

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de tilmanocept (Lymphoseek®) en la detección del ganglio centinela en cáncer de mama, melanoma o carcinoma epidermoide de la cavidad oral

IPT, 34/2019. V2

Fecha de publicación: 20 de agosto de 2019²

En pacientes con cáncer de mama, melanoma y carcinoma de células escamosas de cavidad oral es fundamental conocer el grado de afectación de los ganglios linfáticos locorreionales, por las implicaciones pronósticas y terapéuticas que ello conlleva (1-3). Si existe evidencia clínica o radiológica de metástasis en los ganglios linfáticos, deben extirparse mediante linfadenectomía. En los pacientes con riesgo de desarrollar metástasis linfáticas, pero sin evidencias clínicas o radiológicas de esta afectación, puede realizarse una linfadenectomía electiva o alternativamente la detección del ganglio centinela (GC) (1, 2, 4).

El GC se define como “un ganglio sobre el que drena directamente un conducto linfático que se origina en el tumor” (5,6). El GC es potencialmente el primer ganglio al cual las células neoplásicas metastatizan. A veces puede haber más de un GC. Debe tenerse en cuenta que un GC puede recibir el drenaje antes que otro(s), pero todos pueden recibir directamente células malignas, por lo que es deseable identificar como GC a todos los ganglios que pueden recibir directamente células tumorales. Después de atravesar el(los) GC(s) el drenaje pasa a los conocidos como ganglios secundarios y prosigue al resto de la cadena linfática.

La técnica de detección del GC consiste en inyectar radiofármacos y/o colorantes en la zona del tumor primario. Esta técnica detecta pre- e intraoperatoriamente los GC, pero no permite determinar si están afectados por el tumor, por lo que seguidamente hay que biopsiarlos y estudiarlos histológicamente para confirmar o rechazar la diseminación del tumor (7). Si el GC es negativo (sin invasión tumoral) se puede predecir con un alto grado de confianza la ausencia de metástasis en el resto de ganglios en la cadena de drenaje. En ese caso, no hará falta extraer más ganglios evitando así la linfadenectomía y sus posibles complicaciones (2). Si el GC es positivo, el resto de la cadena puede o no serlo, pero se debe proceder a la linfadenectomía de la zona y a las actuaciones terapéuticas adicionales que procedan (8).

La técnica del GC está indicada en determinadas situaciones clínicas recogidas en guías de práctica clínica reconocidas nacional e internacionalmente (como las guías de las sociedades europeas de Oncología Médica y de Medicina Nuclear (3, 5-7, 9)) y varios documentos de consenso clínico. Además, requiere de un equipo multidisciplinar (cirujanos, médicos nucleares, patólogos) que deben haber realizado un entrenamiento específico en dicha técnica (5, 6).

En la técnica de detección del GC son variables clínicas relevantes la tasa de detección preoperatoria y/o intraoperatoria del GC (esto es, la proporción de pacientes con al menos un GC detectado) y el grado de detección (número de ganglios detectados por paciente). Al no existir patrón de oro que determine qué ganglio es centinela, no pueden calcularse la sensibilidad y especificidad respecto a que el ganglio detectado sea centinela.

Otras variables relevantes son la sensibilidad y la tasa de falsos negativos respecto al estado patológico de los ganglios (es decir, si el ganglio es metastásico o no). Reflejan en qué porcentaje de aquellos pacientes con al menos un ganglio metastásico se detecta en el GC (sensibilidad) o no se detecta (tasa de falsos negativos). Sólo es posible determinar dichas variables con certeza frente a linfadenectomía, que es el patrón de oro para determinar si existen ganglios metastásicos, y por tanto en el contexto de un ensayo clínico o de la validación de la técnica en el centro hospitalario. A este respecto, la técnica se considera validada si, por ejemplo, para el cáncer de mama, se obtiene una tasa de falsos negativos no superior al 5% y una tasa de detección de al menos el 95% (10). En la práctica clínica estas variables no pueden calcularse con certeza, porque la realización de la linfadenectomía está condicionada por el resultado de la propia técnica de detección del GC (no se realiza salvo que se haya ya confirmado la presencia de tumor en la biopsia de los GC). Pueden alternativamente calcularse frente al seguimiento clínico durante un periodo de tiempo determinado, considerado como una prueba de referencia, pero no un patrón de oro.

La detección del GC se realiza habitualmente en Europa administrando nanocoloides marcados (11). En España existen varios nanocoloides autorizados, bien compuestos de albúmina sérica humana nanocoloidal o de sulfuro de renio coloidal, que deben ser marcados radiactivamente con tecnecio (^{99m}Tc) antes de su administración. La administración de nanocoloides marcados supone exponer a radiación ionizante, la cual se ha vinculado con la inducción de cáncer y la posibilidad de desarrollar defectos hereditarios (12, 13). Dicha exposición afecta al paciente, pero también al médico nuclear, cirujano y patólogo, si bien en todos ellos la exposición es mínima y la probabilidad de que se produzcan estas reacciones adversas es baja (6). Se han documentado otras reacciones adversas raras o muy raras en los pacientes, incluyendo reacciones alérgicas (12, 13).

