

Farmacia Clínica y Terapéutica

**Residentes de farmacia hospitalaria
de Castilla-La Mancha**

**Tomo II
El Farmacéutico
hospitalario en Oncología
Médica**

Edita: Servicio de Farmacia de la Gerencia de
Atención Integrada (GAI) de Cuenca

Depósito Legal: CU-65-2022

ISBN: 978-84-09-41221-1

Imprime: MG Color Soluciones Gráficas
Tfno.: 969 32 61 46 - Tarancón

Farmacia Clínica y Terapéutica

Tomo II El Farmacéutico hospitalario en Oncología Médica

Coordinado por:

Andrea Portela Sotelo
Inmaculada Martín Niño
Lidia Martínez Valdivieso
Dolores Barreda Hernández

Servicio de Farmacia
Gerencia de Atención Integrada de Cuenca

Declarado de interés científico sanitario

ÍNDICE

TOMO II: EL FARMACÉUTICO HOSPITALARIO EN ONCOLOGÍA MÉDICA

Presentación	7
<i>Dolores Barreda Hernández. Jefe del Servicio de Farmacia de la Gerencia de Atención Integrada de Cuenca (SESCAM). Coordinadora Nacional del Grupo ETHOS de la SEFH.</i>	
Prólogo	9
<i>M^º Estela Moreno Martínez. Coordinadora Nacional del Grupo GEDEFEO de la SEFH.</i>	
1. Cáncer de mama	11
<i>Autores: Ángel Manuel Yuste Gutiérrez, Elvira Martínez Ruiz, Gema Isabel Casarrubios Lázaro, Ana Codonal Demetrio, Inés Mendoza Acosta. Hospital General Universitario de Guadalajara.</i>	
2. Cáncer de pulmón	27
<i>Autores: María Lavandeira Pérez, Patricia Tardáguila Molina, Clara Deán Barahona, Tamara Carrasco Corral, Paula De Juan-García Torres. Hospital General Universitario de Guadalajara.</i>	
3. Cáncer colon-recto	41
<i>Autores: Andrea Portela Sotelo, Javier Alfonso Buendía Moreno, Jaime Fernández-Bravo Rodrigo, Violeta Lafarga Lapieza, Inmaculada Martín Niño, Dolores Barreda Hernández. Gerencia de Atención Integrada de Cuenca.</i>	
4. Cáncer intestinal (no colorrectal)	59
<i>Autores: Sara Donaire Martínez, Elena Torres Degayon, Paula García Mayordomo, Patricia Nieto-Sandoval Martín de la Sierra, Inmaculada Martín Niño. Hospital General Universitario de Ciudad Real.</i>	

5. Melanoma	71
Autores: Beatriz de la Calle Riaguas, Pedro Gómez Espinosa, Francisco Javier Juliá Luna, Blas Criado Rubio, Beatriz García Esteban. Hospital General Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina.	
6. Cáncer genitourinario: vejiga y riñón	85
Autores: María Luque Jiménez, Bárbara Anguita Montenegro, Juana María Romera García, Belén Mayo Canalejo, Pilar Vicente Sánchez. Hospital General Universitario de Ciudad Real.	
7. Cáncer ginecológico: cérvix, endometrio y ovario	101
Autores: Adrián Pérez Fácil, José Julián Saiz Molina, Alejandro Marcos de la Torre, Lidia Martínez Valdivieso, Andrea Portela Sotelo. Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan.	
8. Cáncer de cabeza y cuello	119
Autores: Silvia González Suárez, Raúl López Álvarez, Manuel Alberto Toledo Davía, Laura Torralba Fernández, Ana Rosa Rubio Salvador. Complejo Hospitalario de Toledo.	
9. Terapia de soporte I: Anemia, neutropenia, infección y profilaxis	131
Autores: Sonia Ruíz Sánchez, Cristina del Pozo Carlavilla, Héctor Alabort Ayllón, Rebeca Aldaz Francés, Inmaculada Martín Niño. Gerencia de Atención Integrada de Albacete.	
10. Terapia de soporte II: emesis, nutrición y dolor	147
Autores: Belén Serna Serrano, Juan Manuel Collado Sanz, Eduardo Tébar Martínez, Sergio Plata Paniagua, Andrea Portela Sotelo. Gerencia de Atención Integrada de Albacete.	

PRESENTACIÓN

En 2015 tuve el honor de presentar y coordinar un tomo del libro de Residentes de los Servicios de Farmacia de Castilla La Mancha, tutelados por FEAS de sus Servicios para ahondar en la Formación de residentes permitiendo ser autores de una publicación de capítulos de libros, avalados por el SESCAM y la SCMFH.

Hoy, siete años después, repito con gusto en la coordinación, impresión y presentación del libro de residentes de Farmacia Hospitalaria de la región de Castilla La Mancha, en este caso con el tema de El Farmacéutico Hospitalario en Oncología Médica.

El abordaje de la farmacoterapia en Oncología requiere formación específica para adquirir capacidades técnicas, bioéticas y habilidades de comunicación, que resultan complejas e imprescindibles, así como un reto para el profesional sanitario, –el Farmacéutico Hospitalario– en aras de una calidad asistencial en el proceso de humanización de la toma de decisiones clínicas. Este proceso requiere actualización constante, como se refleja en cada uno de los capítulos del libro, que se presenta para a una optimización de la farmacoterapia prescrita por el médico, que incluye áreas diferentes que ponderan la valoración de los ensayos clínicos, de los Informes de Posicionamiento Terapéutico, de publicaciones... es decir, de cumplir la no Maleficencia (Principio Bioético) y también la opinión del paciente informado para lo que es una herramienta muy útil los Patient Reported Outcomes (PROs), que nos permitirá aplicar los principios de Autonomía y Beneficiencia.

Sin duda en un mundo actual globalizado y con limitación de recursos en el ámbito sanitario, la eficiencia necesitara su valoración, para que el principio de justicia prevalezca, no haya discriminaciones en razón de variabilidad en la práctica clínica o en un Hospital u otro que se aplica y se realicen con criterios de transparencia, lo que enriquece y corrige la decisión individualizada del caso clínico.

Sólo me queda agradecer a los autores, residentes, FEAS y coordinadores, su esfuerzo. A la coordinadora nacional de GEDEFO (Grupo de Farmacia Oncológica de la SEFH) su disponibilidad para realizar el prólogo del libro favoreciendo la formación y la docencia que desde el Grupo de Bioética y Ética Clínica de la SEFH se impulsan.

DOLORES BARREDA HERNÁNDEZ

*Jefe de Servicio de Farmacia. G.A.I. de Cuenca
Coordinadora Nacional de Grupo ETHOS de la SEFH*

PRÓLOGO

El cáncer es un problema de salud importante en nuestra sociedad. En los últimos años hemos asistido a importantes progresos en la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer. Hablamos de medicina personalizada, tratamientos dirigidos o individualización del tratamiento, sin olvidarnos que la incorporación de estos tratamientos deben mejorar la calidad asistencial y asegurar la sostenibilidad del sistema.

El farmacéutico oncológico tiene como objetivo proporcionar la mejor atención farmacéutica a todos los pacientes oncológicos, independientemente del tipo de tratamiento que reciben o del entorno asistencial. La optimización de la farmacoterapia, proporcionar la información y cubrir las necesidades que requiere el paciente oncológico nos obliga a una actualización constante. No sólo tenemos que conocer los últimos avances que se producen en estas patologías, tenemos el reto de valorar otros aspectos que son importantes para el paciente y que pueden influir en el éxito final del tratamiento.

La formación y docencia son una de las líneas estratégicas del grupo GEDEFO (Grupo de Farmacia Oncológica de la SEFH). Todo esto hace que este libro de residentes de Farmacia Hospitalaria de Castilla la Mancha de Farmacia Clínica y Terapéutica, focalizado este año en la patología oncológica, sea una buena herramienta de formación.

Agradezco a los autores la selección de los temas y el esfuerzo de síntesis. Este libro debe ayudarnos a mejorar la asistencia a los pacientes, los resultados en salud que obtenemos sin olvidarnos de la calidad de vida.

M^a ESTELA MORENO MARTÍNEZ
*Coordinadora Nacional
del Grupo GEDEFO de la SEFH*

1. Cáncer de Mama

Autores: Ángel Manuel Yuste Gutiérrez, Elvira Martínez Ruiz, Gema Isabel Casarrubios Lázaro, Ana Codonal Demetrio, Inés Mendoza Acosta.

Hospital General Universitario de Guadalajara.

1. INTRODUCCIÓN

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en las mujeres. En España, se diagnosticaron en 2020 hasta 32.952 nuevos casos.¹

FACTORES DE RIESGO.²

- **Factores personales:** sexo femenino, edad avanzada, historia familiar de cáncer de mama.
- **Factores hormonales:** exposición prolongada a estrógenos y progesterona endógenos (menarquía precoz, menopausia tardía, ausencia de embarazo), anticonceptivos orales combinados y tratamiento hormonal sustitutivo.
- **Radioterapia de la mama:** exposición previa a irradiación.
- **Factores ambientales y hábitos dietéticos:** obesidad, consumo de grasas saturadas y alcohol.
- **Factores genéticos:** mutaciones en genes como BRCA1 y BRCA2 (encargados de la reparación del ADN), representa el 5-10% de todos los diagnósticos. El síndrome de Li-Fraumeni (mutación de p53) y de Cowden (mutación de PTEN) aumentan el riesgo de cáncer de mama.

PATOGENIA

La estadificación del cáncer de mama según el *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* está basado en el sistema TNM (T, indica el tamaño del tumor; N, la afectación ganglionar, y M, la presencia de metástasis).³

T	N	M	Estadio
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	
T2	N0	M0	
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	
T2	N2	M0	
T3	N1	M0	
T3	N2	M0	
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	
T4	N2	M0	
Cualquier T	N3	M0	IIIC
Cualquier T	Cualquier N	M1	IV

Tabla 1. Estadificación anatómica TNM de la AJCC

CLÍNICA

El síntoma más común es la detección de una masa o bulto por parte de la paciente. Normalmente no es doloroso, aunque en algunos casos más avanzados pueden aparecer retracción o secreción del pezón, entre otros.²

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico está basado en una exploración clínica, examen radiológico y estudio anatomopatológico del nódulo mamario. Las técnicas utilizadas

para el diagnóstico son: mamografía, ecografía mamaria, resonancia magnética (RM) y biopsia con aguja gruesa (BAG). Si la biopsia confirma el diagnóstico, se realizará un estudio de extensión donde se emplean técnicas como radiografía de tórax o ecografía abdominal, entre otras.²

La **mamografía** es una técnica de imagen fundamental para detectar cambios en la mama. Se recomienda el cribado anual en mujeres a partir de los 50 años ya que ha demostrado reducir la mortalidad.^{4,5} Además, en muchos casos la mamografía se suele complementar con **ecografía mamaria**, especialmente en mujeres con mayor densidad del tejido mamario.⁶ En algunas situaciones como, mutación BRCA positivo o familiar de primer grado con mutación BRCA, se recomienda la realización de una **resonancia magnética** junto con una mamografía.^{5,7}

Pacientes con mamografía anormal deberán someterse a biopsia, siendo la **BAG** la más utilizada para estudiar el tejido mamario.^{5,6,8} Según el resultado de la biopsia, los carcinomas se clasifican en⁹:

- Carcinomas in situ o no invasivos:

- ◆ Ductal in situ (CDIS) y
- ◆ Lobulillar in situ (CLIS).

- Carcinomas invasivos:

- ◆ Ductal invasivo: mayoritario y de peor pronóstico. Algunos subtipos histológicos tienen mejor pronóstico como: tubular, mucinoso, medular o papilar.
- ◆ Lobulillar invasivo

Por otro lado, las guías de la European Society for Medical Oncology (ESMO) recogen cuatro subtipos definidos por la histología e inmunohistoquímica de gran utilidad para el pronóstico y orientación del tratamiento⁷ (Tabla 2).

Subtipo	Inmunohistoquímica		Pronóstico
Luminal A	RE (+), HER2 (-)	Bajo grado Crecimiento lento	Buen pronóstico
Luminal B	RE (+), HER2 (-)	Crecimiento rápido	Peor pronóstico que luminal A
	RE (+), HER2 (+)	Independiente del crecimiento	
HER2	RE (-), HER2 (+)	Alto grado Crecimiento rápido	Mal pronóstico
Tipo basal	Triple negativo. (la mayoría) RE (-) HER2 (-), RP (-)	Alto grado Crecimiento rápido	Presentan un peor pronóstico
HER2: Receptor 2 del factor de crecimiento epidémico humano; RP: Receptor de progesterona; RE: Receptor de estrógenos			

Tabla 2. Clasificación del cáncer de mama según su inmunohistoquímica

2. TRATAMIENTO

2.1) TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA EN ESTADIOS PRECOCES (I, II Y III)^{5,7}

A) Tratamiento locorregional

Actualmente, la tendencia es realizar cirugías conservadoras con linfadenectomía si el examen ganglionar preoperatorio es positivo o se realizará la técnica del ganglio centinela si este examen es negativo.

La radioterapia es el tratamiento estándar tras una cirugía conservadora en todos los pacientes con tumor invasivo, se considera obligatoria si existen al menos 4 ganglios afectados y recomendable si hay entre 1 y 3 ganglios afectados.

B) Tratamiento sistémico

B.1) TRATAMIENTO HORMONAL

En pacientes con receptores hormonales positivos (luminal A y B).

- ♦ Mujeres premenopáusicas: tamoxifeno (TMX) durante 5 años aumentando a 10 años en aquellas pacientes que permanezcan pre o peri-

menopáusicas. En aquellas pacientes que alcanzan la menopausia durante el tratamiento con tamoxifeno se prefiere el uso de inhibidores de aromatasa (IA) otros 5 años más.

- ♦ Mujeres postmenopáusicas: se recomienda el tratamiento con IA durante 10 años. En el caso de pacientes que tengan contraindicado IA, se recomienda tamoxifeno durante 5-10 años.

1. TAMOXIFENO

Tiene propiedades agonistas y antagonistas sobre los receptores de estrógenos. Actúa como agonista en tejido óseo, lipídico y endometrio y como antagonista en tejido mamario y mucosa vaginal.

2. INHIBIDORES DE AROMATASA (IA)

Inhiben la conversión de los andrógenos a estrógenos (resulta en una disminución de más del 90% de los estrógenos circulantes en pacientes postmenopáusicas).

3. SUPRESIÓN OVÁRICA

Puede ser definitiva (ooforectomía, irradiación ovárica) o reversible (análogos LHRH).

B.2) TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE/ADYUVANTE

1. ANTRACICLINAS

Las antraciclinas, han demostrado beneficios frente a esquemas tipo CMF (ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo), demostrando una reducción del riesgo anual de recaída.

Los esquemas más utilizados son FAC (5-FU, adriamicina, ciclofosfamida) o FEC (5-FU, epirrubicina, ciclofosfamida). La duración es de 6 ciclos administrados cada 21 días.

Para prevenir la cardiotoxicidad es importante no superar las dosis máximas (300 mg/m² para la adriamicina y 720 mg/m² para la epirrubicina).

2. TAXANOS

Estos agentes estabilizan la polimerización de los microtúbulos y bloquean a las células en fase G2/M del ciclo celular.

B.3) TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

1. TRASTUZUMAB

El estudio HERA¹⁰ incluyó pacientes tras la cirugía y tras tratamiento quimioterápico adyuvante o neoadyuvante con o sin radioterapia

que se aleatorizaron a recibir trastuzumab cada 3 semanas durante 1 año o dos, o a la rama de observación. Las pacientes que recibieron trastuzumab durante un año después de la quimioterapia, presentaron una SLE a los 2 años del 86% comparado con 77% en pacientes que no recibieron trastuzumab.

2. PERTUZUMAB

Es un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado que bloquea el dominio extracelular del HER2 inhibiendo la heterodimerización de otros miembros de la familia HER2.

El bloqueo dual con trastuzumab y pertuzumab en combinación con la quimioterapia como terapia de primera línea, proporciona un beneficio sustancial en términos de Supervivencia Global (SG). El ensayo APHINITY es el primer estudio de pertuzumab en adyuvancia.

3. TRASTUZUMAB EMTANSINA (TDM-1)

Es un conjugado anticuerpo-fármaco cuyo objetivo es buscar selectividad en la liberación de la emtansina, un potente agente antimicrotúbulo. De este modo, tras la unión de trastuzumab al receptor HER2, la emtansina es liberada en el interior de la célula tumoral, lo que crea una ventana terapéutica más favorable y menos tóxica.

TDM-1 fue aprobado por la EMA en 2013 como agente único en pacientes con cáncer de mama HER2(+) con enfermedad metastásica o con una recidiva durante o antes de los 6 meses tras finalización de la adyuvancia, previamente tratadas con taxanos y trastuzumab.

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE (PRIMARIO O PREOPERATORIO)

Se ha convertido en el tratamiento estándar para las pacientes con tumores localmente avanzados inoperables, y constituye una opción a tener en cuenta en estadios operables.

Las combinaciones de antraciclinas y taxanos se han convertido en el tratamiento estándar. Del mismo modo parece que la mayor eficacia de paclitaxel neoadyuvante, se obtiene con su administración semanal.

En pacientes HER2(+), la adición de trastuzumab a la quimioterapia preoperatoria incrementa de forma significativa la tasa de respuesta completa patológica (ensayo NOAH).

Dos ensayos en fase II (NeoSphere y TRYPHAENA) llevaron a la aprobación de pertuzumab en neoadyuvancia. En el ensayo NeoSphere, pertuzumab se combinó con trastuzumab/docetaxel. En el ensayo TRYPHAENA,

se combinó pertuzumab/trastuzumab con un régimen de quimioterapia con o sin antraciclinas. Por el mecanismo de acción de pertuzumab y antraciclinas, se aumenta el riesgo de toxicidad cardíaca, aunque esto no se ha observado en el ensayo TRYPHAENA.

2.2) TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA RECURRENTE/METASTÁSICO (CMM)⁵

Los dos objetivos principales del tratamiento son mejorar la supervivencia y optimizar la calidad de vida.

En pacientes con una recaída o una enfermedad metastásica se recomienda realizar una biopsia, ya que pueden haber cambiado las características del tumor respecto al primario y realizar un estudio de extensión completo.

En función de la extensión de la recidiva (local, locoregional o sistémica) se valorarán diferentes opciones:

	Bajo riesgo	Alto riesgo
Presencia de RH (receptores hormonales)	+	-
Sobreexpresión de HER-2	-	+
Intervalo libre de enfermedad	> 2 años	< 2 años
Nº metástasis	Bajo	Alto
Localización de las metástasis	Hueso, partes blandas	Visceral
Afectación órganos vitales	No	Si

A) Recidiva local

Reaparición del tumor en el territorio previamente tratado con cirugía con o sin RT.

- **Tratamiento inicial con tumorectomía + RT:** tratar recidiva con mastectomía total + estadificación de los ganglios axilares.¹⁰
- **Tratamiento inicial con mastectomía y sin RT previa:** tratar con resección quirúrgica + RT.^{11,12}

- **Tratamiento inicial con mastectomía + disección axilar y RT pre-
via:** resección quirúrgica siempre que el tamaño de la lesión lo permita.¹¹

En caso de recidiva local de gran tamaño y rápido crecimiento es recomendable iniciar tratamiento sistémico y valorar cirugía radical posterior.¹³

B) Recidiva locorregional

Reaparición de la neoplasia en ganglios de axila, supraclavicular y mamaria interna. Si es abordable, se realizará la extirpación quirúrgica, seguida de RT en caso de no haberse administrado RT previamente. En caso de recidivas axilares no operables, se recomienda tratamiento sistémico y posterior valoración de cirugía de rescate.

En cualquiera de los casos se recomienda valorar una «segunda adyuvancia» con QT ± HT.

C) Recidiva sistémica

Para seleccionar el tratamiento hay que valorar cinco aspectos:

- 1) Estatus de los RH
- 2) Sobreexpresión o amplificación de HER2
- 3) Crecimiento y la progresión del tumor
- 4) Localización de las metástasis
- 5) Intervalo libre de enfermedad o progresión (ILE).

	Bajo riesgo	Alto riesgo
Presencia de RH	+	-
Sobreexpresión de HER-2	-	+
ILE	> 2 años	< 2 años
Nº metástasis	Bajo	Alto
Localización de las metástasis	Hueso, partes blandas	Visceral
Afectación órganos vitales	No	Si

Tabla 3. Categoría de riesgo en mujeres con CMM

PACIENTES CON CRITERIOS DE BAJO RIESGO:

1ª Línea:

HORMONOTERAPIA (HT)

- Debe considerarse como primer procedimiento en pacientes con características de hormonosensibilidad: RH positivos; ILE prolongado y respuesta a tratamiento previo con HTIA de tercera generación: anastrozol, letrozol (IA no esteroideos, NSAI) y exemestano (IA esteroideo, SAI).¹⁴
- Fulvestrant: tiene mejor SLP que el anastrozol (18 frente a 13 meses) sin diferencias en la SG en pacientes sin exposición previa a HTI.¹⁵

En mujeres pre o perimenopáusicas la HT se debe combinar con supresión ovárica quirúrgica, radica o química (analogs de LHRH).

La mediana de SLP con HT se situaba en 11-12 meses, hasta la llegada de los inhibidores de ciclinas, los cuales en combinación con HT consiguen duplicar la SLP (28 meses).

INHIBIDORES DE CICLINAS (IC): palbociclib (**ensayo PALOMA**), ribociclib (**ensayo MONALEESA**) y abemaciclib (**ensayo MONARCH**).

Indicación

CMM o localmente avanzado, RH positivo y HER-2 negativo:

- En combinación con un IA;
- En combinación con fulvestrant en mujeres que hayan recibido hormonoterapia previa.

En mujeres pre/perimenopusicas la HT se debe combinar con un agonista LHRH.

2ª Línea:

Dependerá del fármaco que se haya utilizado como primera línea. Fulvestrant se recomienda en pacientes tratadas previamente con IA. La combinación de IC + fulvestrant ha demostrado ser mejor que fulvestrant solo en pacientes que hayan progresado a IA, con aumento de la SLP.¹⁵⁻¹⁷ La combinación del inhibidor de mTOR (everolimus) con HT (exemestano) después de la progresión a un IA puede ser otra opción de tratamiento.

ALPELISIB (ensayo SOLAR)¹⁸

Indicación

En combinación con fulvestrant para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico en mujeres posmenopáusicas y hombres, con RH positivo, HER- 2 negativo, **con una mutación PIK3CA**, tras progresión de la enfermedad después de terapia endocrina en monoterapia.²⁰

En el ensayo SOLAR-1 (fase III) se evaluó la eficacia y seguridad de alpelisib + fulvestrant en pacientes con CMM RH+/HER2- pretatadas con HT. Se incluyeron 2 cohortes: tumores con mutación PIK3CA y tumours wild-type(wt). En la cohorte PIK3CA-mutado se observó una mediana de SLP de 11 meses (IC95%7,5-14,5) en el brazo de alpelisib-fulvestrant vs 5,7 meses (IC95%3,7-7,4) en brazo placebo-fulvestrant (HR 0.65; IC95%0,5-0,85; p<0,001). Por el contrario, en la cohorte PIK3CA-wt no se observaron diferencias significativas en la SLP con la administración de alpelisib (7,4 vs 5,6 meses; HR 0,85; IC95%0,58–1,25).

Reacciones adversas más relevantes

Aumento de glucosa plasmática (79,2%), aumento de creatinina, diarrea, aumento de GGT y ALT, erupción, linfopenia, náuseas, anemia, fatiga.

PACIENTES CON CRITERIOS DE ALTO RIESGO⁵:

Serán candidatas a recibir QT. Los grupos más usados son taxanos y antraciclinas en combinación para pacientes con enfermedad visceral muy agresiva, especialmente en primera línea. La monoterapia secuencial puede considerarse en segundas y posteriores líneas.

Sobreexpresión de HER-2

1ª Línea

Son pacientes de alto riesgo, casi siempre con afectación visceral y, por tanto, candidatas a recibir QT con independencia del estatus de los RH. La adición de tratamientos anti-HER2 es beneficiosa.

- Docetaxel/trastuzumab/pertuzumab: tratamiento estándar de primera línea (ensayo CLEOPATRA).
- Trastuzumab emtansina (TDM-1) en monoterapia o asociada a pertuzumab: alternativa (ensayo MARIANNE).

2ª Línea

- T-DM1 (ensayo EMILIA)
- Pertuzumab, trastuzumab y QT: segunda línea en pacientes no expuestos previamente a pertuzumab.
- Lapatinib y capecitabina: adecuadas si se utilizó T-DM1 como primera línea o si está contraindicado.

Triple negativo

1ª Línea

- Pacientes no tratados previamente con QT, antraciclinas o taxanos, solos o en combinación.¹⁹
- Pacientes con resistencia a antraciclinas, dosis acumulada o toxicidad a las mismas, la terapia de elección se basa en taxanos, preferiblemente como agente único. En pacientes tratados previamente con taxanos y antraciclinas adyuvantes, también están disponibles vinorelbina y capecitabina.
- Bevacizumab, un anticuerpo monoclonal anti-VEGF humanizado, mejora la SLP y la tasa de respuesta global (TRO), pero no la SG, cuando se combina con taxanos o capecitabina en pacientes con CMM HER2 negativo y puede considerarse en pacientes seleccionados con enfermedad agresiva o sintomática. En ausencia de biomarcadores predictivos, este beneficio debe sopesarse con su perfil de toxicidad (hipertensión, proteinuria y eventos hemorrágicos).
- Carboplatino y gemcitabina combinación activa en pacientes resistentes a antraciclinas y taxanos, opción aceptable en pacientes jóvenes con enfermedad sintomática agresiva.

2ª Línea

- Pacientes tratados previamente con antraciclina y taxano, y que no necesitan combinación de QT, la capecitabina como agente único, la vinorelbina (oral o intravenosa) y la eribulina son las opciones preferidas.
- Olaparib, útil en pacientes con mutaciones germinales en BRCA1/2 y que ya han recibido tratamiento previo con antraciclina y taxano o no son aptos para estos tratamientos.

3. CASO CLÍNICO

Antecedentes Personales:

- No alergias a medicamentosas conocidas.
- Hipertensión arterial y dislipemia: hipercolesterolemia leve en tratamiento.
- Intervenciones quirúrgicas: cirugía conservadora mama (2009) + mastectomía y linfadenectomía izquierda (2019)

Evolución, tratamiento y manejo del paciente:

Mujer de 55 años que acudió en mayo de 2009 a consulta de ginecología en el contexto de revisión de mioma uterino y se observó área de sospecha en mama izquierda en mamografía. Realizada biopsia por aspiración al vacío con diagnóstico de: **Carcinoma Ductal In Situ Ca intraductal de MAMA IZQUIERDA, receptores hormonales positivos**. Se inicia tratamiento con **cirugía conservadora, radioterapia y tamoxifeno (2009-2014)**. Además BAG de nódulo en CIE mama izquierda: Benigno.

Seguimiento por ginecología. Las últimas revisiones hasta 2019 fueron anuales.

En *enero de 2019*: Acude a urgencias por aumento del volumen de miembro superior izquierdo con ligero enrojecimiento sin edema.

Se realiza mamografía: en cola axilar izquierda se aprecia un área pseudonodular de 15x 9 mm, de márgenes irregulares, con categoría BI-RADS® ecográfico 4B (moderado). Se realizó BAG con **diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante Luminal B, HER-2 negativo y Ki-67 del 40%, estadio pT1cNxM1 (afectación pleural, ósea, implante en pectoral desde el diagnóstico)**.

En *marzo de 2019*, se realiza mastectomía radical modificada de mama izquierda con linfadenectomía izquierda y biopsia selectiva de ganglio centinela, previa radioterapia.

Inicia tratamiento con primera línea en **CMM: palbociclib + letrozol** desde mayo de 2019 hasta mayo de 2020 con respuesta parcial y disminución de marcadores tumorales.

En mayo de 2020 se objetiva progresión ósea y pleural en TAC con aumento de derrame pleural izquierdo.

Se determina PI3K apareciendo mutada.

En *mayo de 2020*, comienza con nueva línea de tratamiento con **fulvestrant + denosumab** y en *julio de 2020* se le suma **alpelisib** solicitado con

uso compasivo. Se explica nuevo tratamiento en consulta de Farmacia Oncológica (CFO), explicando las principales reacciones adversas, sin interacción con su tratamiento concomitante (metformina, sitagliptina y cetirizina (profilaxis prurito alpelisib)).

En *enero de 2021*, se realiza TAC-TAP con resultado de estabilidad. Acude a CFO no presentando toxicidad relevante, salvo mucositis leve (se dispensa fórmula magistral de solución de aftas).

En *febrero de 2021*, acude a CFO, desapareciendo la mucositis pero con aumento de la glucemia postpandrial por lo que se le prescribe metformina y sitagliptina y comienza seguimiento por Endocrinología. La hiperglucemia se ha detectado en casi un 80% de los pacientes en el estudio SOLAR.

En *marzo de 2021*, acude a consulta de Oncología, apareciendo aumento de marcadores tumorales (Ca 15.3=128.7, previo 103, 108). Presenta dolor leve en región lumbar izquierda con lo que se realiza interconsulta a rehabilitación. En la CFO se revisa su tratamiento habitual: rosuvastatina, metformina, sitagliptina, cetirizina, carbonato calcico, colesticalferol y omega 3. No presentando interacciones relevantes.

Tras realización de PET-TAC (en abril) se observa estabilización de la enfermedad.

Pregunta: ¿cómo se justifica la prescripción de alpelisib como segunda línea de tratamiento en esta paciente?

En el momento de prescripción de alpelisib en esta paciente no se encontraba aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Para su uso se incluyó a la paciente en el programa de uso compasivo del laboratorio y se consiguió la medicación a través del programa de medicamentos en situaciones especiales de la Agencia Española del Medicamento (AEMPS).

Tras la aprobación de alpelisib por la EMA y AEMPS en combinación con fulvestrant para el tratamiento de mujeres post-menopáusica, y hombres, con RH positivo, con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con HER 2 negativo con mutación PIK3CA tras la progresión de la enfermedad después de recibir un tratamiento endocrino como monoterapia.²⁰

Hay que tener en cuenta los siguientes factores a la hora de su utilización:

- Es el único inhibidor de PIK3CA que ha demostrado un buen perfil de efectividad y seguridad.
- Actualmente se encuentra pendiente de financiación por el Ministerio de Sanidad.

- Según la indicación aprobada en ficha técnica alpelisib se debería usar solamente tras progresión a tratamiento endocrino en monoterapia. Sin embargo, las guías clínicas posicionan su uso tras progresión a un tratamiento con inhibidores de ciclinas.
- Sería necesario a la publicación del Informe de Posicionamiento Terapéutico de alpelisib para establecer el papel en la terapéutica de alpelisib.

BIBLIOGRAFÍA

1. REDECAN - Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2020 [Internet]. [citado 23 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://redecan.org/redecan.org/es/estimaciones-incidencia2020.html?id=196&title=estimaciones-de-la-incidencia-del-c%C3%A1ncer-en-Espa%C3%B1a-2020>
2. Breast Cancer Signs and Symptoms | Most Common Symptoms [Internet]. [citado 15 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/breast-cancer-signs-and-symptoms.html>
3. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. Junio de 2010;17(6):1471-4.
4. ACS Breast Cancer Early Detection Recommendations [Internet]. [citado 16 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection/american-cancer-society-recommendations-for-the-early-detection-of-breast-cancer.html>
5. Breast Cancer Screening and Diagnosis. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guidelines) version 1.2021. May 6, 2021 [Internet]. [citado 16 de marzo de 2021]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf
6. Practice Bulletin No. 164: Diagnosis and Management of Benign Breast Disorders: Correction, Obstetrics & Gynecology: February 2021 - Volume 137 - Issue 2 - p 382doi: 10.1097/AOG.0000000000004264.
7. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1194-1220. doi:10.1093/annonc/mdz173.
8. Core Needle Biopsy of the Breast | Core Needle Biopsy [Internet]. [citado 16 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection/breast-biopsy/core-needle-biopsy-of-the-breast.html>
9. Cáncer de seno invasivo (IDC/ILC) [Internet]. [citado 4 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/comprension-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/tipos-de-cancer-de-seno/cancer-invasivo-del-seno.html>

10. González Vázquez A, Atienza Merino G. Tratamiento del cáncer de mama de estadio inicial mediante cirugía conservadora y braquiterapia con balón intracavitario. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2010. Serie Avaliación de Tecnoloxías. Consultas Técnicas; CT2010/02.
11. Quiroga Martínez J. Revisión: cirugía de las metastásis pulmonares. *Pneuma* 2010;6 (2).
12. Comunidad Valenciana, Consejería de Sanidad. Oncoguía del cáncer de mama, Comunidad Valenciana. Valencia: Conselleria de Sanitat; 2005.
13. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, Ziltsova EK, Ivanov VG, Bozhok AA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer*. 15 de julio de 2007;110(2):244-54.
14. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JPA. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 20 de septiembre de 2006;98(18):1285-91.
15. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 17 de diciembre de 2016;388(10063):2997-3005.
16. Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*. 1 de septiembre de 2017;35(25):2875-84.
17. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. abril de 2016;17(4):425-39.
18. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 16 de mayo de 2019;380(20):1929-40.
19. Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, et al. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 20 de abril de 2008;26(12):1980-6.
20. Ficha técnica Piqray 150 mg comprimidos recubiertos con película [Internet]. [citado 12 de abril de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201455002/FT_1201455002.html

2. Cáncer de Pulmón

Autores: María Lavandeira Pérez, Patricia Tardáguila Molina, Clara Deán Barahona, Tamara Carrasco Corral, Paula De Juan-García Torres.

Hospital General Universitario de Guadalajara.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en el mundo, tanto en hombres como en mujeres. Cada año se diagnostican 27.000 nuevos casos y más de 22.000 personas mueren por este tipo de cáncer, de los que el 79% son hombres y el 21% mujeres.^{1,2}

1.2 CLASIFICACIÓN CLÍNICA:³

Se clasifican en dos grandes grupos: carcinoma de pulmón microcítico (CPM) y carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM).

- CPM: 13-17% de todos los casos de cáncer de pulmón (CP). Es el más agresivo si no se trata. Muy relacionado con el tabaco. Son frecuentes los síndromes paraneoplásicos. Son sensibles a la quimioterapia (QT) y radioterapia (RT).
- CPNM: 85% de los CP Suelen ser de crecimiento lento. Son moderadamente sensibles a la radiación y presentan baja sensibilidad a la QT convencional^{3,4,5}.

El CPNM se subdivide en tres tipos:

- *Carcinoma epidermoide*: suele ser de crecimiento más lento, es de localización central y, por lo general, cavitado.
- *Adenocarcinoma*: ha ido aumentando en los últimos años y se ha convertido en el más frecuente, sobre todo en mujeres y en personas no fumadoras. Es de localización periférica y tiene mayor probabilidad de diseminación a distancia.
- *Carcinoma de células grandes*: suele ser de crecimiento más rápido.

1.3 ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

- Tabaco: principal factor de riesgo. Hasta en el 90% de los hombres y en el 85% de las mujeres está relacionado con el tabaco.³
- Radón
- Asbesto
- Exposición ocupacional

Otros factores a tener en cuenta son los aspectos genéticos y moleculares. El cáncer de pulmón presenta múltiples mutaciones y alteraciones epigenéticas^{3,6}:

- *Moleculares*: resultan de la activación de oncogenes e inactivación de genes supresores de tumores y reparadores de ADN.
- *Cromosómicas*: la más frecuente es la mutación del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).
- *Marcadores moleculares*: EGFR, KRAS, ERCC1/RRM1, VEGF, ALK y MET.⁸⁻¹²

Algunas mutaciones llevan consigo la posibilidad de utilizar biomarcadores que permiten predecir la respuesta a un tratamiento dirigido determinado. En el caso de CPNM no escamoso metastásico, es imprescindible la determinación de las siguientes mutaciones: EGFR, ALK, ROS1,

- Mutaciones en EGFR: activan la ruta, llevando a un incremento de la proliferación celular, motilidad e invasión. La frecuencia en CPNM es del 10-15%. Es más frecuente en mujeres. La mutación T790M se encuentra en el 60% de los pacientes que desarrollan resistencia a erlotinib, gefitinib o afatinib y también puede ocurrir sin tratamiento basado en ITK. Las mutaciones de KRAS y EGFR son mutuamente excluyentes.
- ALK: La frecuencia en CPNM es del 4-8%. El resultado de la mutación resulta en un oncogen de fusión EML4-ALK, que es un precursor independiente de proliferación celular. Esto conduce a la inhibición de la apoptosis. Las características clínicas incluyen histología de adenocarcinoma (97%), no fumadores y edad joven (mediana de edad: 52 años).⁸⁻¹²

1.4 Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes que presentan signos o síntomas clínicos tienen una enfermedad avanzada⁷. Las manifestaciones más frecuentes son: tos (45-75%), pérdida de peso (0-68%), disnea (37-58%), dolor de pecho

(27-49%), bronquitis con hemoptisis (20-49%) y afonía (20%).

