aromáticas y N-nitrosaminas. El tabaco puede inducir distintos cambios moleculares asociados con el cáncer de pulmón, incluyendo anomalías cromosómicas, activación de oncogenes, inactivación de genes supresores de tumores y mutaciones de genes implicados en la reparación del ADN (6). Además del pulmón, está relacionado con tumores de la cavidad nasal/oral, esófago, faringe/laringe, procesos linfoproliferativos, páncreas, vejiga/uréter y cervix (7).

Un fumador tiene un riesgo 10-30 veces mayor de presentar cáncer de pulmón respecto a un no fumador. Este riesgo es proporcional al número total de cigarrillos consumidos a lo largo de la vida, y aumenta tanto con el número de cigarrillos fumados al día como con el tiempo desde el inicio de este hábito. Otros aspectos a considerar son la edad de inicio, grado de inhalación del humo, presencia o no de filtro en el cigarrillo y contenido de alquitrán y nicotina en el mismo. Aunque los cigarrillos son la causa más frecuente de exposición al tabaco, existen otras, como puros, pipas o el tabaco de mascar. Pero sólo el 10% de los pacientes fumadores desarrollan cáncer de pulmón.

En los pacientes ya diagnosticados, el impacto del tabaco en la aparición de metástasis y supervivencia no está claro. En un análisis de cohortes de pacientes de diferentes estudios con cáncer de pulmón no microcítico estadios I, II o III resecado, los pacientes que fumaban más de 61 paquetes/año al diagnóstico, eran mayores de 60 años, presentaban tumores peor diferenciados, predominantemente epidermoides, tenían un mayor riesgo de recaída y peor supervivencia global, siendo la intensidad de exposición al tabaco al diagnóstico un factor pronóstico independiente de edad, sexo, grado, diferenciación y estadio (8). Los que mantienen el hábito tras el diagnóstico, tienen peores tasas de respuesta a los tratamientos y una supervivencia global más corta debido al efecto proliferativo en las células tumorales de los componentes del tabaco (9).

En algunos estudios, los que consiguen abandonar este hábito presentan una disminución importante del riesgo de aparición de cáncer de pulmón, y los que consiguen dejarlo antes de la edad adulta pueden evitar más del 90% del riesgo atribuido al tabaco (10), pero sin llegar a los niveles del no fumador. Otros aseguran que el dejar de fumar se asocia con disminución del riesgo como factor independiente, y que cuanto mayor sea el tiempo de abstinencia, mayor es el efecto, pero esta diferencia podría ser debida fundamentalmente al tiempo total de la exposición en cada uno de los grupos más que al hecho de dejar de fumar más tiempo (11).

El *fumador pasivo* es aquel que, pese a no ser fumador, inhala la corriente de humo secundaria generada por el fumador (y por tanto, los agentes carcinógenos del tabaco). Presentan también un mayor riesgo de presentar cáncer de pulmón, pero mucho menor que el fumador activo. Distintos estudios y resultados de un metaanálisis, objetivan un riesgo relativo de entre 1,4 y 5,2 en personas no fumadoras que conviven con fumadores (12-14). La incidencia de cáncer es la misma en ambos sexos, mientras que la mortalidad es mayor en varones (15). Un análisis de 37 estudios epidemiológicos sobre cáncer de pulmón en personas no fumadoras que conviven con fumadoras, observa un aumento del 24% del riesgo de desarrollar dicha enfermedad, y está relacionado con el número de cigarrillos fumados por el compañero (aumento del riesgo de un 23% por cada 10 cigarrillos/día) y de la duración de la exposición (11% por cada 10 años). Incluso se detectan carcinógenos específicos del tabaco en la orina de los no fumadores, aunque también se han encontrado en personas no

fumadoras que no conviven con fumadoras, por la posibilidad de exposición al tabaco por medio de otras fuentes (16).

OTROS FACTORES DE RIESGO

EXPOSICIÓN LABORAL

Existen dificultades para definir un listado de cancerígenos laborales: muchas de estas exposiciones se encuentran también en otros ambientes diferentes al lugar de trabajo y muchas de las ambientales se encuentran también en este. Además, en un mismo lugar de trabajo puede haber miles de exposiciones. La Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) clasifica a estos agentes en 5 posibles categorías (Tabla I) y detalla los relacionados con el cáncer de pulmón (Tabla II). La proporción de cánceres de pulmón asociada a este factor es de un 15% en varones y un 5% en mujeres (17). El número de casos de cáncer de pulmón en España en el año 2002 atribuido a la exposición laboral varía en las distintas estimaciones entre 1.261 y 5.317 casos, con un número de muertes entre 1.141 y 4.745 (18). La gran variabilidad entre poblaciones es debida a los distintos periodos de tiempo en los que se realizan los estudios (con una tenden-

TABLA I

CLASIFICACIÓN DE CANCERÍGENOS UTILIZADA POR LA IARC (AGENCIA INTERNACIONAL DE INVESTIGACIÓN DEL CÁNCER)

Grupo 1	Agente cancerígeno para humanos
Grupo 2A	Agente probablemente cancerígeno para humanos
Grupo 2B	Agente posiblemente cancerígeno para humanos
Grupo 3	Agente no clasificable como cancerígeno para humanos
Grupo 4	Agente probablemente no cancerígeno para humanos

TABLA II

AGENTES LABORALES IMPLICADOS EN EL CÁNCER DE PULMÓN (IARC)

Grupo 1	Arsénico, amianto, berilio, cadmio, cromo, níquel, hollín, aluminio, hematites, radón (minería subterránea), fumadores pasivos, hierro, acero, pinturas, sílice cristalino, carbón gaseoso, hornos, radiaciones ionizantes, talco con fibras de amianto
Grupo 2A	Benzopireno, alquitrán, caucho, escapes de motores diésel, vidrio, dioxinas, gas mostaza, insecticidas, nieblas de ácidos inorgánicos, aceites minerales no purificados, isopropanol obtenido por el método ácido fuerte, aceites minerales no purificados, epiclorhidrina, toluenos alfa-clorados, cobalto, plomo

cia a disminuir la incidencia en los más actuales por las medidas adoptadas en la industria general y unas leyes más protectoras con el trabajador) y los diferentes perfiles industriales de las zonas geográficas (con una mayor prevalencia de cáncer de pulmón en astilleros, fábricas de equipos de ferrocarril, metales y las industrias de productos químicos) (19).

En algunos estudios realizados exclusivamente en población no fumadora, el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón es similar al resto, sugiriendo una posible sobreestimación del tabaco como factor de confusión en esta población (20,21).

CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA

Hasta el 10,7% de los cánceres de pulmón en las ciudades europeas pueden atribuirse a la polución ambiental (14). Se ha encontrado relación estadísticamente significativa entre la densidad de gasolineras por kilómetro cuadrado (como indicador de la exposición ambiental a benceno y otros hidrocarburos) y el riesgo de aparición de cáncer de pulmón (22).

RADIACIONES

Los supervivientes a la bomba atómica presentaron mayor incidencia años después de la exposición a la radiación de cáncer de pulmón de cualquier histología (23). También se ha observado un mayor riesgo en pacientes sometidos a tratamiento radioterápico en linfomas tipo Hodgkin (si se añaden agentes alquilantes, el riesgo es mayor) (24,25) y cáncer de mama (26), fundamentalmente en pacientes fumadoras, donde la odds ratio ajustada para el efecto simultáneo del tabaco y radioterapia postmastectomía es de 10,5 para el pulmón contralateral y 37,6 para el ipsilateral (sin ningún aumento del riesgo en pacientes no fumadoras a pesar de ser radiadas) (27). Este efecto no se ha observado en los pacientes con cáncer de tiroides tratados con I¹³¹ (28), pero sí en trabajadores que manipulan radiaciones (29).

ETANOL

En un estudio europeo, ni la cantidad ingerida al diagnóstico ni a lo largo de la vida está asociado de manera significativa con la aparición de cáncer de pulmón (30), aunque un alto consumo a lo largo de la vida (> 60 g/día) podría aumentar el riesgo.

FACTORES PROTECTORES

Las *frutas* y *verduras* son ricas en vitaminas antioxidantes y otros micronutrientes como los carotenos, implicados en la disminución de riesgo de muchos tipos de cáncer.

Se ha observado una gran variabilidad entre cohortes en cuanto al consumo de distintos tipos de alimentos: la

población fumadora (y los que conviven con ellos) suele tener dietas pobres en verduras y frutas, y un alto consumo de estos está asociado con menor ingesta de carnes procesadas (que en algunos estudios, se ha considerado también factor de riesgo de cáncer de pulmón) (31,32). En la población general, existe relación inversa entre la ingesta de fruta y el riesgo de cáncer de pulmón, mientras que en la población fumadora, con el consumo de ambas (33). Una dieta pobre en frutas y verduras en fumadores pasivos podría aumentar el riesgo de cáncer de pulmón hasta en 2 veces respecto a un alto consumo y una baja exposición al humo del tabaco (34).

Se está estudiando la posible relación del contenido en la dieta de metales traza (zinc, cobre, selenio, hierro, calcio) y el cáncer de pulmón dada su implicación en el mantenimiento de la estabilidad del ADN y su capacidad de reparación (35).

El *ejercicio* y una *actividad física* moderada podrían ayudar a disminuir la mortalidad y el riesgo de padecer cáncer de pulmón en grandes fumadores (36).

Dada la menor incidencia en mujeres que en varones, se planteó la posibilidad de alguna relación con los *estrógenos*, pero los resultados de distintos estudios en mujeres en tratamiento hormonal sustitutivo no son concluyentes (37,38).

A pesar de estos hallazgos, la medida más eficaz para prevenir el cáncer de pulmón continúa siendo dejar de fumar.

FACTORES GENÉTICOS

El hábito tabáquico es un factor de riesgo ampliamente conocido en el desarrollo de cáncer de pulmón, pero sólo el 10% de los pacientes fumadores desarrollan cáncer de pulmón, e incluso pacientes no fumadores pueden presentar esta patología, sugiriendo la necesidad de una susceptibilidad genética previa para el desarrollo de la enfermedad (39).

Varios estudios han observado un aumento del riesgo de padecer cáncer de pulmón en familiares de primer grado de pacientes ya diagnosticados de la enfermedad. Incluso se han identificado agregaciones familiares con tumores en distintas localizaciones sugiriendo que el cáncer se podría considerar como una variedad de fenotipos que comparten unos mismos factores genéticos (40). Existe un mayor número de casos en familiares de pacientes con cáncer de pulmón de primer grado (aumenta el riesgo entre 1,5 y 5,6 veces), y se asocia con una presentación a una edad más precoz (antes de los 55 años) (41). Algunos estudios han demostrado un riesgo de 4,75 veces mayor en familiares de pacientes diagnosticados por debajo de los 50 años, y un riesgo 2,6 veces mayor de diagnósticos a edades más tempranas de lo habitual en familiares de primer grado afectos (42,43). Este aumento del riesgo se da tanto en fumadores como no fumadores.

Se ha identificado un *locus* en la región 15q25 asociado de manera importante al cáncer de pulmón, pudiendo atribuírsele hasta el 14% de los casos, inde-

pendientemente del tabaco (44). En esta región están los genes responsables de codificar las subunidades del receptor de acetilcolina, expresados en neuronas, células del epitelio alveolar y neuroendocrinas del pulmón, y a estos receptores se unen las N-nitrosomonocotina y otros agentes carcinogénicos. Las alteraciones en el cromosoma 15 asociadas con el cáncer de pulmón pueden suponer un aumento del riesgo de padecerlo entre un 30 y un 80%. También son frecuentes mutaciones en p53, presentes en el 50% de los cánceres no microcíticos y el 70% de los microcíticos de pulmón, pero el mecanismo entre no fumadores y fumadores por el cual se llega a ella parecen ser distintos (45).

Distintos polimorfismos genéticos en las enzimas encargadas de detoxificar los agentes cancerígenos y su activación también están implicados en el cáncer de pulmón, como polimorfismos en el exon 7 de CYP1A1 y el genotipo nulo de GSTM1 (6).

Los dos oncogenes más frecuentemente mutados en el cáncer de pulmón no microcítico son EGFR y KRAS. Las mutaciones en EGFR generalmente ocurren en no fumadores, aunque se desconocen los motivos. Los tumores con mutación de KRAS están relacionados en algunos casos con el uso del tabaco, pero también se han observado en no fumadores, por lo que es más difícil predecir su estado basándose en los antecedentes del paciente, y estos tumores ni se benefician de la quimioterapia adyuvante ni responden a agentes inhibidores de la vía EGFR (46).

PREVENCIÓN

Los hechos de que el tabaco causa cáncer y que la incidencia del cáncer disminuiría significativamente si la población nunca comenzara a fumar son irrefutables. Según la Encuesta Nacional de Salud de 1997, en España el 45% de los hombres y el 27% de las mujeres mayores de 15 años son fumadores. La misma Encuesta de Salud en 1987 mostraba un 55% de fumadores y un 23% de fumadoras (3).

Existen evidencias de que dejar de fumar reduce el riesgo de cáncer, incluso en personas de 50-60 años, e incluso en pacientes ya diagnosticados de cáncer. Fumar es más prevalente en la gente joven, y el 90% de los adultos fumadores han comenzado a fumar durante la infancia o adolescencia (47). De ahí la importancia de las campañas de deshabitación tabáquica dirigido fundamentalmente a este subgrupo de la población.

SCREENING

La supervivencia global de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón continúa siendo baja, con un 15% a los 5 años, pero varía mucho en función del estadio (48). Se han realizado diversos estudios desde los años 70 para identificar los individuos de riesgo y valorar si un diagnóstico precoz en los mismos podría mejorar el pronóstico (36).

Uno de ellos incluía personas fumadoras asintomáticas en Milán y Estados Unidos a las que realizaba un *screening* mediante TAC torácico anual (49). Con esta medida, aumentaba la tasa de diagnósticos de cáncer de pulmón respecto a la población general (RR 3,2, $p < 0,001$) y del tratamiento quirúrgico de los mismos (RR 10, $p < 0,001$), sin embargo no disminuía ni la tasa de tumores avanzados al diagnóstico (42 casos, respecto 33 en población sin *screening*, $p = 0,14$) ni la mortalidad (RR 1). Es decir, el *screening* aumentaba la detección de tumores en estadios precoces susceptibles de tratamiento quirúrgico, pero la mayoría de los tumores con peor pronóstico no eran detectados hasta un estadio avanzado. Otro estudio americano estimaba una supervivencia global del 80% a 10 años en los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón mediante *screening*, independientemente del estadio y del tratamiento. En los pacientes con estadios I, la supervivencia ascendía al 88%, y si el tumor era resecado quirúrgicamente, al 92% (50).

Analizando estos datos, es lógico pensar que el *screening* permite diagnosticar pacientes asintomáticos que incluso no habrían sido detectados durante la vida del paciente si falleciera por otra causa. Por otro lado, la población de estos estudios eran voluntarios altamente seleccionados, que seguramente no compartan las mismas características que la población general de un modo todavía no identificado.

No existen estudios actualmente en sujetos sanos con riesgo laboral de desarrollar cáncer de pulmón (51).

Puede que el *screening* reduzca la mortalidad específica por cáncer de pulmón, pero ese beneficio es muy pequeño en cuanto a la mortalidad general debido a

otras causas de muerte relacionadas con el tabaco (otras patologías pulmonares, enfermedad cardiovascular, etc.). Y es necesario analizar también si es coste-efectivo respecto a otras intervenciones, incluyendo programas para dejar de fumar o mejorar los tratamientos disponibles (52). Por todo ello, a falta de más estudios, no se recomienda el *screening* de esta patología en pacientes de riesgo.

CONCLUSIONES

El cáncer de pulmón es la causa más frecuente de fallecimiento por cáncer a nivel mundial. La evolución de su incidencia a lo largo del tiempo y las variaciones entre las distintas zonas geográficas están relacionadas con el antecedente de la exposición al tabaco en el pasado. Sólo el 15% de los pacientes diagnosticados sobreviven a 5 años a pesar de las nuevas terapias desarrolladas los últimos años, lo cual, añadido a la ineficacia de los métodos de *screening*, el método más eficaz para mejorar la incidencia y mortalidad por cáncer de pulmón es evitar la exposición al tabaco.

CORRESPONDENCIA:

L. Rodríguez Lajusticia
Hospital Infanta Cristina
Avda. 9 de Junio, 2
28981 Parla, Madrid
e-mail: lrl17410@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Levi F. Cancer Prevention: epidemiology and perspectives. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1912-24.
- Karim-Kosa HE, de Vriesa E, Soerjomatarama I, et al. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1345-89.
- López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, et al. La situación del cáncer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 2005. Disponible en: <http://www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfNoTransmisibles/docs/situacionCancer.pdf>
- Janssen-Heijnen MLG, Coebergh JW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer* 2003; 41: 245-8.
- Sant M, Allemani C, Santaquilani M et al. EURO CARE4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 2009; 45: 931-91.
- Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *J Clin Oncol* 2007; 25: 561-70.
- DeMarini DM. Genotoxicity of tobacco smoke and tobacco smoke condensate: a review. *Mutat Res* 2004; 567: 447-74.
- Guo NL, Tosun K, Horn K. Impact and interactions between smoking and traditional prognostic factors in lung cancer progression. *Lung Cancer* 2009 (en prensa).
- Tsurutani J, Castillo SS, Brognard J, et al. Tobacco components stimulate Akt-dependent proliferation and NFkappaB-dependent survival in lung cancer cells. *Carcinogenesis* 2005; 26: 1182-95.
- Peto R, Darby S, Deo H, et al. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ* 2000; 321: 323-9.
- Bach PB, Kattan MW, Thornquist MD, et al. Variations in lung cancer risk among smokers. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 470-8.
- Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ* 1997; 315: 980-8.
- Whitrow MJ, Smith BJ, Pilotto LS, et al. Environmental exposure to carcinogens causing lung cancer: epidemiological evidence from the medical literature. *Respirology* 2003; 8: 513-21.
- Boffetta P. Human cancer from environmental pollutants: the epidemiological evidence. *Mutat Res* 2006; 608: 157-62.
- Thun MJ, Hannan LM, Adams-Campbell LL, et al. Lung cancer occurrence in never-smokers: an analysis of 13 cohorts and 22 cancer registry studies. *PLoS Med* 2008; 5: e185.
- Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ* 1997; 315: 980-8.
- Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66(6): 1191-308.

18. Kogevinas M, Rodríguez Suárez MM, Tardón A, et al. Cáncer laboral en España. Instituto Sindical de Trabajo, Ambiente y Salud, 2005 [citado 15 nov 2006]. Disponible en: <http://www.istas.ccoo.es/descargas/INFORMECANCER.pdf>
19. de Matteis S, Consonni D, Vertáís PA. Exposure to occupational carcinogens and lung cancer risk. Evolution of epidemiological estimates of attributable fraction. *Acta Biomed* 2008; 79: 34-42.
20. Pohlabein H, Boffetta P, Ahrens W, et al. Occupational risks of lung cancer among nonsmokers. *Epidemiology* 2000; 11: 532-8.
21. Zeka A, Mannelteje A, Zaridze D et al. Lung cancer and occupation in nonsmokers: a multicenter case-control study in Europe. *Epidemiology* 2006; 17: 615-23.
22. Chang CC, Tsai SS, Chiu HF, et al. Traffic air pollution and lung cancer in females in Taiwan: petrol station density as an indicator of disease development. *J Toxicol Environ Health A* 2009; 72: 651-7.
23. Preston DL, Ron E, Tokuoka S et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat Res* 2007; 168: 1-64.
24. Van Leeuwen Fe, Klokman WJ, Stovall M, et al. Roles of radiotherapy and smoking in lung cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1530-7.
25. Travis L, Gospodarowicz M, Curtis RT, et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 182-92.
26. Prochazka M, Granath F, Ekblom A, et al. Lung cancer risks in women with previous breast cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1520-5.
27. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, et al. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 392-8.
28. Sawka AM, Thabane L, Parlea L, et al. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2009; 19: 451-7.
29. Zielinski JM, Shilnikova NS; Krewski D. Canadian National Dose Registry of Radiation Workers: verview of research from 1951 though 2007. *Int J Occup Med Environ Health* 2008; 21: 269-75.
30. Rohrmann S, Linseisen J, Boshuizen HC, et al. Ethanol intake and risk of lung cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am J Epidemiol* 2006; 64: 1103-14.
31. Brennan P, Fortes C, Butler J, et al. A multicenter case-control study of diet and lung cancer among non-smokers. *Cancer Causes Control* 2000; 11: 49-58.
32. Durusoy R, Boffetta P, Mannelteje A, et al. Lung cancer risk and occupational exposure to meat and live animals. *Int J Cancer* 2006; 118: 2543-7.
33. Linseisen J, Rohrmann S, Miller AB, et al. Fruit and vegetable consumption and lung cancer risk: updated information from de European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2007; 121: 1103-14.
34. Brennan P, Butler J, Agudo A, et al. Joint effect of diet and environmental tobacco smoke on risk of lung cancer among nonsmokers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 426-7.
35. Mahabir S, Forman MR, Barerra SL, et al. Joint effects of dietary trace metals and DNA repair capacity in lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 2756-62.
36. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment and survivorship. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 484-94.
37. Taioli E, Wynder EL. Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 869-70.
38. Schabath MB, Wu X, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Hormone replacement therapy and lung cancer risk : a case-control analysis. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 113-23.
39. Spinola M, Meyer P, Kammerer S, et al. Association of the PDCD5 locus with lung cancer risk and prognosis in smokers. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1672-8.
40. Amundadottir LT, Thorvaldsson S, Gudbjartsson DF, et al. Cancer as a complex phenotype pattern of cancer distribution within, beyond the nuclear family. *PLoS Med* 2004; 1: e65.
41. Cassidy A, Balsan J, Vesin A, et al. Cancer diagnosis in first-degree relatives and non-small cell lung cancer risk: results from a multi-centre case-control study in Europe. *Eur J Cancer* 2009 (en prensa).
42. Li X, Hemminki k. Familial and second lung cancers: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Lung Cancer* 2003; 39: 255-63.
43. Brommen K, Pohlabein H, Jahn I, et al. Aggregation of lung cancer in families: results from a population-based case-control study in Germany. *Am J Epidemiol* 2000; 52: 497-505.
44. Hung RJ, McKay JD, Gaborieau V, et al. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature* 2008; 452: 633-7.
45. Le Calvez F, Mukeria A, Hunt JE, et al. TP53 and KRAS mutation load and types in lung cancers in relation to tobacco smoke: distinct patterns in never, former and current smokers. *Cancer Res* 2005; 65: 507-83.
46. Riley G, Marks J, Pao W. KRAS mutation in non-small cell lung cancer. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 201-5.
47. Gotay CC. Behavior and cancer prevention. *J Clin Oncol* 2005; 23: 301-10.
48. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-7.
49. Bach PB, Jett JR, Pastorino U, et al. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA* 2007; 297: 953-61.
50. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006; 355: 1763-71.
51. McCunney RJ. Should we screen for occupational lung cancer with low-dose computed tomography? *J Occup Environ Med* 2006; 48: 1328-33.
52. McMahon PM, Kong CY, Johnson BE, et al. Estimation long-term effectiveness of lung cancer screening in the Mayo CT screening study. *Radiology* 2008; 248: 278-86.