Se han utilizado también colorantes azules para la detección del GC. Existen algunas recomendaciones sobre su inyección intraoperatoria para confirmar visualmente los conductos linfáticos aferentes y el GC, como complemento a la técnica de detección del GC con radiofármacos (3,5-7). Sin embargo, en Europa no están autorizados en la mayoría de los países (incluyendo España) para la detección del GC ni su uso individual (sin radiofármaco) está establecido como práctica clínica habitual. Se ha descrito en pacientes con cáncer de mama que las tasas de detección del GC con colorante azul son ligeramente inferiores a las obtenidas utilizando radiofármacos (6). Una gran desventaja del colorante azul es que únicamente tiene en cuenta los ganglios axilares; sin embargo, la detección del GC en la cadena mamaria interna puede suponer gran impacto en el manejo del paciente (14). Además, en determinados pacientes debe utilizarse con sumo cuidado y no debe emplearse si existe evidencia previa de que el paciente sea alérgico a este colorante o si el paciente tiene insuficiencia renal grave. Se debe remarcar que pueden provocar reacciones anafilácticas en 0,5-1% de los pacientes y no deben utilizarse en mujeres embarazadas.

Se está investigando el uso de colorantes verdes fluorescentes para la técnica de detección del GC, como complemento al uso de radiofármacos, pero aún no han sido validados. En España no existe ninguno autorizado para dicha indicación.

² Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 5 de abril de 2017.

TILMANOCEPT (LYMPHOSEEK®)

Tilmanocept ha sido autorizado para la obtención preoperatoria de imágenes y la detección intraoperatoria de ganglios linfáticos centinela drenados por un tumor primario en pacientes adultos con cáncer de mama, melanoma, o carcinoma epidermoide localizado de la cavidad oral (15).

Tilmanocept es un radiofármaco que se presenta como equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica. Cada vial contiene 50 microgramos de tilmanocept como sustancia activa. Este radiofármaco debe ser reconstituido y marcado con solución inyectable de pertecnato (^{99m}Tc) de sodio previamente a su administración al paciente. El tecnecio (^{99m}Tc) es un radionucleido que emite radiación gamma con una energía media de 140 keV y presenta un periodo de semidesintegración de 6,02 horas.

Debe ser administrado exclusivamente por profesionales sanitarios con experiencia en la realización e interpretación de la técnica de detección del GC, así como debidamente autorizados para el uso y manipulación de radionucleidos, y en centros asistenciales autorizados.

Tras el marcaje radiactivo, se puede administrar mediante inyección intradérmica, subcutánea, intratumoral o peritumoral dependiendo del tipo tumoral. No está autorizada su administración intravenosa o sistémica.

La dosis recomendada, que no debe excederse, es de 50 microgramos de tilmanocept marcado con 18,5 MBq de pertecnato (^{99m}Tc) de sodio si la cirugía se realiza el mismo día o con 74 MBq para la cirugía al día siguiente.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos. No se ha determinado la eficacia y seguridad clínicas en población pediátrica. En pacientes con insuficiencia hepática o insuficiencia renal debe considerarse cuidadosamente la actividad a administrar, con una dosis para el paciente que no supere los 0,69 mSv.

No se deben inyectar agentes trazadores adicionales (por ejemplo, colorante) anatómicamente o temporalmente (en los 30 minutos siguientes) próximos a la inyección de tilmanocept porque pueden afectar a su disposición in vivo y, por tanto, a su eficacia.

La obtención preoperatoria de imágenes (a partir de 15 minutos postinyección) y la detección intraoperatoria (desde 15 minutos postinyección y hasta 15 horas si la cirugía se realiza el mismo día o hasta 30 horas para la cirugía al día siguiente) pueden realizarse mediante un dispositivo de detección gamma.

Durante el embarazo, únicamente se administrará este radiofármaco si es estrictamente necesario y sólo cuando el beneficio supere el riesgo para la madre y el feto.

En las pacientes que amamantan a sus hijos, si la administración es necesaria, la lactancia materna debe suspenderse 24 horas.

Farmacología

Tilmanocept se une específicamente a las proteínas del receptor de unión a la manosa (CD206) situadas en la superficie de los macrófagos y células dendríticas. Los macrófagos se encuentran presentes en grandes concentraciones en los ganglios linfáticos.

El diámetro medio de la molécula de tilmanocept es de 7 nm, lo que se traduce en una eliminación rápida y uniforme del radiofármaco del punto de inyección.

Eficacia

La eficacia del tilmanocept para la detección del GC en pacientes con melanoma y cáncer de mama se basa en los resultados de dos ensayos clínicos en fase III (NEO3-05 y NEO3-09) que reclutaban conjuntamente pacientes con ambos tipos tumorales, y en un metaanálisis retrospectivo de cada tipo tumoral (NEO3-14 en el cáncer de mama y NEO3-15 en el melanoma) (16). Para el

carcinoma epidermoide localizado de la cavidad oral la eficacia de tilmanocept se concluyó de un único ensayo clínico en fase III (NEO3-06) (16).