Las localizaciones más frecuentes de las metástasis son: ganglios linfáticos, hígado, glándulas suprarrenales, huesos y cerebro.³

- Alteraciones de laboratorio: hipercalcemia, anemia, leucocitosis, trombocitosis.

1.5 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico precoz es complicado, se suele detectar en fases sintomáticas, cuando la enfermedad ya se encuentra en estado avanzado².

Tras conocer la historia clínica del paciente, se debe realizar una exploración física, buscando signos y síntomas que puedan corresponder a la enfermedad.

- Biopsia de tejido: la obtención de tejido para examen microscópico es necesaria para el diagnóstico y estadificación. Es fundamental un diagnóstico histológico para poder orientar el tratamiento³. Es necesario también detectar en la muestra las mutaciones de ALK, ROS1, EGFR y la expresión del ligando de muerte celular programada PD-L1.

Debido a que la muestra disponible para el diagnóstico anatomopatológico suele ser escasa, es muy importante seguir los algoritmos disponibles para priorizar las pruebas.

2. TRATAMIENTO

2.1. CANCER DE PULMÓN MICROCÍTICO

A pesar de que la respuesta inicial al tratamiento suele ser muy buena, la mayoría de los pacientes recaen en un corto periodo de tiempo y la supervivencia a 5 años es del 10-13% en el estadio limitado y de 1-2 % en estadio extendido^{13,14}.

ENFERMEDAD LIMITADA

La intención del tratamiento en este caso es curativa, aunque la tasa de curación es del 20%. El tratamiento de elección es una combinación de QT y RT concomitante. El esquema de QT de elección es cisplatino y etopósido durante 4-6 ciclos. Con este esquema se pueden obtener tasas de respuestas entre el 70-90%^{13,14}. En los pacientes no candidatos a recibir cisplatino se puede administrar carboplatino.

ENFERMEDAD EXTENDIDA

La intención del tratamiento en este contexto es paliativa y se trata solamente con QT. El tratamiento estándar se basa en la combinación de cisplatino o carboplatino + etopósido durante 4-6 ciclos^{13,14}. La asociación de platino con irinotecán no ha demostrado diferencias estadísticamente significativas en tasa de respuesta ni en supervivencia global (SG), en comparación con cisplatino-etopósido por lo que puede utilizarse también en primera línea.¹⁵

La combinación de QT con inmunoterapia: carboplatino + etopósido + atezolizumab 4 ciclos, y posteriormente atezolizumab de mantenimiento presentó un aumento en la mediana de SG de 2 meses.

A pesar de la alta sensibilidad a la QT, la enfermedad acaba progresando al tratamiento. El tratamiento de elección para la 2ª línea depende del tiempo transcurrido desde la 1ª línea:

- Si es >6 meses, se emplea el tratamiento inicial. En el caso de que fuese atezolizumab + QT, se repetiría el esquema de QT sin atezolizumab.
- Si es <6 meses, se puede emplear tratamiento en monoterapia con topotecán, paclitaxel, gemcitabina, vinorelbina, etopósido, ciclofosfamida-adriamicina-vincristina.^{13,16} También se podría usar lurbinectedina.¹⁸

2.3 CANCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO

TUMORES RESECABLES (ESTADIO I, II, IIIA)

La cirugía es el tratamiento de elección con intención curativa¹³. El objetivo de la cirugía es la extirpación total del tumor, los ganglios linfáticos cercanos al tumor y los mediastínicos. Se pueden extirpar los lóbulos afectados (lobectomía) pero en ocasiones es necesario extirpar todo el pulmón (neumonectomía)¹⁴. Los pacientes con estadios I o II, en los que no puede llevarse a cabo la cirugía por presentar comorbilidad o limitación de la reserva respiratoria, son candidatos a tratamiento radioterápico con intención curativa.^{13,16}

La QT adyuvante es beneficiosa en pacientes con estadio II-III A. La indicación en pacientes con estadio IB debe individualizarse. El esquema de elección son 4 ciclos de cisplatino-vinorelbina. Otras alternativas son carboplatino-paclitaxel, carboplatino-vinorelbina, carboplatino-gemcitabina.^{13,16} En caso de adenocarcinoma se puede asociar pemetrexed a carboplatino o cisplatino.

ENFERMEDAD IRRESECABLE (IIIB, IIIA IRRESECABLE-N2 BULKY)

El tratamiento estándar es la QT-RT concomitante. Los regímenes de QT utilizados son cisplatino/etopósido, cisplatino/vinorelbina y carboplatino/paclitaxel.¹⁶

La terapia de consolidación con durvalumab durante un máximo de 12 meses ha sido aprobada y financiada en pacientes con enfermedad localmente avanzada o irreseccable no candidatos a cirugía, que hayan recibido al menos 2 ciclos de quimioterapia con platino, sin progresión de la enfermedad tras tratamiento radical con QT-RT concomitante que no hayan recibido antes anticuerpo anti PD-1 ó anti PD-L1, cuando el tumor exprese PD-L1 $\geq 1\%$.^{13,14}

ENFERMEDAD METASTÁSICA (ESTADIO IV)

El tratamiento depende de si el tumor expresa mutaciones frente a las que haya un tratamiento dirigido (mutaciones “driver”) y a la expresión del PDL-1. En la actualidad, la terapia dirigida es el tratamiento de primera línea para aquellos pacientes que presentan mutaciones moleculares (EGFR, ALK, ROS1, BRAF). Si no se encuentran mutaciones procesables, se puede evaluar el estado de PD-L1 para considerar tratamiento con inmunoterapia.

La inmunoterapia libera aquellos mecanismos de control de la respuesta inmune que el tumor bloquea para evitar que se desencadene dicha respuesta inmune. Esto se produce mediante el uso de anticuerpos monoclonales que bloquean distintos puntos de control de la regulación inmune como PD-1, PDL-1 y CTLA-4. Ha demostrado ser eficaz tanto en tumores escamosos como en no escamosos¹⁹.

- **Tratamiento del CPNM con mutaciones moleculares (EGFR, ALK, ROS1, BRAF)^{14,19}**

TIPO DE MUTACIÓN	TRATAMIENTO	COMENTARIOS
EGFR positivo (factor de crecimiento epidérmico)	1. Osimertinib	- EGFR-ITK (ITK: inhibidor tirosin quinasa) irreversible, selectivo para resistencia a EGFR y mutaciones T790M ²¹ .
	2. Erlotinib	- EGFR-ITK 1ª generación, beneficio en SLP y SG respecto a quimioterapia basada en platinos en 1ª línea ²²
	3. Afatinib	- EGFR-ITK 2ª generación, aumento no tan pronunciado de SLP respecto a QT. ²³
	4. Gefitinib	- EGFR-ITK 1ª generación, en comparación con erlotinib aumenta menos SLP aunque tiene menor toxicidad. ²⁴
	5. Dacomitinib	- EGFR-ITK de 2ª generación, respecto a gefitinib en el tratamiento de primera línea sin metástasis cerebrales, incrementa la mediana de SLP con respecto a gefitinib con mayor toxicidad. ²⁵
Reordenamiento gen ALK (receptor tirosin quinasa del linfoma anaplásico)	1. Alectinib	- Inhibidor de ALK, en comparación con crizotinib aumenta SLP, mejor actividad en SNC y retrasa tiempo de progresión de enfermedad. ²⁶
	2. Crizotinib	- Con respecto a quimioterapia aumenta SLP y menor toxicidad, no alcanza niveles en SNC. ²⁷
	3. Ceritinib	- Aumenta SLP respecto a quimioterapia. Actividad más débil en SNC que alectinib ²⁸
	4. Brigatinib	- Tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado, positivo para quinasa de linfoma anaplásico (ALK), que no han sido tratados previamente con un inhibidor de ALK. ²⁸
Reordenamiento gen ROS1	1. Crizotinib	- También es eficaz en mutaciones ROS1, duración de respuesta y SLP altas. ²⁷
	2. Ceritinib	- En monoterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), previamente tratado con crizotinib. ²⁸
BRAF V600E positivo	1. Dabrafenib + trametinib	- Inhibidor BRAF e inhibidor MET. Tasa de respuesta y SLP altas en pacientes no tratados previamente. ²⁹

La mayoría de los pacientes progresan de 9 a 13 meses después de la primera línea. Para mutación EGFR se utilizaría osimertinib, erlotinib en **segunda línea**¹³. Para pacientes que progresan con mutación ALK se usaría lorlatinib.¹⁸

Para la **tercera línea**, de los agentes dirigidos a dianas moleculares específicas, gefitinib y erlotinib han sido los más estudiados. Sólo erlotinib, ha demostrado superioridad frente a placebo, aumentando de forma significativa tanto la SLP y SG, mejorando los síntomas y la calidad de vida.¹³

- CPNM sin mutaciones moleculares (EGFR, ALK, ROS1, BRAF):
 - Con expresión de PDL-1 \geq 50%:

Primera línea de tratamiento: pembrolizumab en monoterapia es el tratamiento de elección porque ha demostrado superioridad en respuesta, SLP y SG en comparación con la QT basada en platino.³⁰

En caso de que el paciente no sea candidato a pembrolizumab, la QT en pacientes con CPNM avanzado ha demostrado aumentar la supervivencia y mejorar los síntomas y la calidad de vida¹³. La combinación de cisplatino con vinorelbina, gemcitabina, docetaxel o paclitaxel es la QT de elección en los pacientes con CPNM en estadio IV y un buen estado funcional.

La adición de bevacizumab a la QT estándar de primera línea ha demostrado una mejor SLP. No está indicado en pacientes con histología escamosa, metástasis cerebrales o antecedentes de hemoptisis.^{32,33}

- Con expresión de PDL-1 <50%:

En primera línea: Si la expresión es <50% o no conocida, se puede emplear pembrolizumab asociado a QT.

Atezolizumab en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de CPNM no escamoso metastásico en pacientes adultos con expresión de PDL-1<50%³⁴.

Una estrategia de tratamiento que se emplea en el CPNM es la **terapia de mantenimiento** en pacientes que hayan respondido al tratamiento o que alcancen la estabilización de la enfermedad. Entre las opciones terapéuticas encontramos:

- Continuar con el régimen de QT inicial.
- Continuar con un fármaco en monoterapia usado en el régimen inicial. Se puede usar pemetrexed como agente único en pacientes con histología no escamosa. También se ha observado mejoría estadísticamente significativa con bevacizumab en monoterapia, pemetrexed y bevacizumab, pembrolizumab, atezolizumab, hasta progresión o mala tolerancia^{13,34}.

- Introducir un fármaco nuevo en la terapia como pemetrexed para histología no escamosa.¹³

Segunda línea independientemente del PD-L1:

Si el paciente no ha recibido inmunoterapia en 1ª línea, podría recibirla en segunda línea independiente de la expresión de PD-L1 y de la histología:

Nivolumab ha demostrado un beneficio significativo de la SG frente a docetaxel con una menor toxicidad tanto en el CPNM no escamoso como en el escamoso e independientemente de la expresión de PDL-1³⁵. Pembrolizumab está aprobado para CPNM localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 $\geq 1\%$ y que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo.³⁶ Atezolizumab también puede ser una alternativa en los pacientes que han progresado a una terapia sistémica previa.³⁴

Si ha recibido inmunoterapia en 1ª o sucesivas o no es candidato, tras la QT basada en derivados del platino, es importante evaluar el Performance Status (PS) en el momento de la progresión, ya que solo se iniciará 2ª línea de tratamiento en pacientes con un PS < 2 . Docetaxel demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG, el tiempo de progresión y la calidad de vida, comparado con el mejor cuidado de soporte o monoterapia con vinorelbina o ifosfamida. Se puede emplear en monoterapia o en combinación con nintedanib. Pemetrexed mostró la misma eficacia que docetaxel pero con menos toxicidad.

El CPM es un tumor muy sensible a la RT y la QT. Este tipo de cáncer se disemina rápidamente, por lo que la cirugía sólo está indicada en tumores pequeños y sin adenopatías mediastínicas.^{13,14}

ENFERMEDAD LIMITADA

El tratamiento de elección es una combinación de QT y RT. La RT debe iniciarse de forma precoz, preferentemente con el 1º o 2º ciclo de QT. En cuanto a la QT, el esquema más utilizado es la asociación de etopósido y cisplatino durante 4-6 ciclos. Con este esquema se pueden obtener tasas de respuestas entre el 70-90%^{13,14}. En los pacientes que no toleren el cisplatino se puede administrar carboplatino.

ENFERMEDAD EXTENSA

Se trata con QT con finalidad paliativa. El tratamiento estándar sigue siendo la combinación de cisplatino o carboplatino y etopósido durante 4-6 ciclos^{13,14}. La asociación de platino con irinotecán puede utilizarse también en primera línea.

La combinación de QT con inmunoterapia es más efectiva que la QT en monoterapia, en pacientes que no han recibido tratamiento previo. Los pacientes que responden al tratamiento deben continuar con inmunoterapia de mantenimiento después de completar 4 ciclos de quimioterapia combinada.

A pesar de la alta sensibilidad a la QT, casi todos los pacientes acaban progresando. Actualmente, topotecán se considera el estándar de segunda línea para la QT. En caso de contraindicación se puede utilizar ciclofosfamida-adriamicina-vincristina (similar eficacia pero mayor toxicidad)¹³.

La inmunoterapia ha demostrado ser efectiva tanto en la enfermedad metastásica como en la refractaria a los tratamientos previos¹³. En este sentido, las guías NCCN recomiendan el uso de nivolumab o nivolumab más ipilimumab en los pacientes con PS 0-2, que han recaído tras 6 meses o menos después de la terapia inicial.

3. CASO CLÍNICO

MOTIVO DE INGRESO

Varón de 67 años que acude a consulta de Traumatología en 2017 por aumento de volumen y dolor en el antebrazo derecho tras someterse a una cirugía de mano.

Se le realiza RMN de codo donde se objetiva una tumoración lítica ósea en el húmero compatible con metástasis (MTS). Se le realiza un TAC corporal donde se evidencia una masa de 6 cm en el lóbulo superior izquierdo (LSI) sugerente de lesión primaria que se confirma con biopsia como CPNM.

ANTECEDENTES PERSONALES:

- Ex-fumador
- Hipertensión arterial.
- Dislipemia.
- Hiperplasia benigna de próstata.

EVOLUCIÓN CLÍNICA Y TRATAMIENTO

Se trata de un adenocarcinoma pulmonar de LSI estadio IV (cT3 N3 M1b) con metástasis pulmonares bilaterales, pleurales, ganglionares cervicales y mediastínicas. Además presenta metástasis ósea lítica en codo derecho. Las mutaciones EGFR/ALK fueron negativas y la expresión de PDL-1: 98%.

Recibe tratamiento sistémico con QT de primera línea con caboplatino (AUC6) + pemetrexed 870 mg x 6 ciclos desde el 12/06/2017 hasta el 25/09/2017.

Se realizó un TAC de control tras 3 ciclos (07/08/2017) con respuesta parcial y otro TAC de control tras 6 ciclos (02/10/2017) con progresión pulmonar y ganglionar mediastínica.

Se decide cambio de tratamiento a segunda línea con pembrolizumab 2 mg/Kg cada 3 semanas. El paciente completa 35 ciclos durante 2 años (26/10/2017 - 16/10/2019) con respuesta parcial mayor sostenida.

En octubre de 2019 pasa a revisiones sin recibir tratamiento. Hasta la actualidad se le han realizado cuatro TAC de control donde se evidencia enfermedad estable.

DISCUSIÓN

El tratamiento estándar se basa en las terapias dirigidas frente a las mutaciones “driver” de los receptores del EGFR o BRAF o las translocaciones de ALK y ROS1. En ausencia de estas dianas, el tratamiento era la combinación de QT basada en platino. Sin embargo, en los últimos años, la inmunoterapia ha cambiado el paradigma del tratamiento mediante la inhibición del PD-1/PD-L1 con fármacos como nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab y durvalumab.

Se trata de un paciente sin mutaciones “driver”, con afectación ósea y adenopática, que tras fracasar una primera línea con doblete de platino, recibe inmunoterapia con pembrolizumab alcanzando una respuesta parcial mayor que mantiene tras más de dos años.

- ¿Qué beneficios tiene la inmunoterapia?

La inmunoterapia es un tratamiento *dirigido contra el tumor* que utiliza la capacidad natural del propio sistema inmune para combatir el tumor. Los inhibidores del PD-1/ PD-L1 han demostrado un beneficio significativo en supervivencia global en segunda línea frente a QT en pacientes con CPNM, algunos de ellos alcanzando respuestas duraderas siendo denominados **largos supervivientes**.

Estos pacientes denominados largos supervivientes son aquellos que viven más de dos años tras el diagnóstico. Este grupo representa el 8-16% de los pacientes tratados. Los datos de largos supervivientes de varios estudios se exponen en la tabla:

Estudio	Fase	Población	Fármaco	Supervivencia a largo plazo
CA209-003 (n=129)	I	Pre-tratada ampliamente	Nivolumab	16% (a 5 años)
Checkmate 017 (n=222)	III	CCNP escamoso	Nivolumab	16% (a 3 años)
Checkmate 057 (n=240)	III	CCNP no-escamoso	Nivolumab	18% (a 3 años)
Keynote-001 (n=550)	II/III	No tratados Tratados previamente	Pembrolizumab	26.4% (a 3 años) 19% (a 3 años)
Keynote-010 (n=47)	II	Tratados previamente	Pembrolizumab	30,1% (a 2 años)
POPLAR (n=144)	III	Tratados previamente	Atezolizumab	19% (a 3 años)
OAK (n=425)	III	Tratados previamente	Atezolizumab	28% (a 2 años)
ATLANTIC (n=265)	II	Pre-tratada ampliamente	Druvalumab	22% (a 2 años)
Resultados a largo plazo en pacientes con CCNP tratados con inhibidores del checkpoint (adaptada de Nadal E et al. Immunotherapy with checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: insights from long-terms survivors).				

Este caso clínico expone la necesidad de desarrollar biomarcadores predictivos de respuesta duradera para identificar aquellos pacientes que van a obtener beneficios a largo plazo.

BIBLIOGRAFIA

1. AEACaP. Decálogo sobre el cáncer de pulmón. [Internet] España. AEACaP. 2021 [citado 17 marzo 2021]. Disponible en: <http://afectadoscancerdepulmon.com/decalogo-sobre-el-cancer-de-pulmon/#3>
2. American Cancer Society [Internet]. [Citado 17 marzo 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/key-statistics.html>
3. Tourís M, Bernárdez B. Curso farmacia oncológica. Módulo 5, cáncer de pulmón. 2019 Ediciones Mayo.
4. Maestu Maiques I, Martín Ureste M. Máster propio en Oncología Farmacéutica. Unidad 2, cáncer de pulmón. 7ª edición, 2018.
5. Karl W Thomas, MD, Michael K Gould, MD, MS. Overview of the initial evaluation, diagnosis, and staging of patients with suspected lung cancer [Internet]. Up To Date. 2021 [citado 20 marzo 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com.sescam.a17.csinet.es/contents/overview-of-the-initial-evaluation-diagnosis-and-staging-of-patients-with-suspected-lung-cancer?search=cancer%20de%20pulmon&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H83904980
6. Aecc.es [Internet]. España. Aecc. [citado 15 Mar 2021] Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-pulmon>

7. Nazario AM, Álvarez D, Castillo L et al. Algunas especificidades en torno al cáncer de pulmón. *Revista Cubana de Medicina Militar*. 2021;50(1):e0210725.
8. Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in *kras* are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol*. 2005; 23(25): 5900-9.
9. Gainor JF and Shaw AT. Emerging paradigms in the development of resistance to tyrosine kinase inhibitors in lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013; 31(31): 3987-96.
10. Rosell R, Molina MA, Costa C et al. Pretreatment *egfr* t790m mutation and *brca1* mrna expression in erlotinib-treated advanced non-small-cell lung cancer patients with *egfr* mutations. *Clin Cancer Res*. 2011; 17(5): 1160-8.
11. Massarelli E, Varella-Garcia M, Tang X et al. *Kras* mutation is an important predictor of resistance to therapy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2007; 13(10): 2890-6.
12. Martelli MP, Sozzi G, Hernandez L et al. *Eml4-alk* rearrangement in non-small cell lung cancer and non-tumor lung tissues. *Am J Pathol*. 2009; 174(2): 661-70.
13. Seom <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-pulmon?showall=1Nih>: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/pulmon/pro>
14. https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/colectivos/grupo-cooperativo/2006/oncosur/guia_clinica_oncosur_cancerpulmon.pdf
15. Le Pechoux C, Dunant A, Senan S et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (pci) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (pci 99-01, eortc 22003-08004, rtog 0212, and ifct 99-01): A randomised clinical trial. *Lancet Oncol*. 2009; 10(5): 467-74.
16. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3543-51.
17. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al.: Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 355 (24): 2542-50, 2006.
18. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al.: Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAiI. *J Clin Oncol* 27 (8): 1227-34, 2009
19. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al.: Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 375 (19): 1823-1833, 2016.
20. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(22): 2078-92.

21. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J et al. Osimertinib in untreated egfr-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017.
22. Zhou C, Wu YL, Chen G et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced egfr mutation-positive non-small-cell lung cancer (optimal, ctong-0802): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011; 12(8): 735-42.
23. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N et al. Phase iii study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with egfr mutations. *J Clin Oncol.* 2013; 31(27): 3327-34
24. Urata Y, Katakami N, Morita S et al. Randomized phase III study comparing gefitinib with erlotinib in patients with previously treated advanced lung adenocarcinoma: Wjog 5108l. *J Clin Oncol.* 2016; 34(27): 3248-57.
25. Wu YL, Cheng Y, Zhou X et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with egfrmutation-positive non-small-cell lung cancer (archer 1050): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(11): 1454-66.
26. Hida T, Nokihara H, Kondo M et al. Alectinib versus crizotinib in patients with alk-positive non-small-cell lung cancer (j-alex): An open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 390(10089): 29-39.
27. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced alk-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013; 368(25): 2385-94.
28. Soria JC, Tan DSW, Chiari R et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced alk-rearranged non-small-cell lung cancer (ascend-4): A randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2017; 389(10072):917-29.
29. Planchard D, Smit EF, Groen HJM et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated brafv600e-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: An open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(10): 1307-16.
30. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378(22): 2078-92.
31. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non small cell lung cancer. *J clin Oncol* 2008;26:3543-51.
32. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al.: Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 27 (8): 1227-34, 2009.
33. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al.: Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 375 (19): 1823-1833, 2016.

34. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous nscl. *N Engl J Med.* 2018; 378(24): 2288-301.
35. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(2): 123-35.
36. Herbst RS, Baas P, Kim DW et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, pd-l1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (keynote-010): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387(10027): 1540-50.

3. Cáncer Colo-Rectal

Autores: Andrea Portela Sotelo, Javier Alfonso Buendía Moreno, Jaime Fernández-Bravo Rodrigo, Violeta Lafarga Lapieza, Inmaculada Martín Niño, Dolores Barreda Hernández.

Gerencia de Atención Integrada de Cuenca.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

El cáncer colorrectal (CCR) es el segundo tumor más frecuente, representando el 10% y constituyendo la cuarta causa de muerte relacionada con el cáncer a nivel mundial.^{1,2} En España, fue el tumor con mayor incidencia en 2020, con un total de 44.231 casos y representa el segundo cáncer con mayor mortalidad.³

El riesgo de desarrollar CCR depende de factores:^{1,2,4-6}

- Modificables: estilo de vida, dieta.
- No modificables: edad, enfermedades predisponentes (pólipos, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), herencia genética (síndrome de Lynch, poliposis adenomatosa familiar [PAF]).

1.2. CLÍNICA

Los síntomas y signos más frecuentes del CCR son:^{1,5}

- Alteraciones del hábito intestinal.
- Dolor abdominal.
- Debilidad y pérdida de peso.
- Hemorragia y anemia.

1.3. ANATOMÍA PATOLÓGICA

Alrededor del 65% de los tumores se localizan en el colon izquierdo, el 35% en el derecho y el 20% en el recto⁵. Más del 90% son adenocarcinomas, seguido del adenocarcinoma coloide o mucinoso (10%).⁶

Las principales metástasis (CCRm) se hallan en los ganglios linfáticos (GL) (40-70%), seguidos de hígado, cavidad peritoneal y pulmón. Cerca del 25% tienen metástasis al diagnóstico y más del 50% acabarán desarrollándolas⁵.

1.4. BIOMARCADORES

El principal biomarcador es el antígeno carcinoembrionario (CEA). A pesar de ser inespecífico e insensible en el cribado y diagnóstico, nos puede indicar un peor pronóstico, presencia de tumores avanzados y metástasis viscerales. Resulta útil en el seguimiento de la enfermedad.⁴⁻⁶ Otro marcador de interés, menos específico, es el antígeno carbohidrato (CA) 19.9.⁶

Los biomarcadores moleculares “predictivos” tienen relevancia en identificación, diagnóstico, pronóstico y tratamiento:⁷

- Mutación RAS (KRAS, NRAS): resistencia al tratamiento con anticuerpos monoclonales que bloquean el receptor del factor de crecimiento epidérmico (anti-EGFR).
- Mutación BRAF: peor pronóstico y resistencia a anti-EGFR.
- Mutación en genes reparadores de ADN o inestabilidad de microsatélites (MSI): respuesta positiva a inmunoterapia en CCRm pero peor pronóstico y quimiorresistencia.
- Mutación PIK3CA en el exón 20: resistencia a anti-EGFR.

1.5. PREVENCIÓN Y DETECCIÓN

La prevención y detección cobran un importante papel en el diagnóstico temprano de la enfermedad^{5,6} (Tabla 1).

Detección Sistemática		
	PRUEBA	INTERVALO
Edad > 50 años	Test de sangre oculta en heces	Anual
	Test inmunoquímico fecal	Anual
	Test de ADN fecal	3 años
	Colonoscopia	10 años
	Sigmoidoscopia flexible	3-5 años
Factores Genéticos	Colonoscopia	Anual
PREVENCIÓN		
Estilo de vida saludable.		
Dieta rica en fibra y baja en grasas.		
Complementos de calcio.		
Uso de AINES: sulindaco o AAS.		

Tabla 1. Recomendaciones de cribado en CCR^{1,4-6}

1.6. DIAGNÓSTICO

Se debe realizar un estudio completo, que incluye:

- Historia clínica y exploración física.
 - Tacto rectal.
- Pruebas de laboratorio: hemograma, bioquímica y niveles séricos de CEA¹.
- Colonoscopia o rectoscopia completa:^{1,5} confirmación del diagnóstico y evaluación de la extensión.
- Biopsia: resección endoscópica en bloque.^{8,9}
- Exploraciones radiológicas:
 - Colonografía por Tomografía computarizada (TC): evalúa la mucosa colónica.
 - TAC axial: nivel torácico, abdominal y pélvico, evalúa presencia de metástasis.^{1,9}
 - Resonancia magnética (RM): clarificar lesiones ambiguas y evaluar la relación de tumores localmente avanzados con las estructuras circundantes.^{1,4}
 - Otros: enema opaco, ecografía abdominal o adbominopélvica.
- Otras:
 - Tomografía por emisión de positrones: detección de metástasis y ayuda en la diferenciación de lesiones dudosas.^{5,9}
 - Gammagrafía ósea⁶.
 - Laparoscopia.

1.7. ESTADIFICACIÓN Y FACTORES PRONÓSTICO

El principal factor pronóstico es el estadio al diagnóstico según el sistema TNM^{4,8} (Tabla 2 y 3).

T - Tumor Primario	
TX	No evaluable.
T0	Sin evidencia
Tis	“Cáncer <i>in situ</i> o precáncer”. Invasión de lámina propia.
T1	Invasión submucosa.
T2	Invasión capa muscular propia.
T3	Invasión capa subserosa, tejidos perirrectales o pericólicos no peritonealizados.
T4	Invasión de otros órganos o estructuras pudiendo incluir perforaciones del peritoneo. <ul style="list-style-type: none"> • T4a: perforación del peritoneo visceral. • T4b: invasión de órganos o estructuras.
N - Ganglios Linfáticos	
NX	No evaluable.
N0	Sin metástasis en GL
N1	Metástasis en 1-3 GL: <ul style="list-style-type: none"> • N1a: 1 GL. • N1b: 2-3 GL. • N1c: satélites tumorales.
N2	Metástasis \geq 4 GL <ul style="list-style-type: none"> • N2a: 4-6 GL. • N2b: \geq 7 GL
M - Metástasis	
M0	Sin metástasis
M1	Presencia de metástasis: <ul style="list-style-type: none"> • M1a: un órgano sin metástasis peritoneales. • M1b: >1 órgano sin metástasis peritoneales. • M1c: peritoneo incluyendo o no afectación de otros órganos.

Tabla 2. Clasificación TNM del CCR ^{4,8}

	T	N	M
Estadio 0	Tis	NO	M0
Estadio I	T1, T2		
Estadio II • IIA • IIB • IIC	T3 T4a T4b		
Estadio III • IIIA • IIIB • IIIC	T1-T2 T1 T3-T4a T2-T3 T1-T2 T4a T3-T4a T4b	N1/N1c N2a N1/N1c N2a N2b N2a N2b N1-N2	
Estadio IV • IVA • IVB • IVC			M1a M1b M1c

Tabla 3. Estadificación del CCR ^{4,8}

Otros posibles factores pronóstico:⁵

- Grado histológico: carcinomas poco diferenciados presentan menor tasa de supervivencia.
- Localización anatómica: neoplasias rectales peor pronóstico que colónicas y colon-derecho peor que colon-izquierdo.
- Obstrucción o perforación intestinal: peor pronóstico con independencia del estadio.

- Cromosoma 18: pérdida del alelo del cromosoma 18q conlleva peor pronóstico.
- Elevación preoperatorio del CEA: desfavorable.
- Biomarcadores apartado 1.4.

2. TRATAMIENTO

El tratamiento del CCR debe ser valorado por un comité multidisciplinar, cuyo objetivo es seleccionar la mejor estrategia individualizada, teniendo en cuenta, estado del paciente (escala Eastern Cooperative Oncology Grupo [ECOG]), y sus preferencias. Se distingue: cirugía (único tratamiento curativo aceptado universalmente⁵), quimioterapia (QT), inmunoterapia, terapia dirigida, radioterapia (RT) y tratamiento de soporte.

Se establece ECOG \leq 2 para ser candidato al tratamiento antineoplásico.¹⁰ Se recomienda determinación de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) previo inicio de fluoropirimidinas con pruebas TaqMan, resultando coste-efectiva, ya que una deficiencia de DPD produce mayor riesgo de toxicidad.^{11,12}

El tratamiento se valora a través de criterios RECISTv1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) con técnicas de imagen.¹³ Para evaluar los eventos adversos, se emplea la clasificación CTCAEv5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events), escala de cinco grados de leve a grave.¹⁴

2.1. TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD LOCALIZADA

2.1.1. CÁNCER DE COLON

Las recomendaciones de tratamiento son (Tabla 4):

- Estadio (0-II): cirugía^{4,15} (extirpar con bordes amplios y aumentar al máximo la linfadenectomía regional⁵).
- Estadio II: QT adyuvante basada en fluoropirimidinas, especialmente en alto riesgo (pT4 con <12 GL y múltiples factores riesgo), y según tolerancia añadir oxaliplatino^{1,4}. Recomendable determinar valores de MSI, condicionando la QT adyuvante.^{1,4}
- Estadio III: Terapia combinada de fluoropirimidinas (5-FU/capecitabina) y oxaliplatino (FOLFOX/CAPOX), como alternativa fluoropirimidinas en monoterapia.⁴ El folinato cálcico se utiliza en la modulación bioquímica de 5-FU para aumentar su actividad citotóxica.¹¹ En alto riesgo (pT4 y/o N2), la duración recomendada es 6 meses, pero en bajo riesgo (T1-T3) considerar 3 meses por toxicidad (neuropatía periférica senso-

rial)^{1,17}. Existen estudios que demuestran la no inferioridad de CAPOX-3m versus CAPOX-6m, mientras que FOLFOX-3m versus FOLFOX-6m es inferior en supervivencia libre de progresión (SLP).⁴ La combinación con oxaliplatino en >70 años no demostró beneficios clínicos o lo hace en menor medida que la población más joven, presentando mayor toxicidad.^{1,4}

La neoadyuvancia con FOLFOX/CAPOX solo debe considerarse prioritaria a cirugía en enfermedad bulky nodal o T4b4 habiéndose demostrado potencial beneficio en supervivencia global (SG) frente a adyuvancia, sin aumento de morbilidad en cirugía.¹⁸

	Estadio 0	Estadio I	Estadio II	Estadio III
Cirugía	✓	✓	✓	X
Adyuvancia	X	X	Alto riesgo	Cualquier riesgo
			5-FU	5-FU/Capecitabina
			FOLFOX	FOLFOX
			CAPOX	CAPOX
Neoadyuvancia	X	X	X	Bulky nodal o T4b
				FOLFOX
				CAPOX

Tabla 4. Tratamientos cáncer de colon localizado ^{1,4,13-18}

2.1.2. CÁNCER RECTAL

En neoplasias tempranas (T1N0 sin complicaciones) es apropiada la escisión local trans-anal como única opción terapéutica⁸ demostrando superioridad frente a resección local^{19,20} (Tabla 5). En T1-2N0 la resección transabdominal y observación es lo indicado.¹⁹

Estadio II-III (T3-4, N0-N1 o superior M0) existen tres enfoques²¹ (Tabla 5):

- Resección laparoscópica: beneficio en la recuperación postquirúrgica frente a laparostomía.^{19,21}
- Quimioradioterapia neoadyuvante mejores resultados y menos toxicidad que adyuvante.^{14,22,23}
- RT corta neoadyuvante: 25Gy durante 5 días, disminución de recurrencias locales frente a cirugía sola.^{21,23} No obstante, produce más toxicidad por lo que pacientes T3N0 pueden ser más adecuadamente tratados con cirugía y quimioterapia adyuvante.¹⁹

Los esquemas recomendados son 5-FU/capecitabina con RT seguido de FOLFOX/CAPOX o viceversa. FOLFIRI-3-4m se considerará en T4N+M0 seguido de 5-FU o capecitabina o RT corta. Las infusiones continuas de 5-FU o capecitabina durante la quimiorradioterapia neoadyuvante son preferibles a bolos de 5-FU^{8,19}.

La terapia multimodal (quimiorradioterapia neo y adyuvante, y cirugía) durante 6 meses, es la más recomendable para la mayoría de pacientes¹⁹. Si han recibido quimiorradioterapia neoadyuvante, la QT adyuvante debe valorarse en riesgo de metástasis.²¹

	Estadio 0	Estadio I	Estadio II	Estadio III
Cirugía	✓	✓	X	X
Cirugía+QT Adyuvante	X	X	En bajo riesgo	X
Terapia multimodal (6 meses)	X	X	En alto riesgo	5-FU/Capecitabina+ RT + FOLFOX/CAPOX
			5-FU Capecitabina + RT + FOLFOX/CAPOX	FOLFOX/CAPOX + RT + 5-FU/Capecitabina
			FOLFOX/CAPOX +RT + 5-FU/Capecitabina	FOLFIRI-3-4m + 5-FU/Capecitabina*

* T4N + M0

Tabla 5. Tratamientos cáncer de recto localizado ^{8,14,19,21-23}

2.2. TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD METASTÁSICA

2.2.1. CÁNCER DE COLON

Se diferencian tres posibles escenarios²⁴:

- **Enfermedad metastásica resecable:**

El objetivo es asegurar una resección quirúrgica completa o menor enfermedad residual. La selección del tipo de tratamiento y su secuencia se apoya según el riesgo del paciente, riesgo bajo (<3 factores) o alto (≥3 factores)^{24, 25}:

- Tumor primario en estadio T4.
- ≥ 4 metástasis hepáticas.
- $\geq 5\text{cm}$ en la metástasis hepática de mayor tamaño.
- CEA sérico $\geq 5\text{ng/ml}$.

La administración de QT neoadyuvante aumenta la SG en pacientes de alto riesgo, reduce el tumor primario obteniendo menor volumen residual y eliminación de micrometástasis, disminuyendo el riesgo de recidivas^{24,26}.

En metástasis hepáticas el esquema de elección es CAPOX²⁷⁻³⁰. Respecto a metástasis pulmonares, la resección depende de localización y extensión, para mantener una funcionalidad adecuada. Existen abordajes no quirúrgicos, como tratamientos ablativos locorreccionales en metástasis confinadas en un órgano (principalmente hígado) o intra-peritoneal como quimioembolización transarterial, ablación térmica o radiofrecuencia y radioembolización, proporcionando ventajas frente a terapia convencional al tener efecto potente y localizado^{1,24,27,31}.