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

M. VIDAURRETA, M. L. MAESTRO

Sección de Patología Molecular. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

La mortalidad por cáncer de pulmón es la más frecuente entre el sexo masculino de los países industrializados. En el momento actual es interesante, con el fin de poder aplicar nuevas estrategias terapéuticas, conocer mejor el comportamiento biológico del cáncer de pulmón.

En la actualidad se considera al cáncer como resultado de una acumulación de alteraciones genéticas que afectan a diversos genes con distinta función celular. El desarrollo del cáncer de pulmón se entiende como una secuencia multifactorial, teniendo como base una predisposición genética sobre la que actúan distintos factores ambientales. Actualmente se intentan identificar factores de valor pronóstico para predecir la evolución del tumor.

Haremos un breve repaso sobre los marcadores tumorales que hoy en día pueden ser de utilidad en la clínica diaria, y nos centraremos en los marcadores tisulares que nos pueden ayudar a caracterizar biológicamente el tumor.

PALABRAS CLAVE: Marcadores tumorales. Cáncer de pulmón. Alteraciones genéticas. Pronóstico.

ABSTRACT

Lung cancer is the main cause of mortality by neoplastic processes in males in industrialized countries. At present it is interesting to know the biologic behaviour of lung cancer with the aim of be able to apply new therapeutic strategies.

Cancer is currently considered as the result of accumulation of genetic alterations involving several genes with different cellular functions. The development of lung cancer is understood as a multifactorial sequence assuming a genetic predisposition as the base on which different environmental factors act. Attempts to identify factors of prognostic value are being undertaken to predict tumour evolution.

This review is centred more on tissue tumour markers which may aid in prediction of biologic tumour behaviour than on the usefulness of the classical tumour markers.

KEY WORDS: *Tumor markers. Lung cancer. Non small cell lung cancer. Small cell lung cancer. molecular alterations.*

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es la causa principal de muerte por procesos neoplásicos en varones en el mundo occidental; en España representa el 28% de los fallecimientos por cáncer. En las mujeres la mortalidad es menor: representa el 5% de las muertes por cáncer. En España la incidencia de cáncer de pulmón oscila en torno a los 40 casos por 100.000 habitantes. En el 85%

de los casos el tabaco juega un papel importante en el desarrollo del carcinoma (1).

El cáncer de pulmón se clasifica habitualmente en tumores de células pequeñas (CPCP), que representan el 20%, y tumores no células pequeñas (CPNCP) el 80% (carcinoma escamoso, adenocarcinoma y carcinoma de células grandes); cada uno de ellos posee características clinicoterapéuticas claramente diferenciadas.

En el momento actual, es de gran interés intentar prevenir este tipo de tumores para disminuir su incidencia. Para ello debemos conocer mejor el comportamiento biológico del cáncer de pulmón, lo que nos permitiría aplicar nuevas estrategias terapéuticas multidisciplinarias, para mejorar la supervivencia.

En la actualidad, se considera el cáncer como el resultado de una acumulación de alteraciones genéticas que afectan a diversos genes con distintas funciones celulares. El desarrollo del cáncer de pulmón se entiende como una secuencia de múltiples factores, teniendo como base una predisposición genética sobre la que actúan distintos factores ambientales, entre los que existen carcinógenos como el tabaco o el asbesto, entre otros.

La carcinogénesis se considera un proceso complejo en el que están implicados al menos dos tipos de sustancias: unas sustancias iniciadoras, que producen alteraciones genéticas (la mayoría de los casos mutágenos como radiaciones y agentes químicos) y otras sustancias promotores tumorales que inducen la proliferación celular (factores de crecimiento y hormonas).

En los últimos años se intentan identificar factores de valor pronóstico para predecir la evolución del tumor. Es importante saber qué tumores con el mismo tipo histológico e idéntico estadio TNM pueden presentar evoluciones diferentes. Esto se debe a que las características biológicas de las células tumorales son distintas. Se ha intentado concretar en parámetros objetivos estas características biológicas de las células tumorales, que nos informen sobre las modificaciones genotípicas y fenotípicas que presentan las células cancerosas. La identificación temprana de los tumores con evolución más agresiva mejoraría el pronóstico del cáncer de pulmón.

En la última década son muchos los factores pronóstico estudiados en el carcinoma de pulmón; en esta revisión desarrollaremos brevemente los marcadores tumorales clásicos de utilidad en la clínica diaria e igualmente revisaremos los marcadores tumorales tisulares, dado el gran interés que tiene el conocimiento del comportamiento biológico de estos tumores.

MARCADORES TUMORALES

En los últimos años la investigación en oncología está dirigida hacia la detección de sustancias que puedan caracterizar y diferenciar de alguna manera las células tumorales de las células normales. Las neoplasias son procesos proliferativos y de etiología, en muchas ocasiones, desconocida, cuyas características fundamentales son la progresión y la falta de respuesta a los procesos biológicos de regulación. Se caracterizan por unos cambios morfológicos que, en la mayoría de los casos, van acompañados de un cambio de la función celular con eliminación de sustancias secretadas diferentes a las de las células normales. Por lo tanto, los marcadores tumorales son sustancias sintetizadas en el tejido neoplásico, que están presentes en el tumor y que

pueden ser detectadas en pequeñas cantidades, fácilmente cuantificables en la sangre circulante.

La definición, anteriormente citada, corresponde al concepto de *marcador tumoral clásico*, que incluye todos aquellos marcadores que reflejan los cambios fenotípicos producidos en la célula tumoral. Esta definición en el momento actual debe ampliarse e introducir nuevos marcadores de biología tumoral que evidencien los cambios genéticos implícitos en la célula tumoral. Sin embargo, a pesar de existir profundas alteraciones funcionales, la estructura de las células tumorales sigue siendo semejante al de las células normales y, por lo tanto, esto da lugar a importantes obstáculos en la búsqueda de marcadores específicos de los diferentes tipos de neoplasias. Por ello estudiamos, a continuación, dos grandes grupos de marcadores tumorales: los marcadores tumorales de secreción cuya principal aplicación está en el seguimiento y, algunas veces, en el pronóstico de los tumores, y los marcadores tumorales tisulares, que nos permiten caracterizar biológicamente a los mismos.

Dentro del concepto clásico de marcador tumoral se engloban sustancias de muy diversa naturaleza. Son macromoléculas, generalmente proteínas, con un componente lipídico o de hidrato de carbono, que circulan por la sangre y/u otros fluidos orgánicos. Estas sustancias son producidas o inducidas por las células neoplásicas, que reflejan su crecimiento o actividad y que permiten conocer la presencia, la evolución o la respuesta terapéutica de un tumor maligno. De esta definición se desprende que cualquier determinación bioquímica que refleje alteraciones metabólicas relacionadas con la actividad duplicativa del tumor puede ser considerada como marcador tumoral. A efectos diagnósticos sería ideal que una célula tan sólo liberase a la sangre u otros fluidos orgánicos estas sustancias señalizadoras después de su transformación maligna, y que su presencia sirviera para determinar el punto de origen de un tumor.

Desgraciadamente, no existen los marcadores tumorales en sentido estricto, es decir, marcadores con una especificidad cercana al 100% (no demostrables en afecciones benignas o en personas sanas) y una sensibilidad del 100% (siempre presentes en los estadios más tempranos del crecimiento tumoral).

La mayoría de los estudios, hasta ahora, se han limitado a juegos matemáticos sobre cuál o cuáles marcadores tumorales ofrecen mayor rentabilidad diagnóstica.

CLASIFICACIÓN DE LOS MARCADORES TUMORALES UTILIZADOS EN EL CARCINOMA DE PULMÓN

Los marcadores séricos utilizados en pacientes con carcinoma pulmonar han demostrado poseer una utilidad muy limitada como instrumento diagnóstico, pues ninguno de ellos ha podido ofrecer una sensibilidad superior al 40% para una especificidad superior al 90%. El amplio rango de concentraciones dentro de cada categoría tumoral y en los grupos control, hace imposible que se pueda definir una utilidad diagnóstica, ni atribuir una información como característica inequívoca de

un tipo histológico o estadio TNM. La detección de marcadores en líquido de lavado broncoalveolar o en derrames pleurales tampoco ha aportado una mejoría significativa, aunque asociado a la determinación sérica aumentan la rentabilidad diagnóstica.

A continuación describiremos los marcadores tumorales de mayor interés en cáncer de pulmón. Son muchos los que se han estudiado pero sólo algunos nos aportan información en cuanto al diagnóstico, seguimiento y pronóstico (2-4):

—*Marcadores tumorales de secreción:*

- *Antígenos oncofetales:* antígeno carcinoembrionario (CEA).

- *Proteínas:* antígeno de células escamosas (SCC), CA 125, antígeno polipeptídico tisular (TPA), CYFRA 21-1 y ProGRP.

- *Enzimas:* enolasa neuronal específica (NSE).

—*Marcadores tumorales tisulares:*

- *Oncogenes:* ras, myc, Erb-B1, Erb-B2/neu.

- *Genes supresores de tumores:* p53, Rb y p16.

- *Genes reparadores.*

- *Actividad telomerasa.*

- *Receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR).*

MARCADORES TUMORALES DE SECRECIÓN

Antígeno carcinoembrionario (CEA)

El antígeno carcinoembrionario (CEA) fue descubierto por Gold y Freedman en 1965 en tejido de tumores de colon. El CEA es una glucoproteína de 180.000 a 220.000 D de peso molecular. El 40% de la molécula está constituida por un polipéptido y el 60 por hidratos de carbono, uno de los cuales, el ácido siálico, es el responsable de la heterogeneidad del marcador.

El valor de referencia normal depende del método utilizado, localizándose entre 2,5 y 5 ng/ml según el tipo de ensayo utilizado.

El CEA no posee valor diagnóstico en el CPNCP. La sensibilidad en este tumor no supera el 60%. El 10-20% de los fumadores y de los sujetos con enfermedad pulmonar benigna presenta valores elevados de CEA (5). El CEA se relaciona con el estadio tumoral TNM. Parece existir acuerdo en que la concentración sérica de CEA es un factor predictivo de supervivencia en pacientes con CPNCP sometidos a tratamiento quirúrgico (6).

Antígeno de células escamosas (SCC)

Este marcador es una fracción purificada del antígeno TA-4 obtenido de las células escamosas de carcinoma de cuello uterino. El SCC ha demostrado tener una elevada sensibilidad y especificidad en neoplasias epidermoides del aparato genital, esófago, ano, tracto respiratorio, cabeza y cuello (7).

Se consideran valores séricos normales los inferiores a 2 ng/ml. Menos del 3% de los sujetos sanos y cerca del 20 de pacientes con patología benigna presenta concentraciones séricas elevadas. La sensibilidad en el CPNCP

es del 50%. Está elevado en el 70% de los pacientes con CPNCP de tipo epidermoide frente al 20 de los tipos adenocarcinoma e indiferenciado. No se ha demostrado relación del SCC con el estadio tumoral. Es un parámetro útil en el seguimiento postoperatorio del cáncer epidermoide de pulmón, ya que la sensibilidad para la detección de recidivas y metástasis es del 70% (8).

Antígeno CA 125

El CA 125 es un epítipo carbohidratado de un antígeno glucoproteico identificado inicialmente en una línea celular procedente de un carcinoma seroso de ovario. Su principal campo de aplicación ha sido hasta ahora en el diagnóstico y el seguimiento de los tumores de ovario, donde alcanza una sensibilidad y una especificidad superiores al 90% (9).

El CA 125 posee una elevada especificidad, ya que menos del 1% de los sujetos sanos y menos del 10 de los pacientes con enfermedad pulmonar benigna presentan concentraciones elevadas en suero. Los valores de corte (*cutt-off*) habitualmente oscilan entre 15 y 35 U/ml, según los autores y la técnica analítica utilizada.

Su concentración en suero en pacientes con CPNCP está relacionada con el estadio tumoral, pasando de estar elevado en un 25% en los estadios I a un 100% en el estadio IV. Se asocia también al grupo histológico indiferenciado de células grandes, presentándose elevado en el 100% de los pacientes cuando se determina en el citosol tumoral, lo que representa una ayuda en el diagnóstico (9). El antígeno CA 125 proporciona información predictiva independiente para identificar el subgrupo de sujetos de alto riesgo. A igualdad de otros factores pronóstico, los pacientes con concentraciones séricas elevadas de este marcador presentan menor supervivencia global y una mayor probabilidad de presentar recidivas. En el seguimiento postoperatorio su valor es limitado, la sensibilidad para la detección de recidivas es del 50%, aunque mejora significativamente cuando se consideran sólo los pacientes con valores preoperatorios elevados (10).

Antígeno polipeptídico tisular (TPA)

Se trata de un polipéptido relacionado estructuralmente con las queratinas; se sintetiza durante la fase S y M del ciclo celular y se libera a la sangre. Por ello, la concentración sérica de TPA es un índice de división celular. No es específico de CPNCP ni tampoco de enfermedad neoplásica, ya que se puede encontrar elevado en procesos benignos (11). Sus concentraciones sí se relacionan con el estadio tumoral y con una menor supervivencia (12).

CYFRA 21-1

Es un anticuerpo monoclonal que reconoce un fragmento de la citoqueratina 19 que se detecta en suero

cuando se destruyen las células tumorales. Posee gran especificidad por neoplasias escamosas. Diferentes estudios han observado en CPNCP relación entre la supervivencia y los niveles de CYFRA 21-1 previos al tratamiento (13,14). Diversos trabajos han observado que CYFRA 21-1 es un factor pronóstico independiente de supervivencia, especialmente en los tumores epidermoides (14,15).

ProGRP

El péptido asociado a la gastrina (GRP) es una hormona intestinal aislada originalmente del estómago porcino. Se encuentra distribuida por el sistema nervioso y el tracto gastrointestinal y pulmonar (16). Diferentes estudios han demostrado la producción de GRP por las células tumorales en CPCP y su posible uso en la monitorización de estos pacientes (16,17). Sin embargo, la determinación de GRP en suero resulta dificultosa dado que posee una corta vida media (2 minutos) (16). Miyake y cols. (18) demostraron que ProGRP, un precursor estable de GRP, es un marcador tumoral específico de CPNCP. Desde el punto de vista clínico, las concentraciones endógenas del péptido en individuos sanos son variables pero los niveles detectados son bajos: $12,6 \pm 6,9$ pg/ml (19). Sin embargo, cuando los niveles superiores a 200 pg/ml se consideran altamente indicativos de neoplasia de pulmón (20).

Enolasa neuronal específica (NSE)

La NSE es una isoenzima neuronal intracitoplasmática descubierta inicialmente en extractos de tejido cerebral. La elevación de las concentraciones séricas de esta enzima o la sobreexpresión en muestras tisulares es un hecho característico en CPCP. Pacientes con sospecha de malignidad y niveles séricos elevados de NSE (> 100 µg/l) sugieren la presencia de CPCP, sin embargo, la elevación moderada de esta enzima es indicativo de enfermedad pulmonar benigna. Diferentes grupos han encontrado una mejora en la discriminación diagnóstica cuando se combina la determinación de NSE con la medida de pro-GRP (21,22). Usando NSE y ProGRP combinadas, con punto de corte de 35-45 U/ml para NSE y 150-300 pg/ml para ProGRP confieren una alta especificidad y sensibilidad en el diagnóstico de CPCP (23). En varios análisis multivariantes se ha demostrado el valor pronóstico de la NSE tanto para CPCP (24) como para CPNCP (22).

MARCADORES TUMORALES TISULARES

Oncogenes

Sabemos que las células de un tumor descienden de una célula ancestral común que, en algún momento, inició un programa de duplicación indebido. La transformación maligna de una célula acontece después, por acumulación de mutaciones en unos genes específicos.

Hay que destacar la gran heterogeneidad molecular y fenotípica que se observa en la mayoría de los tumores, lo que se debe a las diferentes alteraciones oncogénicas que se van acumulando en las diferentes etapas de la carcinogénesis.

En la iniciación del cáncer desempeñan un papel fundamental dos clases de genes, que en sus versiones normales controlan el ciclo celular. Los protooncogenes activan el crecimiento, mientras que los genes supresores de tumores lo inhiben. Cuando mutan, los protooncogenes pueden convertirse en oncogenes capaces de dirigir una multiplicación desenfrenada. Las mutaciones pueden hacer que el protooncogén produzca un exceso de proteína estimuladora de crecimiento, o una forma hiperactiva de esta. Los genes supresores de tumores, por el contrario, contribuyen al desarrollo del cáncer cuando las mutaciones los anulan funcionalmente. La falta de proteína supresora funcional priva a la célula del freno que impide el crecimiento desmesurado. Los genes reparadores del DNA actúan durante la replicación celular corrigiendo los errores de la DNA polimerasa, fallos en la función de estos genes ocasionan un acúmulo de alteraciones genéticas que conllevan, a lo que Manuel Perucho denominó *fenotipo mutador* (25).

En una célula para que se produzca la pérdida del control de crecimiento tienen que perderse o inactivarse los dos alelos del gen supresor de tumores (genes recesivos), mientras que la mutación de una sola copia del oncogén es suficiente para producir el mismo efecto.

Oncogenes ras

La familia de los oncogenes *Ras* (*K-ras*, *H-ras* y *N-ras*) juegan un papel importante en la transducción de señales y la proliferación celular. Esta familia de genes codifican proteínas asociadas a GTP e implicadas en la transmisión de señales a través de la membrana celular mediante la activación de la vía de las MAPK kinasas. La alteración en el gen da lugar a una imposibilidad de la proteína de hidrolizar GTP a GDP y, como GTP-*ras* es la forma activa de la proteína, esto produce una estimulación continua de la replicación celular (26).

Las mutaciones del oncogén *ras* son infrecuentes. En el CPCP son raras o no existen y en el CPNCP se detectan en el 15-20% de los casos. El *ras* se encuentra mutado en el 30% de los adenocarcinomas, siendo menos frecuente en los otros tipos histológicos; se trata de mutaciones puntuales que afectan generalmente al codón 12 de *K-ras* (85% de los casos) y menos frecuentemente al codón 13 de *H-ras* y al codón 61 de *N-ras* (27). Diversos componentes del humo del tabaco, como los benzopirenos, rompen los enlaces covalentes del DNA entrando a formar parte de la estructura del ácido nucleico constituyendo unos bucles que ocasionan un error en la lectura de las hebras por la ADN-polimerasa que provoca una transversión G-T. Las mutaciones del oncogén *ras* se asocian con un peor pronóstico (28).

Oncogén *myc*

Los protooncogenes *myc* (*c-myc*, *n-myc* y *l-myc*) codifican fosfoproteínas nucleares que se inducen durante la proliferación celular. La proteína codificada por *c-myc* es un factor de transcripción que forma un heterodímero con Max, activando los genes implicados en el control del crecimiento y en la apoptosis. Las líneas celulares que sobreexpresan *c-myc* presentan una independencia relativa a los factores de crecimiento para la proliferación y evitan la entrada de la célula en fase de reposo, manteniéndola permanentemente en proliferación activa (29).

La alteración genética más frecuente observada en *c-myc* en el carcinoma de pulmón es la amplificación génica o la sobreexpresión del gen sin amplificación. La sobreexpresión proteica de *myc* ocurre en el 80-90% de los CPCP (30). Sin embargo, en el CPNCP la amplificación de *c-myc* ocurre sólo en el 10% de los casos, aunque la sobreexpresión de la proteína se ha observado en el 50% de estos carcinomas (31).

EGFR

El receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR), también conocido como HER1, pertenece a la familia de receptores tirosinkinasa. El EGFR puede unirse a diferentes ligandos como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento transformante (TGF) u otros. Esta unión conlleva a la dimerización de las subunidades y la autofosforilación de los residuos tirosinkinasa. Estas señales inducen la proliferación celular, resistencia a apoptosis, invasión celular, metástasis y angiogénesis (32). Además, el EGFR puede translocarse al núcleo donde modifica la transcripción genética y contribuye al mecanismo de reparación del ADN (33,34).

En los tumores de origen epitelial, el crecimiento celular depende de la activación de la vía del EGFR. Por ello, se ha propuesto este receptor como diana de las terapias antitumorales. La activación del EGFR puede acontecer por amplificación génica o mutaciones. Se han descrito dos grupos de mutaciones: mutaciones en los exones 2-7 y mutaciones en los exones 18-21. Este segundo grupo comprende el 90% de las alteraciones y están localizadas en puntos calientes del dominio tirosinkinasa (35). La Agencia Europea del Medicamento y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobaron el uso de terapias dirigidas a EGFR, inhibidores de tirosinkinasa (erlotinib o gefitinib) o anticuerpos monoclonales (cetuximab o panitumumab) en pacientes con CPNCP (36). Diferentes estudios clínicos prospectivos con gefitinib o erlotinib para el tratamiento de estos pacientes con mutaciones del EGFR han sido publicados mostrando tasas de respuesta radiográfica desde el 55-82% con una mediana de supervivencia libre de enfermedad de 8,9 a 13,3 meses (37-39).