• Enfermedad metastásica potencialmente resecable:

Las metástasis inicialmente no resecables, pueden serlo tras realizar terapia de conversión. Basada en doblete o triplete de QT, combinando fluoropirimidinas junto a oxaliplatino y/o irinotecan, con/sin agente biológico según perfil molecular y localización (Tabla 6 y 7)^{4,24}. La terapia biológica consiste en:

- Anti-EGFR: cetuximab (400 mg/m² día 1, seguido de 250 mg/m² semanal IV) o panitumumab (6 mg/kg c/2 semanas IV), en KRAS nativo de localización izquierda. La adición de anti-EGFR en localización derecha es controvertida al no mejorar la SG^{4,24}.
- Anti-VEGF (Inhibidor del factor de crecimiento del endotelio vascular): bevacizumab, 5mg/kg día 1 c/2 semanas o 7,5 mg/kg c/3 semanas IV. En KRAS y BRAF mutado fue demostrada su eficacia y KRAS nativo de localización izquierda se observó menor beneficio en SG comparado con anti-EGFR^{4,24}.

Perfil molecular	Esquemas		
RAS no mutado	Localización	Izquierda	FOLFOX/FOLFIRI/FOLFOXIRI + Anti-EGFR (cetuximab/panitumumab)
		Derecha	CAPOX/FOLFOX/FOLFIRI/FOLFOXIRI + bevacizumab
RAS mutado	CAPOX/FOLFOX/FOLFIRI/FOLFOXIRI+bevacizumab		
BRAF mutado	FOLFOXIRI+bevacizumab		

Tabla 6. Esquemas de QT de conversión en CCRm ^{4,24}

• Enfermedad metastásica no resecable

El principal objetivo es prolongar la SLP y SG, así como aliviar la sintomatología para mejorar y mantener la calidad de vida. Se emplea QT sistémica²⁴.

1º línea de tratamiento:

El tratamiento combina doblete de QT, fluoropirimidinas y oxaliplatino o irinotecan (tabla 7), junto con anti-EGFR o bevacizumab atendiendo al perfil molecular, comorbilidades y localización, igual que la terapia de conversión^{4,11,24,32}. Los esquemas de QT no son preferentes unos frente a otros⁴.

2º y sucesivas líneas de tratamiento:

Tras progresión, el tratamiento depende del perfil molecular, estado funcional y tratamientos previos, evitando tratamientos que generaron resistencia o toxicidad limitante de dosis como la hematológica (irinotecan), gastrointestinal (capecitabina, irinotecan) o neurotóxica (oxaliplatino)¹¹. La adición de bevacizumab³³ o aflibercept (con FOLFIRI, si bevacizumab en 1ª línea) demostró aumento significativo en SG^{11,34,35}. También mostró eficacia continuar con bevacizumab en segunda línea de QT^{4,24}.

Ramucirumab (8 mg/kg c/2 semanas) en combinación con FOLFIRI, indicado tras progresión a FOLFOX+Bevacizumab¹¹. Otras opciones son raltitrexed (3 mg/m² c/3 semanas) como alternativa a 5-Fu/Leucovorina en pacientes con antecedentes cardíacos. Indicado en mutación BRAF-V600E encorafenib (300mg/24h) combinado con cetuximab¹¹.

En tercera línea o posteriores, se sitúa regorafenib (160 mg c/24h durante 3 semanas c/28 días) y trifluridina/tipiracilo (35 mg/m² días 1-5 y 8-12 c/28 días), con beneficio marginal comparado con terapia de soporte¹¹.

Los inhibidores de puntos de control como pembrolizumab o nivolumab con/sin ipilimumab podrían ser una alternativa para CCRm resistentes pero sin aprobación en Europa actualmente^{4,24}. En cuanto a la MSI, Pembrolizumab tiene indicación en monoterapia como primera línea de tratamiento¹¹.

2.2.2. CÁNCER DE RECTO

Presenta alto riesgo de recidiva local y peor pronóstico generalmente. Si recidiva local o metástasis aisladas en hígado o pulmón, la resección quirúrgica es la principal opción¹⁹.

Se emplea RT combinada con QT. Los esquemas empleados son similares en cáncer de colon²⁴. El esquema CAPOX+bevacizumab+RT es eficaz facilitando la resección de metástasis (tabla 7).³⁶

	Régimen de tratamiento	Frecuencia
5-FU/Folinato cálcico*	Folinato cálcico: • 500 mg/m ² IV en bolo (días 1, 8, 15, 22, 29 y 35). 5-FU: • 500 mg/m ² IV en bolo 1h después de folinato cálcico.	8 semanas
Capecitabina*	850-1250 mg/m ² VO/12h durante 14 días.	3 semanas
FOLFIRI*	Irinotecan: • 180 mg/m ² IV día 1. Folinato cálcico: • 400 mg/m ² IV día 1. 5-FU: • 400 mg/m ² IV en infusión corta día 1. • 2400 mg/m ² IV continua durante 46h.	2 semanas
FOLFOX	Oxaliplatino: • 85 mg/m ² IV día 1. Folinato cálcico: • 400 mg/m ² IV día 1. 5-FU: • 400 mg/m ² IV día 1. • 2400 mg/m ² IV continua durante 46h.	2 semanas
FOLFOXIRI	Folinato cálcico: • 20 mg/m ² IV día 1. 5-FU: • 3200 mg/m ² IV continua durante 46h. Oxaliplatino: • 85 mg/m ² IV días 1. Irinotecan: • 165 mg/m ² IV día 1.	2 semanas
IFL	Folinato cálcico: • 20 mg/m ² IV días 1, 8, 15 y 21. 5-FU: • 500 mg/m ² IV bolo días 1, 8, 15 y 21. Irinotecan: • 125 mg/m ² IV días 1, 8, 15 y 21.	6 semanas
IROX	Oxaliplatino: • 85 mg/m ² IV día 1. Irinotecan: • 200 mg/m ² IV día 1.	3 semanas
XELIRI	Capecitabina: • 1000 mg/m ² /12h VO durante 14 días. Irinotecan: • 105 mg/m ² IV días 1 y 8.	3 semanas
CAPOX*	Capecitabina: • 1000 mg/m ² /12h VO durante 14 días. Oxaliplatino: • 130 mg/m ² IV día 1.	3 semanas
ESQUEMAS ESPECÍFICOS EN CÁNCER RECTAL		
RT*	50 Gy en 25-28 fracciones en pelvis.	
RT + 5-FU en infusión continua IV*	5-FU: • 225 mg/m ² /día durante 5-7 días/semana mientras RT.	
RT + 5-FU/ Folinato cálcico*	5-FU*: • 400 mg/m ² IV bolo durante 4 días. Folinato cálcico*: • 20 mg/m ² IV bolo durante 4 días. *Semana 1 y 5 de RT.	
RT + Capecitabina*	Capecitabina: • 825 mg/m ² /12h VO durante 5 semanas (5 días/semana) mientras RT.	
* Indicado en tratamiento localizado.		

Tabla 7. Tratamiento CCR en enfermedad localizada y metastásica ^{4,11,19,24}

3. APORTACIONES DEL FARMACÉUTICO

El farmacéutico integrado en el equipo multidisciplinar en el Servicio de Oncología Médica, participa activamente en la toma de decisiones con el objetivo de proporcionar una terapia oncológica óptima. Implicado en la selección del tratamiento, según evidencia científica, directrices de las guías clínicas y condiciones de financiación, considerando posibles interacciones medicamentosas. Indispensable su integración en el Comité de Terapia Oncológica, abogando por el uso racional del medicamento, y papel fundamental en la implementación de los medicamentos biosimilares.

Durante la prescripción, proporciona soporte al Oncólogo en el manejo de la herramienta de gestión de farmacoterapia oncológica, introducción de nuevos esquemas de tratamiento, atendiendo a la estabilidad y compatibilidad de los componentes. Para una correcta administración, colabora conjuntamente con enfermería de forma proactiva y resolviendo cuestiones que puedan surgir. Contribuye al desarrollo de nuevos protocolos y material de información para el paciente.

Realiza una labor de farmacovigilancia, identificando posibles efectos adversos y notificándolos si es preciso al Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano (SEFV-H). Integrado con el Servicio de Farmacia (SF), optimizando el flujo de información, garantizando una correcta validación y preparación del tratamiento. Realiza actividades asistenciales y de información de medicamentos en la Atención Farmacéutica al paciente con antineoplásicos orales.

4. CASO CLÍNICO

Varón de 65 años, diagnosticado de adenocarcinoma de recto estadio uT3N+M1 (metástasis hepáticas/pulmonares). Antecedentes familiares: abuelo paterno fallecido de cáncer no filiado; primos hermanos maternos: uno cáncer vejiga y dos cáncer próstata.

4.1. HISTORIA ONCOLÓGICA

4.1.1. *DIAGNÓSTICO (08/2016)*

Cuadro de diarrea 4-5 deposiciones/día de un año de evolución, con rectorragias en los últimos meses. Pruebas complementarias:

- Colonoscopia: neoplasia extendida 5-15 cm del margen anal.
- Biopsia: elevado grado de madurez.
- TAC-abdominal/torácico: metástasis hepáticas y pulmonares $\leq 1,8$ cm.
- RMN abdomino-pélvica: tumoración rectosigmoidea y 8 metástasis hepáticas (predominio izquierdo).

4.1.2. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

1º Rescate quirúrgico (12/2016): lesiones hepáticas y primario rectal. Anatomía patológica (AP): adenocarcinoma en hígado origen colo-rectal.

2º Rescate quirúrgico (01/2017): resección anterior con ileostomía de protección y anastomosis T-T. AP: adenocarcinoma de bajo grado, infiltra hasta tejido pericólico, 16 GL aislados sin metástasis; estadio ypT3N0.

4.1.3 TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

- FOLFOX (09/2016): Bevacizumab (5mg/kg/14días) desde 2º ciclo tras resultado KRAS mutado. Complicaciones: interrupción por cirugías; oxaliplatino suspendido (08/2017) por neurotoxicidad (grado-III); cuadro suboclusivo que requirió cirugía; mucositis/astenia (grado-III).
- Capecitabina/Bevacizumab (09/2017): 800mg/m²/12hx14días/ c/21días; 7,5 mg/kg/21 días. Complicaciones: interrupciones por insuficiencia renal litiasica (grado-III).

4.2. MOTIVO DE CONSULTA

El paciente acudió a consulta de Oncología (03/2019) tras alta de hospitalización del Servicio de Cirugía General, ingresado por intervención quirúrgica debido a perforación intestinal puntiforme con peritonitis intestinal.

Tratamiento oncológico: capecitabina/bevacizumab. Se planteó posible reacción adversa (RAM) a bevacizumab, notificándose la sospecha al SEFV-H.

4.3. EVOLUCIÓN CLÍNICA Y TRATAMIENTO

Se reinició capecitabina en monoterapia (04/2019), tras dos ciclos progresión metastásica pulmonar bilateral. Consecuentemente, se pautó FOLFIRI (06/2019). Complicaciones: Neutropenia (grado-III) desde 4º ciclo: filgrastim 30MUx5días/ciclo, retraso del tratamiento y reducción 80% dosis. Tras progresión pulmonar/hepática (09/2020) 3ª línea con trifluridina/tipiracilo. Tras dos ciclos, nueva progresión. AP: MSI(-) y HER2(-).

Se pautó 4ª línea (11/2020) gemcitabina/capecitabina (1000mg/m²/14días; 1000mg/m²/12hx7días-c/14días) durante 5 ciclos hasta progresión. En 5ª línea se decidió reintroducir FOLFOX (01/2021). Complicaciones: 2º ciclo cuadro sincopal con oxaliplatino, reiniciándolo con corticoides y reduciendo velocidad de infusión (3horas), pero presentó dolor abdominal obligando a suspenderlo. En 3º ciclo, tras consultar con el Servicio de Alergología, se administró oxaliplatino con pauta de desensibilización. Suspendido por dolor torácico con alteración ST en ECG. Consecuentemente, continuó 5-FU en monoterapia.

4.4. DISCUSIÓN. ¿SON ADECUADAS LAS SECUENCIAS DE TRATAMIENTOS?

Paciente con cáncer de recto estadio-IV, con secuencia de tratamientos adecuada. 1ª línea basada en fluoropirimidinas + oxaliplatino + bevacizumab debido a KRAS mutado. Se produjo neurotoxicidad con oxaliplatino, (ficha técnica [FT]: muy frecuente $\geq 1/10$), planteando mantenimiento con capecitabina/bevacizumab. Posteriormente presentó perforación intestinal, recogida en FT de bevacizumab como frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), factor de riesgo aumentado debido al proceso inflamatorio intra-abdominal¹¹.

FOLFIRI en 2º línea, apropiado al haber utilizado FOLFOX previamente, sin ANTI-VEGF por contraindicación^{4,11}. Se posicionó como 3ª línea trifluridina/tipiracilo, desestimando Regorafenib por perforación, descrito en FT ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)¹¹.

En 4ª línea se seleccionó gemcitabina/capecitabina. Gemcitabina no tiene indicación, solicitándose desde el SF la documentación y bibliografía necesaria para presentar en Dirección Médica, aprobado posteriormente.

Dado la sucesión de progresiones, con consumo de líneas, se replanteó FOLFOX en 5ª línea con pauta de desensibilización a oxaliplatino. Desestimándose por RAM grave, continuando con 5-FU en monoterapia.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. G. Argilés, J. Tabernero, R. Labianca et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2020). *Annals of Oncology* 2020; 31: 1291-1305.
2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) [Internet]. Las cifras del cáncer en España 2021. [consultado en marzo 2021]. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_España_2021
3. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) [Internet]. Las cifras del cáncer en España 2020. [consultado en marzo 2021]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Colon Cancer. Version 2.2021. January 21, 2021. [consultado en febrero 2021]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
5. B. Chmielowski, M. Territo. Manual de oncología clínica. 8a ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2017.
6. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) [Internet]. Cáncer de colon y recto. [consultado en febrero 2021]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/colon-recto?showall=1> 7. M.K.C. Lee and J.M. Loree. Current and emerging biomarkers in metastatic colorectal cancer. *Current Oncology* 2019;26(6):404. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6927772/>

8. R. Glynne-Jones, L. Wyrwicz, E. Tiret et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2017). *Annals of Oncology* 2017; 28 (4).
9. E. Van Cutsem, A. Cervantes, B. Nordlinger et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2014. 25 (3).
10. J. Sánchez Gundín, A. I. Torres Suárez A.M. Fernández Carballido, L. Martínez Valdivieso, D. Barreda Hernández. Colorectal cancer: prevention and treatment. *An Real Acad Farm* 2017 ;83(2):188-199.
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS-CIMA) [Internet] Fichas técnicas. [consultado en marzo de 2021] Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
12. Cortejoso L, García-González X, García MI, García-Alfonso P, Sanjurjo M, López-Fernández LA. Cost-effectiveness of screening for DPYD polymorphisms to prevent neutropenia in cancer patients treated with fluoropyrimidines. *Pharmacogenomics*. 2016 Jun;17(9):979-8
13. RECIST Working Group. E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts, L.H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal Of Cancer* 45 (2009) 228 – 247.
14. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 5.0. [Consultado marzo 2021]. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf
15. PDQ® sobre el tratamiento para adultos. PDQ Tratamiento del cáncer de colon. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Actualización: <09/02/2021>. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/colorrectal/pro/tratamiento-colorrectal-pdq>
16. Jin M, Frankel WL. Lymph Node Metastasis in Colorectal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2018 Apr;27(2):401-412
17. C. Lieu, EB. Kennedy, E. Bergsland, et al. Duration of Oxaliplatin-Containing Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2019;37(16):1436-1447.
18. CK. Cheong, KRY. Nistala, CH. Ng, et al. Neoadjuvant therapy in locally advanced colon cancer: a meta-analysis and systematic review. *J Gastrointest Oncol*. 2020;11(5):847-857.
19. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Rectal Cancer. Version 1.2021. December 22, 2020. [consultado en febrero 2021]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
20. C. Clancy, JP. Burke, MR. Albert, PR. O'Connell, DC. Winter. Transanal endoscopic microsurgery versus standard transanal excision for the removal of rectal

- neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2015;58(2):254–61.
21. E. González-Flores, F. Losa, C. Pericay, et al. SEOM Clinical Guideline of localized rectal cancer (2016). *Clin Transl Oncol*. 2016;18(12): 1163-1171.
 22. R. Sauer, H. Becker, W. Hohenberger, C. Rodel, C. Wittekind, R. Fietkau, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Eng J Med*. 2004;351:1731–40.
 23. W. Van Gijn, CA. Marignen, ID. Nagtegaal, EM. Kranenbarg, H. Putter, T. Wiggers, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12 years follow-up of the multicentre, randomized controlled TME trial. *Lancet Oncol*. 2011;12:575–82.
 24. M.A. Gómez-España, J. Gallego, E. González-Flores, et al. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer (2018). *Clin Transl Oncol* 21, 46–54 (2019).
 25. RE. Mattar, F. Al-Alem, E. Simoneau, M. Hassanain. Preoperative selection of patients with colorectal cancer liver metastasis for hepatic resection. *World J Gastroenterol*. 2016;22(2):567-581.
 26. K. Sugihara, H. Uetake. Therapeutic strategies for hepatic metastasis of colorectal cancer: overview. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences* 2012 19: 523-527.
 27. TM. Pawlik, MA. Choti. Surgical therapy for colorectal metastases to the liver. *J Gastrointest Surg*. 2007;11:1057–77.
 28. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005; 16:1311.
 29. Souglakos J, Boukovinas I, Kakolyris S, Xynogalos S, Ziras N, Athanasiadis A. Three- versus six-month adjuvant FOLFOX or CAPOX for high-risk stage II and stage III colon cancer patients: the efficacy results of Hellenic Oncology Research Group (HORG) participation to the International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy (IDEA) project. *Ann Oncol*. 2019 Aug 1;30(8):1304-1310.
 30. J. Primrose, S. Falk, M. Finch-Jones, J. Valle, D. O'Reilly, A. Siriwardena. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *The Lancet. Oncology*, 15(6), 601–611.
 31. T. Gruber-Rouh, C. Marko, A. Thalhammer, et al. Current strategies in interventional oncology of colorectal liver metastases. *Br J Radiol*. 2016;89 (1064): 20151060.
 32. Chiorean E. G., Nandakumar G., Fadelu T., Temin S., Efrain A., Bejarano S., et al. Treatment of Patients With Late-Stage Colorectal Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *JCO Global Oncology* 2020 :6, 414-438.

33. BJ. Giantonio, PJ. Catalano, NJ. Meropol, PJ. O'Dwyer, EP. Mitchell, SR. Alberts. Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol.* 2007 Apr 20;25(12):1539-44.
34. E. Cutsem, J. Taberero, R. Lakomy, H. Prenen, J. Prausová, T. Macarulla, et al. Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen. *Journal of Clinical Oncology* 2012 30:28, 3499-3506
35. T.H. Van Dijk, K. Tamas, J.C. Beukema, et al. Evaluation of short-course radiotherapy followed by neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin and subsequent radical surgical treatment in primary stage IV rectal cancer. *Ann Oncol.* 2013; 24: 1762-1769.

4. Cáncer Intestinal (no Colorrectal)

Autores: Sara Donaire Martínez, Elena Torres Degayon, Paula García Mayordomo, Patricia Nieto-Sandoval Martín de la Sierra, Inmaculada Martín Niño.
Hospital General Universitario de Ciudad Real.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer intestinal (no colorrectal) es una neoplasia maligna poco frecuente generalmente localizada en el intestino delgado donde se pueden incluir: el adenocarcinoma, tumores neuroendocrinos (carcinoides y paragangliomas), linfomas y sarcomas.¹

Los sarcomas de tejidos blandos son tumores originados en el tejido conectivo de partes blandas. Existen más de 50 subtipos diferentes de sarcoma, dependiendo del tipo de célula por el que estén constituidos. No obstante, poseen muchas características comunes, y por ello se agrupan a efectos de estudio y tratamiento. Únicamente algunos subtipos determinados poseen rasgos específicos que los diferencian del resto, como es el caso de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST). Los GIST en menos de 10 años han pasado de ser tumores mal identificados y resistentes a la quimioterapia convencional, a entenderse histopatológicamente de forma correcta frente a otros sarcomas y disponer de tratamiento dirigido. Por este motivo se ha decidido dedicar el capítulo a desarrollar dicha patología.²

Los GIST son neoplasias mesenquimales que pueden surgir en cualquier parte del tracto gastrointestinal, generalmente en el estómago o el intestino delgado y raramente en otras partes del abdomen. Llega a corresponder hasta el 20% de todos los sarcomas de partes blandas en general.³

1.1 Epidemiología

La incidencia mundial de los GIST se estima en uno o dos por cada 100.000 y la prevalencia en 13 personas por cada 100.000. Los GIST aparecen a cualquier edad, pero se diagnostican con mayor frecuencia en personas mayores de 60 años. Hombres y mujeres se ven afectados por igual. La tasa de supervivencia/mortalidad dependerá del tipo, estadio y tratamiento que se administre.⁴

2. PRESENTACIÓN CLÍNICA

2.1 Etiología y patogenia

El GIST es el tumor mesenquimal más frecuente del tracto gastrointestinal. Parece que el GIST deriva de las células del plexo mioentérico de la capa muscular. Estas células se denominan células intersticiales de Cajal (CIC).⁵ Inmunohistoquímicamente, las CIC expresan el receptor transmembrana de tirosinquinasa tipo III llamado KIT (antígeno CD 117) codificado por el gen c-Kit localizado en el cromosoma 4.⁶ Más del 90% de los GIST sobreexpresan KIT y en la gran mayoría de están acompañados por una mutación del gen KIT en los exones 9, 11, 13 o 17. Sólo una pequeña parte de estos tumores que sobreexpresan KIT, no presentan ninguna mutación. También, existen tumores que ni sobreexpresan ni poseen la mutación KIT y contienen otra mutación activadora en el gen PDGFRA. Otro marcador muy importante en el diagnóstico es DOG-1 que se encuentra hasta en el 98% de los GIST independientemente de la situación mutacional de KIT o PDGFRA.⁷

2.2 Clínica

Los GIST pueden aparecer en cualquier tramo del tracto intestinal siendo más frecuentes en el estómago (40-60%) y el intestino delgado (25-35%). Menos habitual es su localización colorrectal (5-10%) o esofágica (<1%). En menos del 5% de los casos se presentan como masas abdominales sin clara dependencia de ningún tramo gastrointestinal siendo denominados GIST extra gastrointestinales.⁸

En cuanto a la forma de presentación, teniendo en cuenta que son tumores habitualmente vascularizados, es habitual su debut en forma de sangrado crónico (anemización) o agudo (hematemesis y/o melenas con o sin shock). Dependiendo de su tamaño o localización, pueden ocasionar dolor abdominal, saciedad, obstrucción o perforación intestinal siendo poco usual que asocien un síndrome constitucional.⁴

Hasta un 80% de los GISTs se diagnostican en una fase localizada. El 20% restantes presentan metástasis al diagnóstico siendo las localizaciones más frecuentes el hígado y masas en la cavidad abdominal. Las metástasis pulmonares, óseas o cerebrales son poco comunes. La diseminación ganglionar metastásica tampoco es frecuente salvo en los GIST diagnosticados en niños/adolescentes y en los GISTs síndrómicos.⁴

2.3 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de los GIST depende la **morfología** que presenten. Los GIST con morfología fusocelular se deben diferenciar principal-

mente de tumores de músculo liso, fibromatosis o tumor desmoide, schwannoma, tumor miofibroblástico inflamatorio, pólipo fibroide inflamatorio y tumor fibroso solitario. Los GIST con morfología epitelioide deben diferenciarse de carcinomas, tumores neuroendocrinos y sarcomas de células claras.⁸ **Inmunohistológicamente**, es importante conocer que no todos los tumores KIT positivos son GIST. Muchos tipos también expresan KIT, entre ellos: sarcomas (como sinovial, de Ewing, granulocítico, rabdomiosarcoma, angiosarcoma), ciertos linfomas, tumores de células germinales y síndromes de mastocitosis.⁶

2.4 Diagnóstico

El diagnóstico radiológico de los GIST es similar al de otros tumores del tracto digestivo. La tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) son de primera elección para estudiar la localización y extensión.¹⁰

La técnica de elección para realizar el diagnóstico histológico es la biopsia guiada por ecoendoscopia o la biopsia percutánea guiada por TAC cuando la primera opción no es posible.¹¹

En cuanto a la inmunohistoquímica más del 90% de los GIST tienen expresión de CD117 (c-kit). El 70-90% también expresan CD34, 20-30% actina, 8-10% S-100 y desmina en el 2-4%. La positividad inmunohistoquímica para CD117 es independiente del estado mutacional de KIT y PDGFRA. El marcador casi patognomónico DOG1 es muy recomendable en c-kit negativo en el que DOG1 se expresa en más del 35% de los casos. La expresión de CD117 y/o DOG1 confirma el diagnóstico de GIST.¹⁰

En cuanto a la biología molecular las mutaciones encontradas en los GIST afectan principalmente a los exones que codifican los dominios funcionales de los receptores KIT y PDGFRA. En cuanto a las mutaciones KIT, la mayoría de ellas ocurren en el exón 11 (70%) y en el 9 (9-20%). Menos frecuentes son las mutaciones en los exones 13 (0.8-4,1%) y 17 (1%). Las mutaciones en PDGFRA ocurren entre el un 5-10% de los GISTs, habitualmente en los exones 12 (0,7%), 14 (0,1%) y 18 (6%).⁹

3. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

El tratamiento estándar de los GIST localizados es la resección completa de la lesión con márgenes adecuados. Se suele recomendar la cirugía abierta ya que se debe evitar la rotura tumoral que aumentará las posibilidades de recidiva.¹¹

Resulta fundamental realizar una estimación del riesgo de recidiva tras la intervención de cara a decidir si existe o no beneficio de una posible terapia

adyuvante. Varios sistemas de estratificación del riesgo han sido validados. Los más utilizados son la de Fletcher-NIH29, Miettinen-AFIP30, el nomograma de Gold31 o los mapas de color de Joensuu.¹⁰

4. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

4.1 Tratamiento neoadyuvante

Aunque las guías NCCN y ESMO recomiendan imatinib en neoadyuvancia para disminuir la morbilidad quirúrgica¹² o cuando no es factible llevar a cabo una cirugía R0 sin secuelas¹³, en España no tiene dicha indicación. Las guías NCCN también recogen avapritinib neoadyuvante para mutaciones del exón 18 del PDGFRA que son insensibles al imatinib, incluida la mutación D842V pero de igual manera no presenta todavía indicación en nuestro país.¹²

4.2 Tratamiento adyuvante

La resección completa es posible sólo en aproximadamente el 85% de los pacientes, y al menos el 50% de ellos desarrollan enfermedad metastásica o recurrencia. Esto se asocia a una supervivencia a 5 años del 50%.

Imatinib está indicado en pacientes adultos que presentan un riesgo significativo de recaída después de la resección de GIST Kit (CD117) positivo.¹³ En el ensayo pivotal DeMatteo et al. se distribuyeron al azar a 713 pacientes con GIST primarios reseçados más de 3 cm y que expresaban CD117. Asignaron a 359 pacientes a recibir imatinib y 354 a placebo. La supervivencia sin recidiva (SRF) a 1 año fue del 98% con imatinib frente al 83% en el grupo de placebo ($P < 0.001$).¹⁴

En cuanto a la duración de la adyuvancia, tanto ficha técnica¹³ como la guía ESMO¹² recomiendan *36 meses de tratamiento con imatinib en los pacientes con alto riesgo de recaída*, a raíz de los ensayos del SSG XVIII¹⁵ que determinaron que los GIST de alto riesgo mostraron tasas libres de recidiva a 5 años del 66% con la adyuvancia durante 3 años frente a 48% con el tratamiento durante un año. Sin embargo, muchos GIST con mutaciones CD117 en los exones 9, 11, 13, 14 y 17 presentan resistencia al imatinib.¹⁵

El beneficio asociado al imatinib adyuvante puede variar según el tipo de mutación de KIT/PDGFRA, siendo mayor en pacientes con mutaciones de delección de KIT en exón 11. Existe consenso en que los GIST con mutación D842V en PDGFRA no deben ser tratados con ninguna terapia adyuvante, dada la falta de sensibilidad de este genotipo tanto in vitro como in vivo.¹²

4.3 Tratamiento GIST metastásico

1. Primera línea:

Imatinib es el tratamiento de primera línea para la enfermedad localmente avanzada inoperable y metastásica. La dosis empleada es de 400 mg diarios hasta progresión o intolerancia.

Esta dosis procede de un ensayo multinacional de fase II, abierto, aleatorizado, no controlado, en pacientes con GIST maligno no resecable o metastásico¹³.

- Se randomizaron 147 pacientes a recibir 400 mg ó 600 mg diarios durante un máximo de 36 meses. No hubo diferencias en las tasas de respuesta entre ambos grupos. La mediana de tiempo de respuesta fue de 13 semanas (IC 95% 12–23). La mediana de tiempo hasta el fallo del tratamiento en respondedores fue de 122 semanas (IC 95% 106–147), mientras que en la población general del estudio fue de 84 semanas (IC 95% 71–109). La mediana de supervivencia global no se ha alcanzado. La estimación de Kaplan-Meier para supervivencia desiento es del 68%.¹³

Por otro lado, se ha demostrado que los **pacientes con la mutación KIT en el exón 9** tienen una tasa de respuestas y SLP significativamente mejor con dosis de **800 mg/día**, repartido en dos tomas de 400 mg si toleran la dosis.¹⁶

2. Segunda línea:

El 20% de los pacientes, pueden desarrollar resistencia primaria a imatinib. En estos casos, disponemos de otras opciones terapéuticas.

Sunitinib está indicado en el tratamiento de tumores malignos no reseables y/o metastásicos de GIST en adultos después del fracaso al tratamiento con imatinib y la dosis estándar es de 50 mg en régimen 4/2 hasta progresión de la enfermedad o intolerancia. Se llevó a cabo un ensayo randomizado, doble ciego, controlado con placebo fase III con pacientes con GIST intolerantes o que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento con imatinib¹⁷.

- En este estudio, 312 pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir 50 mg de sunitinib o placebo, por vía oral una vez al día en el régimen 4/2. La variable principal de eficacia del estudio fue tiempo a la progresión (TTP), definido como el tiempo desde la aleatorización a la primera documentación de progresión objetiva del tumor. La mediana del TTP en el brazo de sunitinib fue de 27,3 semanas (95% IC: 16,0; 32,1) estadística y significativamente mayor que el

TTP del placebo de 6,4 semanas (95% IC: 4,4; 10,0) según la evaluación del Comité de Revisión Independiente. La diferencia en la supervivencia global (OS) fue estadísticamente significativa a favor de sunitinib [HR, Hazard Ratio: 0,491; (95% IC: 0,290; 0,831)]; el riesgo de muerte fue 2 veces más alto en los pacientes de la rama placebo comparado con la rama de sunitinib.¹⁷

2. Tercera línea:

Regorafenib está autorizado para el tratamiento de GISTs irreseccables o metastásicos en pacientes que progresaron durante el tratamiento previo con imatinib y sunitinib o son intolerantes al mismo. La dosis estándar es de 160 mg diarios.

- Se evaluó en un ensayo clínico fase III internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con GIST previamente tratados con dos inhibidores de la tirosina quinasa (imatinib y sunitinib). En total, 199 pacientes con GIST fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a recibir 160 mg de regorafenib más el mejor tratamiento de soporte (BSC; N=133) por vía oral una vez al día o placebo más BSC (N=66) durante 3 semanas de tratamiento seguido de 1 semana sin tratamiento. Ninguno de los brazos alcanzó la mediana de SG. En el momento del análisis, el 84% de los pacientes (56/66) del brazo placebo se habían cruzado al brazo de regorafenib en régimen abierto tras progresión de la enfermedad. En un análisis posterior actualizado con 139 eventos, se mantuvo la no significación estadística, con un HR= 0,85 (IC95% 0,6-1,2). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de respuesta objetiva (TRO), aunque sí se observaron en la variable de tiempo hasta progresión, con un HR=0,25 (IC95% 0,17-0,36) y una mediana de 5,4 meses en el grupo de regorafenib frente a 0,9 meses en el grupo de placebo¹⁸.

4.5 Posicionamiento principales guías clínicas

Puesto que las Guías clínicas [**National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN)**¹¹, **European Society for Medical Oncology (ESMO) Guidelines**¹², **The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**¹⁹, **Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de regorafenib en tumores del estroma gastrointestinal (GIST)**¹⁸] son coincidentes a la hora de abordar el tratamiento, se ha decidido realizar una tabla resumen:

Terapia neoadyuvante	Terapia Adyuvante	Terapia metastásica				Opciones tras el fracaso de terapias aprobadas
		Primera línea	Segunda línea	Tercera línea	Cuarta línea	
<ul style="list-style-type: none"> • Imatinib (para mutaciones sensibles)^{11,12} • Avapritinib (para las mutaciones del exón 18 del PDGFRA que son insensibles al imatinib, incluida la mutación D842V)¹¹ 	Imatinib ^{11,12,19}	Primera línea	Segunda línea	Tercera línea	Cuarta línea	<ul style="list-style-type: none"> • Reintentar Inhibidores tirosinkinasa (ITK)¹¹ • Cabozantinib¹¹ • Dasatinib (para pacientes con la mutación PDGFRAD842V)¹¹ • Everolimus+ITK¹¹ • Larotrectinib o entrectinib(para los GIST con fusión del gen NTRK)¹¹ • Nilotinib¹¹ • Pazopanib¹¹ • Sorafenib¹¹ • Ensayo Clínico¹² • Terapia soporte¹²
		<ul style="list-style-type: none"> • Imatinib^{11,12,19} • Avapritinib (para las mutaciones del exón 18 del PDGFRA, incluida la mutación D842V)¹¹ 	Sunitinib ^{11,12,19}	Regorafenib ^{11,12,18,19}	Ripretinib ¹¹	

5. APORTACIONES DEL FARMACÉUTICO

El farmacéutico especialista en oncología tiene este escenario un papel fundamental debido al:²⁰

- Desarrollo de los avances en terapéutica oncológica y de la actividad de los servicios de oncología y hematología.
- Aumento progresivo de investigación con nuevos agentes terapéuticos: innovación.
- Consolidación de la implantación de unidades centralizadas de preparación de quimioterapia.
- Integración progresiva en los equipos clínicos: de la preparación a la validación de los protocolos terapéuticos y de la prescripción, con intervenciones específicas en revisión de interacciones, prevención y manejo de efectos adversos, dosificación de fármacos guiados por farmacocinética, etc.
- Cuerpo creciente de profesionales farmacéuticos formados para dar respuestas críticas: grupo de expertos.

El reto actual reside en aumentar la adherencia y ayudar al manejo de estos medicamentos en domicilio, ya que, aumentar la efectividad de las intervenciones sobre adherencia terapéutica puede tener una repercusión mucho mayor sobre la salud de la población que cualquier mejora de los tratamientos médicos específicos.²¹

6. CASO PRÁCTICO

a) Motivo de ingreso

Varón de 70 años que acude al Servicio de Urgencias del Hospital por dolor abdominal agudo localizado en el año 2010.

b) Antecedentes personales

- Independiente para las actividades básicas de la vida diaria.
- No déficit cognitivo.
- No alergias medicamentosas conocidas.
- No hipertensión arterial, no Diabetes Mellitus, no dislipemia.
- Hiperplasia benigna de próstata en seguimiento por Urología.
- Ex-fumador hace más de 30 años. No bebe alcohol.
- Tratamiento domiciliario: omeprazol.

c) Evolución clínica y tratamiento

El paciente es intervenido quirúrgicamente por sospecha de colección abscesificada secundaria a una perforación intestinal. Finalmente, es diagnosticado de peritonitis fecaloidea por un **GIST localizado en intestino delgado**.

Las células del tumor presentan una **mutación en CD117 (c-KIT) en el exón 11**. Se trata de un GIST de alto riesgo al medir el tumor más de 5 cm de diámetro mayor y tener un índice mitótico entre 6 y 10 mitosis/50 cga.

Tras la intervención, el paciente es dado de alta sin tratamiento adyuvante y se mantiene estable durante los dos años siguientes a la cirugía. En una revisión en julio de **2012** se le detecta una alta probabilidad de malignidad a nivel de masas abdomino-pélvicas e inicia tratamiento con **imatinib de 400 mg, 1 comprimido al día**.

En las siguientes revisiones se observa que la analítica está controlada y presenta buena tolerancia al tratamiento. En las pruebas realizadas en abril de **2015** no se percibe evidencia de enfermedad tumoral macroscópica desde el punto de vista metabólico, lo que, a priori, podría ser compatible con una remisión completa, aunque se le aconseja seguimiento.

En mayo de **2016** aparece un nódulo pélvico sospechoso de recaída que se confirma unos meses más tarde como una **recidiva periumbilical/pélvica de GIST previo**. Se realiza una resección intestinal y anastomosis término-terminal manual manteniendo el **tratamiento con imatinib 400 mg al día**. Durante el año **2017** se mantiene con respuesta metabólica completa.

En noviembre de **2018** se detecta una **recidiva tumoral en forma de metástasis hepáticas** en el lóbulo derecho. Tras 6 años en tratamiento con imatinib se decide un cambio a segunda línea e inicia **sunitinib 37,5 mg vía oral una vez al día**.

En la analítica realizada en enero de **2019**, el paciente, presenta trombocitopenia y una leve hipertransaminasemia. Por ello, el oncólogo cambia la pauta de **sunitinib de 37,5 mg de forma continua a 25 mg cada 28 días con 7 días de descanso**. El paciente recibe 20 ciclos con una respuesta completa por PET hasta 19º ciclo, cuando se observa **progresión hepática por reaparición de metabolismo patológico en LOE conocida**.

En julio de **2020** inicia tratamiento con radioterapia estereotáctica del cuerpo (**SBRT**) en LOE hepática mientras **descansa del tratamiento con sunitinib**. Tras la radioterapia el paciente presenta trombopenia por lo que hasta septiembre no vuelve a iniciar el tratamiento con sunitinib, con una pauta de 25 mg al día durante dos semanas y una de descanso.

Durante el 23º ciclo con **sunitinib** se observa una persistencia de infiltración tumoral en una lesión en la cúpula hepática. Sin embargo, en el 27º ciclo el

PET-TC realizado muestra una respuesta completa metabólica de esta lesión. En la actualidad, el paciente se encuentra estable tras 27 ciclos con sunitinib, presenta buena tolerancia y remisión completa.

d) Papel del farmacéutico

Por último, cabe destacar el papel del farmacéutico en el seguimiento farmacoterapéutico del paciente durante el tratamiento con ambos fármacos desde el área de Onco- Hematología. El trabajo conjunto del farmacéutico con el oncólogo resulta fundamental para garantizar una adecuada asistencia sanitaria del paciente, de forma que la *atención farmacéutica* permite:

- Asegurar una *correcta adherencia al tratamiento*, sobre todo en pacientes con esquemas terapéuticos con descansos como es el de nuestro caso.
- *Vigilar las reacciones adversas* más frecuentes tanto de imatinib como de sunitinib.
- *La conciliación de su medicación domiciliaria y detección de posibles interacciones* (en nuestro caso el único tratamiento domiciliario del paciente era omeprazol y no presentaba interacciones).

¿Fue adecuado el tratamiento pautado?

Las guías clínicas recomiendan la cirugía como tratamiento estándar de los GIST localizados, tal y como se abordó en el caso de nuestro paciente. Sin embargo, al ser un GIST de alto riesgo y tener una mutación en CD117 (c-KIT) en el exón 11 debería haber recibido imatinib como tratamiento adyuvante durante los 3 años siguientes a la operación.

Tras dos años sin tratamiento adyuvante, progresa e inicia **imatinib**. En 2016 presentó una recidiva que fue tratada con cirugía y siguió con imatinib como tratamiento adyuvante. Esto se debió probablemente a la buena respuesta al tratamiento que tuvo previamente y a la presencia de la mutación en el exón 11, que hace más sensible al tumor a imatinib.

Dos años más tarde, el paciente presenta una nueva recaída en forma de metástasis hepáticas por lo que se decide cambiar el tratamiento a **sunitinib** (SLP imatinib 6 años). *Al principio, inicia con una pauta de 37,5 mg al día de forma continua*. Aunque la dosis recomendada en ficha técnica es de *50 mg durante 4 semanas con 2 semanas posteriores de descanso*, la guía ESMO también recomienda 37,5 mg continua. El inicio con una dosis menor a la estándar y su posterior reducción podrían deberse a la avanzada edad del paciente y la presencia de trombocitopenia.

Tras 9 ciclos de tratamiento con sunitinib, progresa a nivel hepático por lo que recibe radioterapia (**SBRT**). Unos meses después (descanso debido a la trombocitopenia), reinicia el tratamiento con sunitinib y, tras varios ciclos, se observa una respuesta completa.

A pesar de no adecuarse a la pauta estándar de sunitinib, el paciente está respondiendo al tratamiento. En caso de progresión, habría que valorar el cambio a **regorafenib**, como fármaco de tercera línea, tal y como recomiendan las principales guías clínicas.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional del Cáncer.. Tratamiento del cáncer de intestino delgado (PDQ®)- versión profesionales de la salud. 2021 [Internet] Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/intestino-delgado/pro/tratamiento-intestino-delgado-pdq#_1> [Acceso Junio 2021].
1. Sarcomas partes blandas - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. Seom.org. 2021 Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/sarcomas-partes-blandas?showall=1&start=0> [Acceso mayo 2021].
2. Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL: Gastrointestinal stromal tumour. Lancet. 2013.382:973-983, 2013.
3. Mantese G. Gastrointestinal stromal tumor: epidemiology, diagnosis, and treatment. Curr Opin Gastroenterol. 2019 Nov;35(6):555-559. doi: 10.1097/MOG.0000000000000584. PMID: 31577561.
4. Eizaguirre B, Burgos JJ. Tumores GIST. Revisión de la literatura. Rev Est Patol 2006. Vol 29, nº4 209-218.
5. Toro VásquezJP, Madrid VélezJA. Tumores del estroma gastrointestinal (GIST): papel del cirujano en la era de la medicina molecular. Iatreia [Internet]. [Acceso mayo 2021];23(3):Pág. 268-277.
6. West RB, Corless CL, Chen X, Rubin BP, Subramanian S, Montgomery K, et al. The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. Am J Pathol. 2004;165(1):107-13.
7. Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1458 cases from 1992 to 2000. Am J Gastroenterol 2005; 100: 162–168.
8. Rubin BP. Gastrointestinal stromal tumours: an update. Histopathology2006; 48(1):83–96. PubMed PMID: 16359540
9. Poveda A, García Del Muro X, López-Guerrero JA, Cubedo R, Martínez V, Romero I, Serrano C, Valverde C, Martín-Broto J; GEIS (Spanish Group for Sarcoma Research). GEIS guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). Cancer

- Treat Rev. 2017 Apr;55:107-119. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.11.011. Epub 2017 Mar 2. PMID: 28351781.
10. Nishida T, Blay JY, Hirota S, Kitagawa Y, Kang YK. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines. *Gastric Cancer: Off J Int Gastric Cancer Assoc Japanese Gastric Cancer Assoc* 2016 Jan;19(1):3–14. PubMed PMID: 26276366. PubmedCentral PMCID: 4688306
 11. NCCN Guidelines Versión 1.2021. Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs). Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gist.pdf [Acceso mayo 2021].
 12. Gastrointestinal Stromal Tumours | ESMO. Esmo.org. 2018. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/sarcoma-and-gist/gastrointestinal-stromal-tumours>. [Acceso mayo 2021].
 13. Glivec®. Ficha Técnica del medicamento. Agencia Española del medicamento y productos sanitarios (AEMPS). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/glivec-epar-product-information_es.pdf [Acceso mayo 2021].
 14. DeMatteo RP. Nanoneoadjuvant therapy of gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Ann Surg Oncol*. 2009 Apr;16(4):799-800. doi: 10.1245/s10434-009-0316-9. Epub 2009 Jan 24. PMID: 19169754.
 15. Eisenberg BL. The SSG XVIII/AIO trial: results change the current adjuvant treatment recommendations for gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Oncol* 2013;36:89-90.
 16. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1247–1253.
 17. Sutent®. Ficha Técnica del medicamento. Agencia Europea del medicamento (EMA). Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160211134124/anx_134124_es.pdf [Acceso mayo 2021].
 18. Grupo de expertos para elaboración del informe a cargo de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de regorafenib (Stivarga®) en el en tumores del estroma gastrointestinal (GIST). 2015
 19. Gastrointestinal cancers overview. Pathways.nice.org.uk. 2021 Disponible en: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/gastrointestinal-cancers/gastrointestinal-cancers-overview#content=view-node:nodes-gastrointestinal-stromal-tumours> [Acceso mayo 2021].
 20. Soler M. Especialización en farmacia oncológica: una necesidad - sefh Informa. sefh Informa. 2020 Disponible en: <http://blog.sefh.es/especializacion-farmacia-oncologica-necesidad/> [Acceso mayo 2021].
 21. Seom.org.2014 Disponible en: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/PONENCIA_05_03_2014_Dra_Sanmart%C3%ADn.pdf [Acceso mayo 2021].

5. Melanoma

Autores: Beatriz de la Calle Riaguas, Pedro Gómez Espinosa, Francisco Javier Juliá Luna, Blas Criado Rubio, Beatriz García Esteban.

Hospital General Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina

1. INTRODUCCIÓN

El melanoma es un tumor maligno de los melanocitos, estas células producen la melanina, pigmento que da color a nuestra piel y permite protegerla de los rayos ultravioleta.¹

Alrededor del 95% de los melanomas se localizan en la piel y un 5% en mucosas, retina o meninges.²

1.1 Epidemiología¹

La incidencia del melanoma maligno (MM) ha aumentado en los últimos años, siendo el quinto cáncer más común en hombres y el sexto en mujeres. En Europa, la incidencia de MM varía entre 3 y 5 casos por 100.000 habitantes al año en la zona mediterránea, y hasta 12-25 en los países nórdicos.

La media de edad en el momento del diagnóstico se sitúa entre los 45 y los 55 años. La tasa de mortalidad mundial por MM se sitúa en 0,75 por 100.000 en los hombres y en el 0,56 por 100.000 en las mujeres.

En España, los casos de MM han aumentado un 11% en los últimos 5 años. La tasa ajustada de incidencia en España ronda los 5,5 por cada 100.000 hab/año.² El incremento de la incidencia del MM parece estar relacionado tanto con el aumento de la longevidad de la población como con el estilo moderno de vida que somete a la piel a una excesiva exposición solar.

1.2 Etiología y patogenia

Los melanocitos son células dendríticas pigmentadas derivadas del neuroectodermo que migran hacia la epidermis y los folículos pilosos durante la embriogénesis. El melanoma aparece cuando los melanocitos sufren una transformación maligna, desarrollándose de novo (75% de los casos) o sobre un nevus (lunar) preexistente (25% restante). En las mujeres se presenta con mayor frecuencia en las extremidades inferiores, y en los hom-

bres, en las superiores. Al diagnóstico el 85% de los melanomas son localizados y el 5% se diagnostican en estadio metastásico.¹

Factores de riesgo ^{1,2}

- 1.- Foto tipo cutáneo (raza blanca)
- 2.- Lesiones precursoras: nevus displásico, lunares atípicos.
- 3.- Situaciones de inmunodeficiencia.
- 4.- Exposición intensa e intermitente al sol.
- 5.- Latitud geográfica
- 6.- Síndrome de nevus displásico hereditario.
- 7.- Mutaciones heredadas de los genes CDKN2A y CDK4.
- 8.- Síndrome FAMMM (familiar atypical multiple mole melanoma).
- 9.- Xerodermia pigmentosa.

Tabla 1. Formas clínico-patológicas de melanoma cutáneo en relación a la localización anatómica y su evolución.³

Formas clínicas de melanoma maligno				
Tipo	%	Edad media	Duración de la fase radial*	Localización
Extensión superficial (SSMM)	70	44	1-7 años	Cualquier localización, predominantemente en torso en varones y piernas en mujeres
Nodular	10-15	53	Meses-2 años	Cualquiera
Lentigo melanoma maligno	5	65	5-20 años	Áreas expuestas de la región malar y pretemporal
Acral	2-8	65	1-3 años	Palmas, plantas, lecho ungueal, superficies de mucosas

*Fase radial: Tendencia del melanoma en estadios iniciales a extenderse en forma horizontal en la epidermis

1.3 Clínica

La presencia de Asimetría, Bordes irregulares, Color no uniforme y Diámetro >6 mm en una lesión pigmentada constituyen signos de alarma y advertencia. Dentro de esta conocida regla del ABCD del MM también se incluye la evolución (E) de la lesión y los cambios sintomáticos.¹ Los principales signos tempranos que indican una transformación maligna de un nevus son la pigmentación oscura o variable, el prurito, el aumento de tamaño o la ulceración (signo tardío).²

1.4 Diagnóstico

Se debe realizar una biopsia por escisión local de la lesión sospechosa.²

Según la clasificación genómica del melanoma cutáneo se han identificado cuatro subtipos genómicos principales. Mutación BRAF, RAS, NF1 y triple natural. Las diferentes mutaciones marcarán los objetivos farmacológicos.²

El método que se usa para estadificar el melanoma se basa principalmente en el espesor del tumor y en la diseminación a ganglios linfáticos o a otras partes del cuerpo, estadificándose en 4 estadios según la clasificación TNM³:

- Estadio 0: Tumor localizado en la capa externa de la piel sin invadir los tejidos más profundos.
- Estadio I: El tumor tiene un espesor < 2 mm y no afecta a los ganglios linfáticos.
- Estadio II: El tumor tiene un espesor > 2 mm y no afecta a los ganglios linfáticos.
- Estadio III: Ganglios linfáticos afectados o presencia de tumores satélites alrededor de la lesión principal.
- Estadio IV: El tumor mide más de 4 mm y afecta a órganos a distancia.

2. TRATAMIENTO

2.1 Cirugía en enfermedad localizada

Hay una alta probabilidad de curación para los melanomas cutáneos sin diseminación fuera de la localización primaria², por ello el tratamiento estándar en la enfermedad localizada es la escisión quirúrgica con márgenes proporcionales al microestadio de la lesión.^{1,2} Para el melanoma in situ los márgenes quirúrgicos sería entre 0,5 y 1 cm y para el resto de estadios dependerá del espesor de Breslow de la lesión:¹

- Menos de 1 mm: margen recomendado de 1 cm.
- Entre 1 y 2 mm: margen recomendado de 1-2 cm.
- Más de 2 mm: margen recomendado de 2 cm.

Para las zonas anatómicas en las que sea difícil conseguir el margen deseado se recomienda al menos 1 cm.

El mapeo linfático y la biopsia del ganglio centinela sirve para detectar metástasis ocultas en ganglios linfáticos regionales.² Se recomienda la biopsia del ganglio centinela en estadios II y IB de alto riesgo. Si la biopsia es positiva se podría recomendar una linfadenectomía completa o un segui-

miento intensivo, estos pacientes además se podrían beneficiar de la terapia adyuvante.^{1,2} Sin embargo, la linfadenectomía no ha logrado demostrar un aumento ni de la supervivencia global (SG) ni de la libre de progresión (SLP), aunque sí un mayor control de la enfermedad regional y recurrencia local.²

2.2 Terapia adyuvante

Las opciones para pacientes con alto riesgo de recidiva están aumentando.²

Se han hecho numerosos estudios del interferón alfa 2b (IFN α -2b) como terapia adyuvante, sin embargo los criterios de inclusión de los pacientes y las dosis y esquemas han sido muy poco uniformes. Por ello los metaanálisis llevados a cabo no han podido clarificar cuales son la dosis y duración óptima del tratamiento.¹

El esquema más utilizado y la indicación en ficha técnica de la agencia europea del medicamento (EMA) es:

En inducción por vía intravenosa a la dosis de 20 millones de UI/m² una vez al día, cinco días por semana, durante cuatro semanas. Como mantenimiento, la dosis recomendada es de 10 millones de UI/m² por vía subcutánea, tres veces por semana (días alternos), durante 48 semanas.⁴

Con respecto a la inmunoterapia, los buenos resultados de los inhibidores de CTLA-4 y PD-L1 en enfermedad metastásica hicieron que se planteasen en el ámbito de la adyuvancia con alto riesgo de recaída.¹

Se ha comparado nivolumab (3mg/kg cada dos semanas) con ipilimumab (10mg/kg cada 3 semanas en 4 dosis, y después cada 12 semanas durante 12 meses) en estadio IIIB, IIIC o IV totalmente reseado. Se vio una mejora en la SLR (del 62,6% frente al 50,2%) para los pacientes tratados con nivolumab.¹

La indicación de nivolumab en ficha técnica de la EMA es en melanoma con afectación de los ganglios linfáticos o enfermedad metastásica que hayan sido sometidos a resección completa.⁵

El **pembrolizumab** se ha comparado con placebo a dosis de 200 mg cada 3 semanas en un total de 18 dosis para estadio III completamente reseado, donde se vio que la SLR aumentaba (75,4% frente al 61% del grupo placebo). También hay otros ensayos en los que se compara pembrolizumab con altas dosis de IFN α -2b y con ipilimumab en estadio III de alto riesgo o IVA tras resección.¹ Los resultados actualizados del ensayo EORT 1325-MG/KEYNOTE-054 confirman el beneficio de supervivencia sin recurrencia del pembrolizumab adyuvante en el melanoma en estadio III de alto riesgo.⁶

La indicación disponible en Ficha técnica de la EMA es en monoterapia

para el tratamiento adyuvante en adultos con melanoma en estadio III y con afectación de los ganglios linfáticos que hayan sido sometidos a resección completa.⁷

Alrededor del 40-60% de los pacientes pueden presentar mutaciones de BRAF, la más frecuente es la V600E. **Las terapias dirigidas** que más importancia cobran son las enfocadas a inhibiciones de BRAF y MEK, NRAS y Kit.¹

Se comparó en ensayo la combinación **dabrafenib y trametinib** frente a placebo, observándose un aumento de la SLP y la SG en pacientes con estadio III completamente reseccionado y con la mutación BRAF (V600E). Por ello la EMA le da la indicación en ficha técnica a esta combinación para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma con mutación BRAF V600 en estadio III, tras una resección completa.^{8,9}

Si las consideraciones anatómicas impiden un margen de resección adecuado o si se considera a la lesión con un riesgo alto de recidiva se puede considerar el uso postoperatorio de **radioterapia adyuvante**.¹

CONCLUSIONES DE LA TERAPIA ADYUVANTE

Se han observado beneficios de la inmunoterapia con ipilimumab, nivolumab y pembrolizumab independientemente de la expresión del PD-L1 o mutaciones en BRAF. Para los pacientes con mutaciones en BRAF, la terapia combinada con inhibidores de la transducción de señales es una opción.

El uso de nivolumab y pembrolizumab o la combinación de dabrafenib y trametinib ha demostrado un efecto clínico significativo en la supervivencia sin recidiva (SSR) y una menor toxicidad que ipilimumab.²

- Para estadios I-IIA de bajo riesgo no se aconseja la terapia adyuvante.
- Para estadios IIB-IIC de alto riesgo de recaída y ganglios negativos, la terapia adyuvante es controvertida. Actualmente se aconseja evitar IFN α -2b en altas dosis ya que lleva asociado una considerable toxicidad.
- Para estadios III y IV con ganglios positivos y reseccionado respectivamente se recomienda la inmunoterapia o la combinación dabrafenib y trametinib para la mutación BRAFV600.¹

Es importante mencionar que el 8 de marzo de 2021 la Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia emitió la resolución de no financiación para la combinación de trametinib y dabrafenib en adyuvancia de melanoma en estadio III con mutación V600 de BRAF y que la financiación de pembrolizumab y nivolumab en adyuvancia aún está sin

resolver.¹⁰

2.3 Terapia en enfermedad metastásica

El tratamiento del melanoma avanzado incluye radioterapia y terapia sistémica. La radioterapia estaría indicada en el alivio sintomático de las metástasis cerebrales, tejido óseo y vísceras. Por otra parte, la terapia sistémica ha cambiado radicalmente en los últimos años, dada la introducción de la inmunoterapia y la terapia dirigida, que han demostrado mejorar notablemente la supervivencia en comparación con quimioterapia.^{1,3,11,12}

2.3.1 Tratamiento de primera línea

Las opciones preferentes en el tratamiento de melanoma avanzado sin tratamiento previo son:^{3,13}

- a) *Inmunoterapia* con fármacos anti-PD-1 en monoterapia, **nivolumab y pembrolizumab** o con la combinación: anti-PD-1+anti-CTLA-4, **nivolumab/ipilimumab**.
- b) *Terapia dirigida* con inhibidores BRAF (BRAFi) en combinación con inhibidores de MEK, **dabrafenib/trametinib, vemurafenib/cobimetinib o encorafenib/binimetinib**. (En pacientes con mutación BRAF). Aunque se ha estudiado la eficacia de BRAFi en monoterapia, los datos de eficacia son superiores para la combinación y actualmente no se recomienda el uso de de BRAFi en monoterapia.

2.3.1.1 Pacientes con mutación BRAF

Según el último documento de consenso de la Sociedad Europea de Oncología (ESMO)¹⁴, la decisión terapéutica debe basarse en las características clínicas del paciente y del tumor. En este sentido, la *terapia dirigida* consigue respuestas muy rápidas, siendo de elección en pacientes con elevada carga tumoral y LDH, cinética de crecimiento muy rápido y peor estado general, siempre que el estado mutacional lo permita. Otros aspectos a tener en cuenta son las comorbilidades del paciente y sus preferencias.

En el caso de que ambas alternativas se sitúen al mismo nivel, el consenso determina que es preferible iniciar con *inmunoterapia*, dada la posibilidad de su suspensión en pacientes con buena respuesta a los dos años. Mientras que la *terapia dirigida* no debería suspenderse ya que se han notificado tasas de recaída en el 50% de pacientes.¹⁴

Se está investigando en ensayos de fase II y fase III la posibilidad de triple terapia con inmunoterapia asociada a terapia dirigida desde el inicio con el objetivo de obtener un mayor beneficio, sin embargo aún no se dispone de datos definitivos que determinen el beneficio de esta terapia.¹⁴

2.3.1.2 Pacientes sin mutación BRAF

En estos pacientes la única alternativa es la inmunoterapia.

Las distintas características técnicas de las opciones preferentes se describen en la siguiente tabla:^{3,5-9,15-19}

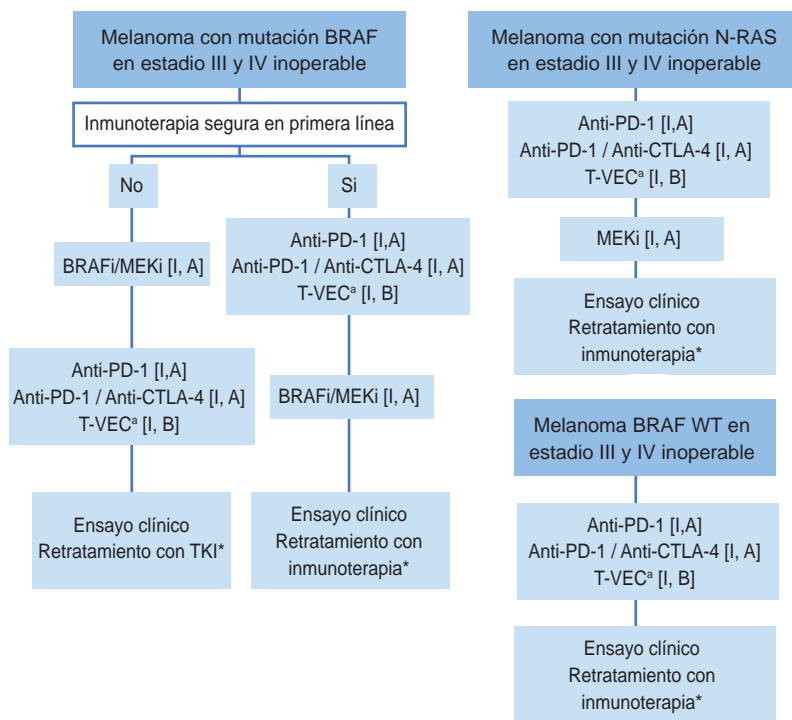
Tabla 2. Características técnicas de los fármacos preferentes en primera línea.

	Nivolumab	Pembrolizumab	Nivolumab + ipilimumab		
Presentación	Opdivo® viales de 40 y 100 mg	Keytruda® viales 50 mg	Opdivo® viales de 40 y 100 mg + Yervoy® viales 50 y 200 mg		
Posología	240 mg c/2 sem o 480 mg c/4 sem	200 mg c/3 sem o 400 mg c/6 sem	Fase de combinación, c/3 sem durante 4 ciclos		Fase de monoterapia
			Nivolumab	1 mg/Kg	240 mg c/2 sem o 480 mg c/4 sem
			Ipilimumab	3 mg/kg	
Tiempo de perfusión	240 mg en 30 min o 480 mg en 60 min	En 30 min	Fase de combinación, c/3 sem durante 4 ciclos		Fase de monoterapia
			Nivolumab	30 min	240 mg en 30 min o 480 mg en 60 min
			Ipilimumab	90 min	
Modificaciones de dosis	No	No	No		
Efectos adversos	Frecuentes (≥ 10%): Fatiga, erupción, prurito, diarrea, náuseas. La mayoría de grado 1 o 2. Los más graves fueron relacionados con el sistema inmunitario.	Frecuentes (> 10%): diarrea, náuseas, erupción, prurito, artralgia y fatiga. La mayoría de estas de grado 1 o 2. Los más graves fueron relacionados con el sistema inmunitario.	Frecuentes (> 10%): erupción, fatiga, diarrea, prurito, náuseas, pirexia, hipotiroidismo, colitis, vómitos, cefalea, y disnea. La mayoría de Grado 1 o 2. Los más graves fueron relacionados con el sistema inmunitario. Suspensión del tratamiento mayor en los pacientes que recibieron la combinación que en aquellos con nivolumab en monoterapia.		
	Dabrafenib/trametinib	Vemurafenib/cobimetinib	Encorafenib/binimetinib		
Presentación	Tafinlar® cap 50 mg y 75 mg Mekinist® comp 0,5 mg y 2 mg	Zelboraf® comp 240 mg Cotellic comp 20 mg	Braftovi® cap 50 mg y 75 mg, Mektovi® comp 15 mg		
Posología	Dabrafenib 150 mg dos veces al día Trametinib 2 mg una vez al día	Vemurafenib 960 mg dos veces al día Cobimetinib 60 mg una vez al día durante 21 días seguidos de 7 días de descanso	Encorafenib es de 450 mg una vez al día Binimetinib es de 45 mg dos veces al día		
Modificaciones de dosis	Dabrafenib: 100 mg → 75 mg → 50 mg → Stop Trametinib: 1,5 mg → 1 mg → Stop	Vemurafenib: 480 mg → Stop Cobimetinib: 40 mg → 20 mg → Stop	Encorafenib: 300 mg → 200 mg → 100 mg → Stop Binimetinib: 30 mg → Stop		
Administración	Sin alimentos	Con o sin alimentos	Con o sin alimentos		
Efectos adversos	Frecuentes (≥ 10%): pirexia, fatiga, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, artralgia, rash, hipertensión y elevación de GPT.	Muy Frecuentes (≥ 20%): diarrea, rash, náuseas, fotosensibilidad, fiebre, elevación de CPK, AST y ALT y vómitos. Frecuentes (1%-10%): carcinoma epidermoide, queratoacantoma, alteraciones electrolíticas, visión borrosa, neumonitis, escalofríos, prolongación intervalo QTc disminución de FEV1.	Frecuentes (≥ 25%): fatiga, náuseas, diarrea, vómitos, desprendimiento de retina, dolor abdominal, artralgia, elevación de la CK y mialgias		

2.3.2 Tratamiento de segunda línea y sucesivas

Se recomienda considerar un fármaco de una clase diferente al tratado en primera línea y la posibilidad de incluir al paciente en un ensayo clínico siempre que esté disponible¹¹. Las opciones a valorar se describen en los siguientes algoritmos:

Gráfica 1: Algoritmos de tratamiento de segunda línea y sucesivas¹¹



El retratamiento con inmunoterapia puede ser con ipilimumab si no se ha administrado previamente, con nivolumab o pembrolizumab si se ha administrado otra línea de tratamiento tras el fracaso de la inmunoterapia [II, B], o con ipilimumab/nivolumab de nuevo si no se ha administrado previamente [IV, B]. a T-VEC: talimogén laherparepvec es un virus de herpes simple de tipo 1 modificado genéticamente para su uso en terapia oncolítica, aprobado como inyección intralesional en pacientes en estadios IIIB, IIIC y IV con afectación regional o a distancia y sin metástasis.^{1,2}

BRAFⁱ, inhibidor de BRAF; CTLA-4, antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos; MEKⁱ, inhibidor de MEK; TKI, inhibidor de tirosina quinasa

Por otra parte se pueden valorar las siguientes alternativas, con menor evidencia y actividad modesta, para pacientes que han progresado a los fármacos anteriores: ^{1,2}

- a) **Quimioterapia.** Los fármacos que han mostrado mayor eficacia han sido **dacarbazina, temozolamida y fotoemustina**, éstos dos últimos han mostrado utilidad especialmente en las localizaciones cerebrales.
- b) **Interleucina-2 (IL-2):** El régimen de IL-2 en dosis altas ha demostrado remisiones completas prolongadas en un 5% de pacientes en ensayos clínicos en fase II. Sin embargo, la toxicidad de sus efectos adversos, en especial el síndrome de hipermeabilidad capilar, limita su uso a pacientes con buen estado general. Además, no tiene esta indicación en Europa.
- c) **Imatinib:** Puede ser un opción para pacientes con patología sintomática y/ o no candidatos a inmunoterapia que presenten mutación activada y/o amplificación génica de c-Kit.

2.3.3 Metástasis cerebrales

En la selección de un régimen específico se debe considerar la naturaleza y extensión de la enfermedad extracraneal, la presencia o ausencia de la mutación *BRAF*, el estado funcional del paciente y las comorbilidades.^{11,14} Para los pacientes que puedan tolerar las toxicidades potenciales de la inmunoterapia, se recomienda la combinación de **ipilimumab** más **nivolumab**, en lugar de inmunoterapia en monoterapia, dado que la combinación ha demostrado respuestas intracraneales más altas, algunas de las cuales a largo plazo. Aquellos con la mutación *BRAF* V600 que requieren una respuesta rápida a la enfermedad extracraneal y/o no pueden suspender los corticoides o no son candidatos a inmunoterapia, una opción alternativa es la terapia con **dabrafenib** más **trametinib**.^{1,20}

Para aquellos con pocas metástasis asintomáticas (< 5 - 10) y tumores no voluminosos (< 3 cm), se sugiere iniciar con *radiocirugía estereotáctica*. En otros se ha de valorar primero tratamiento sistémico, reservando la *radiocirugía estereotáctica* para el tratamiento de lesiones que no responden al tratamiento.¹⁰

3. CASO CLÍNICO

3.1 Motivo de consulta

Se trata de una mujer de 19 años derivada desde Atención Primaria (AP) por sospecha de melanoma en cuero cabelludo

3.2 ANTECEDENTES PERSONALES

Sin antecedentes de interés

3.3 EVOLUCIÓN CLÍNICA Y TRATAMIENTO

Mujer diagnosticada de melanoma nodular en cuero cabelludo de región temporal derecha ulcerado. Tras biopsia, anatomía patológica (AP) lo define como melanoma nodular de 2.5 mm de Breslow con invasión de la dermis papilar, estadio IIIA (pT3bpN1micM0). Se realizó prueba de biopsia con aspiración de aguja fina (PAAF) de adenopatía laterocervical izquierda negativa para células malignas. El tratamiento tras el diagnóstico consistió en cirugía para extirpación del ganglio centinela paratiroideo por confirmación de AP de micrometástasis con realización de parotidectomía y linfadenectomía reglada. Además, se trató con interferón alfa durante once meses (enero 2006-febrero 2007). Conllevó para la paciente parálisis facial residual a la cirugía que fue tratada con toxina botulínica.

Durante revisiones anuales posteriores no hubo incidencias hasta 2014 donde se realizó TAC/PET-TC en el que se visualizó nódulo pulmonar solitario con crecimiento lento (dobla su tamaño en 6 meses) con LDH normal, por lo que ingresó para realización de biopsia pulmonar transtorácica con aguja gruesa (BAG) y resección por cirugía de tórax. Tras intervención y estudio de la muestra se confirma metástasis de melanoma dando positiva mutación del gen BRAF. El diagnóstico se reclasifica como estadio IVA.

En el siguiente TAC/PET-TC de revisión presenta recidiva pulmonar adenopática muscular y subcutánea (diagnóstico de melanoma se establece como M1a). Los niveles de LDH fueron normales. Debido a estos resultados, se solicita dabrafenib 150 mg/12h en monoterapia como tratamiento adyuvante para la paciente, sin iniciarse en combinación con MEKi dado que trametinib no estaba comercializado.

El oncólogo incide tras el examen posterior, en la excelente respuesta clínica que ha demostrado dabrafenib con una reducción importante de las adenopatías axilares y desaparición de los nódulos subcutáneos, por lo que se solicita tratamiento paliativo combinado de dabrafenib (150mg/12h) con trametinib (2 mg/24 horas).

En revisiones posteriores la paciente muestra toxicidad hepática (aspartato aminotransferasa 60 U/L; gammaglutamiltransferasa 51 U/L) precisando reducción de dosis de dabrafenib y trametinib a 100 mg/12 horas y 1,5 mg/24 horas respectivamente. Dada la persistencia de hepatotoxicidad se decide pasar a inmunoterapia anti-PD-1 con nivolumab 240mg/15 días. La paciente muestra excelente tolerancia a la inmunoterapia, objetivándose a los 63 ciclos (2 años y 6 meses), remisión completa. Dada la buena respuesta que presenta, se decide suspender el tratamiento.

3.4 DISCUSIÓN

Nuestra paciente se diagnosticó de melanoma a los 19 años, presentando melanoma nodular de 2.5 mm de Breslow y con invasión de la dermis papilar, estadio IIIA (pT3bpN1micM0). Según este diagnóstico la opción de tratamiento por la que se optó fue la correcta ya que la cirugía es considerada el tratamiento estándar. Además, tras hallar metástasis paratiroidea está recomendada la linfadenectomía ya que conlleva un mejor control de la enfermedad regional y la recurrencia local a expensas de una mayor morbilidad.

Como en nuestra paciente, las metástasis viscerales más frecuentes en el melanoma son las pulmonares (15-35% de los casos). Normalmente son pacientes asintomáticos que en las pruebas de imagen presentan metástasis únicas o en pequeño número. En estos casos la cirugía constituye el tratamiento de elección. Los resultados positivos para mutación del gen BRAF tras la biopsia permite que a la paciente se le pueda dirigir a una terapia frente a mutación del gen BRAF como es dabrafenib. Si la mutación BRAF 600 está presente, las opciones pasan por la inmunoterapia o la terapia dirigida, aunque existe cierta controversia sobre cuál debe ser la terapia inicial. En este caso, si se requiere una respuesta rápida, los expertos en su mayoría apuestan por tratamiento con terapia dirigida, como se decidió en este caso.¹

Tras la excelente respuesta que se muestra, se decidió la combinación de un iBRAF (dabrafenib) con un iMEK (trametinib) con el fin de retrasar el desarrollo de resistencias al tratamiento en monoterapia con iBRAF además de reducir la incidencia de algunas toxicidades, lo que ha demostrado un incremento tanto la tasa de respuesta objetiva (TRO), como SLP y SG con respecto al tratamiento sólo con un iBRAF.¹

Tras la presencia de hepatotoxicidad y al no disminuir ésta tras la modificación posológica (se siguió el descenso escalonado como muestra la Tabla 2, de 150 mg a 100 mg, en dabrafenib y de 2 mg a 1 mg en trametinib) se decide cambiar de diana terapéutica hacia inmunoterapia con nivolumab, por su gran actividad clínica en pacientes con melanoma avanzado. La in-

munoterapia demostró en nuestra paciente gran efectividad llegando incluso a lo que se podría considerar remisión completa.¹

Cabe destacar el aumento de las opciones terapéuticas que gracias a las nuevas tecnologías se han desarrollado en los últimos años en el melanoma maligno metastásico, como la inmunoterapia y la terapia dirigida. Este desarrollo ha provocado una revolución en el tratamiento y en las expectativas en esta enfermedad, como ocurre en nuestro caso.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Martorell C, do Pazo F. Melanoma Maligno. Módulo 3. Curso Farmacia Oncológica. Ediciones Mayo, 2019.
2. Tratamiento del melanoma (PDQ®)-Versión para profesionales de la salud. Instituto Nacional del Cáncer (NIH). 2021. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/piel/pro/tratamiento-melanoma-pdq> Acceso [04/03/2021]
3. Guzmán Ramos MI, Guerra Estévez D, Alegre del Rey EJ. Nivolumab e ipilimumab en melanoma avanzado primera línea. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Noviembre 2016 (revisado junio 2017).
4. Ficha técnica de interferón alfa 2b (IntronA). Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/introna-epar-product-information_es.pdf Acceso [05/03/2021]
5. Ficha técnica de nivolumab (Opdivo). Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_es.pdf Acceso [05/03/2021]
6. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson VG, Dalle S, et al. Longer Follow-Up Confirms Recurrence-Free Survival Benefit of Adjuvant Pembrolizumab in High-Risk Stage III Melanoma: Updated Results From the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 Trial. *J Clin Oncol*. 2020 Nov 20;38(33):3925-3936. doi: 10.1200/JCO.20.02110. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32946353; PMCID: PMC7676886.
7. Ficha técnica de pembrolizumab (Keytruda). Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_es.pdf Acceso [05/03/2021]
8. Ficha técnica de dabrafenib (Talinlar). Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/talinlar-epar-product-information_es.pdf Acceso [05/03/2021]
9. Ficha técnica de trametinib (Mekinist). Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mekinist-epar-product-information_es.pdf Acceso [05/03/2021]

10. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dabrafenib y trametinib en adyuvancia de melanoma. 8 de marzo de 2021. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_11-2021-Tafinlar-Mekinist.pdf?x69995 Acceso [07/03/2021]
11. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO ClinicalPracticeGuidelinesfor diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019 Dec 1; 30(12):1884-1901
12. NCCN Guideliness® Melanoma:Cutaneous. Version 1.2021. November 25, 2020. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf Acceso [02/03/2021]
13. Botella R, Boada A, Carrera C, Fernández M, González M, Moreno D et al. Guía de práctica clínica de melanoma de la Academia Española de Dermatología y Venereología. 2021 Feb; 112 (2): 142-152
14. Keilholz U, Ascierto PA, Dummer R, Robert C, Lorigan P, van Akkooi A et al. ESMO consensusconferencerecommendationsonthemanagement of metastatic melanoma: undertheauspices of the ESMO GuidelinesCommittee. *Ann Oncol*. 2020 Nov; 31(11):1435-1448
15. Ficha técnica de ipilimumab (Yerboy). Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yerboy-epar-product-information_es.pdf Acceso [04/03/2021]
16. Ficha técnica de vemurafenib (Zelboraf). Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/12751001/FT_12751001.html Acceso [04/03/2021]
17. Ficha técnica de cobimetinib (Cotellic). Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151048001/FT_1151048001.html Acceso [04/03/2021]
18. Ficha técnica de encorafenib (Braftovi). Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_es.pdf Acceso [04/03/2021]
19. Ficha técnica de binimetinib (Mektovi). Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mektovi-epar-product-information_es.pdf Acceso [04/03/2021]
20. Wolfram E, Julian K. Management of brainmetastases in melanoma. UpToDate. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-brain-metastases-in-melanoma>. Acceso [05/03/2021]

6. Cáncer Genitourinario: Vejiga y Riñón

Autores: María Luque Jiménez, Bárbara Anguita Montenegro, Juana María Romera García, Belén Mayo Canalejo, Pilar Vicente Sánchez.