ONCOGÉN *C-ERBB-2/NEU*

Este gen codifica una proteinkinasa transmembrana denominada *p185*, con estructura de receptor de superfi-

cie celular para un factor de crecimiento. Esta proteína es estructuralmente muy similar al EGFR y su expresión conduce a la activación de señales de proliferación al interior celular, incluso en ausencia del receptor de crecimiento específico (40).

La amplificación del *c-ErbB-2/neu* se ha observado frecuentemente en los carcinomas de mama y ovario. Se ha demostrado sobreexpresión de la proteína p185 en el 30% de los CPNCP, siendo más frecuente en los adenocarcinomas que en los carcinomas epidermoides y baja o ausente en los CPCP (41). Diversos autores han observado un peor pronóstico en los pacientes con alteración de este oncogén (42,43). Se está ensayando en el carcinoma de pulmón el tratamiento con el anticuerpo monoclonal anti-p185 (herceptín), que ha demostrado ser clínicamente útil en el tratamiento del carcinoma de mama que sobreexpresa esta proteína (44).

GENES SUPRESORES DE TUMORES

Gen *p53*

El gen supresor *p53* actúa en el control del ciclo celular, en la reparación del ADN, apoptosis, diferenciación celular, fase de senescencia celular y angiogénesis. La principal función de *p53* es preservar la integridad del genoma. En las células con alteraciones en el gen *p53*, la replicación del ADN prosigue en presencia de un daño genómico y se generan clones de células genéticamente aberrantes.

El gen se localiza en el cromosoma 17p13, cuyo producto es una fosfoproteína de un peso molecular de 53 Kd, que consta de 11 exones. La proteína *p53* es básicamente un regulador de la expresión génica actuando como un factor de transcripción capaz de activar y también de inhibir genes específicos. Cuando se produce daño en el ADN celular aumentan los niveles de *p53* que conllevan un incremento de la expresión de las proteínas *p21* y *gadd45*, encargadas de evitar la división de la célula hasta que el daño en el ADN haya sido reparado, y así impedir la generación de células hijas con mutaciones. Si el daño en el ADN es excesivo, imposible de reparar, el aumento también excesivo de la proteína *p53* determina la inducción de Bax y la represión de Bcl2, conduciendo a la célula a la apoptosis (45). Las alteraciones en el gen supresor *p53* son las más frecuentemente implicadas en el cáncer humano. En los CPNCP detectan mutaciones en el 50% de los casos y en el 70 de los CPCP (46). Las mutaciones de *p53* en el cáncer de pulmón se localizan en las regiones medias del gen, en los codones 157, 245, 248 y 273. Se ha observado que carcinógenos del tabaco, el benzopireno, induce bucles en islas CpG de estos codones centrales. Las mutaciones de *p53* observadas son transversiones G-T que ocurren en estas islas CpG cuando se forman los bucles (47,48).

Las mutaciones del gen *p53* generalmente codifican una proteína alterada que aumenta su vida media y puede ser detectada por técnicas inmunohistoquímicas o por inmunoluminiscencia.

La influencia en el pronóstico del carcinoma de pulmón que pueda tener las alteraciones en el gen p53 ha sido objeto de numerosos estudios aunque los resultados son, todavía, contradictorios. Algunos autores asocian estas alteraciones con un peor pronóstico (49,50) y otros predicen un mejor pronóstico (51).

GEN RB

El gen del retinoblastoma (Rb) está situado en la región q14.11 del cromosoma 13 y codifica una fosfoproteína que se identificó inicialmente en el retinoblastoma infantil. El estado de fosforilación de la proteína Rb y su interacción con el factor de transcripción E2F es determinante en el ciclo celular, en la transición G0/G1. Cuando la proteína Rb está desfosforilada se inhibe el paso de la fase G1 a la fase S. Durante la fase G1 la ciclina D1 se une a CDK2 y CDK4 lo cual conduce a la fosforilación de Rb y, en consecuencia, a su activación. De esta manera el complejo Rb/E2F se disocia y se activa la transcripción, entrando la célula en fase S (52).

Las alteraciones del gen *Rb* en el cáncer de pulmón incluyen deleciones, mutaciones y *splicing*. Más del 90% de los CPCP y el 15-30% de los CPNCP presentan alteración del gen *Rb* (53,54). Algunos autores asocian la pérdida de expresión del gen *Rb* con un peor pronóstico en estadios precoces del CPNCP (55), mientras que otros estudios no observan que exista relación con el pronóstico (56).

GEN P16

La proteína *p16*, codificada por el gen *p16* situado en cromosoma 9p21, se une a la kinasa 4 ciclín-dependiente (CDK4) e inhibe la capacidad de CDK4 de interactuar con la ciclina D y estimular el paso a través de la fase G1 del ciclo celular. Las deleciones o mutaciones del gen *p16* pueden afectar al balance relativo entre la proteína *p16* funcional y la ciclina D, resultando un crecimiento celular anormal.

Es importante señalar que la capacidad de *p16* para inducir la parada del ciclo celular se pierde en células carentes de proteína funcional del retinoblastoma (Rb). Así, la pérdida de *p16*, la sobreexpresión de ciclinas D y la pérdida del gen Rb tienen efectos semejantes en la progresión de G1, y podrían representar una vía común en la tumorigénesis (57).

La inactivación del gen supresor *p16* puede producirse por mutaciones en regiones codificantes y no codificantes, así como por deleciones cromosómicas que afectan al gen (58), además se ha demostrado un mecanismo de inactivación que no implica pérdida de material genético. Merlo y cols. observaron que, aunque las deleciones en 9p21 es una de las alteraciones genéticas más frecuentes identificadas en cáncer humano, las mutaciones puntuales en *p16* en el otro cromosoma son relativamente raras. En las líneas celulares monosómicas con *p16* sin anomalías estructurales, este gen se

encontraba metilado en una secuencia CpG situada en 5' del gen MTS-1. Este patrón de metilación está asociado con un bloqueo transcripcional completo que es reversible tras tratamiento con 5-deoxyazacitidina. La metilación de novo de las secuencias CpG de *p16* se halló en aproximadamente el 20% de diferentes neoplasias primarias, pero no en las células normales, representando potencialmente una vía común de inactivación de genes supresores de tumores en cánceres humanos (59). Los diferentes mecanismos de inactivación del gen darán lugar a una pérdida de expresión de la proteína *p16*.

El gen *p16* se encuentra metilado en el 25% de CPNCP (59,60) y se han observado deleciones homocigotas o mutaciones puntuales en el 10-40% de los casos (61). No está claro que las alteraciones en el gen *p16* se asocien con un peor pronóstico en el CPNCP (62).

GENES REPARADORES

El ADN microsatélite consiste en ADN repetitivo extragenómico formado por secuencias cortas de pares de bases repetidas en tándem, que se localizan en sitios relativamente constantes del genoma. Aunque los microsatélites no son genes y no afectan al fenotipo celular, sus alteraciones sí son por definición mutaciones e implican que los genes en los que se encuentran están sufriendo alteraciones. Se ha observado que en las células tumorales humanas existe una gran inestabilidad de microsatélites y se asocia a alteraciones en los genes reparadores (hMLH1, hMSH2, hMSH3 y hMSH6) (*MisMatch Repair genes, MMR*). Estos genes codifican proteínas que están implicadas en la reparación del ADN. Estas proteínas constituyen un sistema multienzimático que se activa durante la replicación del ADN para corregir los nucleótidos erróneos. Los genes reparadores que primero se alteran son hMLH1 y hMSH2. Las alteraciones en estos mutadores primarios inducen, presumiblemente, alteraciones en los mutadores secundarios (hMSH3 y hMSH6). Es este acúmulo de mutaciones el que origina una inestabilidad genómica en las células tumorales, aumentando el número de mutaciones en genes implicados en el desarrollo de la tumorigénesis (63). Existen múltiples alteraciones genéticas que pueden intervenir en la inactivación de dichos genes (mutaciones puntuales, inserciones, deleciones, etc.). En el caso del gen hMLH1 parece ser que es la hipermetilación de su promotor la principal causa de inactivación del gen. Así pues, la inestabilidad de microsatélites (MSI) sirve como indicador de que existen múltiples mutaciones. Esta hipótesis se ha estudiado y comprobado en cáncer colorrectal hereditario de tipo no polipósico por el grupo de Manuel Perucho que concluyeron que la MSI es un proceso temprano y constante durante el desarrollo del tumor. El descubrimiento de mutaciones en estos genes esenciales para la estabilidad genómica constituye un indicador y una explicación de la existencia de múltiples mutaciones en las células cancerosas.

A lo largo de los años se han estudiado distintos microsatélites, por lo que ha sido necesaria la unificación de criterios para la identificación de los mismos. El *National Cancer Institute* (NCI) estableció unos criterios para la determinación de microsatélites en cáncer de colon y se concluyó con la elección de cinco: BAT25, BAT26, D5S346, D2S123 y D17S250 (64).

La inestabilidad microsatélite es frecuente en carcinomas de colon y endometrio. En el carcinoma de pulmón se ha observado al menos inestabilidad en un microsatélite en el 35% de los CPCP y en el 22% de los CPNCP, relacionándose con una menor supervivencia global y estadio tumoral avanzado (65,66).

ACTIVIDAD TELOMERASA

Los telómeros son segmentos especializados de ADN altamente repetitivo que se encuentran en los extremos de los cromosomas. Están formados por repeticiones en tándem de una secuencia rica en guanina de seis nucleótidos (TTAGGG) con una longitud de 2-20 kb. Los telómeros protegen el final del cromosoma frente a la degradación, así como la unión de los extremos del ADN por enzimas reparadoras. La edad mitótica de las células es directamente proporcional a la extensión de sus telómeros. Cada vez que el DNA se duplica la extensión del telómero se acorta de 40 a 200 pares de bases hasta llegar a una longitud mínima crítica que coincide con el final del ciclo celular y la senescencia o envejecimiento natural.

La enzima telomerasa es capaz de restaurar la secuencia del telómero y, por tanto, prolongar la vida de la célula, manteniendo su capacidad de multiplicación y su inmortalidad. La telomerasa es una ribonucleoproteína (compuesta por RNA y proteínas) que se encuentra constituida por tres subunidades: hTR, TP 1 y hTERT.

Se ha observado que las células tumorales expresan niveles elevados de telomerasa; por lo que su activación puede suponer un crecimiento celular anormal y su inhibición podría suponer una nueva terapéutica contra el cáncer. Aunque, por sí sola, no causa transformación de células normales en cancerosas, la actividad de la telomerasa aumenta el número de divisiones celulares existiendo una mayor probabilidad de producirse una acumulación de alteraciones genéticas contribuyendo al

proceso de tumorigénesis con mutaciones en oncogenes como ras y genes supresores como *p53* y *Rb* (67).

El protocolo de amplificación de las secuencias teloméricas (*TRAP assay*) detecta elevada actividad telomerasa en casi el 100% de los CPCP y en el 80% de los CPNCP (68,69).

CONCLUSIONES

Los parámetros biológicos disponibles y de utilidad clínica en el laboratorio para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con cáncer de pulmón se agrupan en marcadores tumorales de secreción y marcadores tumorales tisulares. Los de secreción tienen su principal aplicación en el seguimiento de la evolución de estos pacientes y los tisulares permiten caracterizar biológicamente los tumores.

Los marcadores de secreción más utilizados en cáncer de pulmón en la actualidad son el CEA, el CA 125, el SCC y el NSE. Dependiendo del tipo histológico del tumor se decidirá cuál de estos marcadores sería el más adecuado para realizar el seguimiento del paciente: el CEA en el tipo histológico adenocarcinoma, el CA125 en el carcinoma de células claras, el SCC en el epidermoide y la NSE del CPCP.

Los marcadores tumorales tisulares se expresan a nivel celular. No son útiles ni en el diagnóstico ni en el seguimiento de la enfermedad, pero sí como factores pronóstico y como indicadores de una determinada terapéutica.

CORRESPONDENCIA:

María Luisa Maestro de las Casas
Sección de Patología Molecular
Servicio de Análisis Clínicos
Hospital Clínico San Carlos
C/ Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: mmaestro.hcsc@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

- Martínez C, Peris R, Sánchez MA. Epidemiología descriptiva del cáncer en España. En: Tercer libro blanco de la oncología en España. Madrid: Ergón, 2002. p. 1-32.
- Maestro ML. Valor de los marcadores tumorales en el carcinoma de pulmón. En: Díaz-Rubio E, editor. Cáncer de pulmón. Madrid: Arán Ediciones; 1989. p. 137-46.
- Ebert W, Muley T, Drings P. Does the assessment of serum markers in patients with lung cancer aid in the clinical decision making process. *Anticancer Res* 1996; 16: 2161-8.
- Field JK, Brambilla C, Caporaso N, Flahault A, Henschke C, Herman J, et al. Consensus Statements from the Second International Lung Cancer Molecular Biomarkers Workshop: a European strategy for developing lung cancer molecular diagnostics in high risk populations. *Int J Oncol* 2002; 21: 369-73.
- Toitou Y, Bogdan A, Dautzenber B. Specificity of tumor marker antigens in benign respiratory diseases. *Eur J Cancer* 1991; 27: 1337-9.
- Sawabata N, Ohte M, Takeda S, Hirano H, Okumura Y, Asada

- H, et al. Serum carcinoembryonic antigen level in surgically resected clinical stage I patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 174-9.
7. Molina R, Filella X, Torres M, Ballesta AM, Mengual P, Cases A, et al. SCC antigen measured in malignant and normalignat diseases. *Clin Chem* 1990; 36: 251-4.
 8. Sánchez de Cos J, Masa F, de la Cruz JL, Disdier C, Vargara C. Squamous cell carcinoma antigen (SCC Ag) in the diagnosis and prognosis of lung cancer. *Chest* 1994; 105: 773-6.
 9. Diez M, Cerdán FJ, Ortega MD, Torres A, Picardo A, Balibrea JL. Evaluation of serum CA 125 as a tumor marker in non-small cell lung cancer. *Cancer* 1991; 67: 150-4.
 10. Kimura Y, Fujii T, Hamamoto K, Miyagawa N, Kataoka M, Iio A. Serum CA 125 level is a good prognostic indicator in lung cancer. *Br J Cancer* 1990; 62: 676-8.
 11. Niklinski J, Furman M. Clinical tumour markers in lung cancer. *Eur J Cancer Prev* 1995; 4: 129-38.
 12. Hatzakis KD, Froudarakis ME, Bouros D, Tzanakis N, Karkavitsas N, Sifakias NM. Prognostic value of serum tumor markers in patients with lung cancer. *Respiration* 2002; 69: 25-39.
 13. Niklinski J, Burzykowski T, Niklinska W, Laudanski J, Chyczewski L, et al. Preoperative CYFRA 21-1 level as a prognostic indicator in resected non small cell lung cancer. *Eur Respir J* 1998; 12: 1424-8.
 14. Pujol JL, Molinier O, Ebert W, Daurès JP, Barlesi F, Buccheri G, et al. CYFRA 21-1 is a prognostic determinant in non-small cell lung cancer: results of meta-analysis in 2063 patients. *Br J Cancer* 2004; 90: 2097-105.
 15. Kulpa J, Wojcik E, Reinfuss M, Kolodziejwski L. Carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma antigen, CYFRA 21-1, and neuron-specific enolase in squamous cell lung cancer patients. *Clin Chem* 2002; 48: 1931-7.
 16. Yamaguchi K, Abe K, Kamella T, Adachi I, Taguchi S, Otsubo K, et al. Production and molecular size heterogeneity of immunoreactive gastrin-releasing peptide in fetal and adults lungs and primary lung tumors. *Cancer Res* 1983; 43: 3932-9.
 17. Lamy PJ, Grenier J, Kramar A, Pujol JL. Pro-gastrin-releasing peptide, neuron specific enolase and chromogranin A as serum markers of small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000; 29: 197-203.
 18. Miyake Y, Dodoma T, Yamaguchi K. Pro-gastrin-releasing peptide (31-98) is a specific tumor marker in patients with small cell lung carcinoma. *Cancer Res* 1994; 54: 2136-40.
 19. Aoyagi K, Miyake Y, Urakami K, Kashiwakuma T, Hasegawa A, Kodama T, et al. Enzyme immunoassay of immunoreactive progastrin-releasing peptide (31-98) as tumor marker for small-cell lung carcinoma: development and evaluation. *Clin Chem* 1995; 41: 537-43.
 20. Sung HJ, Cho, JY. Biomarker for the lung cancer diagnosis and their advances in proteomics. *BMB reports* 2008; 41: 615-25.
 21. Schneider J, Philipp M, Velcovsky HG, Morr H, Katz N. Pro-gastrin-releasing peptide (Progre), neuron specific enolase (NSE), carcinoembryonic antigen (CEA) and cytokeratin 19-fragments (CYFRA 21-1) in patients with lung cancer in comparison to other lung diseases. *Anticancer Res* 2003; 23: 885-93.
 22. Molina R, Fililla X, Auge JM, Fuentes R, Bover I, Rifa J, et al. Tumor markers (CEA, CA 125, CYFRA 21-1, SCC and NSE) in patients with non-small cell lung cancer as an aid in histological diagnosis and prognosis. Comparison with the main clinical and pathological prognostic factors. *Tumor Biol* 2003; 24: 209.
 23. Molina R, Auge JM, Bosch X, Escudero JM, Viñolas N, Marrades R, et al. Usefulness of serum tumor markers, including pro-gastrin-releasing peptide, in patients with lung cancer: correlation with histology. *Tumor Biol* 2009; 30: 121-9.
 24. Shibayama T, Ueoka H, Nishii K, Kiura K, Tabata M, Miyatake K, et al. Complementary roles of pro-gastrin-releasing peptide (Pro GRP) and neuron specific enolase (NSE) in diagnosis and prognosis of small-cell lung cancer (SCLC). *Lung Cancer* 2001; 32: 61-9.
 25. Yamamoto H, Sawai H, Perucho M. Frameshift somatic mutations in gastrointestinal cancer of the microsatellite mutator phenotype. *Cancer Res* 1997; 57: 4420-6.
 26. Trahey M, McCormick F. A cytoplasmic protein stimulates normal N-ras p21 GTPase but doesn't affect oncogenic mutants. *Science* 1987; 238: 542-5.
 27. Richardson GE, Johnson BE. The biology of lung cancer. *Semin Oncol* 1993; 20: 105-27.
 28. Slebos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1990; 323: 561-5.
 29. Galaktionov K, Chen X, Beach D. Cdc25 cell-cycle phosphatase as a target of c-myc. *Nature* 1996; 382: 511-7.
 30. Viallet J, Minna J. Dominant oncogenes and tumor suppressor genes in the pathogenesis of human lung cancer. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990; 2: 225-32.
 31. Gazzeri S, Brambilla E, Caron C, Bouyer V, Moro D, Perron P, et al. p53 genetic abnormalities and myc activation in human lung carcinoma. *Int J Cancer* 1994; 58: 24-32.
 32. Harari PM, Allen GW, Bonner JA. Biology of interactions: antiepidermal growth factor receptor agents. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4057-65.
 33. Lin SY, Makino K, Xia M, Matin A, Wen Y, Kwong KY, et al. Nuclear localization of EGF receptor and its potential new role as a transcription factor. *Nat Cell Biol* 2001; 3: 802-8.
 34. Dittmann K, Mayer C, Fehrenbacher B, Schaller M, Raju U, Milas L, et al. Radiation-induced epidermal growth factor receptor nuclear import is linked to activation of DNA-dependent protein kinase. *J Biol Chem* 2005; 280: 31182-9.
 35. Laurent-Puig P, Lievre A, Blons H. Mutations and response to epidermal growth factor receptor inhibitors. *Clin Cancer Res* 2009; 15(4): 1133-9.
 36. Baselga J, Arteaga CL. Critical update and emerging trends in epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2445-59.
 37. Yoshida K, Yatabe Y, Park JY, Shimizu J, Horio Y, Matsuo K, et al. Prospective validation for prediction of gefitinib sensitivity by epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 22-8.
 38. Sunaga N, Tomizawa Y, Yanagitani N, Iijima H, Kaira K, Shimizu K, et al. Phase II prospective study of the efficacy of gefitinib for the treatment of stage III/IV non-small cell lung cancer with EGFR mutations, irrespective of previous chemotherapy. *Lung Cancer* 2007; 56: 383-9.
 39. Tamura K, Okamoto I, Kashii T, Negoro S, Hirashima T, Kudoh S, et al. Multicentre prospective phase II trial of gefitinib for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations: results of the West Japan Thoracic Oncology Group trial (WJTOG0403). *Br J Cancer* 2008; 98: 907-14.
 40. Cline MJ, Battifora H. Abnormalities of protooncogenes in non-small cell lung cancer. *Cancer* 1987; 60: 2669-74.
 41. Rachwal WJ, Bongiorno PF, Orringer MB. Expression and activation of erbB-2 and epidermal growth factor receptor in lung adenocarcinomas. *Br J Cancer* 1995; 72: 56-64.
 42. Kern JA, Schwartz DA, Nordberg JE, Weiner D, Greene MI, Torney L, et al. p185neu expression in human lung adenocarcinomas predicts shortened survival. *Cancer Res* 1990; 50(16): 5184-7.
 43. Diez M, Pollan M, Maestro ML, Torres A, Ortega D, Gomez A, et al. Prediction of recurrence by quantification of p185neu protein in non-small-cell lung cancer tissue. *Br J Cancer* 1997; 75: 684-9.
 44. Kern JA, Torney L, Weiner D. Inhibition of human lung cancer cell line growth by an anti-p185HER2 antibody. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993; 9: 448-94.
 45. Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, Harris CC. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res* 1994; 54: 4855-78.
 46. Bennett WP, Hussain SP, Vahakangas KH. Molecular epidemiology of human cancer risk: gene-environment interactions and p53 mutation spectrum in human lung cancer. *J Pathol* 1999; 187: 8-18.
 47. Denissenko MF, Pao A, Tang M, Pfeifer GP. Preferential formation of benzo(a)pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in p53. *Science* 1996; 274: 430-2.