Hospital General Universitario de Ciudad Real.

A) CÁNCER DE VEJIGA

1. Introducción

El cáncer de vejiga representó aproximadamente el 3% de los cánceres diagnosticados en 2020. Es el quinto tumor más frecuente en España, con una incidencia de 28 casos por 100.000 habitantes¹. El 90% de los carcinomas de vejiga son carcinomas uroteliales (CU) o de células transicionales, afectando al epitelio que recubre las vías urinarias².

Los factores de riesgo son: tabaco (causante del 50-60% de los casos), actividad profesional con exposición a colorantes (aminas aromáticas o hidrocarburos aromáticos policíclicos), sexo masculino, edad avanzada (la mediana de edad al diagnóstico es de 73 años³, inflamación o infección crónica de vejiga (*Schistosoma haematobium*), irradiación pelviana y exposición a fármacos como ciclofosfamida o ifosfamida^{3,4,5}.

2. Diagnóstico

Como signo característico aparece hematuria indolora². También pueden darse síntomas irritativos como disuria, polaquiuria o urgencia miccional^{4,5}.

Tras los primeros indicios se debe realizar una cistoscopia para determinar la presencia de lesiones. En caso afirmativo, se procederá a la resección transuretral del tumor de vejiga (TURBT) y a la toma de muestra de la capa muscular para evaluar el grado de invasión y citológico³. Se realizará un tacto bimanual para detectar la existencia de masas palpables, afectación parietal o fijación a estructuras vecinas^{4,5}.

3. Estadaje y grados

El **sistema de estadificación** más usado es el TNM (*Tumor=tamaño, Node=ganglios afectados, Metastasis*) elaborado por el American Joint Committee on Cancer (AJCC)⁶.

El **grado citológico** del tumor se establece en función de la invasión de la capa muscular, distinguiendo entre no músculo-invasivo (CVNMI), que representa el 70-80% de los casos, y músculo-invasivo (CVMI).

El grado es un factor importante para determinar el riesgo de progresión o recurrencia^{4, 5}.

4. Tratamiento

Depende del estadio de la enfermedad, del grado de invasión muscular y de la presencia de metástasis.

4.1. CVNMI (Tis, Ta y T1).

A pesar de realizar la resección total del tumor tras la TURBT, la recurrencia es posible debido a la permanencia de células microscópicas en el lecho tumoral. Para su eliminación se utiliza la **terapia intravesical adyuvante** con quimioterapia o con el bacilo de Calmette-Guèrin (BCG)^{4,7}.

Gemcitabina parece tener una eficacia similar a la mitomicina C con un mejor perfil de seguridad, recomendándose su uso^{3,4}. Epirubicina, valrubicina y docetaxel son otras opciones de tratamiento³.

BCG está contraindicado en inmunodeprimidos (al tratarse de una cepa viva atenuada de *Mycobacterium bovis* las células T están implicadas en el mecanismo de acción) y en el perioperatorio inmediato, por lo que se debe retrasar su inicio 3-4 semanas después de TURBT por riesgo de toxicidad sistémica^{4,5}.

Se recomienda que en las primeras 24 horas post TURBT se administre una dosis única intravesical con mitomicina o gemcitabina, exceptuando si existe perforación vesical o sangrado⁵.

La administración posterior de tratamiento dependerá del riesgo de recurrencia o progresión, estableciéndose tres grupos de riesgo: bajo, intermedio o alto. En la tabla 1 se muestran las recomendaciones de tratamiento^{3,5,7}.

Tabla 1. Recomendaciones de tratamiento en CVNMI en función del riesgo.

Bajo riesgo	TURBT+ instilación intravesical única de quimioterapia
Riesgo intermedio	<p>TURBT+ instilación intravesical única de quimioterapia (si tasa de recurrencia esperada <5)</p> <p>En todos los pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 año de tratamiento con BCG: inducción (semanalmente durante 6 semanas consecutivas) + mantenimiento (trisemanal a los 3,6 y 12 meses) • Instilaciones de quimioterapia durante un máximo de 1 año <ul style="list-style-type: none"> • Mitomicina: Inducción (semanalmente durante 6 semanas consecutivas) +mantenimiento(mensualmente durante 9 meses) <p>BCG es más eficaz en terapia de mantenimiento, pero presenta más efectos adversos que la quimioterapia. ^{5,7}</p>
Alto riesgo	<ul style="list-style-type: none"> • 1-3 años BCG: inducción + mantenimiento (a los 3,6,12,18,24,30 y 36 meses) • Cistectomía

4.2. CVMI (T2-T4, estadio II o superior)

El tratamiento consiste, de forma general, en quimioterapia neoadyuvante de combinación basada en cisplatino seguida de cistectomía radical con linfadenectomía y derivación urinaria o radioterapia con quimioterapia simultánea. La respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante es considerada un factor pronóstico⁴ y el uso de esta recoge mayor nivel de evidencia que la adyuvancia⁵.

Los esquemas quimioterápicos utilizados son^{4,5}:

- **MVAC** (metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino; se puede emplear a dosis densas obteniendo un nivel de evidencia 1)³.
- **CG** (cisplatino y gemcitabina).
- **CMV** (cisplatino, metotrexato y vinblastina).

Cisplatino no podrá emplearse en pacientes con pérdida de audición o neuropatía, mal estado funcional (ECOG<2), insuficiencia renal o cardíaca⁵. Para estos pacientes está en estudio la inmunoterapia con inhibidores del punto de control de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) y su ligando (PD-L1) como son pembrolizumab y atezolizumab, respectivamente⁴.

4.3. LOCALMENTE AVANZADO O METASTÁSICO

a) *Tratamiento de primera línea*

Un mal estado funcional (valor inferior al 80% en la escala de Karnofsky) y la presencia de metástasis viscerales son **factores de mal pronóstico**.^{2,4}

El tratamiento estándar consiste en quimioterapia de combinación con **cisplatino** durante un máximo de 6 ciclos⁸. Los esquemas empleados son CG y MVAC, siendo CG la primera opción por su mejor perfil de seguridad.^{4,5}

En **pacientes no aptos a recibir cisplatino** se recomienda el uso de carboplatino, siendo el esquema de elección carboplatino-gemcitabina.^{4,5} Otra opción es la monoterapia con taxanos o gemcitabina^{2,3}.

El uso de **inmunoterapia en primera línea** con pembrolizumab (200 mg cada 3 semanas) y atezolizumab (1.200 mg cada 3 semanas) ha sido restringida por la *European Medicines Agency* (EMA) a pacientes con CU localmente avanzado o metastásico no candidatos a cisplatino cuyos tumores tengan una alta expresión de PD-L1 (mayor o igual al 10% y al 5% respectivamente), sin poder posicionar uno sobre otro^{9,10}. En España, pembrolizumab no ha sido financiado en la indicación de CU y atezolizumab se encuentra pendiente de financiación¹¹.

Además, la *Food and Drug Administration* (FDA) añade el mantenimiento con avelumab (antiPD-L1 a 10 mg/kg) en CU metastásico que no ha progresado en primera línea basada en platino, demostrándose un incremento en la supervivencia global.^{3,8} En España, ha sido autorizado en esta indicación por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), pero se encuentra pendiente de financiación^{11,12}.

b) *Tratamiento de segunda línea*

En este escenario, un estado funcional en la escala ECOG > 0, hemoglobina sérica < 10 g/dL o presencia de metástasis hepáticas son **factores de mal pronóstico**.

Como opciones de **tratamiento quimioterápico** se contemplan: platinos si la progresión se produce 12 meses después de la primera línea^{2,3}, monoterapia con taxanos o vinflunina^{9,4,5} siendo esta última solamente autorizada en Europa³.

La EMA ha aprobado el uso de **atezolizumab**⁹, **pembrolizumab**¹⁰ y **nivolumab**¹³ (antiPD-1 usado a 240 mg cada 2 semanas) en este escenario. Pembrolizumab presenta una mayor robustez de los datos y ha

demostrado mejorar la supervivencia global frente a quimioterapia, por lo que este fármaco es posicionado con un nivel de evidencia I frente al nivel IIA para los otros^{3,5}. Aunque pueden aparecer efectos derivados de la toxicidad del fármaco (astenia, náuseas o anorexia) y relacionada con efectos autoinmunes (neumonitis, hepatitis colitis), los tres fármacos aportan ventajas en la seguridad frente a la quimioterapia^{9,5}. A pesar de ello, el único con financiación en España es atezolizumab¹¹.

La *FDA* añade a los anteriores la aprobación de dos antiPD-L1: **durvalumab** y **avelumab** (ambos a 10 mg/kg cada 2 semanas)^{4,5}, con un nivel de evidencia IIA⁵.

Otros fármacos que han recibido la aprobación acelerada por la *FDA* para el tratamiento de CU avanzado o metastásico con progresión durante o después de una línea de tratamiento con platino son **erdafitinib**^{5,14} (categoría 2 A)³, inhibidor tirosín-quinasa que requiere la mutación del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos FGFR3 o FGFR2³, y **enfortumab vedotín**¹⁵ (categoría 1)³ (anticuerpo dirigido a la proteína nectina-4).

B) CÁNCER RENAL

1. Introducción

El cáncer renal representa un 2-3% de los tumores malignos del adulto.¹⁶ Es el séptimo tipo de cáncer más frecuente en hombres y el noveno en mujeres. En España en 2021 se estima que habrá 7.180 nuevos casos de cáncer renal (no incluidos los de pelvis).¹⁷

La mayoría de estos cánceres son esporádicos (sin antecedentes familiares), aunque hay descritos casos de predisposición familiar (5%).¹⁶

Es más frecuente en hombres que en mujeres, en afroamericanos y con una edad media de 60 años.¹⁸

Entre las causas de la enfermedad se encuentran: hábito tabáquico, exposición a productos químicos (cadmio, asbestos, petróleo), obesidad, hipertensión, enfermedad renal crónica, diálisis a largo plazo, abuso de medicamentos como diuréticos y analgésicos, exposición a quimioterapia en la adolescencia, hepatopatía crónica por el virus de la Hepatitis C, anemia falciforme y litiasis renal.^{16,18,19}

2. Diagnóstico

El síntoma principal es la hematuria, en fases más tardías es característico el dolor en el costado o en la espalda y palpación de masas.^{16,18}

El procedimiento diagnóstico de elección es el TAC (Tomografía computarizada) útil para detectar y evaluar masas renales, existencia de infiltración de la vena cava inferior y extensión a los ganglios linfáticos regionales. En ciertas situaciones puede ser útil la ecografía, la resonancia magnética o la biopsia renal.¹⁶

3. Estadaje y clasificación

El carcinoma de células renales representa un 80-85% de todos los tumores malignos renales. Se origina en la corteza renal y presenta varios subtipos: **carcinoma de células claras** (80%), **papilar** (15%), **cromóforo** (5%) y de los **conductos colectores** (<1%). La **variante sarcomatoide** puede coexistir con los subtipos anteriores y suele ser más agresivo.¹⁶

Para la estadificación del cáncer renal se utiliza el sistema TNM en su octava edición de la *American Joint Committee on Cancer*²⁰. Además, en la práctica clínica también se suele dividir en cuatro estadios (I, II, III, IV).²¹

4. Tratamiento

4.1 ENFERMEDAD LOCALIZADA (ESTADIOS I,II,III)

El pronóstico depende principalmente del estadio de la enfermedad, edad y estado general del paciente (ECOG)⁵.

El tratamiento estándar será quirúrgico. Según el tamaño del tumor y los ganglios afectados, podría ser nefrectomía radical o parcial o tumorectomía^{22, 23}.

El papel de la adyuvancia no está claro. Sólo ha demostrado eficacia el sunitinib con evidencia baja⁵, no se utiliza en la práctica clínica habitual.

4.2 ENFERMEDAD METASTÁSICA (ESTADIO IV)

El cáncer de células renales avanzado o metastásico ha sido considerado quimiorresistente con muy pocas opciones de tratamiento. La aparición de terapias dirigidas frente a las diferentes dianas terapéuticas implicadas en el desarrollo de este tumor ha dado muchas más opciones de tratamiento.

Además de los tratamientos sistémicos, se incluye nefrectomía citorreducora, metastasectomía o técnicas ablativas, radioterapia (metástasis óseas sintomáticas y/o cerebrales y bifosfonatos, principalmente el ácido zoledrónico (tratamiento de metástasis óseas)⁵.

Tratamiento de primera línea

El tratamiento de primera línea de los pacientes con **cáncer de células renales claras** metastásico se establece según el pronóstico.

En la enfermedad metastásica es importante estadificar al paciente en grupos de riesgo, en función de factores clínicos y de laboratorio validados por el modelo pronóstico desarrollado por el *International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC)²⁴ y por el modelo del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC)²⁵. Se clasifica a los pacientes en tres grupos de riesgo pronóstico: **favorable, intermedio y mal pronóstico o alto riesgo**, según presenten cero, entre uno y dos o de tres a seis factores de riesgo respectivamente. Los factores de riesgo son: hemoglobina por debajo del valor normal, calcio mayor a 10mg/dl, índice de Karnosky o *Performance Status* (PS) mayor al 80%, tiempo desde el diagnóstico y el inicio del tratamiento mayor a un año, trombocitosis y neutrofilia⁵.

Para pacientes de buen pronóstico, las guías de práctica clínica^{22,23}, recomiendan el tratamiento con ITK como **sunitinib, pazopanib y tivozanib**, presentan datos de eficacia y perfil de seguridad equivalentes. En la tabla 2 se detallan sus características^{26,27,28}. La elección entre ellos deberá priorizarse por cuestiones de eficiencia.¹⁹

Tabla 2. Características de los ITK usados en primera línea.

ITK (Grado de Evidencia)	Vía	Dosis(mg) /día	Pauta	Reacciones adversas
SUNITINIB (IA)	Oral	50	4 semanas, 2 semanas de descanso (Ciclos 6 semanas)	Hipertensión, cefalea, fatiga náuseas y vómitos.
PAZOPANIB (IA)		800	Continuada	
TIVOZANIB (IIA)		1340	21 días, 7 días de descanso (Ciclos 28 días)	

También se incluye con evidencia IA ²², el tratamiento con **bevacizumab combinado con Interferón- α** . El bevacizumab es un antiangiogénico inhibidor del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). La dosis recomendada para esta indicación es de 10mg/kg en perfusión intravenosa cada dos semanas, hasta progresión. Algunas de las reacciones adversas más frecuentes son hipertensión, hemorragias, astenia, diarrea, alteraciones gastrointestinales o pérdida de apetito²⁹. La dosis recomendada de interferón-alfa es de 9 millones de unidades en una inyección subcutánea tres veces por semana.³⁰

Otras alternativas son: Ipilimumab-nivolumab, axitinib-avelumab y cabozatinib. No están financiados en España para esta indicación.^{31,32}

En las guías clínicas, se recomiendan otros regímenes de combinación ITK+antiPDL1²³ como axitinib-pembrolizumab y cabozantinib-nivolumab, tienen indicación aprobada en España pero en la actualidad no están financiados.

En pacientes de riesgo intermedio-pobre el tratamiento estándar es la combinación **Nivolumab-Ipilimumab** con evidencia IA^{22,23}. La dosis recomendada es 3 mg/kg de nivolumab y 1 mg/kg de ipilimumab, administrados por vía intravenosa cada tres semanas en las cuatro primeras dosis seguido de nivolumab en monoterapia, 240 mg cada dos semanas o 480 mg cada cuatro semanas. Las reacciones adversas más frecuentes pueden ser diarrea, endocrinopatías, colitis, erupción cutánea y alteraciones hematológicas.^{33,34}

Como alternativa, también se pueden utilizar los ITK comentados anteriormente (tivozanib, pazopanib o sunitib) y la combinación bevacizumab- $\text{INF}\alpha$.^{22,23}

Otras opciones de tratamiento aprobadas en España pero no financiadas son: axitinib- pembrolizumab, cabozatinib en monoterapia o en combinado con nivolumab y axitinib- avelumab.

Para pacientes de mal pronóstico el estándar también es **nivolumab-ipilimumab** y los ITK ya comentados. También está indicado en este tipo de pacientes **temsirólimus**, inhibidor del m-TOR, la dosis recomendada es de 5 mg administrados por perfusión intravenosa en 30-60 minutos una vez a la semana. Entre las reacciones adversas más frecuentes están las infecciones, alteraciones hematológicas, pérdida de apetito o alteración de la analítica como hiperglucemia, hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia.³⁵

Tratamiento de segunda línea

En esta fase, va a ser determinante el tratamiento recibido en primera línea.

Para los que recibieron nivolumab-ipilimumab, la opción recomendada es un **ITK** o la combinación lenvatinib-everólimus^{22,23}. La no financiación de lenvatinib-everólimus para esta indicación en España³⁶, deja como opción de tratamiento para estos pacientes los ITK (tivozanib, sunitinib, pazopanib).

Si recibieron ITK, el paciente podría recibir **nivolumab** en monoterapia o **cabozantinib**, solo aprobada su financiación tras progresión a terapia previa con otro ITK. La elección entre ambas alternativas se basará en criterios de eficiencia. La dosis recomendada de cabozantinib es de 60mg una vez al día vía oral, hasta progresión o toxicidad inaceptable.³⁷ Otra alternativa es el **axitinib**, también con indicación tras progresión a terapia previa con otro ITK, cuya dosis recomendada es 5mg dos veces al día, vía oral.³⁸

Sorafenib también puede ser una alternativa cuando no están recomendados los anteriores. La dosis habitual es de 400mg dos veces al día, vía oral.³⁹

El tratamiento de cáncer de células renales no claras²², se trata de forma general con ITK como sunitinib y pazopanib. En el caso del carcinoma de los conductos colectores, la primera línea sería un régimen de quimioterapia basada en platinos. Para la variante sarcomatoide se recomienda como estándar la combinación nivolumab-ipilimumab.

C) APORTACIONES FARMACÉUTICAS

Desde el servicio de farmacia se puede proporcionar una mejora de la seguridad en la administración de medicamentos citostáticos, a través del uso de sistemas cerrados para la terapia intravesical e intravenosa.

También mediante la entrevista con los pacientes con tratamientos orales y sus cuidadores, informándoles sobre las reacciones adversas y su manejo, además de detectar interacciones con la medicación concomitante e intentar solucionar los posibles problemas derivados. Prestando especial atención a la monitorización de los efectos adversos inmunomediados de los nuevos tratamientos inmunoterápicos.

Por otra parte, desde el punto de vista clínico, somos un soporte para los prescriptores mediante la actualización constante en nuevos fármacos como en el posicionamiento terapéutico o información sobre financiación de estos.

CASO CLÍNICO

Varón de 47 años derivado de un hospital de segundo nivel, que acude a urgencias por hematuria macroscópica acompañada de coágulos, y dolor inguinal irradiado a la zona femoral izquierda que le dificulta la marcha, pero cede parcialmente con analgesia de primer escalón.

Como antecedentes personales de interés, en 2014 se diagnostica taquimiocardiopatía dilatada con disfunción ventricular moderada-severa, que motiva un ingreso en 2019 por insuficiencia cardíaca congestiva.

Tras el estudio urológico, se objetiva una extensa (tercio medio e inferior) y heterogénea masa renal derecha que invade el espacio perirrenal (atravesando la cápsula), sin invadir la fascia de Gerota ni órganos adyacentes, con extensión vascular y trombosis masiva de la vena renal homolateral y cava inferior infradiaphragmática.

En el estudio de extensión, se observa afectación pulmonar (múltiples y pequeños nódulos bilaterales), adenopatías hiliares bilaterales necrosadas, esplenomegalia, múltiples ganglios linfáticos retroperitoneales inespecíficos y una lesión expansiva osteolítica en la zona ilíaca supraacetabular izquierda, indicativo de metástasis ósea.

La biopsia evidencia un **carcinoma renal de células claras con necrosis en estadio IV de mal pronóstico (3 puntos IMDC), con afectación ósea y pulmonar (T3bN1M1)**. Descartando la posibilidad de abordaje quirúrgico, oncología radioterápica decide someterle a una sesión de radioterapia antiálgica (8 Gy) a nivel de la lesión ósea, consiguiendo mejoría progresiva del dolor.

El paciente es derivado a oncología, que solicita como tratamiento una combinación de doble inmunoterapia **nivolumab e ipilimumab**, de acuerdo a lo publicado en las guías NCCN y ESMO^{22,23} con categoría 1 para tumores renales de mal pronóstico. Tras aprobación, en diciembre (2020) comienza el tratamiento.

El paciente desarrolla pirexia tras el primer ciclo, evento adverso muy frecuente con esta terapia (1/6-8 pacientes); posteriormente se confirma PCR positiva para SARS-CoV-2. Tras tres semanas hospitalizado con sintoma-

tología típica, se recupera sin complicaciones y reanuda su tratamiento oncológico.

Durante los cuatro ciclos de inducción, no presenta ningún otro efecto adverso de relevancia clínica. Se realiza un PET/TC que evidencia estabilización de la enfermedad, y se decide continuar con tratamiento de nivolumab en monoterapia.

Pregunta: ¿Cómo se justifica la prescripción de nivolumab/ipilimumab como primera línea de tratamiento en este paciente?

Al situarnos ante un cáncer renal de células claras metastásico de mal pronóstico, las alternativas para esta indicación según las guías, son:

- **Ipilimumab/Nivolumab.** Estándar de tratamiento para este escenario, según los buenos resultados de eficacia del estudio CA209214³⁴ (fase 3, aleatorizado, frente a sunitinib), observándose un beneficio clínico superior en SG en el grupo tratado con la doble inmunoterapia, independientemente de la expresión de PDL-1. Por tanto, es la mejor opción de tratamiento para nuestro paciente.
- **Sunitinib, Pazopanib, Tivozanib.** Los ITK son otra alternativa pero, dado que la comparación directa con la doble inmunoterapia evidencia mayor eficacia frente a sunitinib, se descartan como primera opción por ser extrapolable a todos ellos. Además, entre las reacciones adversas encontramos acontecimientos cardiovasculares, que podrían agravar la miocardiopatía del paciente.
- **Temsirólimus.** Aunque no disponemos de comparaciones directas, los ensayos disponibles en esta indicación³⁵ muestran variables de supervivencia menores que en las alternativas anteriores, por lo que no sería la mejor opción de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Globocan 2020. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. [Online] Acceso 1 de marzo de 2021. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/>.
2. J. Bellmunt, A. Orsola, J.J. Leow, T. Wiegel, M. De Santis and A. Horwich on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2014; 25(3).
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bladder Cancer. Version 6.2020. [Online] Acceso 5 de marzo de 2021. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf.

4. Vallespir Boyeras B. Formación farmacéutica continuada. Curso de Farmacia Oncológica. Módulo 1: Cáncer de vejiga. Ediciones Mayo; 2019.
5. Carrascosa Lloret V, Molins Palau C. Máster propio en Oncología farmacéutica. Universidad de Valencia. Cáncer de vejiga. Cáncer de riñón; 2020.
6. Amin MB, Edge SB, Greene F, et al. AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed. New York: Springer International Publishing. 2017.
7. European Association of Urology (EAU). EAU Guidelines on non-muscle-invasive Bladder Cancer; 2019.
8. ESMO Guidelines Committee. eUpdate – Bladder Cancer Treatment Recommendations 2020. [Online] Acceso 5 de marzo de 2021. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/bladder-cancer/eupdate-bladder-cancer-treatment-recommendations4>.
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de atezolizumab (Tecentriq) en el tratamiento de carcinoma urotelial. [Online]; 2018. Acceso 5 de marzo de 2021. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-atezolizumab-Tecentriq-carcinoma-urotelial.pdf>.
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Pembrolizumab (Keytruda). [Online]; 2018. Acceso 5 de marzo de 2021. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-pembrolizumab-Keytruda-carcinoma-urotelial.pdf>.
11. BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos - Nomenclátor de ABRIL - 2021. [Online]. Disponible en: <https://www.mschs.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=719470>.
12. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica Bavencio 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión. [Online]; 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171214001/FT_1171214001.html.
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo) en el tratamiento de carcinoma urotelial. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nivolumab-Opdivo-carcinoma-urotelial.pdf>. [Online]; 2018. Acceso 5 de marzo de 2021. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nivolumab-Opdivo-carcinoma-urotelial.pdf>.
14. Food and Drug Administration. Ficha técnica Erdafitinib. [Online] Acceso 6 de marzo de 2021. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212018s000lbl.pdf.

15. Food and Drug Administration. Ficha técnica Enfortumab vedotin. [Online] Acceso 6 de marzo de 2021. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda_docs/label/2019/761137s000lbl.pdf.
16. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Cáncer Renal. [Online].; 2019. Acceso 08 de Marzo de 2021. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/renal>.
17. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del Cáncer en España. [Online].; 2021. Acceso 20 de Marzo de 2021. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espana_2021.pdf.
18. Cancer.Net. Cáncer de Riñón. [Online].; 2019. Acceso 08 de Marzo de 2021. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/cancer-de-ri%C3%B1on/introducci%C3%B3n>.
19. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de tivozanib (Fotivda) en carcinoma de células renales. [Online].; 2019. Acceso 20 de Marzo de 2021. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/PT-tivozanib-Fotivda-cancer-renal.pdf>.
20. Amin MB, Edge SB, Greene F et al. American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer Staging Manual 8th Edition. 2017;(747-56).
21. Instituto Nacional del Cáncer (NIH). Tratamiento del cáncer de células renales. Versión profesionales sanitarios. [Online].; 2021. Acceso 08 de Marzo de 08. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/rinon/pro/tratamiento-rinon-pdq>.
22. European Society Medical Oncology (ESMO). Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow up. [Online].; 2019. Acceso 03 de Marzo de 2021. Disponible en: <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2931157-3>.
23. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer. [Online].; 2021. Acceso 08 de Marzo de 2021. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf.
24. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009; 27(5794-5799).
25. Medina López RA, Conde Sánchez JM, Congregado Ruiz CB, González Resina R, Mármol Navarro S, Torrubia Romero FJ. Factores pronósticos del carcinoma de células renales. *Actas Urológicas Españolas*. 2009; 33(5)(575-583).

26. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica Sustent 12.5 miligramos cápsulas duras. [Online].; 2016. Acceso 20 de Marzo de 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06347001/FT_06347001.html.
27. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica del Votrient 200MG comprimidos recubiertos con películas. [Online].; 2018. Acceso 20 de Marzo de 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06347001/FT_06347001.html.
28. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica Fotvida 1340 microgramos cápsulas duras. [Online].; 2019. Acceso 20 de Marzo de 2020. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171215002/FT_1171215002.html.
29. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica Ziraveg 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión. [Online].; 2019. Acceso Marzo de 20 de 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06347001/FT_06347001.html.
30. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica Roferon a 3 millones de unidades internacionales (UI) de solución inyectable en jeringa precargada. [Online].; 2008. Acceso 20 de Marzo de 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06347001/FT_06347001.html.
31. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de aveluma (Barencio) en combinación con axitinib (Inlyta) en carcinoma de células renales avanzado en primera línea. [Online].; 2021. Acceso 20 de Marzo de 2021. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_8-2021-Bavencio-Inlyta.pdf?x69995.
32. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento de cabozantinib (Cabometyx) en carcinoma de células renales de primera línea. [Online].; 2020. Acceso 20 de Marzo de 2021. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/PT_19-2020-Cabometyx.pdf?x53593.
33. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica Opdivo 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión. [Online].; 2020. Acceso 20 de Marzo de 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151014001/FT_1151014001.html.
34. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica Yervoy 5 mg/ml concentrado para solución para perfusión. [Online].; 2016. Acceso 20 de MARZO de 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11698001/FT_11698001.html.
35. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica Torisel 30 mg. concentrado y disolvente para solución para perfusión. [Online].; 2017. Acceso 20 de Marzo de 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07424001/FT_07424001.html.

36. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento. Terapéutico de lenvatinib (Kispalyx) en carcinoma de células renales. [Online].; 2018. Acceso 20 de Marzo de 2021. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/PT-lenvatinib-Kispalyx-cancer-renal.pdf?x90995>.
37. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento. Terapéutico de cabozantinib (Cabometyx) en carcinoma de células renales. [Online].; 2017. Acceso 20 de Marzo de 2021. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/PT-cabozantinib-Cabometyx-cancer-renal.pdf>.
38. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica Inlyta 1 mg. comprimidos recubiertos con película. [Online].; 2017. Acceso 20 de Marzo de 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/12777002/FT_12777002.html.
39. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica Nexavar 200mg. comprimidos recubiertos con película. [Online].; 2011. Acceso 20 de Marzo de 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06342001/FT_06342001.html.

7. Cáncer Ginecológico: Cérvix, Endometrio y Ovario

Autores: Adrián Pérez Fácila, José Julián Saiz Molina, Alejandro Marcos de la Torre, Lidia Martínez Valdivieso, Andrea Portela Sotelo.

Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan

1.- CÁNCER DE CÉRVIX

1.1.- Introducción

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

El cáncer de cérvix (CC) se define como un crecimiento descontrolado de células de la superficie del cuello uterino¹. Histológicamente se diferencian: carcinomas de células escamosas (CCE) (70%) y adenocarcinomas (25%)².

El principal factor de riesgo asociado al desarrollo de CC es infección por virus del papiloma humano (VPH)³. Las cepas de VPH se clasifican:

- a) *Bajo riesgo*: asintomáticas. Ocasionalmente, causan verrugas anogenitales.
- b) *Alto riesgo*: oncogénicas⁴. VPH-16 y VPH-18 (70% CCE y; 90% adenocarcinomas)².

EPIDEMIOLOGÍA

CC es la quinta neoplasia más frecuente a nivel mundial y la cuarta más frecuente en mujeres (incidencia: 13,3%). En 2020 se diagnosticaron 570.000 nuevos casos (España: 1.942)⁵.

En países desarrollados, la incidencia y mortalidad por CC disminuyó a más de la mitad en los últimos 30 años a través de métodos preventivos:

- *Prevención primaria*: Vacunas (tabla 1)

Vacunas	Subtipo de VPH
Bivalentes	16 y 18
Tetravalentes	6, 11, 16 y 18
Nonavalentes	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58

Tabla 1. Vacunas frente a cepas VPH.

- *Prevención secundaria:* Citología Papanicolau y; prueba VPH-ADN².

DIAGNÓSTICO

CC en estadios tempranos es, normalmente, asintomático. CC localmente avanzado (CCLA) puede causar sangrado y secreciones vaginales anormales, dolor pélvico y dispareunia².

Toda citología Papanicolau y/o prueba VPH-ADN de alto riesgo positiva, debe ser confirmada mediante colposcopia y biopsia de la lesión macroscópica palpable².

Las pruebas de imagen se emplean habitualmente para definir con precisión: tamaño de la lesión; grado de penetración estromal; afectación parametrial; extensión vaginal y; ganglios linfáticos afectados².

CLASIFICACIÓN

Aunque la *American Joint Committee on Cancer* describió un sistema de clasificación TNM, la forma más empleada es, igual que el resto de cánceres ginecológicos, la clasificación por estadios propuesta por la *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO)⁶.

1.2.- Tratamiento

CC ESTADÍOS TEMPRANOS: I-II

El tratamiento de elección es cirugía. La idoneidad de la técnica dependerá del deseo de preservación de fertilidad. Las principales técnicas quirúrgicas empleadas se enuncian a continuación:

- *Preservan fertilidad:* conización, traquelectomía e histerectomía simple.
- *No preservan fertilidad:* histerectomía radical con linfadenectomía pélvica y aórtica².

Radioterapia (RT) de haz externo y braquiterapia intracavitaria son alternativas en pacientes no candidatos a cirugía. Quimioterapia (QT) adyuvante se emplea, según factores de riesgo, en estadios IB y IIA2 junto a RT y braquiterapia (estadios IB3 y IIA2). El régimen empleado es cisplatino en monoterapia (40mg/m²/semana)^{2,7}.

CCLA: IB2, II, III Y IVA

El régimen preferente es la combinación de:

- a) QT: cisplatino 40mg/m²/semana (máximo 70mg/m²) y;
- b) RT: 1,8Gy/día 5 días/semana durante 26 días².

ENFERMEDAD RECURRENTE

El tratamiento seleccionado dependerá de: ubicación de recurrencia; tratamiento previo; estadio funcional y; preferencias del paciente.

Por ubicación se distinguen:

- a) Recurrencias pélvicas centrales: vagina, vejiga, recto y/o parametrio.
 - Paciente tratado previamente con cirugía y/o recurrencias fuera del campo de RT: quimioradioterapia. Se recomienda adicionar RT a la braquiterapia en recurrencias del manguito vaginal.
 - Paciente previamente tratado con RT: exenteración pélvica. El paciente candidato ideal es aquel con ausencia de cirugía marginal previa.
- b) Recurrencias pélvicas no centrales:
 - Laterales:
 - * Paciente tratado previamente con cirugía: quimioradioterapia.
 - * Paciente tratado previamente con RT: exenteración pélvica si no involucra nervio ciático.
 - Nodales localizadas: RT sobre nódulo recurrente.
 - Oligometastásicas: resección local o ablación por radiofrecuencia².

ENFERMEDAD METASTÁSICA

El tratamiento sistémico constituye la primera opción terapéutica:

- a) *Primera línea*: cisplatino (50mg/m²), paclitaxel (175mg/m²) y bevacizumab (15mg/Kg) cada 21 días. Carboplatino (AUC5) puede considerarse en pacientes que no toleren cisplatino. En pacientes con infiltración de recto-vejiga debe evitarse bevacizumab debido a su potencial fistulizante (15%).

- b) *Segunda línea*: no existe evidencia de ningún tratamiento sistémico que, utilizado después de progresión tras una primera línea, mejore la supervivencia global (SG)².

Las opciones de QT en CC metastásico son limitadas y paliativas (cisplatino-paclitaxel- bevacizumab demostró únicamente un aumento de mediana de SG=16,8 meses). Por ello, son necesarias nuevas estrategias⁸. La presencia de antígenos virales en el cuello uterino y el infiltrado linfocitario permiten el empleo de inmunoterapia (*checkpoint inhibitors*)⁸⁻¹⁰, como pembrolizumab (anticuerpo monoclonal humanizado frente PD-1)^{7,9}. Aprobado por la FDA en pacientes con CC recurrente previamente tratados; PD-L1 positivos (KEYNOTE-158)^{8,9}.