48. Chen JX, Zheng Y, West M, Tang M. Carcinogens preferentially bind at methylated CpG in the p53 mutational hot spots. *Cancer Res* 1998; 58: 2070-5.
49. Horio Y, Takahashi T, Kuroisi T. Prognostic significance of p53 mutations and chromosome 3p deletions in primary resected non small lung cancer. *Cancer Res* 1993; 53: 1-4.
50. Niklinski J, Niklinska W, Laudanski J, Chyczewska E, Chyczewski L, Chyczewski L. Prognostic molecular markers in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001; 34: 53-8.
51. Passlick B, Izbicki JR, Häussinger K, Thetter O, Pantel K. Immunohistochemical detection of p53 protein is not associated with a poor prognosis in non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 1205-11.
52. Ewen ME. The cell cycle and the retinoblastoma protein expression in non-small cell lung cancer: its synergistic effects with altered ras and p53 protein status on prognosis. *Cancer* 1997; 79: 1329-37.
53. Reissmann PT, Koga H, Takahashi R. Inactivation of the retinoblastoma susceptibility gene in non-small-cell lung cancer. The Lung Cancer Study Group. *Oncogene* 1993; 8: 1913-9.
54. Cagle PT, El-Naggar AK, Xu HJ. Differential retinoblastoma protein expression in neuroendocrine tumors of the lung. Potential diagnostic implications. *Am J Pathol* 1997; 150: 393-400.
55. Xu HJ, Quinlan DC, Davidson AG. Altered retinoblastoma protein expression and prognosis in early-stage non-small-cell lung carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 695-9.
56. Kratzke RA, Greatens TM, Rubins JB. Rb and p16INK4a expression in resected non-small cell lung tumors. *Cancer Res* 1996; 56: 3415-20.
57. Serrano M, Hannon GJ, Beach B. A new regulatory motif in cell-cycle control causing specific inhibition of cyclin D/CDK 4. *Nature* 1993; 366: 704-7.
58. Cairns P, Polascik TJ, Eby Y, Tokino K, Califano J, Merlo A. Frequency of homozygous deletion at p16/CDKN2 in primary human tumors. *Nature Genet* 1995; 11: 210-2.
59. Merlo A, Herman JG, Mao L, Lee DJ, Gabrielson E, Burger PC, et al. 5' CpG island methylation is associated with transcriptional silencing of the tumor suppressor CDKN2/p16 in human cancers. *Nature Med* 1995; 7: 686-92.
60. Zöchbauer-Müller D, Fong M, Virmani K. Aberrant promoter methylation of multiple genes in non-small cell lung cancers. *Cancer Res* 2001; 61: 249-55.
61. Rusin MR, Okamoto A, Chorazy M. Intragenic mutations of the p16 (INK4), p15(INK4B) and p18 genes in primary non-small-cell lung cancers. *Int J Cancer* 1996; 65: 734-9.
62. Geradts J, Fong KM, Zimmerman PV. Correlation of abnormal RB, p16ink4a, and p53 expression with 3p loss of heterozygosity, other genetic abnormalities, and clinical features in 103 primary non-small cell lung cancers. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 791-800.
63. Perucho M. Microsatellite instability: the mutator that mutates the other mutator. *Nat Med* 1996; 2: 630-1.
64. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, et al. A national cancer institute workshop on microsatellite instability for cancer detection and familial predisposition: development international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 5238-47.
65. Sekido Y, Fong KM, Minna JD. Progress in understanding the molecular pathogenesis of human lung cancer. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1378: 21-59.
66. Rosel R, Pifarre A, Monzo M. Reduced survival in patients with stage-I non-small-cell lung cancer associated with DNA-replication errors. *Int J Cancer* 1997; 74: 330-4.
67. Ahrendt SA, Yang SC, Wu L, Westra WH, Jen J, Califano JA, et al. Comparison of oncogene mutation deletion and telomerase activity for the molecular staging of non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 1997; 1207-14.
68. Albanell J, Lonardo F, Rusch V. High telomerase activity in primary lung cancers: association with increased cell proliferation rates and advanced pathologic stage. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1609-15.
69. Hiyama K, Hiyama E, Ishioka S. Telomerase activity in small-cell and non-small-cell lung cancers. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 895-902.

Tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón

E. FERNÁNDEZ, J. R. JARABO, F. HERNANDO, A. M. GÓMEZ, J. CALATAYUD, R. SÁNCHEZ,
L. MILLA, A. J. TORRES

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

Aun a día de hoy ningún otro tratamiento para el cáncer de pulmón ha demostrado mejores resultados terapéuticos que la cirugía de resección en estadios precoces de la enfermedad. Establecer un diagnóstico y estadificación preoperatorios lo más correctos posibles constituye una pieza clave dentro de este tratamiento, al igual que realizar un adecuado estudio de operabilidad del paciente de cara a indicar el tipo de resección a que será sometido. El objetivo del tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón debe ser conseguir una resección completa del tumor a la vez que se lleva a cabo una estadificación intraoperatoria patológica tumoral y mediastínica lo más representativa y precisa posible. El papel de la cirugía varía en función del estadio tumoral. La resección quirúrgica es el tratamiento de elección para los estadios I y II. Estadios más avanzados precisan una individualización para conseguir establecer el tratamiento más apropiado.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de pulmón. Cirugía pulmonar. Cirugía torácica. Disección ganglionar mediastínica. Valoración funcional pulmonar.

ABSTRACT

Nowadays, no lung cancer therapy has proved better results than surgical resection in early stages of the illness. The establishment of a correct preoperative diagnosis and tumoral staging is key for this kind of treatment, as much as an adequate patient's operability study to plan the kind of surgical resection to be carried out. The objective of surgical treatment for lung cancer must be to obtain a complete tumour resection and to perform a precise and representative intraoperative tumoral and mediastinal staging. Surgery's role varies depending on tumoral staging. Surgical resection is the treatment of choice for stages I and II. More advanced stages require individualization to establish the optimal treatment.

KEY WORDS: Lung cancer. Pulmonary surgery. Thoracic surgery. Mediastinal lymph node dissection. Preoperative cardiopulmonary evaluation.

INTRODUCCIÓN

Desde que en 1933 Graham y Singer realizaran la primera neumonectomía para el tratamiento de un cáncer de pulmón la técnica quirúrgica ha sido depurada, describiéndose la segmentectomía y la lobectomía, la cirugía broncoplástica y angioplástica, al tiempo que han sido incorporados distintos adelantos tecnológicos que permiten hoy en día realizar resecciones mediante

videotoroscopia e, incluso más recientemente, cirugía robótica.

Todavía hoy ningún otro tratamiento para el cáncer de pulmón ha demostrado mejores resultados terapéuticos que la cirugía de resección en estadios precoces de la enfermedad. Esta oferta quirúrgica precisa de dos requisitos para ser fructífera:

1. Establecer un diagnóstico y estadificación preoperatorios lo más correctos posibles al tiempo que se eva-

lúa adecuadamente la operabilidad del paciente con el fin de indicar de forma personalizada el tipo de intervención a realizar.

2. Conseguir una resección completa del tumor a la vez que se lleva a cabo una estadificación intraoperatoria patológica tumoral y mediastínica lo más representativa y precisa posible.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

Son numerosas las técnicas que se han ido desarrollando para establecer el diagnóstico de cáncer de pulmón, pero no hay que olvidar que ya la anamnesis y la exploración física nos pueden ayudar a sospechar una invasión tumoral de la pared torácica o un estadio tumoral avanzado con invasión de estructuras vasculares y/o nerviosas.

Actualmente, además de novedosas técnicas de imagen como la tomografía por emisión de positrones (PET) (1), el desarrollo de determinadas exploraciones endoscópicas como el EUS-FNA (punción aspiración con aguja fina a través de ultrasonografía endoscópica

transesofágica) y el EBUS-FNA (a través de ultrasonografía endoscópica transbronquial) permite un acceso histológico a casi todas las regiones ganglionares mediastínicas y afinar así aún más en el diagnóstico y estadificación clínica previos a una posible intervención quirúrgica (2). Esto va a determinar el planteamiento terapéutico ante un cáncer de pulmón. De hecho, en ausencia de metástasis a distancia, es la invasión ganglionar mediastínica la que modificará la estrategia terapéutica a seguir en el caso de un paciente con carcinoma no microcítico de pulmón (NSCLC), convirtiéndose de este modo en el factor pronóstico más importante (3).

Basándose en los distintos valores estadísticos de estas pruebas diagnósticas, la *European Society of Thoracic Surgery* (ESTS) ha establecido un algoritmo de actuación en función de los resultados obtenidos con ellas (Fig. 1) (3). Cada vez más se tiende a estadificar el mediastino con PET. Su alto valor predictivo negativo hace innecesarias pruebas invasivas si no hay captación mediastínica patológica. En caso de PET positivo se suele realizar una prueba invasiva. Cada vez más se realizan pruebas no quirúrgicas (a través de EUS y EBUS).

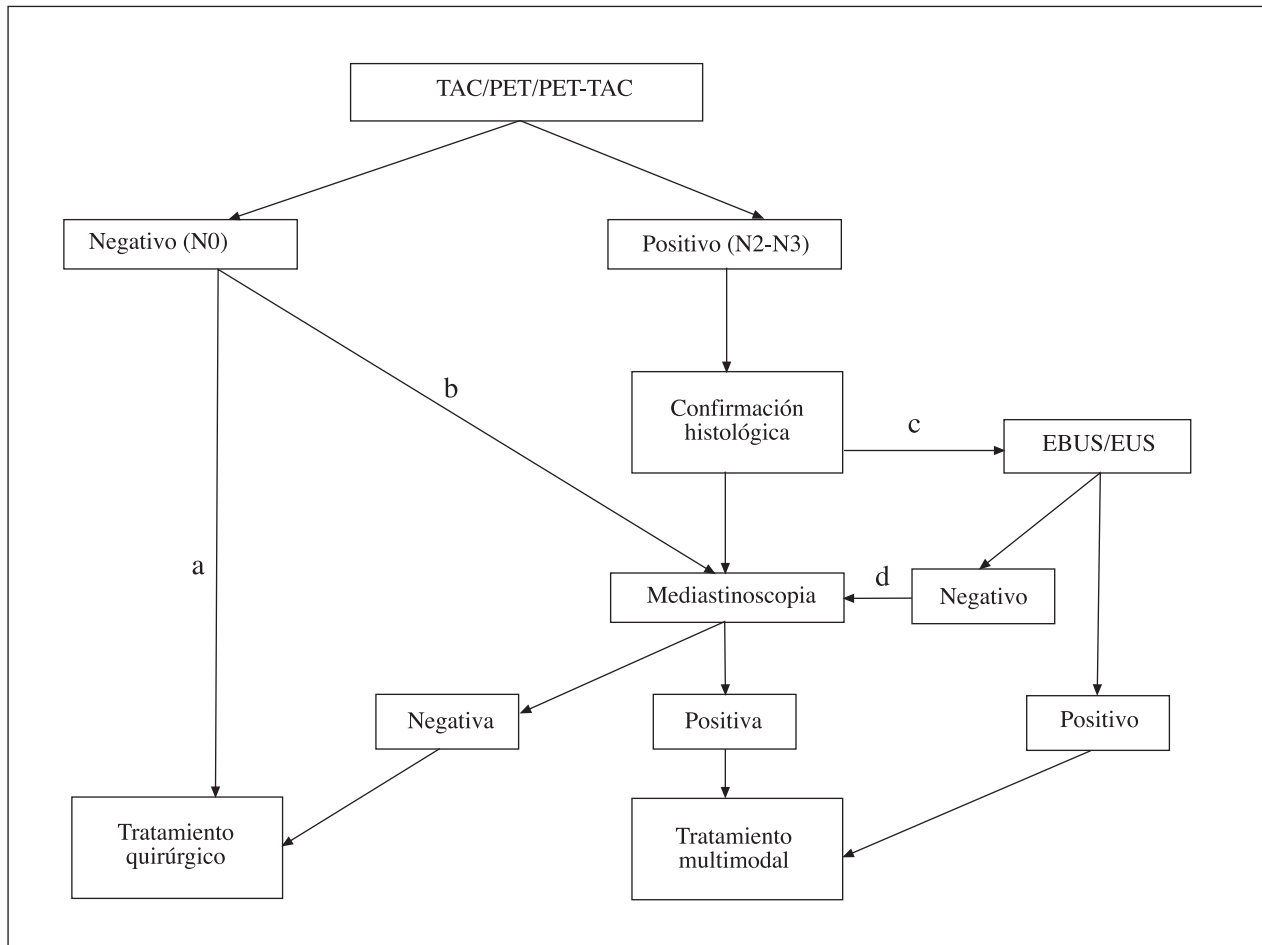


Fig. 1. Algoritmo de estadificación preoperatoria en el carcinoma broncogénico no microcítico. a) Si TAC negativo y no posibilidad de PET: sólo en casos de tumores epidermoides T1N0 no es necesaria confirmación histológica. b) Si PET negativo, en tumores centrales, con baja captación de FDG, adenopatías > 1,5 cm y/o PET N1 positivo, la confirmación histológica es necesaria. c) Las técnicas endoscópicas son mínimamente invasivas y pueden ser la primera elección. d) Debido a su alto valor predictivo negativo, la mediastinoscopia parece indicada. Adaptado de De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, Rami-Porta R, Passlick B, Zielinski M, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 1-8.

Sin embargo, la mediastinoscopia, junto con sus variantes más agresivas y menos reproducibles, el VAMLA (linfadenectomía mediastinoscopia radical videoasistida) y el TEMLA (linfadenectomía mediastínica trans-cervical extendida), sigue siendo el *gold-standard* de la estadificación patológica del mediastino.

CLASIFICACIÓN TNM DEL CÁNCER DE PULMÓN

Durante el año 2009, la *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) y el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) publicarán la nueva clasificación TNM, que entrará en vigor un año más tarde. Esta clasificación, que supone la 7ª edición, incluye las siguientes modificaciones: T1 se subclasifica en T1a (tumor menor o igual a 2 cm) y T1b (tumor mayor de 2 cm y menor o igual a 3 cm). T2 se subclasifica en T2a (tumor mayor de 3 cm y menor o igual a 5 cm; o tumor con cualquiera de los descriptores de T2, pero menor o igual a 5 cm) y T2b (tumor mayor de 5 cm y menor o igual a 7 cm). T2 mayor de 7 cm se reclasifica como T3. M1 por nódulo/s adicional/es en el mismo lóbulo del tumor primario se reclasifica como T3. M1 por nódulo/s adicional/es en lóbulo homolateral diferente de aquel del tumor primario se reclasifica como T4. T4 por derrame pleural maligno se reclasifica como M1a. La N permanece sin cambios. M1 se subclasifica en M1a (nódulo/s tumoral/es separado/s en un lóbulo contralateral; tumor con nódulos subpleurales o derrame pleural [o pericárdico] maligno) y M1b (metástasis a distancia) (4).

De esta forma, la vigente clasificación por estadios (6ª edición, publicada en el año 1997) adoptará algunos cambios (Tabla I). A lo largo de este capítulo utilizaremos con frecuencia la clasificación UICC7 a la hora de analizar el tratamiento quirúrgico de los distintos estadios tumorales del carcinoma broncogénico no microcítico.

TABLA I

CLASIFICACIÓN TNM POR ESTADIOS SEGÚN LA UICC7		
Estadio	TNM-1997	TNM-2009
0	TisN0M0	TisN0M0
IA	T1N0M0	T1a-bN0M0
IB	T2N0M0	T2aN0M0
IIA	T1N1M0	T1a-bN1M0 T2bN0M0 T2aN1M0
IIB	T2N1M0 T3N0M0	T2bN1M0 T3N0M0
IIIA	T3N1M0 T1-3N2M0	T3N1M0 T1-3N2M0 T4N0-1M0
IIIB	T4N0-2M0 T1-4N3M0	T4N2M0 T1-4N3M0
IV	T1-4N0-3M1	T1-4N0-3M1

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección para los estadios I, II y casos seleccionados de NSCLC estadio III. También se puede ofrecer en casos seleccionados de tumores con metástasis solitarias controladas en los que se puede llevar a cabo una resección completa del tumor primario.

CONSIDERACIONES PERIOPERATORIAS

Pese a la mejoría en los tratamientos no quirúrgicos, la resección completa continúa siendo la única opción potencialmente curativa en el cáncer de pulmón. Plantear cirugía a pacientes considerados de alto riesgo operatorio se convierte en algunos casos en un reto. La *European Society of Thoracic Surgery* (ESTS) y la *European Respiratory Society* (ERS) han publicado recientemente una guía clínica para la evaluación de la función cardiorrespiratoria previas a un tratamiento radical (quirúrgico o quimiorradioterápico) (5). Primero se llevaría a cabo una valoración cardiológica clínica básica, utilizando pruebas no invasivas si procede. Pacientes con bajo riesgo cardiológico o convenientemente tratados pasan a la evaluación de la función pulmonar. En todos los casos debe realizarse una espirometría. El volumen espiratorio en el primer segundo (FEV1) y el cálculo del FEV1 predicho postoperatorio (ppo-FEV1) son los parámetros más utilizados. Independientemente de su resultado se debe realizar test de difusión de monóxido de carbono (DLCO) en todos los pacientes. La predicción postoperatoria de los distintos parámetros se hace calculando el número de segmentos pulmonares que se van a reseccionar. La realización de gammagrafía pulmonar cuantificada de ventilación y/o perfusión se reserva a casos límite o ante la prevista realización de neumonectomía. Los test de esfuerzo están indicados en pacientes con FEV1 o DLCO por debajo del 80% de los valores normales. El cálculo o estimación del consumo de oxígeno máximo (VO₂ máximo) se ha relacionado con el riesgo quirúrgico (6). La prueba más sencilla y que ha superado al test de la marcha (distancia en metros o seis minutos de marcha) es la desaturación asociada a subir escaleras. Se ha establecido una altura de 22 metros por debajo de la cual los riesgos de complicaciones postquirúrgicas son significativamente mayores.

Distintos estudios han demostrado que la rehabilitación respiratoria antes de la resección pulmonar y en el postoperatorio inmediato mejoran los resultados quirúrgicos y disminuyen los riesgos. Se desarrolla así un programa basado en ejercicios que permiten aprender técnicas de control de la ventilación, entrenar la musculatura respiratoria, proporcionar la máxima higiene posible al árbol bronquial, corregir las posturas antiálgicas y obtener un cierto grado de relajación. Todo ello posibilita una movilización precoz tras la cirugía y facilita los cambios posturales que debe adoptar el paciente durante el postoperatorio. Esto conlleva una disminución del dolor, así como una menor incidencia de atelectasias e infecciones respiratorias. Estos programas han demostrado mejorar el valor preoperatorio de consumo máximo de oxígeno y disminuir el riesgo de

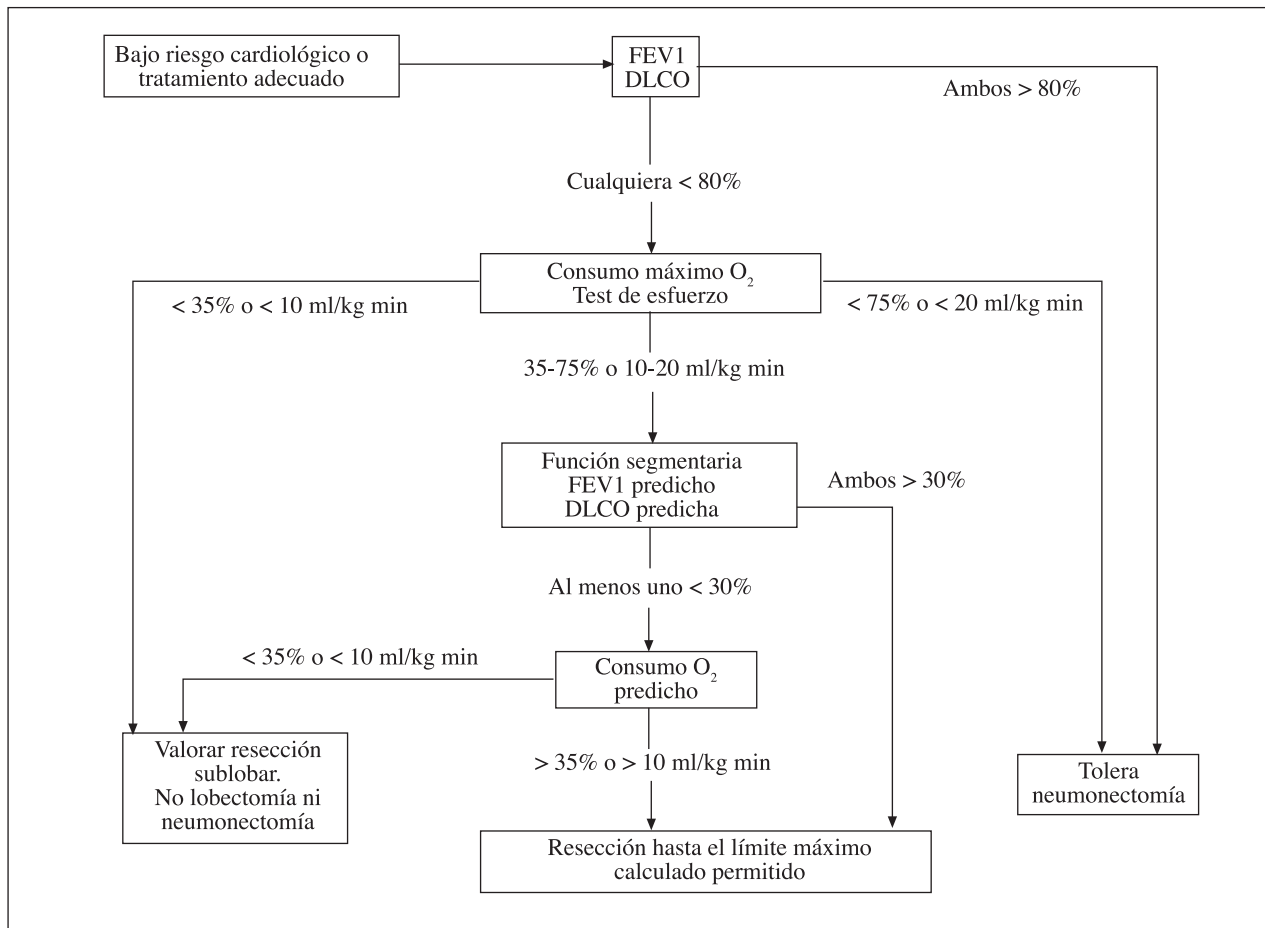


Fig. 2. Algoritmo de evaluación de la reserva funcional cardiorrespiratoria previa a resección pulmonar en pacientes con carcinoma broncogénico. FEV1: volumen espiratorio en el primer segundo; DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono; ppo: predicho postoperatorio. Si no hay posibilidad de medir de forma exacta el consumo máximo de oxígeno se puede sustituir por el test de subir escaleras. Si la altura ascendida en escaleras no es superior a 22 m, se recomienda determinar el consumo máximo de oxígeno. Función segmentaria: pruebas como la gammagrafía pulmonar cuantificada o similares (tomografía computarizada cuantificada, resonancia nuclear magnética, tomografía computarizada con emisión de fotón simple). Adaptado de De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, Rami-Porta R, Passlick B, Zielinski M, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 1-8.

atelectasia postoperatoria, los volúmenes pulmonares y la estancia hospitalaria (7-9). También se recomienda un programa de deshabituación tabáquica, porque parece que dejar de fumar antes de la cirugía disminuye el riesgo de complicaciones postoperatorias.