2.- CÁNCER DE ENDOMETRIO

2.1.- Introducción

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

El cáncer de endometrio (CE) constituye un crecimiento descontrolado y maligno de células del epitelio del revestimiento interno del útero^{11,12}.

Según la OMS, el CE se clasifica según sus características histopatológicas. Los subtipos más frecuentes son los siguientes^{12,13}:

- *Carcinoma endometriode* (CEE) (80%): engloba neoplasias bien diferenciadas y de mejor pronóstico.
- *Carcinoma no endometriode*: seroso o mucinoso (1-9%), carcinoma de células claras (<5%), otros (por ejemplo, neuroendocrino). La mayoría poco diferenciados y asociados a mal pronóstico.

El CEE es estrógeno-sensible y el principal factor de riesgo es la exposición prolongada a excesos estrogénicos: ovario poliquístico, terapia con tamoxifeno, anovulación, nuliparidad. Otros factores incluyen: obesidad; hipertensión; diabetes mellitus; síndrome de Lynch y; síndrome de Cowden¹⁴.

EPIDEMIOLOGÍA

CE representa el cáncer ginecológico más frecuente en países desarrollados¹³. En 2020 se diagnosticaron 380.000 casos (España: 6.784)⁵.

La aparición de síntomas como sangrado uterino anormal (SUA), junto al pronóstico favorable, hacen que no se recomienden programas de screening en población general¹³.

DIAGNÓSTICO

SUA es la manifestación clínica más común (90%)¹² en mujeres posmenopáusicas¹⁵. El diagnóstico temprano es lo más habitual (75%), debido a que SUA es indicio de proliferación endometrial. Sin embargo, solo el 10-20% de mujeres posmenopáusicas evaluadas por SUA son diagnosticadas de CE, ya que la causa más habitual de SUA es atrofia endometrial^{12,15}.

SUA también puede ser signo de CE en premenopáusicas (20%)¹⁵. Por tanto, en mujeres <45 años se deberán valorar factores de riesgos concomitantes. Durante la perimenopausia se deberá estudiar a pacientes con pérdidas intermenstruales y menstruaciones frecuentes, abundantes y/o prolongadas¹².

La evaluación del paciente para confirmar presencia de CE debe incluir: historia clínica completa; procedimientos ambulatorios como TVUS (ecografía transvaginal), biopsia endometrial e histeroscopia; pruebas de imagen (RMN, PET-TAC) y; marcadores tumorales (CA125)¹².

2.2.- Tratamiento

CIRUGÍA

Es el tratamiento de elección. Todas las pacientes deben ser consideradas candidatas. Seleccionar una técnica quirúrgica u otra dependerá del estadio y nivel de riesgo perioperatorio. Entre ellas destacan:

Estadios I y II:

- Histerectomía simple
- Histerectomía radical
- Salpingooforectomía bilateral
- Linfadenectomía pélvica
- Linfadenectomía para-aórtica

Estadio III-IV:

- Citorreducción
- Cirugía paliativa^{12,13}

ADYUVANCIA

El manejo adyuvante es función de la histología y clínica, estratificando el riesgo en:

- *Riesgo bajo*: tumor limitado a endometrio (grado I-II).
- *Riesgo alto*: tumores serosos o de células claras, o en estadios III-IV.
- *Riesgo intermedio*: estadios I-II. Puede subdividirse en:
 - 1) intermedio-alto o;
 - 2) intermedio- bajo en base a: edad, diferenciación tumoral, invasión linfovascular e invasión del tercio externo del miometrio^{12,16}.

RADIOTERAPIA ADYUVANTE

En estadio I proporciona control local, pero sin mejorar SG ni supervivencia libre de progresión (SLP). Braquiterapia vaginal frente a radiación pélvica externa en grupos de riesgo intermedio-alto (PORTEC2) no demostró diferencias significativas en recurrencias, SLP ni metástasis a distancia; pero braquiterapia demostró menor toxicidad. Otro EC comparó RT frente a ausencia de adyuvancia en pacientes de alto riesgo. A raíz del mismo, la RT postoperatoria es el estándar en grupos de alto riesgo¹³.

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

En estadios avanzados (III, IV) existe mayor consenso en emplear QT y posterior RT. QT reduce el riesgo de recurrencias distales, pero no mejora el control local ni SG^{12,13}.

TRATAMIENTO PALIATIVO

Terapia hormonal

Recomendada en tumores grado I-II, receptores hormonales positivos y rápida progresión:

- 1.- Primera línea: megestrol 160mg o medroxiprogesterona 200mg. Ratio respuesta (RR): 25%.
- 2.- Segunda línea: tamoxifeno o inhibidores de aromatasa. RR:10%¹³.

Quimioterapia

Los fármacos más activos son:

- 1.- Paclitaxel (RR 20%)
- 2.- Platino (carboplatino RR 13%)
- 3.- Doxorubicina liposomal (RR 9,5%)

Combinaciones de estas QT han sido probadas en diversos EC (GOC-209). Actualmente se considera estándar: paclitaxel (175mg/m²), carboplatino (AUC5) cada 21 días, 6-8 ciclos, debido a su buena tolerancia¹³.

3.- CÁNCER DE OVARIO

3.1.- Introducción

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

El cáncer de ovario (CO) es una enfermedad heterogénea. Engloba tumores de diferente origen: carcinoma epitelial (85-90%) y tumores de células germinales estromales¹⁷. De etiología, en la mayoría de casos, impredecible. Los factores de riesgo incluyen: menarquia temprana, menopausia tardía, nuliparidad; edad avanzada; raza caucásica; factores genéticos (mutaciones BRCA-1 o BRCA-2) y; terapia de reemplazo hormonal^{17,18}.

EPIDEMIOLOGÍA

CO es la primera causa de muerte por cáncer ginecológico en países desarrollados debido a ausencia de:

- 1) síntomas específicos iniciales y;
- 2) métodos de screening eficaces validados¹⁷. En 2020 se diagnosticaron 295.000 nuevos casos (España: 3.427)⁵.

En mujeres de alto riesgo (CO hereditario) se acepta realizar un cribado: examen pélvico, TVUS y determinación de CA125 sérico cada 6-12 meses. Salpingooforectomía profiláctica disminuye el riesgo en este grupo¹⁸.

DIAGNÓSTICO

Ante ausencia de síntomas en etapas tempranas, el diagnóstico tardío es habitual (70- 80%)¹⁷. El diagnóstico incluye: anamnesis; exploración física; TVUS; marcadores tumorales (CA-125, α -fetoproteína, CEA, CA 19.9) y; pruebas de imagen¹⁸.

3.2.- Tratamiento

CIRUGÍA

Constituye la piedra angular en estadificación y tratamiento de CO¹⁹. Entre las técnicas empleadas destacan:

- *Estadios I-II*: estadifica y extirpa el tumor macroscópico. Proporciona información pronóstica y define necesidad de adyuvancia¹⁸:
 - * Laparotomía
 - * Linfadenectomía¹⁹
- *Estadios III-IV*: citorreducción completa de enfermedad macroscópica, aumentando SG y SLP¹⁸.
 - * Citorreducción primaria. Reseca masa tumoral
 - * Cirugía de intervalo. En pacientes con QT neoadyuvante, seguida de citorreducción quirúrgica y adyuvancia posterior.
 - * Cirugía secundaria. Tras completar el tratamiento primario (cirugía inicial y/o QT). De beneficio controvertido¹⁸⁻²⁰.

ADYUVANCIA

QT adyuvante estándar (paclitaxel 175mg/m²-carboplatino AUC5, cada 3 semanas, 6 ciclos) solo está indicada en pacientes de alto riesgo (IA-IB grado 3, tumores de células claras y cualquier grado en estadios IC, IIA, III y IV)¹⁹. En pacientes que no toleren paclitaxel, pueden considerarse alternativas: docetaxel 60mg/m² o doxorubicina liposomal pegilada (DLP) 30mg/m² ^{18,19}.

Dos ensayos clínicos (EC) (GOG-218, ICON-7) valoraron añadir bevacizumab. Ambos demostraron aumento moderado de SLP, pero sin diferencias de SG. La calidad de vida evaluada por los pacientes fue significativamente peor en el grupo tratado con bevacizumab (hipertensión y efectos gastrointestinales)¹⁸.

La utilización de bevacizumab es controvertida por las razones siguientes:

- La European Medicines Agency (EMA) recoge la indicación bevacizumab 15mg/Kg asociado a QT como primera línea en pacientes en estadios IIIB, IIIC y IV¹⁸.
- La guía ESMO 2016 recomienda su adición en pacientes con citorreducción subóptima¹⁹.

ENFERMEDAD RECURRENTE

A pesar de la alta tasa de remisiones completas alcanzadas, la mayoría de pacientes recaen en los 5 primeros años de seguimiento. En base a estudios retrospectivos, la probabilidad de respuesta a una segunda línea depende de la respuesta inicial al platino y el intervalo libre de progresión (ILP):

- Platino-refractario: progresión durante el tratamiento o en las 4 semanas posteriores tras completarlo.
- Platino-resistente: ILP < 6 meses.
- Platino parcialmente sensible: ILP 6-12 meses.
- Platino-sensible (PS): ILP > 12 meses^{18,19}.

Los dos primeros se consideran grupos de mal pronóstico. Se seleccionan monoterapias paliativas (con opción de añadir bevacizumab) en función del perfil de toxicidad, situación clínica del paciente y régimen de administración. Entre ellas destacan: paclitaxel (80mg/m² semanal), DLP (40-50mg/m² mensual) y topotecan (4mg/m² días 1,8 y 15 cada 28 días)^{18,20}.

El manejo de las pacientes con respuestas parcial y sensible a platino, se realiza a través de: adición de bevacizumab a regímenes basados en platino y posterior mantenimiento con bevacizumab en monoterapia o; DLP (30mg/m²) seguido de trabectedina (1,1mg/m² cada 3 semanas)^{7,19}.

Recientemente han sido autorizadas terapias de mantenimiento con inhibidores de enzima polimerasa poli-ADP-ribosa (iPARP):

Mantenimiento de primera línea:

- 1) *Olaparib* (SOLO1): indicado en CO epitelial, estadios III-IV, BRCA1/2 mutado, en respuesta tras completar una primera línea de platino. Financiado en pacientes tratadas con al menos 6 ciclos de platino previamente y no con bevacizumab; limitado a 24 meses. La combinación con bevacizumab 15mg/kg cada 3 semanas (PAOLA-1) actualmente no está financiada.^{7,21-23}
- 2) *Niraparib* (PRIMA): indicado en monoterapia de CO epitelial, estadios III-IV, tras completar una primera línea de platino. En pacientes de ≥ 77 kg, con recuentos plaquetarios al inicio del tratamiento ≥ 150.000/μl, la dosis inicial recomendada es 300mg diarios. Actualmente se encuentra pendiente de financiación.^{7,22,24}.

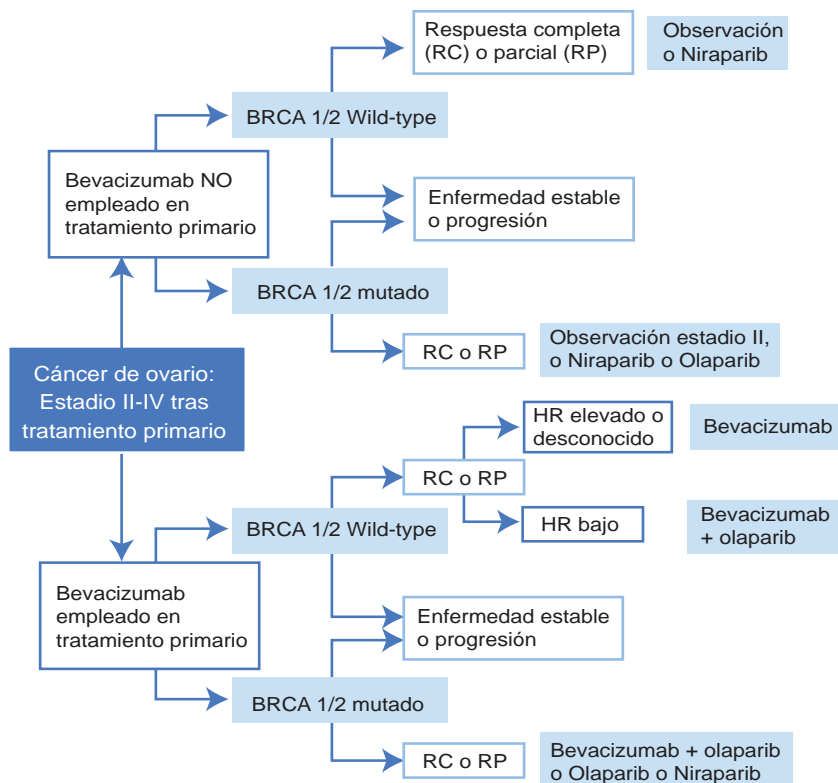


Figura 1. Tratamiento de mantenimiento de primera línea con iPARP²⁵ (RC: Respuesta completa; RP: Respuesta parcial; HR: recombinación homóloga)

En la tabla 2 se reflejan los ajustes de dosis⁷:

	Niraparib	Olaparib
Dosis plena	200 mg/día (300mg si ≥ 77kg)	600mg/día (300mg/12h)
Primera reducción	100 mg/día (200mg si ≥ 77kg)	500mg/día
Segunda reducción	Suspender tratamiento (100mg si ≥ 77kg)	400mg/día

Tabla 2. Reducciones de dosis de iPARP de primera línea.

Mantenimiento en pacientes PS en respuesta completa o parcial a un retratamiento con platino (independientemente de BRCA):

- 1) *Olaparib* (SOLO2): indicado en CO epitelial de alto grado en recaída, PS, en respuesta a platino. También en CO estadios III-IV, en respuesta tras completar una primera línea de platino-bevacizumab y, cuyo cáncer, esté asociado a deficiencia en la recombinación homóloga (BRCA1/2 mutado y/o inestabilidad genómica). Iniciar máximo 8 semanas tras finalizar la última dosis de platino. Financiado con los siguientes criterios: recaída tras ≥ 6 meses después de finalizar el penúltimo tratamiento con platino; respuesta al tratamiento con platino realizado para la última recaída; al menos dos tratamientos con platino y; BRCA1/2 mutado^{7,22}.
- 2) *Niraparib* (NOVA): indicado en monoterapia de CO epitelial seroso, de alto grado, en respuesta a platino. Financiado en recaída de un CO epitelial seroso, de alto grado, a más de 6 meses de finalizado el penúltimo tratamiento con platino y: en respuesta al tratamiento con platino empleado para la última recaída; haber estado tratada al menos con dos terapias de platino^{7,22}.
- 3) *Rucaparib* (ARIEL3): indicado y financiado en monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de CO epitelial de alto grado, en recidiva, PS, que responde a platino. Iniciar máximo 8 semanas tras completar la dosis final del régimen con platino^{7,22}.

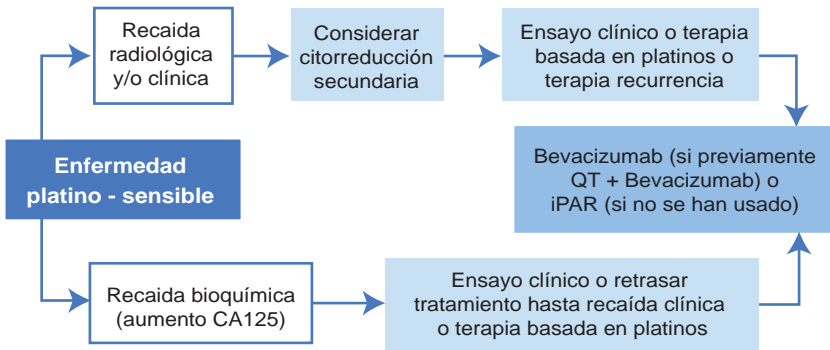


Figura 2. Mantenimiento en pacientes PS en respuesta a retratamiento con platino²⁵

En la tabla 3 se reflejan los ajustes de dosis⁷:

	Niraparib	Olaparib	Rucaparib
Dosis plena	300 mg/día	600mg/día (300mg/12h)	1.200mg/día (600mg/12h)
Primera reducción	200 mg/día	500mg/día	1.000mg/día
Segunda reducción	100mg/día	400mg/día	800mg/día
Tercera reducción			600mg/día

Tabla 3. Reducciones de dosis de iPARP tras retratamiento con platino.

Entre los efectos adversos de los iPARP destacan: náuseas, vómitos, fatiga, anemia, diarrea, neutropenia (leves/moderadas)^{7,21,24,26}. Específicas de medicamentos: anemia en olaparib (G3-4: 21,5%)²¹ y rucaparib (G3-4: 21%)²⁶; toxicidad hematológica en niraparib (trombopenia 46%, G3-4: 29%)²⁴ e; hipertransaminemia en rucaparib (24%, G3-4:10%)²⁶. En el caso de rucaparib existe mayor evidencia de fotosensibilidad²⁶. Con los tres fármacos se han descrito casos de síndrome mielodisplásico y/o leucemia mieloide aguda (poco frecuente)^{7,21,24,26}.

4. APORTACIONES DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL

Históricamente el cáncer ginecológico se ha tratado quirúrgicamente, empleando adyuvancias con platino. Aun así, y concretamente en CO, las tasas de recaídas son elevadas, con ILP cada vez más cortos y, finalmente con supervivencias reducidas.

La introducción de fármacos con novedosos mecanismos de acción (iPARP) requiere seleccionar al paciente candidato para obtener un mayor beneficio clínico: prolongar remisiones, retrasar necesidad de líneas posteriores, mantener o mejorar calidad de vida de pacientes y, en definitiva, realizar un uso eficiente de los recursos disponibles²⁷.

Por tanto, el farmacéutico hospitalario es idóneo para garantizar la disponibilidad de tratamientos y participar en el equipo multidisciplinar en la elaboración de protocolos y guías de práctica clínica que permitan un uso racional del medicamento. Introducir estas nuevas moléculas en el arsenal terapéutico suponen un desafío a la hora de la validación de tratamientos oncológicos por el farmacéutico especialista en la Consulta de Oncohematología ya sea tanto al inicio, como en la continuación.

Es de vital importancia el conocimiento de diversos parámetros analíticos, radiológicos y biomarcadores, la fijación de los objetivos terapéuticos a corto y largo plazo con el paciente, informar sobre la correcta administración, guiar tanto al paciente como al clínico en el manejo de las posibles toxicidades asociadas o detectar interacciones con otros tratamientos domiciliarios o productos de fitoterapia²⁸.

5. CASO PRÁCTICO:

Motivo de ingreso

Mujer de 47 años. Acude a Consulta de Ginecología por dolor en zona iliaca izquierda, polaquiuria y sensación de plenitud abdominal. Es diagnosticada de adenocarcinoma mucinoso de ovario estadio IC. La paciente es remitida a Consulta de Oncología para valorar adyuvancia.

Antecedentes personales

- Cirugías previas: histerectomía, doble anexectomía, linfadenectomía pélvica bilateral, omentectomía y apendicectomía
- Tratada durante 1 año con anticonceptivos orales (hace 20 años)
- Mioma uterino
- Parámetros analíticos relevantes: Hemoglobina: 10,3g/dL; plaquetas: 286.000/ μ L; leucocitos: $6,6 \times 10^9$ /L; creatinina: 0,8mg/dL; GOT: 13 UI/l; GPT: 7 UI/l; CEA: 0,5ng/ml; CA125: 127,3U/ml.

Evolución clínica y tratamiento

A partir de laparotomía exploratoria, se decidió iniciar adyuvancia (paclitaxel-carboplatino). Tras 7 meses, apareció una recidiva poco diferenciada recibiendo 6 ciclos de carboplatino- DLP.

Dos meses más tarde progresa con adenopatía del hilio hepático. Se decidió realizar linfadenectomía del hilio hepático y colecistectomía, confirmando presencia de tumor en ganglios extirpados. Recibió a continuación esquema XELIRI (capecitabina/irinotecan) modificado, seguido de bevacizumab (22 ciclos).

Al realizar un TAC de control se visualizaron pequeñas adenopatías en mediastino. Se realizó punción-aspiración del ganglio supraclavicular izquierdo y se observaron células malignas sugestivas de adenocarcinoma recibiendo esquema XELOX (capecitabina/oxaliplatino) durante 6 ciclos con RP. Pre-

cisó reducción de dosis (80%) y soporte con factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF).

A los 2 años progresó a nivel ganglionar múltiple. Ante esta situación, inició capecitabina - bevacizumab con RC tras 3 ciclos de tratamiento (28 ciclos).

En un nuevo PET-TAC se observó progresión, con hallazgos en el territorio abarcado por la arteria iliaca externa derecha. Ante progresión e intervalo libre de enfermedad de 2 años se realizó laparotomía exploratoria con: exéresis de implante periureteral derecho, reimplante ureterovesical y resección en cuña de ileon.

Posteriormente y, ante persistencia de un nódulo en la base pulmonar derecha, se remitió a la Consulta de Radioterapia para RT esterotáxica fraccionada, recibiendo 5 sesiones de 12Gy. Meses más tarde, inició el esquema FOLFOX6m. La tolerancia fue regular, precisando soporte con G-CSF y reducción hasta el 60% (7 ciclos).

Tras un nuevo PET-TAC se observó progresión ganglionar supra e infra-diaphragmática iniciando esquema Trifluridina/Tipiracilo.

Juicio Diagnóstico:

Paciente diagnosticada de adenocarcinoma mucinoso de ovario estadio IV con adenopatías supra e infradiaphragmáticas. Recibió 7 líneas de tratamiento con QT paliativa. Así mismo, fue intervenida quirúrgicamente en diversas ocasiones y recibió RT sobre nódulos pulmonares. Tras 11 ciclos de Trifluridina/Tipiracilo y ante nuevas adenopatías peribronquiales e hipermetabolismo óseo, la paciente se encuentra actualmente en tratamiento paliativo.

Pregunta Clínica: ¿Por qué motivo se decidió iniciar tratamiento con el esquema Trifluridina/Tipiracilo?

A pesar del diagnóstico de CO, el subtipo histológico (mucoso) hace que se haya tratado como de origen intestinal, con esquemas de QT para ello. Tras haber progresado previamente a dos líneas de QT basadas en fluoropirimidinas y/o anti-VEGF y presentar un ECOG=1, se decidió en el Comité de Tumores Digestivos el empleo de Trifluridina/Tipiracilo como uso fuera de ficha técnica^{20,29}.

Finalmente, y tras recibir 11 ciclos, la paciente progresa con aparición de nuevas adenopatías y, junto a las afecciones óseas, se decide suspender el tratamiento y mantener con medidas paliativas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez-Lorenzo. Cáncer de cérvix [Internet]. [citado 11 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cervix>
2. de-Juan A, Redondo A, Rubio MJ, García Y, Cueva J, Gaba L, et al. SEOM clinical guidelines for cervical cancer (2019). *Clin Transl Oncol*. 2020;22(2): 270-8.
3. Cohen P, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet* 2019. 2019;393(10167):169-82.
4. Bedell S, Goldstein L, Goldstein A. Cervical Cancer Screening: Past, Present, and Future. *Sex Med Rev*. 2020;8(1):28-37.
5. Estimated number of new cases in 2020, all cancers, both sexes, all ages [Internet]. [citado 11 de marzo de 2021]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-treemap?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&reloaded
6. Lee S, Atri M. 2018 FIGO Staging System for Uterine Cervical Cancer: Enter Cross-sectional Imaging. 2019;292(1):15-24.
7. Fichas técnicas de medicamentos [Internet]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
8. Attademo L, Tuninetti V, Pisano C, Losito S, Greggi S. Immunotherapy in cervix cancer. *Cancer Treat Rev*. 2020;90 (102088).
9. Wendel-Naumann R, Leath C. Advances in immunotherapy for cervical cancer. *Curr Opin Oncol*. 2020;32(5):481-7
10. Quezada SA. Exploiting CTLA-4, PD-1 and PD-L1 to reactivate the host immune response against cancer. *Br J Cancer*. 2013;108(8):1560-5.
11. Acerca del cáncer de endometrio [Internet]. [citado 11 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8938.00.pdf>
12. Sánchez Lorenzo L. Cáncer de endometrio-útero [Internet]. [citado 11 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/endometrio?show-wall=1>
13. Santaballa A, Matías-Guiu X, Redondo A, Carballo N, Gil M, Gómez C, et al. SEOM clinical guidelines for endometrial cancer (2017). *Clin Transl Oncol*. 2018;20(1):29-37.
14. Practice Bulletin No. 149: Endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2015;125(4):1006-26.
15. Braun M, Overbeek-Wager E, Grumbo R. Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. *Am Fam Physician*. 2016;93(6):468-74.

16. Keys H, Roberts J, Brunetto V, Zaino R, Spirtos N, Bloss J, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2004;92(3):744-51.
17. Cáncer de ovario [Internet]. [citado 11 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/ovario?start=1>
18. Sacramento-Díaz-Carrasco MS. Módulo 2. Cáncer de Ovario. Curso de Farmacia Oncológica. Ediciones Mayo; 2016.
19. Santaballa A, Barretina P, Casado A, García Y, González-Martín A, Guerra E. SEOM Clinical Guideline in ovarian cancer (2016). *Clin Transl Oncol.* 2016;18(12):1206-12.
20. Informes de Posicionamiento Terapéutico de los medicamentos [Internet]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/informes-de-posicionamiento-terapeutico/>
21. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B, Oaknin M, Friedlander A, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N ENGL J MED.* 2018; 379;26:2495-505.
22. BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos [Internet]. [citado 1 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/medicamentos.do>
23. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381;25:2416-28.
24. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza M, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 381;25:2391-402.
25. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology - Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer - Version 1.2021 [Internet]. NCCN Guidelines; 2021. Disponible en: www.nccn.org
26. Ledermann J, Oza A, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib for patients with platinum-sensitive, recurrent ovarian carcinoma (ARIEL3): post-progression outcomes and updated safety results from a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21:710-22.
27. Delgado-Ortega L, Ginés Rubio J, Garcías de España M del C, Carcedo D, Cordero. Puentes L, Moya de Alarcón C. Economic impact of olaparib on maintenance treatment of patients with BRCA-mutation positive, platinum-sensitive relapsing high-grade serous epithelial ovarian cancer in Spain. *Farm Hosp.* 2018;1;42(3):95-102.

28. Marcos Rodríguez JA, Moreno Martínez E, Morillo Verdugo R. Adaptación del Modelo de Atención Farmacéutica CMO al Paciente con Neoplasias Oncológicas y Hematológicas. 2020. ISBN: 978-84-09-18779-9.
29. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology - Colon Cancer - Version 2.2017 [Internet]. NCCN Guidelines; 2017. Disponible en: www.nccn.org

8. Cáncer Cabeza y Cuello

Autores: Silvia González Suárez, Raúl López Álvarez, Manuel Alberto Toledo Davia, Laura Torralba Fernández, Ana Rosa Rubio Salvador.

Complejo Hospitalario de Toledo

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cabeza y cuello comprende un grupo de tumores malignos localizados en el tracto aero-digestivo superior, que corresponde a las localizaciones: paranasal, senos nasales, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, laringe, cavidad bucal, fosas nasales y glándulas salivales. No incluye, por tanto, los tumores localizados en la piel, cerebrales y tiroideos, que se incluyen dentro de otras clasificaciones. La mayoría, cerca del 90%¹, de cánceres de cabeza y cuello se originan en células escamosas que forman los tejidos del tracto aero-digestivo superior y cavidades. El resto de tumores son de histología escamosa (2%), el resto (7%) son de tipo adenoescamoso, melanoma o de histología no especificada². Las manifestaciones clínicas variarán en función de la localización del tumor.

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de cabeza y cuello puede considerarse un tumor infrecuente. En todo el mundo representa algo más de 650.000 casos y 330.000 muertes al año³, con una incidencia global del 4%.⁴ Afecta fundamentalmente al sexo masculino. En España la proporción es 10 a 1 para los varones y el tumor en séptimo lugar en incidencia, con unos 16.300 casos nuevos anuales.

En la tabla 1 se muestran los datos del número de casos y defunciones en el año 2018 divididos por sexos y localización³.

Localización tumoral	Hombres		Mujeres	
	Nº de casos	Nº defunciones	Nº de casos	Nº defunciones
Labio, cavidad oral	246.420	119.693	108.444	57.691
G. salivales	29.256	13.440	23.543	8.736
Orofaringe	74.472	42.116	18.415	8.889
Nasofaringe	93.416	54.280	35.663	18.707
Hipofaringe	67.496	29.415	13.112	5.569
Esófago	399.699	357.190	172.335	151.395

Tabla 1. Incidencia (nº de casos) y mortalidad (defunciones) de tumores de cabeza y cuello de diferentes localizaciones en el año 2018.³

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Se pueden presentar tres grupos clínicos^{5,7}:

- **Enfermedad inicial:** cerca de un tercio de los pacientes debutan con enfermedad localizada: tumores T1 (tumores de 2 cm o menos) o T2 (2-4cm) sin afectación linfática ni metástasis, que por lo general son tratados con intención curativa con cirugía o radioterapia (RT). Gran parte de las recidivas se producen en los 24 meses siguientes al diagnóstico y, en general, son locales.
- **Enfermedad avanzada a nivel local:** la más predominante en la mayoría de los pacientes al momento del diagnóstico. Se caracteriza por presentar un tumor de gran tamaño que puede ir acompañado o no de metástasis ganglionares. El tratamiento también puede tener fines curativos, basado en cirugía, quimioterapia (QT) y RT.
- **Enfermedad recurrente y/o metastásica:** la enfermedad debuta en un estado inicial metastásico en cerca del 10% de los pacientes, y en este caso las opciones terapéuticas se limitarían a tratamiento paliativo, en su mayoría. No obstante, el uso de QT asociada a cetuximab ha permitido mejorar la supervivencia de estos pacientes, y además, algunas opciones de inmunoterapia (pembrolizumab y nivolumab) han mostrado buenos resultados.

CAUSAS Y FACTORES DE RIESGO

La etiología del cáncer de cabeza y cuello es fundamentalmente ambiental. Se han definido los siguientes factores de riesgo principales: ^{5,6,7}

1. El consumo de tabaco y alcohol representa el 75% de los casos de cáncer de cabeza y cuello, especialmente en cáncer de laringe, orofaringe, hipofaringe y cavidad bucal.
2. Agentes virales: el virus de Epstein-Barr (VEB) es el factor causal del carcinoma de nasofaringe de tipo endémico, o carcinoma epidermoide no queratinizante indiferenciado (también conocido como linfoma de células grandes). El virus del papiloma humano (VPH) es otro agente causal, en especial los serotipos 16 y 18. El cáncer de cabeza y cuello asociado al VPH afecta, sobre todo, a la orofaringe. Su determinación es importante debido a que representa un mejor pronóstico. La incidencia de casos asociados con el VPH está aumentando en detrimento de aquellos relacionados con el consumo de tabaco y alcohol.⁷
3. Otros: déficit de vitaminas A y C, escasa higiene bucal, exposición a radiaciones o trabajo con asbestos, madera, metales.

A pesar de existir diversos factores de riesgo, la asociación tabaco-alcohol es el factor de riesgo más importante. El cese del hábito tabáquico reduce el riesgo de padecer este tipo de cáncer de 1 a 4 años después, a los 20 años el riesgo es similar al de personas no fumadoras.

SIGNOS Y SÍNTOMAS⁵

Las manifestaciones del cáncer de cabeza y cuello dependen de la localización y la extensión del tumor. Las más frecuentes son:

- Tumor palpable o bulto, en la región superior del cuello sin otros síntomas asociados.
- Tumores nasofaríngeos en ocasiones pueden provocar obstrucción de una de las trompas de Eustaquio dando lugar a otitis serosa, acompañada de sensación de taponamiento y disminución de la audición. Además, puede dar cefalea, obstrucción nasal o epistaxis.
- Signos habituales de carcinomas de cavidad bucal son la presencia de úlceras persistentes y/o dolorosas en la mucosa, sangrado de encías, lesiones visibles como leucoplasia, eritroplasia o problemas en la adaptación de prótesis dentarias.
- Los tumores de la base de la lengua pueden provocar disminución de la movilidad de ésta y alterar el habla.

- Los tumores de bucofaringe o hipofaringe en raras ocasiones producen síntomas precoces, la ronquera o el cambio de voz (voz nasal) puede ser un síntoma precoz del cáncer de laringe.

En general los tumores de cabeza y cuello avanzados de cualquier localización pueden ocasionar dolor intenso, obstrucción respiratoria, neuropatías, odinofagia, disfagia, fístulas, afectación cutánea y linfadenopatía cervical.

DIAGNÓSTICO^{5,8}

- *Examen físico*: evaluación de la cavidad nasal y la cavidad oral con examen visual y/o palpación del piso de la boca, lengua, amígdalas, paladar, mucosa bucal y gingival y pared faríngea posterior. También se debe evaluar la región de los ganglios linfáticos del cuello.
- *Endoscopia*: esta técnica permite inspeccionar directamente la cavidad oral y parte de la faringe, pero se recomienda una técnica específica para laringe (laringoscopia), faringe (faringoscopia) y nasofaringe (nasofaringoscopia). La combinación de todas ellas se denomina panendoscopia.
- *Biopsia por punción-aspiración con aguja fina o PAAF*: se debe realizar biopsia de cualquier anomalía encontrada durante el examen físico o endoscopia. Se utiliza para hacer un diagnóstico de tejido cuando un paciente presenta una masa, tiene una precisión diagnóstica de hasta el 98%.
- *Pruebas de imagen (radiología)*: son importantes para evaluar el tamaño, la posición, el grado de infiltración local, la afectación de ganglios linfáticos regionales y la presencia de metástasis a distancia o segundos tumores primarios. Incluyen la tomografía computarizada (TAC), la resonancia magnética (RM) y la tomografía por emisión de positrones (PET).
- *Pruebas moleculares*: se pueden recomendar para identificar genes, proteínas y otros factores específicos del tumor. Los resultados pueden ayudar a determinar opciones de tratamiento.⁹

ESTADIFICACIÓN¹⁰

La estadificación en el momento del diagnóstico predice las tasas de supervivencia, guía el manejo de los pacientes con cánceres de cabeza y cuello y las decisiones acerca del tratamiento. Se clasifican según la 8th edición del sistema TNM (tumor, ganglios, metástasis) del *American Joint Commit-*

tee on Cancer (AJCC). La clasificación TNM indica la extensión o tamaño del tumor primario y son específicas del sitio, por ello la clasificación varía según la localización anatómica específica.

FACTORES PRONÓSTICOS⁶

Son aquellos que influyen de una forma u otra en la evolución del cáncer. No existe un solo factor pronóstico determinante; el conjunto de varios de ellos permite identificar el riesgo. Se pueden clasificar en tres grupos:

- Factores relacionados con el paciente

- a) La edad avanzada se asocia a presentar más comorbilidades y por ello a un peor pronóstico.
- b) El estado general del paciente, cuanto peor sea, menor será la respuesta al tratamiento.
- c) El estado nutricional, la desnutrición se considera factor de mal pronóstico, se da en un 30-50% de los pacientes.
- d) Hábitos tóxicos como fumar o consumo de alcohol se consideran factores de peor pronóstico.
- e) Presencia o no de infección por el VPH o por el VEB: Los pacientes VPH+ presentan tasas de supervivencia superiores a los VPH-. Se ha desarrollado y validado una nueva clasificación TNM específica para los tumores orofaríngeos VPH+. Los pacientes VEB+ también tienen mejor pronóstico que los VEB-. Se está analizando el hecho de dar un tratamiento menos agresivo en este tipo de tumores, para maximizar las tasas de curación con la mínima toxicidad posible.

- Factores relacionados con el tratamiento

- a) Tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el inicio de tratamiento.
- b) Respuesta a la quimioterapia inicial es uno de los principales factores pronóstico del éxito del tratamiento. Se estima que menos del 20% de los pacientes que no responden a quimioterapia de inducción responderán posteriormente a radioterapia; por ello, en estos casos debería plantearse el rescate con cirugía.

- Factores relacionados con el tumor

- a) Estadio del tumor: es el factor más importante a la hora de determinar el pronóstico y la supervivencia a largo plazo. Pacientes con una enfermedad localizada presentan mejor supervivencia a largo plazo que aquellos con enfermedad avanzada. Por otro lado, la posibilidad de curación es menor en presencia de metástasis en los ganglios cervicales.

- b) Localización del tumor: Los tumores de nasofaringe presentan mejor pronóstico. También los localizados en la cavidad oral, más accesibles y de mayor reseccabilidad, se comportan mejor que los de otras localizaciones.
- c) Diferenciación: los más diferenciados se comportan mejor que los indiferenciados.