CALIDAD DE VIDA (QOL)

Los parámetros que hemos descrito no se correlacionan con los análisis de calidad de vida de los pacientes con cáncer de pulmón. Estos pacientes deberían recibir una evaluación preoperatoria de calidad de vida con test que miden parámetros específicos y que deben ser realizados por profesionales en esta materia (10). Asimismo, durante el postoperatorio inmediato y el seguimiento los parámetros relacionados con la calidad de vida están demostrando ser muy representativos de la situación no sólo psíquica sino también respiratoria de los pacientes.

TECNICAS QUIRURGICAS

La técnica de elección clásica para la resección del cáncer de pulmón es la lobectomía a través de toracotomía con acceso a la cavidad torácica a través del quinto espacio intercostal. La neumonectomía constituyó la técnica de elección hasta la década de 1950, en que comenzaron a desarrollarse los demás procedimientos. Actualmente, la neumonectomía se reserva para aquellos casos en los que una lobectomía o una resección en manguito o *sleeve*, no permiten una resección completa del tumor. La bilobectomía lógicamente sólo puede ser derecha, e incluye la lobectomía del lóbulo medio junto con la lobectomía del lóbulo superior o del lóbulo inferior. La segmentectomía típica o anatómica consiste en la resección de uno o más segmentos pulmonares mediante disección y ligadura de sus estructuras broncovasculares específicas. La segmentectomía atípica consiste en la resección de una porción de parénquima pulmonar sin

ligadura de sus ramas broncovasculares, y debería reservarse únicamente para aquellos casos de cáncer de pulmón con una función pulmonar tan comprometida que no permita la realización de una lobectomía o una segmentectomía anatómica. Más adelante se discutirá el papel de la segmentectomía típica en el tratamiento del cáncer de pulmón con respecto a la lobectomía. Las lobectomías en manguito o *sleeve lobectomy* constituyen una técnica más difícil de poner en práctica que implican la realización de una lobectomía y una anastomosis, ya sea vascular, bronquial o ambas, de forma que se preserve tejido pulmonar para evitar la realización de una neumonectomía. Por ejemplo, un tumor situado en un bronquio segmentario del lóbulo superior derecho y que protruye al bronquio principal derecho, podría beneficiarse de la realización de una lobectomía superior derecha con implante posterior del bronquio intermediario a la raíz del bronquio principal derecho, cerca de la carina. La cirugía del cáncer de pulmón ha de completarse con la realización de una linfadenectomía mediastínica que permita estadificar lo más correctamente posible la enfermedad.

En los últimos años se han desarrollado una serie de procedimientos mínimamente invasivos para la realización de las distintas técnicas de resección pulmonar, como son la cirugía del cáncer de pulmón por toracoscopia y la cirugía robótica. La lobectomía por toracoscopia fue descrita por primera vez en 1991 y, desde entonces, numerosos grupos desarrollan esta técnica para determinados casos de cáncer de pulmón. Una revisión sistemática llevada a cabo recientemente incluyendo 39 estudios concluye que la lobectomía toracoscópica se asoció con menor estancia hospitalaria, menor tiempo de drenaje torácico e incluso mejores resultados en términos de supervivencia, si bien es cierto que hasta el momento los casos en que se realiza este abordaje están seleccionados en la mayoría de las series (11). Veremos si se convierte, dentro de unos años, en el *gold standard* de la cirugía oncológica pulmonar (12). Menos experiencia existe con la cirugía robótica en el cáncer de pulmón, aunque los estudios publicados hasta ahora hablan de una mejor visibilidad y precisión que con la toracoscopia clásica (13). Son necesarios estudios prospectivos que permitan comparar realmente el papel de estas vías de abordaje en los resultados de la cirugía de resección pulmonar.

TRATAMIENTO POR ESTADIOS

El papel de la cirugía varía en función del estadio tumoral, por lo que haremos una breve aproximación a las distintas posibilidades que suelen presentarse en la práctica clínica.

Partimos de la base de que todos los casos deben ser valorados por un equipo de cirujanos torácicos con experiencia en cirugía oncológica y que los casos donde la indicación es dudosa deben ser evaluados en comités de tumores que incluyan distintos especialistas implicados, de cara a plantear un tratamiento multidisciplinar si procede.

ESTADIO I

En muchas ocasiones se trata de pequeños nódulos encontrados de forma casual en el estudio de otra patología o hallados incidentalmente en estudios radiológicos rutinarios. En el caso de nódulos periféricos de pequeño tamaño, algunos autores han defendido una resección menor (segmentectomía con bordes amplios) con la finalidad de preservar mayor cantidad de tejido pulmonar obteniendo la misma supervivencia a largo plazo. (14,15). Sin embargo, un estudio publicado por el *Lung Cancer Study Group*, sugiere que existe hasta tres veces más riesgo de recidiva local en estos casos (16), lo que había sido ya descrito por otro grupo un año antes (17). Parece adecuado, por tanto, reservar este tipo de resecciones para casos de pacientes con una mala función pulmonar en el momento de la intervención quirúrgica.

En otras ocasiones se trata de nódulos pequeños más centrales, que normalmente requieren una lobectomía o incluso una neumonectomía para conseguir una resección completa. Existen técnicas quirúrgicas que se pueden realizar en determinadas ocasiones (*sleeve lobectomy*) para evitar llevar a cabo una neumonectomía, y en consecuencia, preservar mayor cantidad de parénquima pulmonar, asegurando, en cualquier caso, una resección suficientemente amplia del tumor (18).

El Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (GCCB-S) establece las distintas formas de estadificación ganglionar intraoperatoria en un documento de consenso (Tabla II) (19). Existe aún controversia sobre la extensión de la linfadenectomía en el tratamiento quirúrgico del estadio I del NSCLC (disección ganglionar sistemática vs. muestreo ganglionar). Algunos estudios han comparado las dos modalidades de linfadenectomía sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia (20). Sin embargo, pese a que Cahan ya propugnó la linfadenectomía en la cirugía del cáncer de pulmón en 1951, aún hoy la terminología empleada al hablar de regiones ganglionares, de extensión de linfadenectomía y de calidad de la misma no siempre son homogéneas, e inevitablemente varían entre cirujanos. En 2002, Watanabelas identifica discordancia entre cirujanos del 34% a la hora de estadificar un tumor como N1 o N2 en función de la denominación de las distintas regiones ganglionares (21). Parece que un mayor número de adenopatías biopsiadas conlleva una mejor estadificación del tumor. En cuanto a la mejora de la supervivencia con una u otra técnica, queda aún por demostrar si existen diferencias (22). Un estudio llevado a cabo por el *American College of Surgeons Oncology Group* demostró que no existe incremento en la morbimortalidad de la disección ganglionar sistemática respecto al muestreo ganglionar, lo que podría apoyar el realizar preferiblemente la primera técnica si eso conlleva además una mejor estadificación. En este difícil contexto, la Sociedad Europea de Cirujanos Torácicos desarrolló en 2006 un documento de consenso acerca de la estadificación ganglionar mediastínica intraoperatoria en el carcinoma broncogénico donde recomienda la disección ganglionar sistemática con resección en bloque de los ganglios en todos los casos (23 ESTS). Es la

TABLA II

FORMAS DE ESTADIFICACIÓN GANGLIONAR INTRAOPERATORIA EN EL CARCINOMA BRONCOGÉNICO DE CÉLULA NO PEQUEÑA. DOCUMENTO DE CONSENSO DEL GCCB-S (GRUPO COOPERATIVO DE CARCINOMA BRONCOGÉNICO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA TORÁCICA (19))

<i>Biopsia ganglionar</i>	Extirpación o toma de uno o varios ganglios pulmonares y mediastínicos, sin intención de hacer un muestreo de todas las estaciones ganglionares
<i>Muestreo ganglionar</i>	Extirpación de ganglios de un cierto número preestablecido de estaciones ganglionares pulmonares y mediastínicas con un fin concreto. El GCCB-S recomienda que, entre las estaciones exploradas, se incluyan las paratraqueales, subcarínica e hilar
<i>Dissección ganglionar sistemática</i>	Extirpación de todos los ganglios en todas las estaciones ganglionares del pulmón y del mediastino del lado operado, a ser posible en bloque con la grasa circundante, de tal forma que no quede constancia visual ni palpable de ganglios en ese hemitórax
<i>Dissección ganglionar extendida</i>	Añade a la previa, los ganglios pulmonares y mediastínicos contralaterales

actitud seguida por la mayor parte de cirujanos torácicos. El ensayo clínico randomizado ACOSOG Z0030, actualmente en desarrollo, intentará arrojar algo más de luz al respecto (22).

Por otra parte, existen en este momento distintos grupos que están investigando la utilidad del ganglio centinela en el cáncer de pulmón, bajo la suposición de que puede ayudar a mejorar su estadificación, si bien, los resultados aún no justifican la utilización de esta técnica de forma rutinaria (24).

La supervivencia a cinco años del NSCLC en estadio I tras la resección quirúrgica es elevada (entre un 55 y un 85% según distintas series publicadas), y hasta la fecha, no existe evidencia científica de que un tratamiento complementario mejore esta supervivencia. Sin embargo, apoyándose en los estudios publicados sobre tratamiento quimioterápico complementario en el cáncer de pulmón, un grupo español ha llevado a cabo un amplio estudio (Protocolo NATCH) para dilucidar el papel de la quimioterapia (taxol/carboplatino) en estadios precoces del NSCLC. Se trata de analizar y comparar tres ramas distintas de tratamiento, una de ellas con quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía, una segunda rama con cirugía seguida de quimioterapia adyuvante y la tercera sólo con tratamiento quirúrgico sin quimioterapia complementaria. Se espera que los resultados de este estudio, en proceso de progresiva publicación, den nuevas pistas no sólo acerca del tratamiento adyuvante en estadios precoces, sino también en lo referente a su repercusión sobre los resultados quirúrgicos. Además, este estudio pretende analizar posibles alteraciones genéticas a nivel de DNA en distintos momentos del seguimiento en cada rama de tratamiento (25).

ESTADIO II

Los casos T1-2N1 suponen una minoría entre todos los pacientes con NSCLC (5-10%). La mayor parte de estos casos son subsidiarios de una resección quirúrgica tipo lobectomía, siendo especialmente importante establecer una correcta estadificación ganglionar, lo que

conlleva realizar una disección ganglionar sistemática. Además, diversos estudios han establecido que la supervivencia a 5 años de la cirugía en estos pacientes es peor cuanto mayor es el número de adenopatías afectadas (45% en casos con una única adenopatía vs. 31% en casos de múltiples adenopatías) (26,27). Las recurrencias en estos casos consisten en muchas ocasiones en una única metástasis a distancia. Sin embargo, el papel de la quimioterapia no está aún bien establecido. Algunos estudios hablan de una posible mejora en la supervivencia tras un tratamiento neoadyuvante con quimioterapia seguido de cirugía; mejora que ha llegado a alcanzar el 5% (28-30). Veremos si los resultados obtenidos en estos casos en el Protocolo NATCH permiten consensuar la actitud a tomar con estos pacientes.

Los casos T3N0 con invasión de la pared torácica pueden someterse a una resección quirúrgica con márgenes libres la gran mayoría de las ocasiones, alcanzando la supervivencia a 5 años tras la cirugía unas tasas del 35 al 50% según distintas series (31,32). El factor pronóstico más importante en estos casos es la resección completa del tumor con bordes libres de enfermedad. En ocasiones son necesarias técnicas reconstructivas de la pared costal con injertos musculares o materiales protésicos, con mayor frecuencia en los defectos anteriores y laterales y en grandes defectos posteriores de la pared que provocan un hundimiento de la escápula (33).

Los tumores del sulcus superior (Pancoast), según una reciente y renovada definición, son aquellos tumores que invaden la pleura parietal o la pared torácica a nivel de la segunda costilla o superior (34). Queda, por lo tanto, abandonada la definición del tumor del sulcus superior como aquel tumor que produce un Síndrome de Pancoast, derivado de la invasión de las estructuras vasculares, nerviosas y musculares del inlet torácico. Debido a que hasta un 3-5% de estos tumores tienen histología de carcinoma de células pequeñas, es especialmente importante la confirmación histológica previa a plantear la modalidad terapéutica. Los mejores resultados se han obtenido con el tratamiento trimodal: quimio-radioterapia neoadyuvante seguido de tratamiento quirúrgico en

los casos en que se puede conseguir una resección completa del tumor (lo que ocurre en aproximadamente en un 75% de todos los tumores de Pancoast) (35-37). Con este tratamiento, la supervivencia a 5 años alcanza hasta un 40-53% en los casos de resección completa con adenopatías negativas.

Los tumores T3N0 que están a menos de 2 cm de la carina sin invadirla pueden someterse en muchas ocasiones a una resección quirúrgica, con una supervivencia a 5 años del 35%. Aunque en la mayoría de las ocasiones la técnica quirúrgica realizada es una neumonectomía, existen casos seleccionados en los que se puede realizar una *sleeve lobectomy*, con unos resultados de morbimortalidad similares a la neumonectomía, pero preservando mayor cantidad de tejido pulmonar (38), lo cual disminuye los riesgos a medio plazo.

ESTADIO IIIA

Constituido según la nueva clasificación TNM por los tumores T3N1M0 (poco frecuentes en la práctica y que se suelen manejar como los T3N0M0), los tumores con ganglios mediastínicos positivos (T1-3N2M0), y los T4N0-1M0 (con características propias y que pertenecían en la clasificación previa al estadio IIIB).

TUMORES T1-3N2M0

La supervivencia global de estos tumores es del 20-30%. Se han descrito factores que la pueden aumentar, como son la resección completa, la afectación de una única estación ganglionar (39LA), la afectación nodal sin invasión extracapsular o la afectación de regiones ganglionares mediastínicas inferiores, aunque ninguno de ellos ha mostrado evidencia suficiente como para establecer pautas protocolizadas de actuación. Algunos autores clasifican el N2 en varios subgrupos (40).

1. N0 clínico que resulta ser N2 postquirúrgico. Identificar estos casos es fundamental, por lo que se vuelve a hacer hincapié en la importancia de la disección ganglionar mediastínica sistemática. En el capítulo correspondiente se tratará el papel del tratamiento adyuvante en estos pacientes.

2. Hallazgo de enfermedad N2 en el campo quirúrgico, que no contraindica seguir adelante con la resección si esta es posible (41). Sin embargo se ha comprobado una disminución estadísticamente significativa de la supervivencia en este subgrupo de pacientes si la técnica quirúrgica es una neumonectomía (42).

3. N2 detectado preoperatoriamente en un tumor potencialmente resecable. No está indicada la cirugía en pacientes N2 clínicos. Sin embargo, como se verá en el capítulo correspondiente, la terapia neoadyuvante logra en un porcentaje de casos que varía dada la heterogeneidad de los pacientes N2, un *downstaging* o erradicación tumoral del mediastino que permite supervivencias prolongadas tras resección quirúrgica completa. En este grupo de pacientes es importante la estadificación mediastínica antes y después de la terapia de inducción

(quimioterapia o quimiorradioterapia). Como ya hemos visto, y se está convirtiendo en la tendencia actual con las herramientas de estadificación de que disponemos, se recomienda utilizar técnicas invasivas no quirúrgicas (EUS-FNA o EBUS-FNA) en la estadificación inicial y reservar la mediastinoscopia para la reestadificación tras la neoadyuvancia. Una segunda mediastinoscopia, además de tener más riesgo quirúrgico, tiene menor sensibilidad en la detección de enfermedad mediastínica residual, aunque este aspecto todavía hoy continúa siendo objeto de debate, debido una vez más a la gran heterogeneidad en este grupo de pacientes (43-45). Una prueba más de esta heterogeneidad: Cerfolio y cols. han propuesto recientemente reseccionar tumores en casos N2 clínicos que tras la terapia de inducción siguen teniendo enfermedad mediastínica si se cumple que las adenopatías han disminuido en tamaño o en valor del SUV (*standard uptake value*) en el PET un 70% o más, el paciente es joven, con buen *performance status*, la afectación nunca fue multiestación y es posible una resección completa (R0) sin necesidad de neumonectomía (46). Desde el punto de vista de la intervención quirúrgica, la terapia de inducción aumenta la dificultad técnica de la resección, si bien este dato es difícilmente medible en términos objetivos. Las grandes revisiones hechas al respecto no encuentran un incremento significativo de morbimortalidad quirúrgica en pacientes que han recibido neoadyuvancia. Una excepción es la neumonectomía derecha, técnica que sí se ha asociado a un aumento de la morbimortalidad postoperatoria (incluyendo la tan temida fístula del muñón bronquial) tras quimioterapia o quimiorradioterapia (47-49).

4. El último grupo sería el N2 multiestación o el N2 bulky, donde la cirugía no está indicada en general.

TUMORES T4N0-1M0

La inclusión de este grupo de tumores en el estadio IIIA en la nueva clasificación de la UICC viene dada por la diferencia clara en supervivencia y en abordaje de los pacientes T4 y los N3. Además, como ya hemos visto, desaparece de la denominación T4 el segundo nódulo en el mismo lóbulo, que pasa a ser T3, y el derrame pleural maligno que pasa a ser M1a. Nos quedan dos subgrupos de T4, que pasamos a analizar:

Presencia de un segundo nódulo tumoral en otro lóbulo homolateral. Es un grupo difícil de analizar, porque hasta el momento, siendo del mismo tipo histológico, no es posible saber si se trata del mismo tumor o de otro (50). Es más frecuente que el hallazgo sea quirúrgico, en pacientes en estadio clínico I o II. Y de ser conocido previamente tampoco es habitual disponer de diagnóstico de malignidad de ambas lesiones, por lo que en general está indicada la resección quirúrgica.

Tumor que invade mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, carina, esófago, o cuerpo vertebral. También se trata de un grupo heterogéneo de pacientes, definido sobre todo por la capacidad de reseccionar el tumor de forma completa, lo cual define a la postre el pronóstico de estos pacientes. La cuestión es: ¿se pue-

de definir preoperatoriamente la reseccabilidad de un tumor sobre el que hay dudas acerca de si infiltra el miocardio, la aorta, un cuerpo vertebral, etc.? La respuesta es muy dependiente de la interpretación de las técnicas de imagen y por supuesto del cirujano. Es indudable la necesidad de individualizar cada caso en este grupo de pacientes. Cada uno de ellos supone un reto porque la resección completa puede ser la única opción potencialmente curativa. Es difícil equilibrar la balanza entre pacientes con tumores que podrían ser completamente reseccables y se desestiman para cirugía y aquellos sometidos a una toracotomía exploradora. Incluso Grunewald y Le Chevalier propusieron ya en 1997 una subclasificación de estos T4, diferenciando los potencialmente reseccables en casos seleccionados (invasión de vena cava superior, aurícula izquierda, carina, tráquea y grandes vasos) de los irreseccables (resto de cavidades cardíacas, esófago y vértebra) (51). El tratamiento neoadyuvante ha demostrado una reducción del tamaño tumoral en algunos casos, facilitando la resección. Sin embargo, estas resecciones ampliadas tras tratamiento de inducción parecen tener una mayor morbimortalidad quirúrgica, sobre todo en neumonectomías, que constituyen una proporción relativamente amplia de T4 por la localización central de estos tumores. Sin embargo hay pocos autores que analicen de forma autónoma los resultados de la neoadyuvancia de forma específica sobre paciente T4N0-1. La mayoría se analizan en estudios que incluyen pacientes IIIA-N2, sustancialmente distintos (52,53). En general se describen tasas de reseccabilidad tras quimioterapia de 45-65%, con supervivencias a 5 años de 40-50% en pacientes completamente reseccados (significativamente superior respecto de pacientes no completamente reseccados).

Entre las resecciones pulmonares extendidas más frecuentes destacan:

Neumonectomías con resección de carina, que implican una anastomosis del árbol bronquial de alto riesgo de dehiscencia. Las series más numerosas, que suman un total de 874 casos describen una mortalidad operatoria media de $10,4 \pm 11,63\%$ (4-40%), y una tasa de supervivencia a 5 años del $25,6 \pm 15,2\%$ (13-51%), si bien son series heterogéneas (54).

Resecciones de vena cava superior, que pueden ser parciales, si la infiltración no supera un 30% del vaso, o precisar una reconstrucción completa con clampaje vascular proximal y distal al tumor. Las principales series describen una mortalidad quirúrgica de en torno a un 12% y una morbilidad del 30%, con supervivencias a 5 años de 21-24% (55,56).

Resecciones de aurícula izquierda, aorta y arteria pulmonar principal. No hay datos firmes respecto a estos casos límite. Se describen generalmente como casos aislados, incluso con la utilización de circulación extracorpórea durante la resección, pero la alta morbimortalidad quirúrgica y la falta de evidencia acerca de la mejora en la supervivencia de estos pacientes respecto a otros tratamientos hacen muy difícil sentar la indicación quirúrgica en estos casos extremos, cuyo análisis desborda los objetivos de este capítulo.