TRATAMIENTO

Para abordar el tratamiento, se debe tener en cuenta que se trata de patologías complejas y heterogéneas por sus diferentes localizaciones y la proximidad anatómica a órganos críticos. El tratamiento debe ser elegido de manera multidisciplinar teniendo en cuenta la localización y el estadio del tumor, el grado de diferenciación de dicho tumor y demás factores relacionados con el paciente. El objetivo principal es la curación de la enfermedad, seguido de la preservación del órgano y sus funciones.

Dentro de las diferentes modalidades de tratamiento que existen, se debe tener en cuenta si se trata de un cáncer nasofaríngeo (o cavum) o de cánceres no nasofaríngeos (labio, cavidad nasal y senos, boca, laringe, orofaringe e hipofaringe).

- **Cirugía:** es el tratamiento de elección con intención curativa, excepto en el caso del cáncer de laringe, en el cual la QT-RT concomitante se utiliza para preservar las cuerdas vocales y se considera equivalente a la cirugía. En el caso de presentación del tumor a nivel nasofaríngeo, debido a la dificultad en el acceso quirúrgico y a la proximidad con órganos críticos y base del cráneo, los pacientes no se consideran candidatos para resección quirúrgica.

Se pretende eliminar la mayor cantidad de tejido tumoral y preservar todas las estructuras anatómicas adyacentes y su funcionalidad. En el caso de que haya podido quedar enfermedad en los ganglios linfáticos, se debe llevar a cabo una linfadenectomía.

Tras la cirugía, se establece una vigilancia estrecha del paciente para prevenir posibles recurrencias⁵.

- **Radioterapia (RT):** se puede utilizar de forma aislada, combinada con la quimioterapia o complementando la cirugía para eliminar posibles restos de enfermedad.

La dosis de la radioterapia y los márgenes de campo se adaptan individualmente a la ubicación y el tamaño del tumor primario y los ganglios linfáticos. La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) es la técnica de elección debido a que administran dosis de radiación precisas a un tumor maligno o a áreas específicas dentro del tumor, mi-

nimizando así los efectos secundarios que pudieran producirse. Al igual que el tratamiento quimioterápico, puede ocasionar toxicidad (xerostomía, dolor local, rigidez mandibular, alteración de gusto y olfato, hipotiroidismo, cambios en la piel, fatiga y pérdida de peso)⁵.

- **Quimioterapia (QT):** debe ser individualizada en función de las características del paciente y la presentación clínica de la enfermedad:

CÁNCERES NASOFARÍNGEOS

Son los tumores que presentan mejor pronóstico en tasas de curación.

Estadio I	RT radical en tumor y selectiva en ganglios
Estadio II y III/ IVA N0 (no localmente avanzado)	QT (Cisplatino 40 mg/m ² semanal o Carboplatino AUC2 semanal) +RT ¹¹
Estadio III/IVA localmente avanzado	QT (Cisplatino 100 mg/m ² d1, 22 y 43 o Cisplatino 40 mg/m ² semanal) + RT ¹²
	Pacientes de alto riesgo: se puede valorar añadir QT adyuvante* a la opción anterior: Cisplatino 40 mg/m ² semanal o Carboplatino AUC2 semanal +RT *QT adyuvante: - Cisplatino100 mg/m ² + 5-FU 1g/m ² días 1-5 cada 21 días (x3 ciclos) ¹³ - Cisplatino100 mg/m ² + Docetaxel 75 mg/m ² +5-FU1g/m ² d1-4 cada 21 días (x3 ciclos) ¹³ - Cisplatino 75 mg/m ² + Docetaxel 75 mg/m ² cada 21 días (x4-6 ciclos) ¹⁴
Enfermedad metastásica o recurrente	Cisplatino 80 mg/m ² d1+ Gemcitabina 1g/m ² días 1,8 cada 21 días ¹⁵

Tabla 2. Protocolos de primera línea de tratamiento en cánceres nasofaríngeos.

CÁNCERES NO NASOFARÍNGEOS

Estadios localizados	Cirugía o RT definitiva. Cirugía + RT (si bulky, márgenes positivos o infiltración perivascular)
	Pacientes de alto riesgo (cavidad oral, laringe e hipofaringe con afectación extracapsular y/o márgenes mucosos positivos): Cirugía + Cisplatino 100 mg/m ² cada 21 días (x3 ciclos) + RT ¹⁶
Estadios localmente avanzados	Tratamiento estándar: Cirugía ± QT con Cisplatino 100 mg/m ² días 1,22,43 +RT
	No candidatos a cirugía: QT con Cisplatino 100 mg/m ² días 1,22,43 o Cisplatino 40 mg/m ² semanal+RT
	No candidatos a Cisplatino: Cetuximab 400 mg/m ² seguido de 250 mg/m ² semanal (x6 dosis) + RT ¹⁷
Estadios localmente avanzados (preservación laríngea)	QT adyuvante* + RT o QT/RT QT adyuvante: Docetaxel 75 mg/m ² + Cisplatino 75 mg/m ² + 5-FU 750 mg/m ² en infusión 5 días, cada 21 días (x3 ciclos) ¹⁸
	No candidatos a QT adyuvante: Cisplatino 100 mg/m ² días 1, 22, 43 +RT
	No candidatos a Cisplatino: Cetuximab 400 mg/m ² seguido de 250 mg/m ² semanal (x6 dosis) + RT ¹⁷
Estadios localmente muy avanzados (no hay opción inicial de cirugía)	QT adyuvante* + QT/RT QT adyuvante: Docetaxel 75 mg/m ² + Cisplatino 75 mg/m ² + 5-FU 750 mg/m ² en infusión 5 días (x2-3 ciclos) + RT + Carboplatino AUC1,5 semanal
	No candidatos a QT adyuvante: Cisplatino 100 mg/m ² días 1,22,43 + RT.
	No candidatos a Cisplatino: Cetuximab 400 mg/m ² seguido de 250 mg/m ² semanal (x6 dosis) + RT ¹⁷
Enfermedad metastásica o recurrente	Primera línea: Cisplatino100 mg/m ² (o carboplatino AUC 5) + 5-FU 1000mg/m ² días 1–4 + Cetuximab 400 mg/m ² (seguido de 250 mg/m ² semanal) cada 21 días (x6 ciclos) ¹⁹
	Segunda línea: Cisplatino 75mg/m ² + Docetaxel 75mg/m ² + Cetuximab 400 mg/m ² (seguido de 250 mg/m ² semanal) cada 21 días (x6 ciclos) ²⁰
	No candidatos a Cisplatino: Paclitaxel/Cetuximab + Cetuximab (mantenimiento).
	<ul style="list-style-type: none"> - Carboplatino AUC5 +5-FU 100 mg/m² infusión continua 96h - Paclitaxel 200 mg/m² + Carboplatino AUC5 - Carboplatino AUC5 - Metotrexato 40 mg/m² semanal
	Pembrolizumab (si PD-L1 positivo con CPS ≥ 1)
	Pembrolizumab + platino + 5-FU (si PD-L1 positivo con CPS ≥ 1).

Tabla 3. Protocolos de primera línea de tratamiento en cánceres no nasofaríngeos.

Debemos añadir también que en España está aprobado el uso de **nivolumab** en monoterapia como *segunda línea* para el tratamiento de cáncer de células escamosas recurrente o metastásico en pacientes que progresan.

CASO CLÍNICO

Antecedentes

Paciente alérgico a ibuprofeno y exfumador que, en julio de 2016, acudió a consulta de ORL por presentar disfonía de larga duración. Se realizó una biopsia, identificándose un carcinoma epidermoide de laringe T1N0M0, el cual fue intervenido mediante hemilaringectomía izquierda en septiembre de ese mismo año.

En agosto de 2017 apareció una recidiva a nivel ganglionar supraclavicular N3 irresecable que se trató con 2 ciclos de TPF de inducción (docetaxel, cisplatino y 5-fluorouracilo). Entre octubre y noviembre, fue sometido a 4 ciclos de carboplatino como tratamiento de consolidación + RT. En diciembre siguió únicamente con RT, recibiendo una dosis total de 70 Gy.

En febrero de 2018, el paciente presentó una recidiva tumoral a distancia que se trató con 18 ciclos de cetuximab + paclitaxel. En octubre se inició cetuximab en monoterapia como mantenimiento, administrándose 13 ciclos.

En uno de los TAC de seguimiento, mientras el paciente seguía recibiendo cetuximab, se observó progresión ganglionar.

2017			2018	2019
TPF (x2)	RT + CARBOPLATINO (x4)	RT	CETUXIMAB + PACLITAXEL (x18)	CETUXIMAB (x13)

¿Cuál sería el tratamiento de elección más adecuado para este paciente? ¿Qué medidas se llevaron a cabo en el ámbito de la atención farmacéutica?

En el caso de tumores de cabeza y cuello no nasofaríngeos recurrentes y refractarios a quimioterapia basada en platino, el tratamiento de segunda línea indicado es nivolumab.

Puesto que el paciente mostró una recaída tras haber sido tratado con carboplatino, se decidió iniciar nivolumab en monoterapia en abril de 2019.

La validación farmacéutica de la prescripción formó parte de la atención farmacéutica realizada en este paciente. El farmacéutico verificó, en primer lugar, que ésta se ajustaba a un protocolo terapéutico aprobado por el centro. También, comprobó que las dosis prescritas eran correctas y que el intervalo entre ciclos era el adecuado según el protocolo y la indicación. En total se administraron 24 ciclos con una dosis de 240 mg cada 2 semanas y 3 ciclos de 480 mg cada 4 semanas. Además, el farmacéutico se encargó de emitir las instrucciones de preparación y administración del fármaco y de identificar las medidas necesarias para que estas acciones se llevaran a cabo correctamente. Cada dosis de nivolumab se preparó en la cabina de seguridad biológica del servicio de farmacia diluyendo la dosis prescrita hasta un volumen final de 100 ml de suero salino fisiológico y se administró en perfusión intravenosa durante 30 minutos.

Mediante el proceso de validación se trató de identificar la presencia de posibles factores que pudieran condicionar la prescripción, tanto relacionados con las características clínicas y comorbilidades del propio paciente, como aquéllos que pudieran derivar en reacciones adversas y/ o contraindicaciones específicas para la utilización del fármaco. En nuestro caso, el paciente no presentó ninguna de las reacciones adversas inmunomediadas descritas en la ficha técnica del medicamento: neumonitis, colitis, nefritis, hepatitis, endocrinopatías ni reacciones cutáneas, entre otras.

Estas acciones realizadas durante la validación farmacéutica del paciente oncohematológico tienen como objetivo prevenir y detectar errores relacionados con la medicación para alcanzar así la máxima efectividad seguridad del tratamiento en el paciente²³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Iglesias LC, Arrazubi V et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2017). *ClinTranslOncol*. 2018; 20:75–83.
2. Cárcamo M. Epidemiología y generalidades del tumor de cabeza y cuello. *Rev. Med. Clín. Condes*. 2018; 29(4): 388-396.
3. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(6):394. Epub 2018 Sep 12.
4. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EURO CARE-5 population-based study. Gatta G, Botta L, Sánchez MJ, Anderson LA, Pierannunzio D, Licitra L, EURO CARE Working Group. *Eur J Cancer*. 2015; 51(15):2130. Epub 2015 Sep 26.

5. Castillo E. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Servicio de Farmacia. Curso de Farmacia Oncológica. Módulo 5, Cáncer de Cabeza y Cuello. Ediciones Mayo, 2019.
6. Tumores cabeza y cuello - O.R.L. SEOM. Disponible en: <https://seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/104033-tumores-cabeza-y-cuello-ori?showall=1>. [acceso: 17 de junio de 2021].
7. Mehanna H, West CM, Nutting C, et al: Head and neck cancer. Part 2: Treatment and prognostic factors. *BMJ* 341:c4690, 2010.
8. Poon CS, Stenson KM. Overview of the diagnosis and staging of head and neck cancer. UpToDate. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>. [acceso: 17 de junio de 2021].
9. Cancer.net Head and Neck Cancer Reference Page. Disponible en: [<http://www.cancer.net/cancer-types/head-and-neck-cancer/overview>] [acceso: 15 de junio de 2021].
10. Amin MB, Edge S, et al. *AJCC Cancer Staging Manual (8th edition)*. Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer; 2017.
11. Xiang M, Colevas A, Holsinger F, Le QX, Beadle BM. Survival After Definitive Chemoradiotherapy With Concurrent Cisplatin or Carboplatin for Head and Neck Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019; 17(9):1065-1073.
12. Cooper JS et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350(19):1937-44.
13. Posner M et al. Phase III trial of cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1705-15.
14. Glisson BS, Murphy BA, Frenette G, et al. Phase II Trial of docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1593-9.
15. Zhang L, Huang Y, Hong S et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10054):1883-1892.
16. Blanchard P et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol* 2011; 100:33-40.
17. Bonner J, Harari PM, Giralt J et al. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2006; 354:567-578.
18. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S et al. Randomized Trial of Induction Chemotherapy With Cisplatin and 5-Fluorouracil With or Without Docetaxel for Larynx Preservation. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101:498-506.

19. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med.* 2008; 359:1116–1127.
20. Guigay J, Fayette J, Dillies AF et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter, phase II GORTEC study. *Ann. Oncol.* 2015; 26:1941-1947.
21. Agencia Española del Medicamento y Productos sanitarios. Ficha técnica de KEYTRUDA® (Pembrolizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024001/FT_1151024001.html [acceso: 10 de junio de 2021].
22. Agencia Española del Medicamento y Productos sanitarios. Ficha técnica de OPDIVO® (Nivolumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151014001/FT_1151014001.html [acceso: 10 de junio de 2021].
23. Grupo de Farmacia Oncológica de la SEFH (GEDEFO). Validación farmacéutica de la prescripción del paciente oncohematológico [Internet]. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH); 2018. Disponible en: https://gruposedetrabajo.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/2016/gedefo_validacion_farmacéutica_prescripcion_version_impression.pdf. [acceso: 10 de junio de 2021].

9. Terapia de soporte I: Anemia, neutropenia, infección y profilaxis

Autores: Sonia Ruíz Sánchez, Cristina del Pozo Carlavilla, Héctor Alabort Ayllón, Rebeca Aldaz Francés, Inmaculada Martín Niño.

Gerencia de Atención Integrada de Albacete.

El control de la anemia asociada a la quimioterapia, la neutropenia o la profilaxis de infecciones bacterianas han permitido la administración de fármacos y esquemas quimioterápicos que de otra manera no hubieran sido tolerables y no habrían aportado los beneficios esperados. El control de los síntomas asociados a estas complicaciones es imprescindible para mantener la calidad de vida de los pacientes oncológicos impactando también en una mayor supervivencia.

El farmacéutico hospitalario, por su formación especializada y la continua relación con pacientes en las consultas de atención farmacéutica tiene un papel fundamental en la planificación y validación del tratamiento de soporte más adecuado, favoreciendo también la adherencia terapéutica y creando herramientas para su seguimiento. También es crucial su papel para facilitar al paciente la información necesaria para un óptimo manejo de los medicamentos y para minimizar o prevenir los eventos adversos relacionados con los mismos, favoreciendo una comunicación bidireccional.

1) ANEMIA

1.1) Definición y clasificación

La anemia es la complicación hematológica más frecuente de los pacientes oncológicos, disminuyendo la calidad de vida de los mismos.¹ Se define como una disminución de la concentración de hemoglobina (Hb) en sangre $<12\text{g/dL}^2$, y se caracteriza por ser una anemia normocítica, normocrómica e hipoproliferativa³. La Organización Mundial de la Salud y el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) han diseñado una escala para definir el grado de anemia en función de los valores de hemoglobina. Los valores normales de Hb son $\geq 12\text{ g/dL}$ en mujeres y $\geq 13\text{ g/dL}$ en hombres. La clasificación de anemia se define en la tabla 1^{4,5}.

Tabla 1. Clasificación de anemia

GRADO	INTERVALO Hb (g/dl)
Leve (grado 1)	12-10
Moderada (grado 2)	10-8
Grave (grado 3)	8-6,5
Potencialmente mortal (grado 4)	<6,5

1.2) Prevalencia e incidencia

Según la Encuesta Europea sobre anemia por cáncer (ECAS) el 39% de los pacientes con cáncer suele presentar anemia en el momento del diagnóstico, alcanzando cifras de hasta 75% en aquellos con tratamiento quimioterápico y/o radioterapia; sin embargo, sólo el 39% reciben tratamiento específico para la anemia. La incidencia de anemia después de la quimioterapia es del 63%, después de la quimio-radioterapia del 42% y después de la radioterapia del 20%^{5,6}.

1.3) Etiología

El origen de esta anemia puede deberse a un posible deterioro y destrucción de los glóbulos rojos (anemia hemolítica), pérdida de sangre ligada a la enfermedad oncológica o una menor producción de hematíes (anemia hipoproliferativa)⁷.

1.4) Tratamiento

El último “Comité de Actualización de la Sociedad Estadounidense de Hematología/Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO/ASH)” recomendó que: “El primer objetivo a lograr es reducir las necesidades de transfusión de sangre. El objetivo de Hb debe ser la concentración más baja necesaria para evitar transfusiones, que pueden variar según el paciente y la condición”⁸. De manera similar, las pautas de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) establecieron que “la eliminación de los síntomas y evitar las transfusiones son los principales objetivos de la terapia con Agentes Estimulantes de Eritropoyesis (AEEs)⁹.

Las pautas de la ASCO/ASH y NCCN afirman que el valor objetivo de Hb para prevenir la necesidad de transfusiones de sangre debe ser al menos ≥ 10 g/dL.^{8,9}

1.4.1) Transfusiones:

Se considera que las transfusiones de hematíes consiguen elevar rápidamente los niveles de Hb y la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre mejorando los síntomas del paciente, como la dificultad para respirar, y la calidad de vida.

Según las recomendaciones de la NCCN, se debe evaluar la transfusión si la Hb es <11g/dL en pacientes con anemia sintomática, en pacientes asintomáticos de alto riesgo (p. ej. aquellos que reciben altas dosis de quimio o radioterapia con disminución acumulativa de los niveles de Hb) o pacientes asintomáticos con comorbilidades (p. ej. enfermedad cardíaca, enfermedad vascular cerebral).

En cuanto a las complicaciones, las transfusiones de sangre tienen importantes riesgos agudos y a largo plazo, que incluyen fiebre, reacciones alérgicas, transmisión de enfermedades infecciosas, aloinmunización, sobrecarga circulatoria y de hierro, eventos tromboembólicos e inmunosupresión^{5,9}

1.4.2) Tratamiento con AEEs:

Las epoetinas (análogos de la eritropoyetina humana) disponibles en España son: epoetina- α , epoetina- β y darbepoetina- α , tienen una vida media más larga en comparación con la eritropoyetina (EPO) natural. Las tres proteínas de eritropoyetina recombinantes tienen una eficacia similar, aunque la darbepoetina- α puede ser más conveniente debido a su baja frecuencia de administración.

Más recientemente, se han introducido en la práctica clínica varias EPO biosimilares: epoetina- α biosimilar y epoetina zeta¹⁰. En la siguiente tabla se recoge la clasificación de las distintas epoetinas (Tabla 2).

Tabla 2. Dosificación de las epoetinas

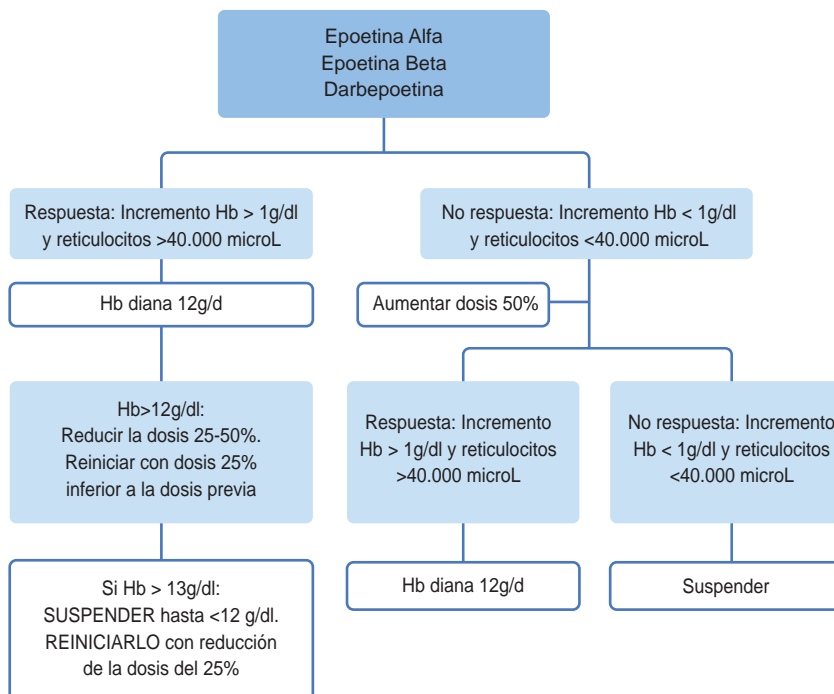
Epoetina alfa	10.000 UI	3 veces por semana
	40.000 UI	1 vez por semana
Epoetina beta	10.000 UI	3 veces por semana
	30.000 UI	1 vez por semana
Darbepoetina	150 μ g	1 vez por semana
	500 μ g	cada 3 semanas

Estudios clínicos aleatorizados han demostrado que las epoetinas aumentaron los valores de Hb y redujeron el número de hemotransfusiones en pacientes con anemia asociada al cáncer. La epoetina- α ha demostrado una elevación de al menos 2 g/dL en alrededor del 60% de los pacientes. Si el nivel de concentración de Hb excede de 13 g/dl (8,1 mmol/l), se debe interrumpir el tratamiento hasta que disminuya por debajo de 12 g/dl (7,5 mmol/l)¹¹.

Se han informado eventos adversos asociados con el uso de AEEs, como hipertensión, trombocitopenia, hemorragia y convulsiones. En las recomendaciones de la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) se mantiene que los AEEs han demostrado un incremento del riesgo de fenómenos tromboembólicos en 1,6 veces¹².

Debido a que el uso de epoetinas en pacientes con cáncer se ha asociado a una progresión de la enfermedad y a un acortamiento de la supervivencia; las transfusiones sanguíneas son de elección sobre los AEEs en pacientes con anemia inducida por quimioterapia y buen pronóstico de la enfermedad¹⁰.

ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE AEEs SEGÚN RESPUESTA Y NIVELES DE Hb⁹



Según las guías NCCN, en la anemia relacionada con quimioterapia mielosupresora, los AEEs no están indicados si el objetivo del tratamiento del cáncer es la curación, y quedan limitados a pacientes que reciben quimioterapia con fines paliativos^{9,10}.

1.4.3) Suplementación de hierro:

Debido a que esta anemia se caracteriza por una incorporación defectuosa de hierro en los eritrocitos en desarrollo y a una deficiencia de eritropoyetina⁵, su tratamiento podría incluir una combinación de AEEs y suplementos de hierro.

El hierro debe administrarse durante la terapia con AEEs para mantener una saturación de transferrina >20 % y una ferritina >100 ng/ml, según la ASCO/ASH⁸.

Según la EORTC, hay evidencia de una mejor respuesta a los AEEs en pacientes que están recibiendo quimioterapia con suplementos intravenosos (IV) de hierro (grado B de recomendación); pero no para los orales¹².

2) NEUTROPENIA:

2.1) Definiciones y conceptos

La neutropenia se define como la disminución del número absoluto de neutrófilos, por debajo de 2 desviaciones estándar de la media poblacional (Intervalo de referencia 1.800-7.700/mm³)¹³.

Los neutrófilos forman parte de los granulocitos segmentados o polimorfonucleares. Son células “de paso”, su función principal es la fagocitosis de bacterias y hongos y presentan una vida media de unos 5 días¹⁴. Al producirse una interrupción en su producción por la administración de quimioterapia, su número desciende con rapidez apareciendo la neutropenia.

En el diagnóstico de neutropenia febril (NF) se recurre a la definición que dan la IDSA (Infectious Diseases Society of America)¹⁵ y el NCCN¹⁶, que son los criterios internacionalmente aceptados (tabla 3).

Tabla 3. Definición de neutropenia febril de la IDSA y NCCN

Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> • Una única temperatura oral de $\geq 38,3$ °C • Una temperatura de ≥ 38 °C mantenida por ≥ 1 hora.
Neutropenia:	<ul style="list-style-type: none"> • Recuento de neutrófilos <500 /mm³, o <1000 /mm³ con una disminución prevista a menos de 500 /mm³ en las próximas 48 horas.

2.2) Tratamiento

Debido a la frecuencia y gravedad de los pacientes con NF el intentar prevenirla ha sido una constante a lo largo de los años. La prevención abarca un amplio espectro de medidas entre las que se podría destacar la profilaxis antibiótica y el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF).

2.2.1) Profilaxis antibiótica:

En las guías del NCCN¹⁶ se aconseja barajar la profilaxis antibacteriana con fluorquinolona en los pacientes cuya neutropenia prevista vaya a tener una duración de al menos 10 días, considerándose de elección el levofloxacino sobre el ciprofloxacino. Se desaconseja el uso de profilaxis para pacientes con neutropenias de duración prevista menor a 7 días. La profilaxis se realiza por vía oral y de forma ambulatoria.

En caso de intolerancia a quinolonas, se recomienda el uso de cotrimoxazol o cefalosporina oral de tercera generación.

2.2.2) Uso de G-CSF:

El G-CSF es una glucoproteína que promueve la maduración de células precursoras localizadas en la médula ósea a neutrófilos. También favorece la activación de los neutrófilos y su liberación al torrente sanguíneo¹⁷. Los G-CSF comercializados en nuestro país son: Filgrastim (G-CSF no glicosilado), Lenograstim (G-CSF glicosilado), Pegfilgrastim (G-CSF pegilado) y Lipefilgrastim.

El tratamiento se administra a partir de las 24 horas tras la finalización de la quimioterapia y hasta alcanzar unos niveles objetivo de neutrófilos de ≥ 2000 neutrófilos/mm³. Su administración es preferentemente subcutánea, ya que, así se puede administrar de forma ambulatoria, aunque también se puede administrar vía intravenosa.

Las dosis habituales son:

- Filgrastim: 0,5 MUI o 5 µg/kg/día
- Lenograstim: 0,64 MUI o 5 µg/kg/día
- Pegfilgrastim: 6 mg en dosis única
- Lipefilgrastim: 6 mg en dosis única

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron transitorias y de leves a moderadas: dolor, dolor óseo, dolor de espalda, astenia, fiebre, cefalea y náuseas, aumento de los niveles de transaminasas, fosfatasa alcalina y lactato deshidrogenasa en sangre. Como reacciones muy poco frecuentes: esplenomegalia y anafilaxis.

Según la guía ASCO¹⁸ su uso está indicado tanto en tratamiento como en profilaxis de la neutropenia febril en las siguientes situaciones:

- Tratamientos quimioterápicos con un riesgo de NF $\geq 20\%$ o de dosis densas.
- Neutropenia prolongada (>10 días) y profunda (< 100 neutrófilos/mm³).
- No se cumpla ningún criterio anterior, pero presente NF según criterios IDSA/NCCN y alguna de las siguientes características:
- Edad > 65 años.
- Enfermedad primaria no controlada.
- Neumonía.
- Hipotensión y disfunción multiorgánica (síndrome de sepsis).
- Infección fúngica invasiva.
- Hospitalización al comienzo de la fiebre.

2.2.3) Clasificación del riesgo de la NF:

La IDSA, la NCCN, y la European Society of Medical Oncology (ESMO) clasifican a los pacientes con NF en función del riesgo. Actualmente el índice MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer)(19) es el sistema más aceptado y aplicado internacionalmente (tabla 4).

Tabla 4. Índice MASCC

	Puntos
Síntomas de la neutropenia febril	
• Síntomas leves	5
• Síntomas moderados/graves	3
Ausencia de hipotensión	5
Ausencia de EPOC	4
Neoplasia hematológica sin infección fúngica previa o neoplasia sólida	4
Ausencia de deshidratación	3
Paciente ambulatorio	3
Edad < 60 años	2

La puntuación máxima alcanzable es 26 y clasifica a los episodios en bajo o alto riesgo de complicaciones. Los pacientes con ≥ 21 puntos se clasifican como de bajo riesgo. Estos pacientes tienen una baja tasa de complicaciones (6%) y mortalidad ($<1\%$).

2.3) Infecciones y profilaxis

En las últimas dos décadas, la morbilidad y la mortalidad debido a las complicaciones de las infecciones se ha reducido. Esto es debido a los avances en la prevención y en el tratamiento de las infecciones como a la disminución de la duración de la neutropenia con el uso de C-GSF. A pesar de esto, existe alto riesgo de infecciones asociado a las cirugías, uso de catéteres vasculares y urinarios y al incremento del uso de anticuerpos monoclonales y terapias biológicas²⁰.

La etiología es mayoritariamente bacteriana, de bacilos gram negativos y cocos gram positivos (CGP) en un ratio aproximadamente 3:2. Infecciones por anaerobios e infecciones polimicrobianas son poco comunes pero pueden ocurrir, por ejemplo abscesos y enteritis²¹.

En función del riesgo de NF se determina si la administración debe ser oral o IV, en monoterapia o combinación de antibióticos, la duración del tratamiento y si la administración es ambulatoria u hospitalaria. Es muy importante la terapia antibiótica en las primeras horas desde la presentación de los síntomas para una evolución favorable del paciente²².

En pacientes con bajo riesgo (MASCC ≥ 21 puntos) de NF, clínicamente estables y con adecuada absorción abdominal se debe considerar la antibioterapia oral ambulatoria. Esto supone mayor comodidad para el paciente, menor riesgo de infecciones nosocomiales y evita las complicaciones asociadas a la vía IV. El tratamiento incluye fluorquinolonas con actividad antipseudomonica y un antimicrobiano activo frente CGP (tabla 5).

Los pacientes con NF de alto riesgo precisan ingreso hospitalario y antibioterapia IV. Los guías clínicas recomiendan los antibióticos que se muestran en la tabla 6^{16,23}. Es recomendable usar b-lactámicos con actividad antipseudomonica en monoterapia o en combinación con otros antibióticos, dependiendo del riesgo de infección debido a microorganismos multirresistentes²³. La combinación de antibióticos no se recomienda como clínica habitual, sin embargo puede ser utilizado en pacientes de alto riesgo o casos de resistencia a antibióticos. En pacientes con antibioterapia de amplio espectro, reevaluar a las 48-72 horas y considerar el desescalado¹⁶.

Tabla 5. Tratamiento antibiótico en pacientes con bajo riesgo basado en el índice MASCC

Ciprofloxacino ¹ (750 mg/12h) más amoxicilina-clavulánico (875 mg-125 mg/8h)	De elección. Ciprofloxacino más clindamicina (300-600 mg/8h) en pacientes alérgicos a b-lactámicos
Ciprofloxacino más cefixima (200 mg/12h) o cefuroxima (250-500 mg/12h)	Alternativa a b-lactámicos
Ciprofloxacino o levofloxacino (500 mg/12h) en monoterapia	Menor nivel de evidencia
Moxifloxacino (400 mg/24h)	Incluido en NCCN. No incluido en otras guías por el menor efecto antipseudomónico.

¹El uso de fluoroquinolonas no es adecuado como tratamiento empírico si este se ha utilizado antes como profilaxis.

Los pacientes con NF de alto riesgo precisan ingreso hospitalario y antibioterapia IV. Los guías clínicas recomiendan los antibióticos que se muestran en la tabla 6^{16,23}. Es recomendable usar b-lactámicos con actividad antipseudomónica en monoterapia o en combinación con otros antibióticos, dependiendo del riesgo de infección debido a microorganismos multirresistentes²³. La combinación de antibióticos no se recomienda como clínica habitual, sin embargo puede ser utilizado en pacientes de alto riesgo o casos de resistencia a antibióticos. En pacientes con antibioterapia de amplio espectro, reevaluar a las 48-72 horas y considerar el desescalado¹⁶.

El tratamiento empírico se debe finalizar en aquellos pacientes que no tienen clínica ni infección microbiológicamente documentada, afebriles al menos 72 horas, hemodinámicamente estables y asintomáticos a pesar del recuento de neutrófilos o de la duración de la neutropenia.

La infección fúngica invasiva es rara en pacientes con tumores sólidos. Los factores de riesgo incluyen el uso previo de antibióticos, haber recibido múltiples líneas de quimioterapia, altas dosis de corticoides, mucositis extendida, catéteres vasculares y neutropenia prolongada.²² El momento adecuado de añadir terapia empírica antifúngica varía según el riesgo de infección fúngica, generalmente se recomienda iniciar tras 4-7 días de fiebre neutropénica. Los azoles son de elección en la profilaxis. Estos agentes son potentes inhibidores del citocromo P450 y pueden disminuir el aclaramiento de otros fármacos que se metabolizan por el mismo citocromo produciendo toxicidad, por lo que se recomienda monitorizar niveles y signos de toxicidad. Fluconazol (400 mg IV u oral) es el inhibidor menos potente dentro del grupo de los azoles¹⁶.

Tabla 6. Tratamiento antibiótico en pacientes con alto riesgo basado en el índice MASSC

Monoterapia	
Cefepime ^{1,6}	2g/8h
Imipenem/cilastina ^{1,2}	500 mg/8h
Meropenem ^{1,2,6}	1g/8h
Piperacilina/tazobactam ^{1,2}	4,5g/6h
Ceftazidima ³	2g/8h
Combinado	
Aminoglucosidos ⁴ Amikacina Tobramicina Gentamicina	15 mg/kg/día 3 mg/kg/día 3 mg/kg/día
Vancomicina ^{5,7}	15-20 mg/kg/12-24h
Linezolid ⁵	600 mg/12h
Daptomicina ^{5,7}	4-6 mg/kg/día

¹B-lactámico con actividad antipseudomonica y frente a gram positivos.

²De elección en caso de mucositis o esofagitis orofaríngea, enterocolitis neutropénica, infección perianal por su actividad frente a gram negativos, gram positivos y anaerobios.

³Débil actividad frente a gram positivos.

⁴Puede adicionarse a la terapia con b-lactámicos. Producen daño renal y ótico por lo que se recomienda monitorizar y administrar una vez al día asociado con menor daño renal.

⁵Antibióticos con actividad contra CGP resistentes a b-lactámicos. Sólo en pacientes con inestabilidad hemodinámica y/o alto riesgo de infección por Staphylococcus aureus metilicilín resistente.

⁶En caso de sospecha de meningitis aguda administrar b-lactámicos con actividad contra S.pneumoniae y P.aeruginosa y con buena penetración en el líquido cefalorraquídeo.

⁷En caso de infección relacionada con catéter intravascular, adicionar un antimicrobiano específico contra CGP como vancomicina o daptomicina.

Caso clínico

Varón de 72 años diagnosticado de cáncer colón y en tratamiento activo quimioterápico que acude a urgencias por fiebre de reciente aparición.

Antecedentes de interés:

- Alérgico a beta- lactámicos.
- Hipertenso.
- Dislipémico.
- Depresión.

Historia oncológica:

Cáncer de colón localizado estadio II diagnosticado hace 6 meses requiriendo cirugía, obteniendo una resección completa del tumor. Actualmente está recibiendo quimioterapia adyuvante (5º ciclo) con 5- fluorouracilo más oxaliplatino (FOLFOX) por ser considerado como paciente de alto riesgo (obstrucción al diagnóstico y niveles altos de CEA preoperatorio) para erradicar la posible enfermedad micrometastásica y disminuir el riesgo de recurrencia. Tras el 3º ciclo el paciente refiere neurotoxicidad leve en los dedos de las manos y los pies que precisó reducción de la dosis de oxaliplatino. Después del 4º ciclo de quimioterapia se produjo una anemia moderada (hemoglobina de 8,5 g/dl) que precisó tratamiento con epoetina alfa biosimilar, con el que continúa.

Tratamiento habitual: valsartan/hidroclorotiazida 160/12,5 mg (1-0-0), simvastatina 40 mg (0-0-1), sertralina 100 mg (1-0-0), lorazepam 1 mg (0-0-1).

Situación actual:

El paciente acude a urgencias a las 48 horas de recibir el 5º ciclo de quimioterapia refiriendo desde esa mañana fiebre de hasta 39°C. No sensación distérmica. Como clínica acompañante refiere leve neurotoxicidad periférica. No náuseas ni vómitos. Tampoco diarrea ni dolor abdominal. No clínica miccional.

Exploración física: TA 90/60 mmHg, FC 76 lpm, Temperatura 38,1°C

Datos de Laboratorio:

Bioquímica: glucosa: 96 mg/dl, urea: 37 mg/dl, creatinina: 0,83 mg/dl.

Hemograma: hemoglobina: 15,1 g/dl, hematocrito: 43%, plaquetas 2020 x 10³/mcl, leucocitos: 10,55 x 10³/mcl.