ESTADIO IIIB

Según la nueva clasificación UICC7 incluye los tumores T4N2M0 y los N3. Aquí la cirugía no está indicada en general.

ESTADIO IV

Presencia de otro nódulo contralateral (M1a), derrame pleural o pericárdico maligno (M1a) o metástasis a distancia (M1b).

Nódulos contralaterales. Sea homo o contralateral, la presencia de un segundo nódulo sincrónico a un carcinoma broncogénico no microcítico es de difícil valoración. Es frecuente que en el caso de un nódulo contralateral, se proceda a la resección quirúrgica del tumor diagnosticado y seguimiento del otro nódulo. Si no hay afectación ganglionar mediastínica (más aún si el nódulo contralateral es único) la probabilidad de que se trate de un segundo tumor y no una metástasis, aumenta, por lo que está indicada la toracotomía contralateral con fines diagnóstico-terapéuticos. En caso de afectación N2, la alta probabilidad de enfermedad M1 contraindicaría la resección del nódulo contralateral.

Derrame pleural o pericárdico malignos. Se considera enfermedad extendida y no está indicada la resección quirúrgica.

Metástasis a distancia. El papel de la cirugía queda limitado a situaciones en que se pueda reseccar potencialmente toda la enfermedad:

Metástasis cerebral: aunque no es frecuente, ante la existencia de una metástasis cerebral única sincrónica en el NSCLC reseccable sin afectación ganglionar mediastínica y sin extensión a otros niveles, puede estar indicada la resección quirúrgica del tumor primario y la cirugía o radioterapia estereotáctica de la lesión intracranial.

Metástasis suprarrenal: en pacientes con una metástasis suprarrenal sincrónica reseccable de un NSCLC no N2 completamente reseccado, se recomienda con buen nivel de evidencia científica la suprarrenalectomía (57).

No hay evidencia de supervivencias prolongadas en intento de resección quirúrgica de carcinomas broncogénicos con enfermedad metastásica a otros niveles.

CIRUGÍA DE LA RECIDIVA DEL NSCLC

La recidiva de un NSCLC completamente reseccado suele aparecer en los primeros dos años de seguimiento. Es más frecuente la recidiva a distancia (metástasis cerebrales, óseas, hepáticas o pulmonares) que la local-regional. Es difícil distinguir entre la persistencia de enfermedad (infraestadificación en el momento de la resección del tumor primario), la recidiva de la enfermedad y la aparición de un segundo tumor. La aparición de una nueva lesión localizada y reseccable en un paciente operable no contraindica una segunda intervención quirúrgica y un manejo igual que si se tratara de un segundo primario.

TUMORES DE ESTIRPE NEUROENDOCRINA

Suponen aproximadamente un 20% de todos los cánceres de pulmón. Según distintas características biológicas y de agresividad se suelen dividir en 4 grupos: tumores carcinoides típicos, tumores carcinoides atípicos, tumores neuroendocrinos de células grandes y tumores de células pequeñas (SCLC). Aunque no generalmente aceptada, la clasificación TNM se ha utilizado para estadificar los tumores carcinoides y los neuroendocrinos de células grandes. Según los artículos publicados, un 87% de los tumores carcinoides típicos son N0, un 10% son N1, un 3% N2 y prácticamente ninguno es N3. En cuanto a los tumores carcinoides atípicos, un 43% son N0, un 29% son N1, un 14% N2 y un 14% N3 (58). Las metástasis a distancia aparecen en un 3% de los carcinoides típicos y hasta en un 21% de los atípicos. El único tratamiento curativo para los tumores carcinoides es la resección quirúrgica completa. En el caso de los carcinoides típicos, una resección completa del tumor mediante una técnica quirúrgica que no conlleve una lobectomía (broncotomía con exéresis del tumor, segmentectomía), en ocasiones es posible, si bien, más de la mitad de estos tumores requerirán realizar una resección pulmonar mayor (lobectomía, bilobectomía, neumonectomía). Una minoría de casos puede ser tratada mediante broncoscopia rígida con resección del tumor con o sin láser (59). La necesidad y extensión de la linfadenectomía en los tumores carcinoides ha sido cuestionada. Se ha propuesto que la supervivencia sólo depende del tipo celular (típico o atípico), sin influir en ella la invasión de las adenopatías, y que por lo tanto la linfadenectomía no sería necesaria tras la resección de un tumor carcinóide (60). Sin embargo, el hecho de que muchos tumores pueden aparentar ser típicos hasta que se constata la afectación adenopática, parece apoyar la realización, al menos, de una linfadenectomía de muestreo. La supervivencia a 5 años de los carcinoides típicos se sitúa en torno al 87-89%, aunque la aparición de metástasis a distancia (10% de los casos) puede ocurrir muchos años después de la resección completa del tumor. La supervivencia a 5 años de los carcinoides atípicos se cifra en un 44-78% (61).

Los tumores de células grandes con diferenciación neuroendocrina muchas veces se presentan con un estadio avanzado al diagnóstico (23% IA, 24% IB, 3% IIA, 11% IIB, 20% IIIA, 15% IIIB y 3% IV). La elección del tratamiento quirúrgico para este tipo de tumores se reserva para casos de estadios precoces en combinación con un tratamiento quimioterápico en asociación o no con radioterapia posterior. La supervivencia varía según el estadio entre el 15 y el 57% a 5 años (62).

Los tumores de células pequeñas (SCLC) se estadifican según esté la enfermedad limitada al tórax (incluyendo adenopatías ipso y contralaterales, hiliares, mediastínicas o supraclaviculares) o extendida (con metástasis a distancia). La *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) ha propuesto, sin embargo, la utilización de la clasificación TNM para el estudio de los tumores SCLC (63). La mayoría de estos casos se presentan como enfermedad avanzada al diagnóstico. Actualmente, el tratamiento de elección para la enfermedad limitada al tórax es la quimioterapia. Sin embargo, para casos que se presentan como un nódulo pulmonar único sin enfermedad ganglionar, muchos grupos recomiendan la resección quirúrgica combinada con tratamiento quimioterápico, asociando o no irradiación del tórax o radioterapia holocraneal profiláctica (64). Otros grupos, por el contrario, no encuentran mejoría de la supervivencia con la asociación de resección quirúrgica en estos casos (65). La supervivencia a 5 años del SCLC es de sólo un 4,8%. Además, el sólo incremento de un 0,9% en la supervivencia a lo largo de treinta años (3,9% en 1973, 4,8% en 2003) hace pensar en una falta de tratamientos efectivos para estos tumores (66,67).

CORRESPONDENCIA:

Florentino Hernando Trancho
Servicio de Cirugía Torácica
Hospital Clínico San Carlos
C/ Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: fhtrancho@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Al-Sarraf N, Gately K, Lucey J, Aziz R, Doddakula K, Wilson L, et al. Clinical implication and prognostic significance of standardised uptake value of primary non-small cell lung cancer on positron emission tomography: analysis of 176 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34(4): 892-97.
2. Vilmann P, Puri R. The complete "medical" mediastinoscopy (EUS-FNA + EBUS-TBNA). *Minerva Med* 2007; 98(4): 331-8.
3. de Leyn P, Lardinois D, van Schil PE, Rami-Porta R, Passlick B, Zielinski M, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 32; (2007): 1-8.
4. Rami-Porta R. Nueva clasificación TNM del cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol* 2009; 45(4): 159-61.
5. Brunelli A, Charloux A, Bollinger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemoradiotherapy). *Eur Respir J* 2009; 34: 14-41.
6. Benzo R, Kelly GA, Recchi L, Hofman A, Sciarba F. Complications of lung resection and exercise capacity: a meta-analysis. *Respir Med* 2007; 101(8): 1790-7.
7. Robbio A, Chetta A, Ampollini L, Primomo GL, Internullo E, Carbognani P, et al. Preoperative pulmonary rehabilitation in

- patients undergoing lung resection for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33(1): 95-8.
8. Varela G, Ballesteros E, Jiménez MF, Novoa N, Aranda JL. Cost-effectiveness analysis of prophylactic respiratory physiotherapy in pulmonary lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29(2): 216-20.
 9. Sekine Y, Chiyo M, Iwata T, Yasufuku K, Furukawa S, Amada Y, et al. Perioperative rehabilitation and physiotherapy for lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 53: 237-43.
 10. Sarna L, Padilla G, Holmes C, Tashkin D, Brecht ML, Evangelista L. Quality of life of long-term survivors of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(13): 2920-9.
 11. Whitson BA, Groth SS, Duval SJ, Swanson SJ, Maddaus MA. Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopy surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 2008-16.
 12. Roviario G, Varoli F, Vergani C, Maciocco M, Nucca O, Pagano C. Video-assisted thoroscopic major pulmonary resections: technical aspects, personal series of 259 patients, and review of the literature. *Surg Endosc* 2004; 18(11): 1151-8.
 13. Gharagozloo F, Margolis M, Tempesta B, Strother E, Najam F. Robot-assisted lobectomy for early-stage lung cancer: report of 100 consecutive cases. *Ann Thorac Surg* 2009; 88(2): 380-4.
 14. Jensek RJ. Miniresection of small peripheral carcinomas of the lung. *Surg Clin North Am* 1987; 67: 951-8.
 15. Pettiford BL, Schuchert MJ, Santos R, Landreneau RJ. Role of sublobar resection (segmentectomy and wedge resection) in the surgical management of non-small cell lung cancer. *Thorac Surg Clin* 2007; 17(2): 175-90.
 16. Ginsberg RJ, Rubinstein L. A randomized trial of lobectomy versus limited resection in patients with T1N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 615-22.
 17. Warre WH, Faber LP. Segmentectomy vs lobectomy in patients with stage I pulmonary carcinoma: five year survival and patterns of intrathoracic recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1087-93.
 18. Gaissert HA, Mathisen DJ, Moncure AC. Survival and function after sleeve lobectomy for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111(5): 948-53.
 19. Estadificación ganglionar intraoperatoria en la cirugía del carcinoma broncogénico. Documento de Consenso. Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (GCCB-S). *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 495-503.
 20. Zhong W, Ysng X, Bai J, Yang J, Manegold C, Wu Y. Complete mediastinal lymphadenectomy: the core component of the multidisciplinary therapy in resectable non small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 187-95.
 21. Watanabe S, Ladas G, Goldstraw P. Inter-observer variability in systematic nodal dissection: comparison of European as Japanese nodal designation. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 245-9.
 22. Watanabe S, Asamura H. Lymph node dissection for lung cancer: significance, strategy and technique. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 652-7.
 23. Lardinois D, de Leyn P, van Schil P, Porta R, Waller D, Passlick B, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 787-92.
 24. Minamiya Y, Ogawa J. Current status of sentinel lymph node mapping in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 11(2): 67-72.
 25. Rosell R, Felip E, Maestre J, Sánchez JM, Sánchez JJ, Manzano JL, et al. The role of chemotherapy in early non-small cell lung cancer management. *Lung Cancer* 2001; 34 (3): S63-74.
 26. Martini N, Burt ME, Bains MS, McCommrack PM, Rusch VW, Ginsberg RJ. Survival after resection in stage II non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 460-5.
 27. Mountain CF. Revisions in the international staging system for lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-7.
 28. Milleron B, Weestel V, Quoix E, Moro-Sibilot D, Braun D, Lebeau B, et al. French Thoracic Cooperative Group. Complete response following preoperative chemotherapy for resectable non-small cell lung cancer: accuracy of clinical assessment using the French trial database. *Chest* 2005; 128(3): 1442-7.
 29. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J; International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(4): 351-60.
 30. Gilligan D, Nicolson M, Smith I, Groen H, Dalesio O, Goldstraw P, 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(9577): 1929-37.
 31. Downey RJ, Martini N, Rusch VW, Bains MS, Korst RJ, Ginsberg RJ. Extent of chest wall invasion and survival in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 188-93.
 32. Gould PM, Bonner JA, Sawyer TE, Deschamps C, Lange CM, Li H. Patterns of failure and overall survival in patients with completely resected T3N0M0 non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 91-5.
 33. Stoelben E, Ludwig C. Chest wall resection for lung cancer: indications and techniques. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35: 450-6.
 34. Dettnerbeck FC. Changes in the treatment of Pancoast tumours. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1990-7.
 35. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Winton T, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small cell carcinomas: long term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol* 2007; 25: 313-8.
 36. Kunitoh H, Kato H, Tsuboi M, Shibata T, Asamura H, Ichonose Y, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiotherapy 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.
 37. Wright CD, Menard MT, Wain JC, Donahue DM, Grillo HC, Lynch TJ, et al. Induction chemoradiation compared with induction radiation for lung cancer involving the superior sulcus. *Ann Thorac Surg* 2002; 73(5): 1541-4.
 38. Deslauriers J, Tronc F, Grégoire J. History and current status of bronchoplastic surgery for lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 57 (1): 3-9.
 39. Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (15): 2553-62.
 40. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H Jr, Stevens CW; American College of Chest Physicians. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. 2nd ed. *Chest* 2007; 132(3S): 243S-65S.
 41. Stamatis G. Risks of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy. *Thorac Surg Clin* 2008; 18(1): 71-80.
 42. Jiménez MF, Varela G, Novoa NM, Aranda JL. Results of surgery for non-small cell lung cancer with N2 involvement unsuspected before thoracotomy. *Arch Bronconeumol* 2008; 44(2): 65-9.
 43. de Leyn P, Stroobants S, de Wever W, Lerut T, Coosemans W, Decker G, et al. Prospective comparative study of integrated positron emission tomography-computed tomography scan compared with mediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal lymph node disease after induction chemotherapy for mediastinoscopy-proven stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer: a Leuven Lung Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2006; 24(21): 3333-9.
 44. Marra A, Hillejan L, Fechner S, Stamatis G. Remediastinoscopy in restaging of lung cancer after induction therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135(4): 843-9.
 45. Lim E, Dusmet M. Remediastinoscopy: a statistical reinterpretation. *J thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137(1): 254-5.
 46. Cerfolio RJ, Maniscalco L, Bryant AS. The treatment of patients with stage IIIA non-small cell lung cancer from N2 disease: who returns to the surgical arena and who survives.

- Ann thorac Surg 2008; 86: 912-20.
47. Roberts JR, Eustis C, Devore R, Carbone D, Choy H, Johnson D. Induction chemotherapy increases perioperative complications in patients undergoing resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2001; 72(3): 885-8.
 48. Detterbeck F. What to do with "surprise" N2? Intraoperative management of patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 289-302.
 49. Perrot E, Guibert B, Mulsant P, Blandin S, Arnaud I, Roy P, Geriniere L, Souquet PJ. Preoperative chemotherapy does not increase complications after nonsmall cell lung cancer resection. *Ann Thorac Surg* 2005; 80(2): 423-7.
 50. Okumura T, Asamura H, Suzuki K, Kondo H, Tsuchiya R. Intrapulmonary metastases of non-small cell lung cancer: a prognosis assessment. *J Thorac Cardiovasc Sur* 2001; 122: 24-8.
 51. Grunewald D, Le Chevalier T. Stage IIIA category of non-small-cell lung cancer: a new proposal. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(1): 88-9.
 52. Garrido P, González-Larriba JL, Insa A, Provencio M, Torres A, Isla D, et al. Long-term survival associated with complete resection after induction chemotherapy in stage IIIA (N2) and IIIB (T4N0-1) non small-cell lung cancer patients: the Spanish Lung Cancer Group Trial 9901. *J Clin Oncol* 2007; 25(30): 4736-42.
 53. Macchiarini P, Chapelier AR, Monnet I, Vannetzel JM, Reischung JL, Cerrina J, et al. Extended operations after induction therapy for stage IIIB (T4) non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 966-73.
 54. Darteville FG, Yildizeli B, Mussot S. Extended resections for lung cancer. In: Roth JA, Cox JD, Hong WK, editors. *Lung Cancer*, 3rd ed. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2008: 194-220.
 55. Shargall Y, de Perrot M, Keshavjee S, Darling G, Ginsberg R, Johnston M, et al. 15 years single center experience with surgical resection of the superior vena cava for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 45(3): 357-63.
 56. Spaggiari L, Magdeleinat P, Kondo H, Thomas P, Leon ME, Rollet G, et al. Results of superior vena cava resection for lung cancer. Analysis of prognostic factors. *Lung Cancer* 2004; 44(3): 339-46.
 57. Shen KR, Meyers BF, Lerner JM, Jones DR. Special treatment issues in lung cancer. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. 2nd ed. *Chest* 2007; 132: 290S-305S.
 58. Fink G, Krelbaum T, Yellin A, Bendayan D, Saute M, Glazer M, et al. Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest* 2001; 119: 1647-51.
 59. van Boxen TJ, Golding RP, Venmans BJ, Postmus PE, Sutudja TG. High-resolution CT in patients with intraluminal typical bronchial carcinoid tumors treated with bronchoscopic therapy. *Chest* 2000; 117: 125-8.
 60. Martini N, Zaman MB, Bains MS, Burt ME, McCormack PM, Rusch VW, et al. Treatment and prognosis in bronchial carcinoids involving regional lymph nodes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1-6.
 61. Travis WD, Rush W, Flieder DB, Falk R, Fleming MV, Gal AA et al. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 934-44.
 62. Takei H, Asamura H, Maeshima A, Suzuki K, Kondo H, Niki T, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of eighty-7 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 285-92.
 63. Shepherd FA, Crowley J, van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer: lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 1067-77.
 64. Arriagada A, Kramar A, Le Chevalier T, De Cremoux H. Competing events determining relapse-free survival in limited small cell lung cancer. The French Cancer Centers' Lung Group. *J Clin Oncol* 1992; 10(3): 447-51.
 65. Osterlind K, Hansen M, Hansen HH, Dombrowsky P. Influence of surgical resection prior to chemotherapy on long term results in small cell lung cancer. A study of 150 operable patients. *Eur J Cancer* 1989; 5: 589-93.
 66. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfeltheiner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008; 113(1): 5-21.
 67. Koletos EN, Prokakis C, Karanikolas M, Apostolakis E, Dougenis S. Current role of surgery in small cell lung carcinoma. *J Cardiothoracic Surg* 2009; 4(1): 30 (In press).

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

F. COUÑAGO, E. DEL CERRO

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Quirón. Madrid

RESUMEN

El carcinoma microcítico de pulmón (SCLC) supone aproximadamente el 15% de los carcinomas de pulmón. Sin tratamiento, es el tumor pulmonar más agresivo. La radioterapia torácica (TRT) temprana durante el primer o el segundo ciclo de la quimioterapia es el tratamiento estándar del SCLC enfermedad limitada. El hiperfraccionamiento (45 Gy a 1,5 Gy/sesión, 2 veces al día) o dosis altas de 60-70 Gy con fraccionamiento convencional (1,8-2 Gy/sesión, 1 sesión/día) son dos opciones de tratamiento eficaces. El volumen de tratamiento de radioterapia debería incluir el tumor macroscópico postquimioterapia y el territorio ganglionar afecto prequimioterapia. En los pacientes con SCLC enfermedad limitada con respuesta tras tratamiento inicial debe valorarse la irradiación craneal profiláctica (PCI). Lo mismo ocurre en los pacientes con enfermedad extendida con respuesta a la quimioterapia. Las dosis de PCI son de 25 Gy a 2,5Gy/sesión.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma microcítico de pulmón. Radioterapia torácica. Irradiación craneal profiláctica.

ABSTRACT

Small cell lung cancer (SCLC) accounts for approximately 15% of lung cancer. Without treatment, SCLC has the most aggressive clinical course of any type of pulmonary tumor. Early thoracic radiation therapy (TRT) administered during the first or second cycle of chemotherapy is the current standard treatment of patients with limited stage disease SCLC. Accelerated hyperfractionation radiotherapy (45 Gy, 1.5 Gy/fraction, twice daily) or higher doses of 60-70 Gy with conventional fractionation (1.8-2 Gy/fraction, one daily), are two effective options of treatment. TRT treatment volume would include postchemotherapy gross disease and all lymph node regions involved at the time diagnosis (prechemotherapy nodal volumes). For patients with limited-stage SCLC who achieve a response to initial therapy can be considered for administration of prophylactic cranial irradiation (PCI). The same thing happens in patients with extensive stage SCLC with evidence of tumor response at the completion of chemotherapy. Dose PCI is 25 Gy to 2.5 Gy/fraction.

KEY WORDS: Small cell lung cancer. Thoracic radiotherapy. Prophylactic cranial irradiation.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma microcítico de pulmón (SCLC) supone del 15 al 25% de todos los cánceres de pulmón. Casi todos los casos de SCLC se atribuyen al consumo de tabaco. Si no se trata, es el tumor pulmonar más agresivo, con una supervivencia media desde el diagnóstico de 2-4 meses. Comparado con el carcinoma no microcítico de pulmón (NSCLC), el SCLC pre-

senta un tiempo de duplicación celular mayor, desarrollando de forma más temprana metástasis a distancia. Tan sólo un tercio de los pacientes debutan con enfermedad limitada al tórax. La mayor parte de los pacientes se presentan con enfermedad diseminada en el tórax o extratorácica. Esto tiene implicaciones tanto en el sistema de estadificación como en el manejo terapéutico, que son diferentes a los utilizados en el NSCLC. Es el tumor que más frecuentemente se aso-

cia a síndromes paraneoplásicos como el SIADH o el síndrome de Eaton-Lambert.

Los pacientes con SCLC se pueden dividir en aquellos con enfermedad limitada o aquellos con enfermedad extendida. La enfermedad limitada se define como una enfermedad confinada a un hemitórax, mediastino o a los ganglios linfáticos supraclaviculares, la cual puede ser incluida en un campo de radiación tolerable.

La quimioterapia (QT) es el principal tratamiento de los pacientes con SCLC debido a su propensión a la diseminación temprana. Además de la quimioterapia, la radioterapia tiene un papel importante en el tratamiento del SCLC enfermedad limitada. La progresión local del tumor ocurre en el 80% de los pacientes tratados con QT exclusiva (1). Esta alta recurrencia local se puede reducir de manera significativa con la radioterapia torácica (TRT). Además, la supervivencia global aumenta cuando la TRT se añade a la quimioterapia comparado con la quimioterapia exclusiva (2). Es necesario la utilización de las técnicas modernas de radioterapia (conformada, intensidad modulada, imagen guiada, etc.) para reducir la toxicidad en los tejidos normales en forma de esofagitis, neumonitis, pericarditis y mielitis. Además la irradiación craneal profiláctica se ha convertido en una parte fundamental en el manejo de los pacientes con SCLC tanto en enfermedad limitada como en enfermedad extendida.

Los pacientes con enfermedad extendida tienen un peor pronóstico. El tratamiento fundamental es la quimioterapia. La radioterapia en estos pacientes es con intención paliativa.

EFICACIA DE LA RADIOTERAPIA TORÁCICA (TRT) EN EL CARCINOMA MICROCÍTICO DE PULMÓN (SCLC). NIVEL DE EVIDENCIA CIENTÍFICA

Varios ensayos randomizados han estudiado el papel de TRT en el SCLC enfermedad limitada. Los resultados dispares que se obtienen en cuanto al beneficio de añadir TRT a la quimioterapia se deben fundamentalmente a las diferencias en los aspectos del tratamiento incluyendo: dosis total de radiación, dosis por fracción, momento de la radiación en relación con la quimioterapia, campos de tratamiento de radioterapia, los agentes y las dosis de quimioterapia.

Dos metaanálisis han demostrado que la utilización de TRT junto con la quimioterapia aporta un incremento estadísticamente significativo en la supervivencia global y una disminución de la recurrencia local comparado con el uso de quimioterapia exclusiva:

—Un metaanálisis de Pignon y cols. de 13 ensayos randomizados con más de 2.000 pacientes encontró que el uso de quimioterapia combinada con TRT conseguía un incremento estadísticamente significativo en la supervivencia absoluta del 5,4% a tres años, un efecto que se vio fundamentalmente en pacientes menores de 55 años (3). Los regímenes de quimioterapia fueron diferentes en los estudios, así como las dosis de TRT y los esquemas de tratamiento.

—Un segundo metaanálisis de 11 ensayos randomizados también evaluó el efecto en el control local (4). La utilización de TRT con la quimioterapia se asoció con un incremento absoluto global en el control local del 23% (control local a dos años 47 *versus* 24%, 95% CI 16,5 a 34,1%). Hubo también un incremento absoluto del 5% en la supervivencia a dos años (20 *vs.* 15%).

En ambos estudios, el beneficio en la supervivencia con TRT se asoció con un incremento en la toxicidad.

El beneficio en supervivencia asociado al uso de TRT fuera de los ensayos clínicos se demostró en una revisión del *National Cancer Data Base* (2). Se incluyeron 6.752 pacientes. La supervivencia a 5 años fue significativamente superior en pacientes tratados con TRT y quimioterapia (13,3 *vs.* 5,7% con quimioterapia exclusiva).

Con todo lo expuesto existe un nivel de evidencia I para poder recomendar el tratamiento con radioquimioterapia en el SCLC enfermedad limitada.

TRATAMIENTO DEL SCLC ESTADIO LIMITADO. RADIOTERAPIA TORÁCICA (TRT)

El *Lung Cancer Study Group* llevó a cabo el único ensayo randomizado prospectivo evaluando el papel de la cirugía en el SCLC (5). Los pacientes con SCLC enfermedad limitada (excluyendo los T1-T2, N0) recibieron 5 ciclos de quimioterapia con CAV. Los pacientes con respuesta al tratamiento se randomizaron a cirugía más TRT o TRT exclusivamente. No hubo diferencias en la supervivencia a 2 años, con lo que se concluyó que en estos pacientes la cirugía no aportaba ningún tipo de beneficio.

Los pacientes diagnosticados de SCLC estadio I (T1-2, N0), que representan aproximadamente el 5% de todos los pacientes diagnosticados de SCLC, pueden beneficiarse de la cirugía (6). Debe realizarse una mediastinoscopia previa a la cirugía para la detección de metástasis ganglionares ocultas (7). Los pacientes con una resección completa y sin metástasis ganglionares pueden tratarse con quimioterapia adyuvante exclusivamente (8,9). Si hay afectación ganglionar debe administrarse radioquimioterapia adyuvante. Además es razonable administrar irradiación craneal profiláctica después del tratamiento adyuvante ya que en los pacientes con SCLC enfermedad limitada en remisión completa ha demostrado un aumento de la supervivencia libre de enfermedad y un aumento de la supervivencia global (10).

Por tanto, la cirugía rara vez es posible en este tipo de tumores porque en el momento del diagnóstico la mayor parte de los pacientes presentan un estadio avanzado. El tratamiento estándar es, por tanto, la TRT concomitante con la quimioterapia.

La administración de la TRT requiere aclarar varios aspectos fundamentales como son:

—Dosis total de tratamiento.

—Fraccionamiento utilizado.

—Volumen de tratamiento.

—Integración con la quimioterapia: concurrente *vs.* secuencial.

—Momento de administración de la radioterapia: temprana vs. tardía.

DOSIS Y FRACCIONAMIENTO DE LA TRT

La dosis y el fraccionamiento de la TRT es una cuestión controvertida.

Tradicionalmente las dosis y el fraccionamiento utilizado en el SCLC han sido de 45-50 Gy en sesiones diarias de 1,8 Gy a 2 Gy, 5 sesiones a la semana, durante aproximadamente 5-6 semanas. Una alternativa a este esquema es el hiperfraccionamiento. El hiperfraccionamiento consiste en la administración de radioterapia durante un periodo global de tiempo más corto pero con un mayor número de fracciones de tratamiento. La radioterapia se administra dos veces al día, con una dosis por fracción más reducida que en el fraccionamiento convencional (p. ej.: 1,5 Gy)

—Radioterapia convencional:

Varios estudios utilizando TRT convencional han demostrado un claro efecto dosis-respuesta:

- Un ensayo randomizado del *National Cancer Institute of Canada*, comparó la eficacia de una dosis total de 25 Gy en 10 fracciones en 2 semanas vs. 37,5 Gy en 15 fracciones durante 3 semanas (11). La TRT se administró después de completar los ciclos de quimioterapia. Se utilizaron fracciones diarias de 2,5 Gy, que son mayores que los fraccionamientos convencionales a 1,8-2,0 Gy. La progresión local a dos años fue significativamente mayor para el brazo de 25 Gy 80 vs. 69% con 37,5 Gy.

- En un estudio retrospectivo de SCLC los pacientes se trataron con fraccionamiento convencional, observándose un incremento en el control local cuando la dosis total se incrementó de 30 a 50 Gy (12). El control local a los 2,5 años fue del 16% para los pacientes que recibieron 30 Gy, comparado con el 63% para los pacientes que recibieron 50 Gy.

- Un tercer estudio mostró un control local del 96% en 26 pacientes con SCLC enfermedad limitada los cuales recibieron 60 Gy de TRT (13).

La mayoría de regímenes de TRT estándar que emplean fraccionamiento convencional (una sesión al día de 1,8-2 Gy), administran una dosis aproximada de 60 Gy. De todas formas, se está estudiando la posibilidad de escalar dosis:

- Un estudio fase II publicado por Bogart y cols., perteneciente al grupo CALGB, en 2004, demostró la seguridad de administrar 70 Gy en 35 sesiones diarias administradas en 7 semanas con un fraccionamiento estándar de 2 Gy/día, concurrente con la quimioterapia en pacientes con SCLC enfermedad limitada. En este estudio, encuentran resultados similares a los conseguidos con radioterapia hiperfraccionada. El porcentaje de respuestas completas fue del 92% y la supervivencia global mediana de 22,4 meses y del 44% a 2 años (14).

—Radioterapia hiperfraccionada:

El esquema de radioterapia convencional (45-50 Gy en sesiones diarias de 1,8 a 2 Gy) ha sido comparado con la utilización de radioterapia hiperfraccionada por

varios grupos. El fundamento de la radioterapia hiperfraccionada es reducir la probabilidad de regeneración celular tumoral al administrar el tratamiento durante un periodo más corto de tiempo. El inconveniente es que la toxicidad aguda en los tejidos sanos es mayor. La toxicidad tardía es similar dado que los efectos tardíos de la radioterapia son más dependientes de la dosis por fracción y de la dosis total más que del tiempo global de tratamiento.

Ensayos no controlados que compararon fraccionamiento convencional con hiperfraccionamiento han obtenido resultados controvertidos:

- Un estudio publica un rango de supervivencia a 2 años del 65% (15).

- Otro estudio que utiliza TRT hiperfraccionada administrada de forma tardía en el curso del tratamiento, publica solamente un 19% de supervivencia a 2 años (16).

Dos ensayos randomizados comparan el fraccionamiento convencional vs. el hiperfraccionamiento, sin embargo no aclaran cuál es la mejor alternativa de tratamiento.

—Basándose en el estudio fase II de Turrisi y cols. (18), el *Eastern Cooperative Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group* (ECOG/RTOG) comparó radioterapia convencional en una sesión diaria a radioterapia en dos sesiones al día (hiperfraccionamiento). En los dos brazos de tratamiento se asociaba quimioterapia con platino-etopósido. En este ensayo, 412 pacientes con SCLC enfermedad limitada se trataron con quimiorradioterapia concomitante administrando una dosis total de 45 Gy administrados en 2 sesiones diarias de 1,5 Gy durante 3 semanas (hiperfraccionamiento) o en una única sesión de 1,8 Gy en 25 fracciones durante 5 semanas (tratamiento convencional). El porcentaje de respuestas completas y parciales fue del 81% en los dos grupos con tasas estadísticamente significativas de disminución de recidiva torácica del 52% para el hiperfraccionamiento, frente al 36% administrando una sola fracción diaria. Con el hiperfraccionamiento se consiguió una ventaja en la supervivencia, pero a costa de un aumento en la toxicidad en forma de esofagitis grado 3-4 (27 vs. 11%). La supervivencia media fue de 23 vs. 19 meses ($p = 0,04$), y la supervivencia a 5 años fue del 26% vs. 16% en el brazo de hiperfraccionamiento y radioterapia convencional respectivamente (17).

Sin embargo, este ensayo no responde a la pregunta de qué esquema de tratamiento es más eficaz: 45 Gy en 2 sesiones diarias o un tratamiento convencional a altas dosis (60-70 Gy).

- En un segundo ensayo realizado por el NCCTG, 262 pacientes con SCLC enfermedad limitada fueron randomizados a fraccionamiento convencional (50,4 Gy en 28 fracciones) o hiperfraccionamiento (48 Gy en 32 fracciones, con una interrupción de 2 semanas después de los 24 Gy reanudando la TRT con el 4º ciclo de un esquema planificado de 6 ciclos de etopósido y cisplatino) (19). Ni el control local ni la supervivencia (supervivencia a 2 años: 45 vs. 47%) fue mejor en el grupo de hiperfraccionamiento. Aunque la esofagitis severa

secundaria al tratamiento fue mayor con el hiperfraccionamiento, un análisis de calidad de vida a largo plazo utilizando el test Q-TWIST (*Quality Time Without Symptoms or Toxicity*) demostró que la incidencia y la severidad de la toxicidad fue similar en los dos esquemas de tratamiento.

La relevancia de este estudio es limitada por el hecho de que el tratamiento hiperfraccionado se interrumpió durante 2 semanas, lo cual puede haber influido desfavorablemente en la eficacia del tratamiento.

La TRT hiperfraccionada también se ha administrado de forma alternante con la quimioterapia. En un estudio piloto del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), la TRT se administró a 1,5 Gy dos veces al día durante 5 días consecutivos después del primer, segundo y tercer ciclo de etopósido, platino (20). La supervivencia libre de progresión a los dos años en esta serie fue del 47%. El *Groupe Lyonnais d'Oncologique Thoracique* realizó un estudio similar de hiperfraccionamiento alternante con la quimioterapia. Incluyeron a 76 pacientes (21). La supervivencia media fue de 14 meses y la supervivencia libre de enfermedad a 2 años fue del 42%.

La utilización de hiperfraccionamiento implica un tratamiento más complejo, con un incremento del tiem-

po de tratamiento diario del paciente y un aumento de la toxicidad aguda. Estos esquemas de tratamiento de dos sesiones diarias no han sido comparados con tratamientos de una sesión al día, con dosis totales altas (60-70 Gy). De lo que no cabe duda es que los ensayos que han publicado los mejores porcentajes de supervivencia a cinco años se han realizado con hiperfraccionamiento. Por tanto, el hiperfraccionamiento (45 Gy en dos sesiones diarias a 1,5 Gy durante tres semanas) es una clara opción de tratamiento estándar en el SCLC enfermedad limitada.

—Estudios en marcha:

- Está en marcha un ensayo clínico que compara 4 ciclos de platino y etopósido asociado a RT concurrente administrada de 3 formas diferentes: 45 Gy en dos sesiones diarias de 1,5 Gy, 70 Gy a 2 Gy día y 61,2 Gy a 1,8 Gy con *boost* concomitante en 5 semanas. Este ensayo nos aportará más luz a la hora de decidir si hiperfraccionamiento o fraccionamiento convencional a dosis elevadas (22).

Con este estudio podremos aclarar cuál es la mejor opción de tratamiento radioterápico: el hiperfraccionamiento o la radioterapia convencional a altas dosis.

TABLA I

DEFINICIONES DE VOLÚMENES DE TRATAMIENTO DE ENSAYOS PROSPECTIVOS EN SCLC ENFERMEDAD LIMITADA

Año	Autor	Tipo de estudio	n	Planificación (2D, 3D)	Volumen primario pre- o postQT	Definición Global de volumen
1981	Perez et al.	Fase III	70	2D	Pre-QT	Tumor + mediastino + hilio bilateral + SCF bilateral
1987	Kies et al.	Fase III	494	2D	Brazo preQT Brazo postQT	Tumor + mediastino + SCF
1987	Perry et al.	Fase III	426	2D	Pre-QT	Tumor + mediastino + hilio bilateral + SCF bilateral
1999	Turrisi et al.	Fase III	417	2D	Pre-QT	Tumor primario + mediastino + hilio ipsilateral; SCF sólo si afectación
2001	Skarlos et al.	Fase II Randomizado	86	2D	Pre-QT	Brazo 1: hasta 30 Gy: tumor primario + mediastino + hilio bilateral; SCF si afectación. Hasta 45 Gy: tumor primario Brazo 2: volumen tumoral inicial
2002	Takada et al.	Fase III	231	No especificado	Pre-QT	Brazo 1: RT con ciclo 1 de QT: tumor primario + hilio ipsil + mediastino; SCF si afectación Brazo 2: RT después de 4 ciclos de QT: volumen pretratamiento
2004	Bogart et al.	Fase II	63	2D o 3D	Después del ciclo 2 de QT	Volumen tumoral post QT y ganglios afectos + ganglios mediastínicos ipsilaterales + hilio ipsilateral
2006	Baas et al.	Fase II	38	3D	Después del ciclo 1 de QT	Tumor primario + ganglios afectos
2006	Spiro et al.	Fase III	325	2D	Pre-QT	Tumor primario + mediastino

Adaptado de: *Report from the Atomic Energy Agency consultants meeting*. Gregory MM, Videtic MD, et al. 2008 (26).

Abreviaturas: QT: quimioterapia; SCF: fosa supraclavicular.

VOLÚMENES DE IRRADIACIÓN

Tradicionalmente los volúmenes de tratamiento incluían toda la enfermedad macroscópica presente en el momento del diagnóstico inicial (volumen prequimioterapia) así como la inclusión profiláctica de las regiones ganglionares adyacentes no afectas (Tabla I). Esto ha cambiado con el paso de los años y de los innumerables estudios, hacia campos de TRT cada vez más reducidos para disminuir la toxicidad asociada a los tratamientos cada vez más agresivos de radioquimioterapia.

Varias líneas de evidencia sustentan la utilización de campos de TRT limitados al volumen tumoral postquimioterapia:

- El *Southwest Oncology Group* (SWOG) realizó un ensayo randomizado, en el cual 191 pacientes con SCLC enfermedad limitada con respuesta parcial o enfermedad estable después de la quimioterapia fueron randomizados a campos de TRT que incluyeron o el volumen tumoral prequimioterapia o el volumen postquimioterapia (23). Este estudio no mostró una diferencia significativa en los patrones de recurrencia o en supervivencia al comparar las dos opciones de tratamiento. No hubo diferencias en cuanto a toxicidad aguda severa a excepción de la mielosupresión que fue mayor en los pacientes tratados con campos de TRT amplios (18 vs. 8%).

Por tanto de este estudio se puede concluir que si se retrasa la irradiación el volumen óptimo de tratamiento no está bien definido. El patrón de recidivas no parece estar relacionado con el volumen de tratamiento irradiado.

— En una revisión retrospectiva de la Clínica Mayo de 59 pacientes con SCLC enfermedad limitada no se demostró ninguna diferencia en cuanto a la recurrencia local, supervivencia libre de progresión o supervivencia global entre los pacientes tratados con campos de TRT que incluyeron el volumen prequimioterapia o el volumen postquimioterapia (24).

—El *North Central Cancer Treatment Group* (NCCTG) llevó a cabo un ensayo randomizado que comparaba TRT convencional vs. hiperfraccionamiento. Todos los pacientes se trataron con campos que incluían el volumen postquimioterapia (19). Menos del 7% de recurrencias locales se produjeron fuera de los campos de tratamientos de TRT.

Sobre la irradiación nodal selectiva una reciente reunión de consenso de la *International Atomic Energy Agency* (IAEA) concluye que existe escasa evidencia para dilucidar el valor de la irradiación nodal electiva. Hasta la fecha un solo estudio fase II (25), sugiere un incremento de las recidivas ganglionares en pacientes con campos ganglionares restringidos. La PET parece una herramienta eficaz para definir el volumen tumoral pero no hay estudios prospectivos que correlacionen el resultado de la PET con los resultados a largo plazo de los ensayos clínicos. En ausencia de una fuerte evidencia que apoye la omisión de la irradiación ganglionar electiva, los médicos deben tomar decisiones en función del riesgo de aumentar la recidiva ganglionar y la necesidad

de disminuir los efectos secundarios (26).

En conclusión, el volumen de irradiación debería incluir el volumen tumoral presente en el momento de la planificación de la RT, y todos los niveles ganglionares afectados en el momento del diagnóstico inicial (volumen prequimioterapia). La TRT con estos volúmenes de tratamiento reducidos se asocia con una disminución de la toxicidad sin incrementar aparentemente el riesgo de recurrencia local.

INTEGRACIÓN DE LA TRT CON LA QUIMIOTERAPIA.
SECUENCIA DE TRATAMIENTOS. MOMENTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE LA TRT

—*Secuencia de tratamientos:*

La asociación de la QT-TRT siempre ha sido un tema muy controvertido que ha generado distintas aproximaciones: secuencial, concurrente y alternante.

El tratamiento secuencial se refiere a la administración de cada tratamiento por separado uno después del otro. El tratamiento concurrente o concomitante se refiere a la administración de la QT-TRT de forma simultánea. La terapia alternante se refiere a la administración de la TRT los días que no se administra la quimioterapia intercalada con la misma.

De los ensayos randomizados que demuestran el aumento de la supervivencia de la combinación de QT-TRT vs. QT exclusiva, tres se han realizado con TRT alternante o concurrente (27-29), mientras otros dos se han realizado con QT-TRT secuencial (30-31).

- Un metaanálisis de 13 ensayos randomizados evaluó la eficacia de añadir TRT en el tratamiento del SCLC. Indirectamente se comparó la secuencia del tratamiento (concurrente vs. alternante o secuencial) (3). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las dos aproximaciones.

Se han publicado dos ensayos randomizados que analizan directamente la secuencia de tratamientos:

- En un ensayo de la EORTC se comparó el tratamiento secuencial con el tratamiento alternante. No se encontró ningún beneficio en supervivencia para ninguno de los esquemas de tratamiento (32).

- El único ensayo randomizado que ha comparado directamente QT-TRT concomitante frente a secuencial, encuentra un beneficio en supervivencia global a 5 años del tratamiento concurrente, 23,7%, frente al secuencial, 18,3% en el que se administraba radioterapia después de 4 ciclos de quimioterapia tipo platino-etopósido (33).

—*Momento de administración de la radioterapia:*

Todos los estudios de SCLC que utilizan quimioterapia basada en cisplatino sin una reducción significativa de la dosis han demostrado que la TRT precoz (con el primer y segundo ciclo de quimioterapia) se asocian con mejores resultados que la tardía.

Existen varios ensayos randomizados y 3 metaanálisis en los que se ha analizado cual es el mejor momento para el inicio de la TRT.

- Cabe destacar tres ensayos, por su buen diseño y porque responden claramente a la pregunta del mejor

momento de la TRT (34, 33, 35). En los tres ensayos la quimioterapia se basó en platino y no hubo reducción de dosis. La TRT se administró precozmente con el ciclo 1 ó 2 de la quimioterapia o de forma tardía. En los tres ensayos se encontró un beneficio en cuanto a supervivencia global a 5 años de entre un 5 a un 9% a favor del tratamiento precoz.

Los metaanálisis publicados que analizan la cuestión del momento de la administración de la radioterapia son los siguientes:

—Un metaanálisis publicado en el 2004, que analizó siete ensayos randomizados publicados después de 1985 concluyó un incremento de la supervivencia global a dos años para la TRT precoz vs. la tardía (36). Además, acaban demostrando que este beneficio es mayor cuando se utiliza TRT hiperfraccionada asociada a quimioterapia basada en platino.

—El metaanálisis de la *Cochrane* publicado en 2005 que incluyó siete ensayos randomizados no encontró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la TRT precoz o tardía. Cabe destacar que en varios de los ensayos las dosis de quimioterapia no fueron completas (37). Otro metaanálisis del mismo grupo señaló que el factor más importante asociado con la supervivencia a cinco años fue un intervalo corto de tiempo entre el inicio de cualquier tratamiento y la finalización de la TRT (38). Esta observación puede deberse al fenómeno de la repoblación tumoral acelerada que se produce durante el tratamiento. Este mismo hecho se evidenció en otro estudio de 215 pacientes con SCLC tratados con quimio y TRT durante el ciclo 2 ó 3 (39). En el análisis multivariante, las interrupciones del tratamiento radioterápico debidas a la toxicidad fueron el factor pronóstico adverso más importante en cuanto a supervivencia.