Debido a la situación actual del paciente y sus antecedentes personales que opción consideras la más adecuada:

- a) Debido a la situación del paciente se considera de bajo riesgo y debería valorarse la posibilidad de tratamiento antibiótico empírico de forma ambulatoria con ciprofloxacino 750 mg cada 12 horas más amoxicilina/clavulánico 875 mg/125 cada 8 horas más filgrastrim y continuar con su tratamiento con epoetina alfa.
- b) Debido a la situación del paciente es necesario el ingreso y la administración lo antes posible de tratamiento antibiótico intravenoso empírico con cefepime 2g/8 horas.
- c) Debido a la situación del paciente es necesario el ingreso y la administración lo antes posible de tratamiento antibiótico intravenoso empírico con cefepime 2g/8 horas más vancomicina 15 mg/kg/día.
- d) Debido a la situación del paciente se considera de bajo riesgo y debería valorarse la posibilidad de tratamiento antibiótico empírico de forma ambulatoria con ciprofloxacino 750 mg/12 horas más clindamicina 600 mg/8 horas más filgrastrim.

Comentarios: la opción correcta es la d. Según la escala MASCC, el paciente es considerado de bajo riesgo (> 21 puntos), por lo que debe considerarse la administración de tratamiento antibiótico oral ambulatorio y así evitar los inconvenientes del ingreso hospitalario. Ciprofloxacino 750 mg/12 horas más clindamicina 600 mg/8 horas es el tratamiento de elección en pacientes alérgicos a b-lactámicos según las principales guías que no han recibido tratamiento previo con fluorquinolonas^{16,23}. El tratamiento con amoxicilina/clavulánico (opción a) no es adecuada ya que el paciente es alérgico a b-lactámicos. El paciente tiene una hemoglobina de 15,1 g/dl por lo que sería recomendado suspender el tratamiento con epoetina alfa. La adición de vancomicina al tratamiento (opción c) no es correcta ya que el paciente no tiene factores de riesgo de infección por *Staphylococcus aureus* meticilin resistente y por ello el uso de vancomicina no estaría indicado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hufnagel, D. H., Mehta, S. T., Ezekwe, C., Brown, A. J., Beeghly-Fadiel, A., & Prescott, L. S. (2021). Prevalence of Anemia and Compliance With NCCN Guidelines for Evaluation and Treatment of Anemia in Patients With Gynecologic Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 1–8. Advance online publication. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.7638>
2. Sistema. Toxicidad de los tratamientos oncológicos [Internet]. Seom.org. 2019 [consultado el 22 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/toxicidad-de-los-tratamientos-oncologicos?start=12>
3. John W. Adamson; La anemia de la inflamación / malignidad: mecanismos y manejo. *Programa de Hematología Am SocHematolEduc* 2008; 2008 (1): 159–165. doi: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2008.1.159>
4. Tonia, T., Mettler, A., Robert, N., Schwarzer, G., Seidenfeld, J., Weingart, O., Hyde, C., Engert, A., & Bohlius, J. (2012). Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*, 12, CD003407. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003407>. pub5
5. Madeddu, C., Gramignano, G., Astará, G., Demontis, R., Sanna, E., Atzeni, V., & Macciò, A. (2018). Pathogenesis and Treatment Options of Cancer Related Anemia: Perspective for a Targeted Mechanism-Based Approach. *Frontiers in physiology*, 9, 1294. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01294>
6. Ludwig, H., Van Belle, S., Barrett-Lee, P., Birgegård, G., Bokemeyer, C., Gascón, P., Kosmidis, P., Krzakowski, M., Nortier, J., Olmi, P., Schneider, M., & Schrijvers, D. (2004). The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 40(15), 2293–2306. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.06.019>
7. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. [citado el 22 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/causes-of-anemia-in-patients-with-cancer>
8. Julia Bohlius, Kari Bohlke, Roberto Castelli, Benjamin Djulbegovic, Maryam B. Lustberg, Massimo Martino, Giannis Mountzios, Namrata Peswani, Laura Porter, Tiffany N. Tanaka, Gianluca Trifirò, Hushan Yang, Alejandro Lazo-Langner; Manejo de la anemia asociada al cáncer con agentes estimulantes de la eritropoyesis: actualización de la guía de práctica clínica de ASCO / ASH. *BloodAdv* 2019; 3 (8): 1197-1210. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018030387>
9. Nccn.org. [citado el 22 de marzo de 2021]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf
10. Progresión tumoral, reducción de la supervivencia y riesgos cardiovasculares asociados a las Epoetinas: nuevas recomendaciones de uso [Internet]. Gob.es. [citado el 22 de marzo de 2021]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2008/NI_2008-10_epoetinas.htm

11. Boogaerts M, Obeerhoff C, Ten BokkelHuinik W, Nowrousian MR, Hayward CR, Burguer HU. Epoetin beta therapy in patients with solid tumours receiving platinum and non-platinum chemotherapy: a meta-analysis. *Anticancer Res* 2006; 26(1B): 479-84
12. Directrices de la EORTC para el uso de proteínas eritropoyéticas en pacientes anémicos con cáncer: actualización de 2006. C. Bokemeyer, MS Aapro, A. Courdi, J. Foubert, H. Link, A. Österborg, L. Repetto, P. Soubeyran. *Eur J Cancer* 2007; 43 (2): 258-270
13. Kenneth Kaushansky, Josef T. Prchal, Linda J. Burns, Marshall A. Lichtman, Marcel Levi, David C. Linch. *Williams hematology*. McGrawHill. 10 Edition. 2021
14. Pillay J, den Braber I, Vrisekoop N, Kwast LM, de Boer RJ, Borghans JA, et al. In vivo labeling with 2H2O reveals a human neutrophil lifespan of 5.4 days. *Blood*. 2010;116(4):625-7.
15. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK et al. Out-patient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36:1443-1453.
16. National Comprehensive Cancer Network. Prevention and treatment of cancer-related infection. NCCN V.1.2020, December 17, 2019. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. 2020.
17. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011 Jan;47(1):8-32.
18. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015;33(28):3199-212.
19. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*. 2000; 18(16):3038-51.
20. Aguado JM, Cruz JJ, Virizuela JA, Aguilar M, Carmona J, Cassinello J et al. Management of infection and febrile neutropenia in patients with solid cancer. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35(7):451-460.
21. Carmona Bayonas A, Jimenez Fonseca P, de Castro EM, Mata E, Biosca M, Custodio A. SEOM clinical practice guideline: management and prevention of febrile neutropenia in adults with solid tumors (2018). *Clinical and Translational Oncology* (2019) 21:75-86.

22. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013;98(12):1826-35.
23. Gudiol C, Aguilar-Guisado M, Azanza JR, Candel FJ, Canton R, Carratala J, et al. Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) and the Spanish Society of Haematology and Haemotherapy (SEHH) on the management of febrile neutropenia in patients with hematological malignancies. *EnfermInfecc Microbiol Clin*. 2020;38(4):174-81.

10. Terapia de soporte II: Emesis, nutrición y dolor

Autores: Belén Serna Serrano, Juan Manuel Collado Sanz, Eduardo Tébar Martínez, Sergio Plata Paniagua, Andrea Portela Sotelo.

Gerencia de Atención Integrada de Albacete.

1. EMESIS

a. FISIOPATOLOGÍA

El reflejo del vómito (RV) es un mecanismo de defensa involuntario controlado por:^{1,2}

- Ramas aferentes del nervio vago a través de receptores 5-HT₃ del estómago.
- La zona gatillo quimio-receptora, en el área postrema del cuarto ventrículo.
- Centro del vómito relacionado con el núcleo del tracto solitario y el área postrema.
- Células enterocromafines del intestino delgado, en su zona proximal.

Los principales receptores implicados en el RV son: dopamina tipo 2 (D₂), serotonina tipo 3 (5-HT₃), neurokinina 1 (NK₁), histamina de tipo 1 (H₁) y colinérgicos muscarínicos de tipo 1 (M₁)³. El RV depende de tres procesos: activación por el estímulo inicial (bloqueo de los receptores por el fármaco), interpretación de éste por los centros integradores y activación de la respuesta motora^{3,4}.

b. TIPOS DE EMESIS^{4,5}

- Emesis aguda: a las 1-2 horas post-tratamiento. Es la más intensa y los vómitos son de difícil control una vez instaurados por lo que se requiere de pre-medicación.
- Emesis retardada: a las 24 horas post-tratamiento. Son de menor intensidad, pero de mayor duración (días).
- Emesis anticipatoria: aparece antes del comienzo del tratamiento. Suele producirse en pacientes que ya han sufrido ciclos de vómitos en ciclos anteriores. Se asocia a cuadros de ansiedad y sus estímulos pueden ser visuales (como la sala de tratamiento) u olfativos (por

lores asociados al día del tratamiento), que evocan recuerdos del vómito.

iv. Emesis incidental: tras 120h post-tratamiento.

c. FARMACOLOGÍA^{2,5,6}

Los fármacos que participan en el bloqueo de los receptores implicados en el RV son:

- i. Antagonistas 5-HT₃ (anti-5-HT₃): de primera (ondansetrón, granisetron, dolasetron y tropisetron) y de segunda generación (palonosetrón).
- ii. Antagonistas D₂: benzamidas (metoclopramida y domperidona) que presentan acción anti-5-HT₃ a dosis elevadas, fenotiazinas (proclorpromazina y tetilperazina) y butirofenonas (haloperidol y droperidol).
- iii. Antagonistas NK₁ (anti-NK₁): aprepitant, fosaprepitant, netupitant y rolapitant.
- iv. Corticoides: dexametasona y metilprednisolona.
- v. Cannabinoides: dronabinol y nabinol.
- vi. Benzodiacepinas: lorazepam, alprazolam, midazolam y olanzapina.

d. PROTOCOLO ANTIEMÉTICO DIRIGIDO A LA QUIMIOTERAPIA⁶

Los regímenes se seleccionarán en función del fármaco con mayor riesgo emetógeno y los factores de riesgo del paciente:

- i. Esquema profiláctico del vómito de bajo potencial: dexametasona 8-12 mg vía oral (VO) o intravenosa (IV), metoclopramida 10-20 mg VO o IV, proclorperazina 10 mg VO o IV o un anti-5-HT₃ (dolasetron 100 mg VO/ granisetron 1-2 mg VO/ ondansetrón 8-16 mg VO).
- ii. No es necesario el tratamiento del vómito en quimioterapia de mínimo potencial emetógeno en pacientes sin historial de vómitos.
- iii. Si un paciente experimenta nauseas o vómitos, la profilaxis a considerar para el siguiente ciclo debe ser del siguiente nivel antiemético.
- iv. La mejor opción para la prevención del vómito anticipatorio es el control del vómito agudo y retardado. Se puede utilizar lorazepam 0.5-2 mg VO la noche de antes y el día siguiente 1-2 horas antes del ciclo.

ESQUEMA PROFILÁCTICO DE LA EMESIS MODERADA		
OPCIÓN 1	OPCIÓN 2	OPCIÓN 3
DÍA 1		
Anti-5-HT3 (dolasetrón* 100 mg VO/ granisetrón 10 mg SC o 2 mg VO o 3,1 mg en parche TD/ ondansetrón 16-24 mg VO o 8-16 mg IV/ palonosetrón 0.25 mg VO-IV) DU	Olanzapina** 5-10 mg VO/DU	Anti-5-HT3 (dolasetrón* 100 mg VO/ granisetrón 10 mg SC o 2 mg VO o 3,1 mg en parche TD/ ondansetrón 16-24 mg VO o 8-16 mg IV/ palonosetrón 0.25 mg VO-IV) DU
	Palonosetrón 0.25 IV/DU	
Dexametasona 12 mg VO-IV/DU		
		Anti-NK1 (aprepitant 125 mg VO o emulsión 130 mg IV/ fosaprepitant 150 mg IV/ netupitant 300 mg VO/ fosnetupitant* 235 mg IV/ rolapitant 180 mg VO) DU
DÍAS 2 y 3		
Dexametasona 8 mg VO Anti-5-HT3 (granisetrón 1-2 mg VO (dosis total) o 0,01 mg/kg IV/ ondansetrón 9-16 mg IV/ dolasetrón* 100 mg VO)	Olanzapina** 5-10 mg VO	Aprepitant 80 mg VO (si se usó el día uno) Dexametasona 8 mg VO-IV

ESQUEMA PROFILÁCTICO DE LA EMESIS GRAVE		
OPCIÓN 1	OPCIÓN 2	OPCIÓN 3
DÍA 1		
Anti-5-HT3 (dolasetrón* 100 mg VO/ granisetrón 10 mg SC o 2 mg VO o 3,1 mg en parche TD/ ondansetrón 16-24 mg VO o 8-16 mg IV/ palonosetrón 0.25 mg VO- IV) DU	Olanzapina** 5-10 mg VO/DU	Anti-5-HT3 (dolasetrón* 100 mg VO/ granisetrón 10 mg SC o 2 mg VO o 3,1 mg en parche TD/ ondansetrón 16-24 mg VO o 8-16 mg IV/ palonosetrón 0.25 mg VO o IV) DU
	Palonosetrón 0.25 IV/DU	
Dexametasona 12 mg VO-IV/DU		
Anti-NK1 (aprepitant 125 mg VO o emulsión 130 mg IV/ fosaprepitant 150 mg IV/ netupitant 300 mg VO/ fosnetupitant* 235 mg IV/ rolapitant 180 mg VO) DU		Anti-NK1 (aprepitant 125 mg VO o emulsión 130 mg IV/fosaprepitant 150 mg IV/ netupitant 300 mg VO/ fosnetupitant* 235 mg IV/ rolapitant 180 mg VO) DU
Olanzapina** 5-10 mg VO/DU		
DÍAS 2, 3 y 4		
Olanzapina** 5-10 mg VO Aprepitant 80 mg VO los días 2 y 3 (si se usó el 1) Dexametasona 8 mg VO-IV	Olanzapina** 5-10 mg VO	Aprepitant 80 mg VO los días 2 y 3 (si se usó el 1) Dexametasona 8 mg VO-IV

VO: vía oral; SC: subcutáneo; TD: transdérmico; IV: vía intravenosa; DU: dosis única

*Dolasetron y fosnetupitant no se encuentran comercializados en España.

**Olanzapina es incompatible con metoclopramida y haloperidol.

ESQUEMA PROFILÁCTICO DE LA EMESIS EN QUIMIOTERAPIA ORAL	
RIESGO MODERADO-ALTO*	RIESGO BAJO*
Anti-5-HT3 (elegir una): - Dolasetrón 100 mg VO - Granisetrón 1-2 mg VO o 3.1 mg TD - Ondansetrón 8-16 mg VO	Metoclopramida 10-20 mg VO/6 horas
	Proclorperazina 10 mg VO/6 horas (máximo 40 mg/día)
	Anti-5-HT3 (elegir una): - Dolasetrón 100 mg VO - Granisetrón 1-2 mg VO o 3.1 mg TD - Ondansetrón 8-16 mg VO

*A elegir. una opción de las propuestas

e. PROTOCOLO ANTIEMÉTICO DIRIGIDO A LA RADIOTERAPIA⁶

- Quienes reciban irradiación corporal total (considerada de alto potencial emetógeno), o de las partes superiores del abdomen, se administrará granisetrón 2 mg VO u ondansetrón 8 mg con o sin dexametasona 4 mg VO.
- Aquellos que sean irradiados en la zona superior del tronco y localizaciones cráneo-espinales deberán de ser tratados con anti-5-HT3 y, de forma opcional, con dosis bajas de dexametasona.
- Para los que reciban quimioterapia y radioterapia, el tratamiento se realizará en relación con los protocolos de quimioterapia.

2. NUTRICIÓN

a. INTRODUCCIÓN

La desnutrición afecta frecuentemente a pacientes con cáncer. Según diversos estudios, entre el 15 y el 40% de los pacientes se encuentran desnutridos al momento del diagnóstico, siendo a veces la pérdida de peso involuntaria uno de los síntomas que llevan al diagnóstico. Sin embargo, a medida que progresa la enfermedad este porcentaje se eleva hasta alcanzar incluso el 85%.^{7,8}

Mantener un estado nutricional adecuado es importante para contribuir a mejorar el desarrollo de la enfermedad. Existen estudios afirman que, tras la intervención nutricional a pacientes supervivientes de cáncer de mama

en estadios iniciales, se redujo entorno a un 24% el riesgo de recaída a 5 años en el grupo que redujo un 36% su ingesta de grasas.⁹

b. CAUSAS⁸

- Tumor: alteraciones mecánicas debidas a la masa tumoral, especialmente en tumores que afectan al tracto digestivo o que metastatizan comprimiendo sus estructuras. También podrían deberse a la liberación de hormonas catabólicas y citoquinas que favorecen la caquexia por parte del tumor.
- Paciente: dependen de sus hábitos personales, el deterioro físico y factores psicológicos.
- Tratamiento: como efectos secundarios de la cirugía, la radioterapia o la quimioterapia se producen frecuente mucositis, vómitos y diarrea que dificultan la ingesta y la absorción de nutrientes.
- Personal sanitario: falta de entrenamiento para una correcta valoración del estado nutricional y en consecuencia retraso o falta de actuación para solventar el problema.
- Organización sanitaria: déficit de planificación, de unidades de nutrición y dietistas en las estructuras de los hospitales que dificulten una asistencia nutricional adecuada.

c. MANEJO

Los criterios de evaluación del estado nutricional comprenden 6 apartados según las guías de la American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). La presencia de al menos 2 de ellos supone diagnóstico de desnutrición:¹⁰

1. Ingesta calórica insuficiente (<75% del requerimiento calórico estimado durante > 1 mes).
2. Pérdida de peso (5% o más del peso corporal perdido en 1 mes).
3. Pérdida de masa muscular.
4. Pérdida de grasa subcutánea.
5. Acumulación localizada/generalizada de fluidos: podría enmascarar una pérdida de peso.
6. Disminución de la capacidad funcional: medida con la fuerza de agarre con la mano.

SOPORTE NUTRICIONAL

La terapia nutricional pretende solucionar y prevenir los posibles problemas relacionados con el cáncer o derivados de su tratamiento. Se pretende cubrir síntomas como la saciedad precoz, estreñimiento, diarrea, disfagia, fatiga, mucositis, náuseas, alteraciones en el olfato y el gusto y la xerostomía. El abordaje nutricional comprende medidas farmacológicas y no farmacológicas⁷.

En función del estado nutricional del paciente, si este tolera vía oral, se puede añadir el uso de suplementos nutricionales orales que complementan la dieta y pueden completar el aporte de calorías, fibra si fuera necesaria, macronutrientes y micronutrientes en los pacientes que lo necesiten. Un metaanálisis de 38 estudios demuestra que la suplementación de aceite de pescado rico en ácidos grasos omega-3 no benefició a los pacientes caquéticos con cánceres avanzados ni tampoco redujo la tasa de complicaciones o pérdida de peso en pacientes con cáncer gástrico reseccable^{11, 12}.

Sin embargo, las fórmulas potenciadoras de la inmunidad o inmunomoduladoras compuestas por aceite de pescado, arginina y nucleótidos, resultan beneficiosas para pacientes de cánceres gastrointestinales y de cabeza-cuello, reduciendo las complicaciones, infecciones post-operatorias y tiempo de hospitalización. Por otro lado, las fórmulas enriquecidas únicamente con aceite de pescado, omega-3 o ácido icosaenoico (EPA), no parecen aportar beneficios en comparación con los suplementos orales tradicionales. El hidroximetilbutirato (HMB) es un anticatabólico⁶ derivado de la leucina que podría evitar la degradación proteica, pero su evidencia en uso generalizado es escasa^{7, 8, 13, 14, 15}.

Cuando la suplementación no es suficiente o la ingesta oral no es posible, se debe nutrir al paciente por vía enteral (NE) a través de sonda o por vía parenteral (IV). Se emplean cuando no es posible nutrir al paciente durante un periodo prolongado (≥ 7 días)⁸.

La sonda de NE puede desembocar en estómago o intestino. Cuando desemboca en el estómago se prefiere la administración por bolos (si lo tolera el paciente) pues este es capaz de albergar una gran cantidad de volumen, pero si desemboca en el intestino, debe ser en infusión continua. La composición de las fórmulas puede ser polimérica (aptas para la mayoría de los pacientes) o elemental (con los nutrientes predigeridos en forma oligomérica, aptas para quienes presenten malabsorción y/o no toleren las fórmulas estándar)⁸.

FÁRMACOS OREXÍGENOS

Son los utilizados en el síndrome de caquexia-anorexia (origen multifactorial), aunque los resultados en los estudios son variables. Algunos serían:

corticosteroides, análogos de la progesterona, cannabinoides, ciproheptidina, mirtazapina, olanzapina, metoclopramida, formoterol y melatonina⁸.

3. DOLOR

a. DEFINICIÓN

La *International Association for the Study of Pain* define el dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada (o similar a la asociada) al daño tisular real o potencial. El dolor, por tanto, es una valoración subjetiva que puede verse influenciada por diversos factores (biológicos, psicológicos y sociales) y puede manifestarse en ausencia de lesión tisular¹⁶.

b. PREVALENCIA

El dolor aparece en cualquier fase de la enfermedad del paciente oncológico (33% de los pacientes tras recibir el tratamiento curativo; 59% durante el tratamiento oncológico; 64% con enfermedad metastásica, avanzada o terminal) según los datos obtenidos de la revisión sistemática de Van den Beuken-van Everdingen MH et al. de más de 40 años de experiencia sobre el dolor en el paciente oncológico¹⁷. El dolor entorpece la mejoría física y emocional de estos, en especial, a los de estadio avanzado (>70%) aunque en algunos tipos de cánceres (44% pancreático o 40% cabeza-cuello) aparece en fases más tempranas¹⁸.

c. CLASIFICACIÓN DEL DOLOR¹⁸⁻²⁰

i. SEGÚN DURACIÓN

1. *Agudo*: dolor que presenta una relación directa con la lesión que lo produce y desaparece cuando cede la causa. Su duración es limitada.
2. *Crónico*: persiste meses/años, incluso tras desaparecer la causa que lo ocasiona.
3. *Irruptivo*: exacerbación transitoria del dolor de intensidad moderada/severa que aparece de forma episódica, incidental o espontánea, predecible o impredecible, a pesar de existir un dolor basal estable y bien controlado.

ii. SEGÚN PATOGENIA

1. *Nociceptivo*: somático, si surge por activación de nociceptores del músculo, esqueleto o piel (dolor bien localizado, continuo y sordo) o visceral, si surge por infiltración o compresión de vísceras (dolor pro-

fundo, mal definido, referido y puede acompañar síntomas vegetativos).

2. *Neuropático*: surge a consecuencia de una lesión o alteración crónica de las vías nerviosas periféricas o centrales, aunque puede desarrollarse y persistir en ausencia de estímulo nocivo. Suele requerir tratamiento farmacológico con coadyuvantes.

d. ESCALAS DIAGNÓSTICAS VALIDADAS

Las más utilizadas por las sociedades científicas son: la visual analógica (VAS); la de evaluación verbal (VRS) numerada de 0-6 y la de evaluación numérica (NRS) de 0-10, donde “0” es no dolor para ambas escalas, “6” muy severo en la VRS y “10” peor dolor en la NRS.

e. MANEJO DEL DOLOR ONCOLÓGICO

i. PRINCIPIOS GENERALES DEL DOLOR ONCOLÓGICO¹⁸⁻²¹

1. Utilizar como primera opción y siempre que sea posible, la vía de administración oral.
2. Programar pautas de analgesia adecuadas en base al tipo y grado de dolor, siguiendo las indicaciones de la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS).
3. En el dolor oncológico a veces no es posible utilizar la escalera analgésica de la OMS y se utiliza el llamado “ascensor analgésico”. Los datos de efectividad del segundo escalón analgésico (opioides menores: tramadol y codeína) en el dolor oncológico son escasos y generalmente, se necesita un alivio eficaz y rápido del dolor. En estos casos, se suele suprimir el segundo escalón y se utiliza directamente al tercero (opioides mayores: morfina, oxicodona, fentanilo, tapentadol, buprenorfina y metadona).
4. Programar pautas de analgesia que cubran las 24 horas del día, pautas de rescate para el dolor irruptivo y usar coadyuvantes en cualquiera de los escalones.
5. La potencia del analgésico seleccionado dependerá de la intensidad del dolor del paciente y no de la supervivencia prevista. La OMS, no recomienda mezclar dos analgésicos opioides, sin embargo, algunas guías consideran como buena alternativa el mezclar opioides menores con pequeñas dosis de opioides mayores en el dolor oncológico.
6. Generalmente, se recomienda evitar preparados que dificulten la titulación de dosis.

7. Informar a los pacientes antes/durante/después de cualquier intervención.
8. Potenciar la educación del paciente. Un paciente empoderado, tiene la capacidad y el coraje de comunicar el sufrimiento que padece, la eficacia de la terapia recibida y los efectos adversos experimentados con la misma.
9. El dolor es una sensación subjetiva, por lo que no debemos de infravalorar ni juzgar lo que nos dice el paciente y nunca deberíamos usar placebo.
10. El estrés psicosocial está íntimamente relacionado con el dolor oncológico. Conocer y tratar los factores que lo desencadenan y/o potencian, mejora la percepción del dolor.

ii. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y NO FARMACOLÓGICO¹⁹⁻²⁰

GRADO DEL DOLOR	ESCALERA ANALGÉSICA (OMS)	FARMACOLÓGICO		NO FARMACOLÓGICO
LEVE	1º ESCALÓN: ANALGÉSICOS NO OPIOIDES	C O A D Y U V A N T E S*	Paracetamol Pirazonas Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)	Terapia psicológica- conductual Apoyo espiritual-social Rehabilitación
LEVE MODERADO	2º ESCALÓN: OPIOIDES MENORES		Codeína Tramadol	
MODERADO GRAVE	3º ESCALÓN: OPIOIDES MAYORES		Morfina Oxicodona Fentanilo Buprenorfina Metadona Tapentadol	

OMS: Organización Mundial de la Salud; COADYUVANTES*: Corticoides, antidepresivos, anticonvulsiantes, bifosfonatos.

iii. EQUIVALENCIA APROXIMADA ENTRE OPIOIDES²²

EQUIVALENCIA APROXIMADA ENTRE OPIOIDES ²²													
BUPRENORFINA PARCHE TRANSDÉRMICO	8,75 µg/h (0,2 mg)	17,5 µg/h (0,4 mg)	35 µg/h (0,8 mg)	52,5 µg/h (1,2 mg)	70 µg/h (1,6 mg)	105 µg/h (2,4 mg)	122,5 µg/h (2,8 mg)	140 µg/h (3,2 mg)					
FENTANILO PARCHE TRANSDÉRMICO		12,5µg/h	25 µg/h	37,5 µg/h	50 µg/h	75 µg/h	100 µg/h						
TRAMADOL ORAL cada 24 horas		150 mg	200 mg	300 mg	450 mg	NO ADMINISTRAR DOSIS SUPERIORES							
TRAMADOL PARENTAL cada 24 horas			200 mg	300 mg	400 mg	NO ADMINISTRAR DOSIS SUPERIORES							
MORFINA ORAL cada 24 horas	15 mg	30 mg	40 mg	60 mg	80 mg	120 mg	160 mg	180mg	210 mg	240 mg	270 mg	360 mg	
MORFINA SUBCUTÁNEA cada 24 horas		15 mg		30 mg		45 mg		90mg		120 mg		180 mg	
MORFINA INTRAVENOSA cada 24 horas		10 mg		20 mg		30 mg		60mg		70mg		80 mg	120 mg
BUPRENORFINA SUBLINGUAL cada 24 horas				0,8 mg		1,2 mg				3,2 mg			
OXICODONA ORAL cada 24 horas		15 mg	20 mg	30 mg	40 mg	45 mg	60 mg	80 mg					
OXICODONA NALOXONA ORAL cada 24 horas			20/10 mg		40/20 mg		60/30 mg	80/40 mg					
HIDROMORFONA ORAL cada 24 horas		4 mg		8 mg		16 mg		24 mg		32 mg		40 mg	

4. APORTACIONES DEL FARMACÉUTICO CLÍNICO^{23, 24}

El farmacéutico clínico (FC) es el encargado de validar las prescripciones tanto quimioterápicas, antieméticas, nutricionales (enterales o parenterales) y resto de tratamientos de soporte; sirve de apoyo en el proceso de la prescripción, en la revisión de los tratamientos y seguimiento del paciente; además, realiza intervenciones farmacéuticas (IF), como en el estudio de Yamada et al. en el que el 90% de las 105 IF realizadas para el manejo del dolor oncológico, fueron aceptadas²⁴.

5. CASO CLÍNICO

Varón de 65 años con cáncer de cabeza-cuello localmente avanzado en estadio T3N2. Actualmente en el último ciclo de quimioterapia (Docetaxel+Cisplatino+5-Fluorouracilo) y radioterapia actualmente finalizada. Presenta malestar general, disfagia (lleva sonda nasogástrica (SNG)), pérdida de peso progresiva >10 Kg en 2 meses y dolor mal controlado. Tratamiento de soporte: ondansetrón 8 mg/12h durante 5 días (profilaxis actualmente finalizada), nutrición enteral hiperproteica-hipercalórica en desayuno-comida-cena, morfina de liberación retardada (MLR) 60 mg/12h y morfina de liberación rápida 10 mg si precisa. **Como farmacéutico clínico: ¿qué intervención considerarías más apropiada?**

- a) Hablaríamos con el oncólogo para que valore cambiar la analgesia por la disfagia marcada y propondríamos añadir dexametasona de forma profiláctica.
- b) Hablaríamos con el endocrino para que valore la prescripción de una fórmula de inmunonutrición como NE hipercalórica-hiperproteica rica en L-Arginina.
- c) Hablaríamos con el oncólogo para que valore cambiar la analgesia por la disfagia marcada. Propondríamos parche transdérmico de fentanilo 50µg y titularíamos dosis para comprobar que, con esta dosis, se controla el dolor.
- d) Las opciones b y c son correctas.**
- e) Todas son correctas.

RESPUESTAS

- a) Incorrecto. Es cierto que es necesario cambiar la vía de administración de la MLR por la marcada disfagia. Por el contrario, no es necesario añadir dexametasona porque ya estuvo en tratamiento profiláctico con ondansetrón y actualmente no tiene vómitos. Ade-

más, la radiación utilizada en el ciclo es de bajo riesgo emetógeno (cabeza-cuello) por lo que sí sería correcto utilizar sólo uno de los dos propuestos (ondansetrón vs dexametasona).

- b) Correcto. Las fórmulas inmunomoduladoras ricas en omega-3, arginina y nucleótidos son la NE de elección en pacientes con cánceres gastrointestinales o de cabeza-cuello por reducir las complicaciones postoperatorias, infecciones y tiempo de hospitalización.
- c) Correcto. Si el paciente no tolera vía oral, no se debería utilizar por SNG una presentación triturada de liberación prolongada como la MLR porque perdería sus propiedades farmacocinéticas. Independientemente del tipo de vía de administración, el paciente tiene mal controlado el dolor, por lo que, siguiendo las recomendaciones de equivalencias de opioides, se recomendaría iniciar dosis escalonada con parche transdérmico de fentanilo 50µg y titular.
- d) **Correcta. Según las explicaciones de las opciones “b” y “c”.**
- e) Incorrecta. La opción “a” no es correcta por lo explicado anteriormente.

6 BIBLIOGRAFÍA

1. Stefan L. Popa, Giuseppe Chiaroni, Liliana David, George I. Golea, Dan L. Dumitrascu. Funcional emesis [Revista Internet] J GastrointestLiverDis. Vol.28, no3. Septiembre 2019. p 319-325 [Citado el 5 Mayo 2021]. Disponible en: <https://www.jgld.ro/jgld/index.php/jgld/article/view/236/144>
2. Nelly Adel. Overview of chemotherapy-induced nausea and vomiting and evidence-based therapies. [Revista Internet]. Managed care considerations in chemotherapy-induced nausea and vomiting. Vol. 23, issue 14. Octubre 2017. [Citado el 5 Mayo 2021]. Disponible en: <https://www.ajmc.com/view/overview-of-chemotherapy-induced-nausea-and-vomiting-and-evidence-based-therapies-article>
3. León-Álvarez E. Neurofisiología de la náusea y vómito [Revista Internet] Revista Mexicana de Anestesiología. Vol.36, supl.2. Julio-Septiembre 2013. Pp S361-S2 [Citado el 24 Marzo 2021]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2013/cmas132g.pdf>
4. Vera R, Martínez M, Salgado E, Láinez N, Illarramendi JJ, Albístur JJ. Tratamiento de la emesis inducida por quimioterapia [Revista Internet]. Anales de San Navarra vol.27, supl.3 Pamplona, 2004 [Citado el 24 Marzo 2021]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272004000600012
5. De las Peñas R, Blasco A, De Castro J, Escobar Y, García-Campelo R, Gúrpide A et al. SEOM clinical guideline update for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting [Internet – Citado el 24 Marzo 2021]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12094-016-1583-0>

6. Antiemesis. [Guía Internet]. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Version 1.2021. 23 de Diciembre de 2020. [Citado el 5 Mayo 2021]. Disponible en: <https://www.ajmc.com/view/overview-of-chemotherapy-induced-nausea-and-vomiting-and-evidence-based-therapies-article>
7. La nutrición en el tratamiento del cáncer (PDQ®)—Versión para profesionales de salud [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2021 [cited 28 March 2021]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/efectos-secundarios/perdida-apetito/nutricion-pro-pdq>
8. Camblor-Álvarez M, Ocón-Bretón M, Luengo-Pérez L, Viruzuela J, Sendrós-Maroño M, Cervera-Peris M et al. Soporte nutricional y nutrición parenteral en el paciente oncológico: informe de consenso de un grupo de expertos. *Nutr. Hosp.* vol.35 no.1 Madrid. 2018.
9. Irwin M, Mayne S. Impact of Nutrition and Exercise on Cancer Survival. *The Cancer Journal.* 2008;14(6):435-441.
10. White J, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M. Consensus Statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 2012;36(3):275-283.
11. Ries A, Trottenberg P, Elsner F, Stiel S, Haugen D, Kaasa S et al. A systematic review on the role of fish oil for the treatment of cachexia in advanced cancer: An EPCRC cachexia guidelines project. *Palliative Medicine.* 2011;26(4):294-304.
12. Ida S, Hiki N, Cho H, Sakamaki K, Ito S, Fujitani K et al. Randomized clinical trial comparing standard diet with perioperative oral immunonutrition in total gastrectomy for gastric cancer. *British Journal of Surgery.* 2017;104(4):377-383.
13. Burden S, Todd C, Hill J, Lal S. Pre-operative Nutrition Support in Patients Undergoing Gastrointestinal Surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012.
14. Song G, Tian X, Zhang L, Ou Y, Yi L, Shuai T et al. Immunonutrition Support for Patients Undergoing Surgery for Gastrointestinal Malignancy. *Medicine.* 2015;94(29):1225.
15. Casas-Rodera P, Gómez-Candela C, Benítez S, Mateo R, Armero M, Castillo R, Culebras JM. Immunoenhanced enteral nutrition formulas in head and neck cancer surgery: a prospective, randomized clinical trial. *Nutr Hosp.* 2008 Mar-Apr;23(2):105-10. PMID: 18449445.
16. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain. *Pain.* 2020; 161(9):1976-1982.
17. Van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years [Internet]. *Ann Oncol.* 2007 Sep;18(9):1437-49[cited 14 March 2021]. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm056>; *Epub 2007 Mar 12*; PMID: 17355955.

18. Fallon, M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines [Internet]. *Annals of Oncology*, Volume 29, iv166 - iv191 [cited 13 March 2021]. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy152>
19. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Adult Cancer Pain Version 1.2021 [cited 14 March 2021]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf
20. World Health Organisation (WHO). WHO Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019 [cited 13 March 2021]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/who-guidelines-for-the-pharmacological-and-radiotherapeutic-management-of-cancer-pain-in-adults-and-adolescents;ISBN:978-92-4-155039-0>
21. Jara, C., del Barco, S., Grávalos, C. et al. SEOM clinical guideline for treatment of cancer pain (2017) [Internet]. *Clin Transl Oncol* 20, 97–107 (2018) [cited 20 March 2021]. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1791-2>
22. Bouza Álvarez D, de Miguel Bartolomé B, Iglesias Díaz C, Maestro Saavedra FJ, Veleiro Tenreiro MJ. 1aria.com [Web site; November 2014]. 1aria [cited 20 March 2021]. Available from: <https://1aria.com/contenido/dolor/tabla-opioides>
23. Ayers P, Adams S, Boullata J, Gervasio J, Holcombe B, Kraft M et al. A.S.P.E.N. Parenteral Nutrition Safety Consensus Recommendations. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2013;38(3):296-333.
24. Yamada M, Matsumura C, Jimaru Y, Ueno R, Takahashi K, Yano Y. Effect of Continuous Pharmacist Interventions on Pain Control and Side Effect Management in Outpatients with Cancer Receiving Opioid Treatments. *Biol Pharm Bull*. 2018;41(6):858-863. DOI: 10.1248/bpb.b17-00749. PMID: 29863074.