Es importante matizar que existe algún ensayo randomizado en el cual no se demostró ninguna ventaja de la TRT precoz vs. la tardía. Esto se puede explicar por el hecho de que en estos ensayos la quimioterapia no fue con platino o los pacientes con TRT precoz recibieron dosis menores de quimioterapia en comparación con aquellos que recibieron TRT tardía (27,32,41-43). La importancia de recibir dosis plenas de quimioterapia también se confirmó en un metaanálisis de ocho ensayos randomizados (42).

Por tanto, después de todo lo expuesto podemos concluir que la TRT concurrente y precoz (en el ciclo 1 ó 2) con quimioterapia basada en cisplatino-etopósido debe ser el tratamiento estándar a día de hoy en el SCLC. Esto se puede afirmar con un nivel de evidencia 1.

CONCLUSIONES

—El tratamiento estándar de los pacientes con SCLC es la radioquimioterapia que ha demostrado aumento del control local y aumento de supervivencia comparado con quimioterapia exclusiva.

—La TRT se puede administrar mediante hiperfraccionamiento con una dosis total de 45 Gy a 1,5 Gy/sesión, 2 veces al día, durante tres semanas. Hay que

tener en cuenta que este esquema de tratamiento aumenta la toxicidad aguda en relación con el fraccionamiento convencional. Otra alternativa es administrar una dosis total de 60-70 Gy con un fraccionamiento clásico de 1,8-2 Gy/sesión (basándonos en los estudios de escalada de dosis).

—El volumen de radioterapia debería incluir la enfermedad tumoral postquimioterapia y todas las regiones ganglionares afectas en el momento del diagnóstico (volumen prequimioterapia).

—La TRT se debe administrar concomitante con la quimioterapia y preferiblemente durante el primer o el segundo ciclo de quimioterapia.

—Es importante para obtener los mejores resultados que no haya interrupciones del tratamiento de TRT. Por tanto, es importante optimizar al máximo el tratamiento de soporte en lo que se refiere a la analgesia, hidratación

—A pesar de todos los avances en los tratamientos, la supervivencia a largo plazo en los pacientes con SCLC es pobre, por lo tanto desde el momento del diagnóstico estos pacientes deberían ser considerados para incluirlos en ensayos clínicos.

IRRADIACIÓN CRANEAL PROFILÁCTICA EN PACIENTES CON CARCINOMA MICROCÍTICO DE PULMÓN (SCLC)

INTRODUCCIÓN

El SCLC se caracteriza por su rápido crecimiento tumoral y por su diseminación temprana. El cerebro es una de las localizaciones más frecuentes de metástasis en el SCLC. Esto se podría explicar por el hecho de que la mayoría de agentes de quimioterapia no atraviesan la barrera hematoencefálica, por lo que el cerebro es una "localización santuario". Los pacientes que han respondido al tratamiento inicial, tienen una probabilidad del 60% de desarrollar metástasis en el SNC a los 2 ó 3 años después del tratamiento inicial. La irradiación craneal profiláctica (PCI) ha demostrado reducir la progresión cerebral del tumor y aumentar la supervivencia en pacientes con SCLC que han respondido al tratamiento inicial.

EFICACIA

El objetivo de la PCI es disminuir la incidencia de metástasis cerebrales y aumentar la supervivencia. Se han realizado numerosos ensayos clínicos para aclarar esta cuestión. Cabe destacar la gran heterogeneidad de los estudios en cuanto a los criterios de inclusión de pacientes así como los regímenes de tratamiento.

ENFERMEDAD LIMITADA

Existen varios estudios prospectivos que sugieren el beneficio en supervivencia en pacientes con SCLC enfermedad limitada tratados con PCI, pero que carecen de la evidencia científica de los ensayos fase III.

Varios ensayos randomizados han investigado el papel de la PCI en SCLC enfermedad limitada (44,45-54). Los pacientes tuvieron una respuesta radiológica completa al tratamiento inicial. Algunos de estos ensayos incluyeron un pequeño porcentaje de pacientes con SCLC enfermedad extendida. Los resultados finales demostraron una disminución de la incidencia de metástasis cerebrales en aquellos pacientes tratados con PCI. En cinco de los ensayos hubo un incremento en supervivencia global aunque no fue estadísticamente significativo (45,47,49-50).

Los metaanálisis han confirmado de forma definitiva la utilidad de la PCI en pacientes con SCLC enfermedad limitada:

—Un metaanálisis de siete ensayos randomizados que incluyeron 987 pacientes que hicieron una respuesta completa al tratamiento se realizó PCI. Se observó una disminución de la incidencia de metástasis a tres años, así como un aumento de la supervivencia del 15 al 20% en los pacientes que recibieron PCI (52).

—Un segundo metaanálisis de 1.547 pacientes de 12 ensayos randomizados publicó idénticos resultados que el metaanálisis previo (55).

Con lo expuesto, existe un nivel de evidencia 1 para recomendar la PCI en pacientes con SCLC enfermedad limitada con repuesta completa tras el tratamiento inicial.

ENFERMEDAD EXTENDIDA

La EORTC llevó a cabo un ensayo fase III para dilucidar el papel de la PCI en el SCLC enfermedad extendida (59).

En este estudio todos los pacientes con SCLC enfermedad extendida recibieron inicialmente de 4 a 6 ciclos de quimioterapia. En global 286 pacientes con respuesta (valorada por su oncólogo) a la quimioterapia se randomizaron a recibir PCI u observación exclusivamente. Los regímenes de radioterapia fueron distintos en función de cada centro, desde 20 Gy en cinco fracciones a 30 Gy en 12 fracciones.

Los pacientes tratados con PCI tuvieron una menor incidencia de metástasis cerebrales sintomáticas al cabo de 1 año (15 vs. 40%) así como un aumento de la supervivencia global: 6,7 meses vs. 5,4 meses y de la supervivencia al cabo de un año 27 vs. 13%.

El tratamiento con PCI fue bien tolerado en general. Los efectos secundarios más frecuentes fueron: cefalea, náuseas y vómitos y astenia (43, 36 y 10% respectivamente).

Con este ensayo disponemos de la suficiente evidencia científica para decir que la PCI en pacientes con SCLC enfermedad extendida que han respondido a la quimioterapia, disminuye la incidencia de metástasis cerebrales sintomáticas así como incrementa la supervivencia global.

DOSIS DE RADIOTERAPIA

La evidencia indirecta aportada por un metaanálisis y un estudio retrospectivo sugieren que en la PCI existe

una relación dosis-respuesta observándose una menor incidencia de metástasis cerebrales con dosis altas de PCI (35-40 Gy) (52-56). Estos estudios contradicen, en cierta medida, los resultados expuestos en el anterior ensayo.

Un ensayo randomizado fase III presentado en la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) de 2008 aclaró la cuestión de la dosis de PCI (55). En este ensayo, 720 pacientes con SCLC enfermedad limitada y respuesta completa a su tratamiento inicial fueron randomizados a recibir PCI con una dosis total de 25 Gy a 2,5 Gy/sesión, en 10 sesiones o una dosis de 36 Gy administrada en 18 sesiones a 2 Gy/sesión o en 24 fracciones a 1,5 Gy /sesión dos veces al día.

En los resultados, la dosis de 36 Gy se asoció con una disminución no significativa de la incidencia de metástasis a dos años comparado con la dosis de 25 Gy. Además las dosis de 36 Gy se asociaron con un incremento significativo de la recaída torácica (37 vs. 42%) y una menor supervivencia a dos años estadísticamente significativa (37 vs. 42%). Esta menor supervivencia se relacionó con progresión tumoral.

Este ensayo fue publicado en *The Lancet Oncology*, volume 10, issue 5, pages 467-474, en mayo del 2009.

Con todo lo expuesto, se considera a día de hoy una opción de tratamiento estándar de los pacientes con SCLC enfermedad extendida con respuesta a la quimioterapia la PCI con una dosis total de 25 Gy a 2,5 Gy/sesión.

TOXICIDAD

Toxicidad aguda: la toxicidad aguda que se asocia con la PCI incluye la astenia, alopecia, eritema del cuero cabelludo, cefalea y náuseas. Toda esta toxicidad suele ser autolimitada en el tiempo.

Toxicidad crónica: con las nuevas técnicas de radioterapia la toxicidad severa a largo plazo en forma de déficits neurocognitivos parece ser mínima. Esta afirmación se puede extraer de los siguientes estudios con PCI:

—Un ensayo randomizado de la EORTC publicado en febrero de 2009 concluye que la PCI se debería administrar a los pacientes con SCLC enfermedad limitada que han respondido al tratamiento. Se debe informar a los pacientes de los potenciales efectos adversos de la PCI. Los médicos deberían estar alerta ante cualquier síntoma que sugiera neurotoxicidad y proporcionar el adecuado tratamiento de soporte, clínico y psicosocial (57).

—Dos ensayos randomizados evaluaron la PCI incluída la neurotoxicidad (45,50). Después de la randomización ninguno de los estudios demostró efectos adversos atribuibles a la PCI.

—Un estudio utilizando el test de calidad de vida Q-TWIST concluyó que la PCI es un tratamiento coste-efectivo que incrementa la calidad de vida ajustada a la supervivencia de los pacientes con SCLC (58).

—Estudios no randomizados han analizado la toxicidad neurológica de la PCI. La mayor parte de estos estu-

dios no encontraron ninguna evidencia significativa de alteraciones cognitivas después de PCI (59). Un ensayo prospectivo no randomizado evaluó a 13 pacientes con SCLC tratados con PCI, 16 pacientes tratados con irradiación cerebral holocraneal terapéutica y 15 controles que no recibieron irradiación craneal (60). A las 6-8 semanas de la irradiación cerebral, se observó una alteración de la memoria verbal. La memoria visual y la atención no se afectaron por la irradiación cerebral. Los autores concluyeron que debido a que las metástasis cerebrales disminuyen la calidad de vida de los pacientes, no se debería retrasar la irradiación cerebral por temor a los efectos secundarios.

Con todo lo expuesto se puede concluir que la neurotoxicidad tardía (a 2 años de seguimiento) secundaria a la PCI es leve e infrecuente y por tanto en general, no justifica la no administración de la PCI por temor a los efectos adversos. Los avances en el tratamiento del SCLC hacen que cada vez la supervivencia de estos pacientes sea cada vez mayor, por tanto la neurotoxicidad secundaria a la PCI cobra cada vez mayor importancia. Serán necesarios más estudios para conocer el verdadero impacto a largo plazo de la neurotoxicidad de la PCI así como dirigir los esfuerzos para minimizar, en la medida de lo posible, esta toxicidad.

CONCLUSIONES

—Para los pacientes con SCLC enfermedad limitada con respuesta al tratamiento inicial la PCI ha demostrado una disminución de la incidencia de metástasis cerebrales y un aumento de la supervivencia global.

—En los pacientes con SCLC enfermedad extendida con respuesta a la quimioterapia, la PCI también ha demostrado una disminución de la incidencia de metástasis cerebrales así como un aumento en supervivencia.

—Las dosis de PCI basándonos en el ensayo presentado en ASCO 2008 son de 25 Gy a 2,5 Gy/sesión, 10 sesiones. En base a evidencias indirectas derivadas de metaanálisis y de estudios retrospectivos o no randomizados que sugieren una relación dosis-respuesta se podría plantear administrar dosis más altas de 30-36 Gy a 2 Gy/sesión o dosis biológicas equivalentes.

CORRESPONDENCIA:

F. Couñago
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Quirón
C/ Diego de Velázquez, 1
28223 Pozuelo de Alarcón, Madrid
e-mail: felipes29@yahoo.es

BIBLIOGRAFÍA

- Cohen MH, Ihde DC, Bunn PA, et al. Cyclic alternating combination chemotherapy for small cell bronchogenic carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1979; 62: 163.
- Gaspar LE, Gay EG, Crawford J, et al. Limited-stage small-cell lung cancer (stages I-III): observations from the National Cancer Data Base. *Clin Lung Cancer* 2005; 6: 355.
- Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1618.
- Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? *J Clin Oncol* 1992; 10: 890.
- Lad T, Piantadosi S, Thomas P, et al. A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest* 1994; 106: 320-3S.
- Inoue M, Miyoshi S, Yasumitsu T, et al. Surgical results for small cell lung cancer based on the new TNM staging system. Thoracic Surgery Study Group of Osaka University, Osaka, Japan. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1620-3.
- Inoue M, Nakagawa K, Fujiwara K, et al. Results of preoperative mediastinoscopy for small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1620-3.
- Tsuchiya R, Suzuki K, Ichinose Y, et al. Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-III small cell lung cancer: The Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 977-83.
- Brock MV, Hooker CM, Syphard JE, et al. Surgical resection of limited disease small cell lung cancer in the new era of platinum chemotherapy: Its time has come. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 64-72.
- 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.
- Coy P, Hodson I, Payne DG, et al. The effect of dose of thoracic irradiation on recurrence in patients with limited stage small cell lung cancer. Initial results of a Canadian multicenter randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 219.
- Choi NC, Carey RW. Importance of radiation dose in achieving improved loco-regional tumor control in limited stage small-cell lung carcinoma: an update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 307.
- Papac RJ, Son Y, Bien R et al. Improved local control of thoracic disease in small cell lung cancer with higher dose thoracic irradiation and cyclic chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 993.
- Bogart JA, Herndon JE, Lyss AP, et al. 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: analysis of cancer and leukemia group B study 39808. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 460.
- Johnson BE, Salem C, Nesbitt J, et al. Limited stage small cell lung cancer treated with concurrent hyperfractionated chest radiotherapy and etoposide/cisplatin. *Lung Cancer* 1993; 9: 21.
- Sloan JA, Bonner JA, Hillman SL, et al. A quality-adjusted reanalysis of a Phase III trial comparing once-daily thoracic radiation vs. twice-daily thoracic radiation in patients with limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 371.
- Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999; 340: 265-71.
- Turrisi AT, Glover DJ, Mason BA. A preliminary report: concurrent twice-daily radiotherapy plus platinum-etoposide che-

- motherapy for limited small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 183-7.
19. Bonner JA, Sloan JA, Shanahan TG, et al. Phase III comparison of twice-daily split-course irradiation versus once-daily irradiation for patients with limited stage small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2681.
 20. Johnson DH, Turrisi AT, Chang AY, et al. Alternating chemotherapy and twice-daily thoracic radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer: a pilot study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1993; 11: 879.
 21. Mornex F, Trillet V, Chauvin F, et al. Hyperfractionated radiotherapy alternating with multidrug chemotherapy in the treatment of limited small cell lung cancer (SCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 23.
 22. Bogart J, Masters G, Komaki R, et al. Phase III randomized study of three different thoracic radiotherapy regimens in patients with limited-stage small cell lung cancer receiving cisplatin and etoposide. CALGB-30610; RTOG 0538; NCT00632853. (Ensayo no cerrado)
 23. Kies MS, Mira JG, Crowley JJ, et al. Multimodal therapy for limited small cell lung cancer: a randomized study of induction combination chemotherapy with or without thoracic radiation in complete responders; and with wide-field versus reduced-field radiation in partial responders; A Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1987; 5: 592.
 24. Liengswangwong JA, Bonner JA, Shaw EW, et al. Limited-stage small-cell lung cancer: patterns of intrathoracic recurrence and the implications for thoracic radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 496.
 25. de Ruyscher D, Bremer RH, Koppe F, et al. Omission of elective node irradiation on basis of TC-scans in patients with limited disease small cell lung cancer: a phase II trial. *Radiother Oncol* 2006; 80: 307.
 26. Videtic G, Belderbos J, Kong F, Kepka L, et al. Report from international atomic energy agency (IAEA) consultants meeting on elective nodal irradiation in lung cancer: small-cell lung cancer (SCLC). *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2008; 72(327): 334.
 27. Perry MC, Eaton WL, Propert KJ, et al. Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung. *N Eng J Med* 1987; 316: 912.
 28. Bunn PA, Lichter AS, Makuch RW, et al. Chemotherapy alone or chemotherapy with chest radiation therapy in limited stage small cell lung cancer. A prospective, randomized trial. *Ann Intern Med* 1987; 106: 655.
 29. Perez CA, Einhorn L, Oldham RK, et al. Randomized trial of radiotherapy to the thorax in limited small-cell carcinoma of the lung treated with multiagent chemotherapy and elective brain irradiation: a preliminary report. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1200.
 30. Fox RM, Woods RL, Brodie GN, et al. A randomized study: small cell anaplastic lung cancer treated by combination chemotherapy and adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 1083.
 31. Rosenthal S, Tattersall MH, Fox RM et al. Adjuvant thoracic radiotherapy in small cell lung cancer: ten year follow-up of a randomized study. *Lung Cancer* 1991; 7: 235.
 32. Gregor A, Drings P, Brughouts PE, et al. Randomized trial of alternating versus sequential radiotherapy/chemotherapy in limited-disease patients with small-cell lung cancer: A European organization for research and treatment of cancer lung cancer cooperative group study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2840.
 33. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical oncology group study 9104. *J Clin Oncol* 2002; 29: 3054.
 34. Murray N, Coy P, Pater JL, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 336.
 35. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al. Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited stage small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 893.
 36. Fried DB, Morris DE, Poole C, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4837.
 37. Pijls-Johannesma M, Ruyscher D, Lambin P, et al. Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005.
 38. de Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM, et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1057.
 39. Videtic GM, Fung K, Tomiak AT, et al. Using treatment interruptions to palliate the toxicity from concurrent chemoradiation for limited small cell lung cancer decreases survival and disease control. *Lung Cancer* 2001; 33: 249.
 40. Bogart JA, Watson D, McClay EF, et al. Interruptions of once-daily thoracic radiotherapy do not correlate with outcomes in limited stage small cell lung cancer: analysis of CALGB phase III trial 9235. *Lung Cancer* 2008; 62(1): 92-8.
 41. Perry MC, Herndon JE III, Eaton WL, et al. Thoracic radiation therapy added to chemotherapy for small-cell lung cancer: an update of cancer and leukemia group B study 8083. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2466.
 42. Spiro SG, James LE, Rudd RM, et al. Early compared with late radiotherapy incobined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer: a London Lung Cancer Group multicenter randomized clinical trial and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3823.
 43. Work E, Nielsen OS, Bentzen SM, et al. Randomized study of initial versus late chest irradiation combined with chemotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. Aarhus Lung Cancer Group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3030.
 44. Aroney RS, Aisner J, Wesley MN, et al. Value of prophylactic cranial irradiation given at complete remission in small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 1983; 67: 675.
 45. Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 183.
 46. Aisner J, Whitacre M, Van Echo DA, Wiernik PH. Combination chemotherapy for small cell carcinoma of the lung: continuous versus alternating non-cross-resistant combinations. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 221.
 47. Ohonoshi T, Ueoka H, Kawahara S, et al. Comparative study of prophylactic cranial irradiation in patients with small cell lung cancer achieving a complete response: a long-term follow-up resusl.
 48. Wagner H Jr, Kim K, Turrisi A III, et al. A randomized phase III study of prophylactic cranial irradiation (PCI) vs. observation (OBS) in patients (pts) with small cell lung cancer (SCLC) achieving a complete response: final report of an incomplete trial by the Eastern Cooperative Oncology Group and Radiation Therapy Oncology Group. (Abstr.) *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 876.
 49. Laplanche A, Monnet I, Santos-Miranda JA, et al. Controlled clinical trial of prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *Lung Cancer* 1998; 21: 193.
 50. Gregor A, Cull A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small cell lung cancer: results of a multicentre randomized trial. United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research (UKCCR) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Eur J Cancer* 1997; 33: 1752.
 51. Cao KJ, Huang HY, Tu MC, Pan GY. Long-term results of prophylactic cranial irradiation for limited-stage small-cell lung cancer in complete remission. *Chin Med J (Engl)* 2005; 118: 1258.
 52. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 476.
 53. Meert AP, Paesmans M, Berghmans T, et al. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC Cancer* 2001; 1: 5.
 54. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial

- irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 664.
55. Le Pechoux C, Hatton M, Kobierska A, et al. Randomized trial of standard dose to a higher dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in limited-stage small cell cancer (SCLC) complete responders (CR): primary endpoint analysis (PCI99-01, IFCT 99-01, EORTC 22003-98004, RTOG 0212) (abstract). *J Clin Oncol* 2008; 26: 400s. Available at: www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000-ed-730ad1RCRD (Access 03/06/08).
 56. Suwinski R, Lee SP, Withers HR. Dose-response relationship for prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 797.
 57. Slotman BJ, Mauer ME, Bottomley A, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer: short-term health-related quality of life and patient reported symptoms: results of an international phase III randomized controlled trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups. *J Clin Oncol* 2009; 27(6): 1002.
 58. Tai TH, Yu E, Dickof P, et al. Prophylactic cranial irradiation revisited: cost-effectiveness and quality of life in small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 68.
 59. Komaki R, Meyers CA, Shin DM, et al. Evaluation of cognitive function in patients with limited stage small cell lung cancer prior to and shortly following prophylactic cranial irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 179.
 60. Welzel G, Fleckenstein K, Schaefer J, et al. Memory function before and after whole brain radiotherapy in patients with and without brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 1311.

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 *ase*

Madrid, 10, 11 y 12 de febrero de 2010



www.revisionesencancer.com

PRÓXIMO NÚMERO

CÁNCER DE PULMÓN (II)

VOL. 23, NÚM. 5, 2009

Papel de la radioterapia en el cáncer de pulmón no microcítico

P. Almdros Blanco, L. Fernández Fornos, J. López Torrecilla

Quimioterapia adyuvante en cáncer de pulmón de célula no pequeña

P. Martínez, E. Felip

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

A. Calles Blanco, J. L. González Larriba

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Ciencia



Vida

Filgrastim goes Biosimilar.

▲ Ratiograstim®

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

Ratiograstim® – una nueva opción para más opciones.



Nuevo

ratiopharm
▶ direct



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

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

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



Trabajando juntos
por un mundo más sano™



SUTENT® cápsulas
malato de sunitinib