En sendos ensayos de melanoma y cáncer de mama los pacientes debían ser población con al menos 18 años y estar diagnosticados de cáncer primario, sin evidencia clínica o radiológica de metástasis en ganglios linfáticos o a distancia, y candidatos a cirugía con mapeo linfático intraoperatorio. No podían haberse sometido previamente a determinados tratamientos o intervenciones quirúrgicas.

La posología de tilmanocept administrada en el estudio NEO3-05 fue de 50 microgramos de tilmanocept en la proximidad del tumor, marcados con 18,5 MBq de pertecnato (^{99m}Tc) de sodio si la cirugía se realizaba el día de la inyección o con 37 MBq si se realizaba el día siguiente, y adquisición de imágenes intraoperatorias entre 15 minutos y 30 horas postinyección. En el estudio NEO3-09 fue similar salvo porque se marcaba con 74 MBq si la cirugía se realizaba al día siguiente de la inyección. Durante la detección intraoperatoria del GC se administró también colorante azul vital en la proximidad del tumor.

Ambos estudios fueron ensayos multicéntricos, prospectivos y abiertos, en los que se realizó comparación intraindividual de tilmanocept y el colorante azul vital para la detección del GC en pacientes con melanoma o cáncer de mama conocidos. Su objetivo principal fue calcular el grado de concordancia entre tilmanocept marcado y el colorante azul para la detección in vivo intraoperatoria de ganglio(s) linfático(s) resecado(s) en melanoma y cáncer de mama. La concordancia por ganglio (entendida como la proporción de ganglios linfáticos identificados intraoperatoriamente, tanto por el colorante azul vital como por tilmanocept, respecto a todos aquellos identificados por colorante y confirmados histológicamente como ganglios linfáticos a posteriori) fue la variable principal del estudio.

Como variable secundaria se incluyó la concordancia por paciente (calculada como el número de pacientes en quienes todos los ganglios linfáticos teñidos con colorante también se visualizaron con tilmanocept dividido por el número de pacientes en quienes intraoperatoriamente se visualizó al menos un ganglio linfático con colorante que fue histológicamente confirmado como ganglio a posteriori). También se calcularon las concordancias inversas por ganglio y por paciente de la misma forma que las concordancias no inversas, pero usando en el denominador, respectivamente, el número de ganglios visualizados con tilmanocept o de pacientes en que se visualizó un ganglio con tilmanocept.

Otras variables de eficacia fueron la sensibilidad y tasa de falsos negativos, individualmente para tilmanocept y el colorante, en los pacientes linfadenectomizados. Se calcularon, para tilmanocept y colorante por separado, como la proporción de ganglios detectados (en el caso de la sensibilidad) o no detectados (para la tasa de falsos negativos) respecto a todos aquellos ganglios confirmados histológicamente como metastásicos.

El número de pacientes reclutados, de ganglios visualizados con cada agente y el tipo tumoral se describen junto con los resultados de las variables primarias y secundarias en las tablas 1 y 2 al final del documento.

Para la muestra total, tilmanocept fue positivo en el 93% de los ganglios linfáticos extirpados teñidos de azul mediante colorante (concordancia por ganglio) en el estudio NEO3-05 y en el 100% en el estudio NEO3-09. En ambos estudios este porcentaje fue significativamente mayor del esperado del 90%. Por el contrario, se observó colorante azul vital en el 70% de los ganglios linfáticos extirpados detectados mediante tilmanocept (concordancia inversa por ganglio) en el estudio NEO3-05 y en el 100% en el estudio NEO3-09 (tabla 1).

Para la muestra total, la sensibilidad fue superior para tilmanocept que para el colorante: 92,7% vs 80,5% en NEO3-05 y 100% vs 75% en NEO-09 (tabla 2). La tasa de falsos negativos fue mejor para tilmanocept que para el colorante: 7,3% vs 19,5% en NEO3-05 y 0% vs 25% en NEO-09, respectivamente.

De forma exploratoria se hizo un análisis de subgrupos para las variables de concordancia en función del tipo tumoral (melanoma versus cáncer de mama) y los resultados aparecen en la tabla 1.

Se realizaron dos metaanálisis retrospectivos de radiofármacos para detección del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama (NEO3-14) o melanoma (NEO3-15), para contrastar la eficacia publicada en estudios europeos con los nanocoloides marcados que se utilizan en la práctica clínica en Europa para detección de GC (nanocoloides de albúmina y sulfuro de renio) frente a los resultados de eficacia de tilmanocept combinando los ensayos pivotaes NEO3-05 y NEO3-09. En dichos metaanálisis se analizó la tasa de detección y el número de ganglios detectados entre otras variables. Los resultados de tilmanocept fueron en principio superiores.

En el metaanálisis NEO3-14 de efectos fijos de 148 pacientes con cáncer de mama, tilmanocept detectó el GC en el 99,9% de los casos con una media de 2,08 GC detectados por paciente. Esta tasa fue significativamente mayor ($p < 0,0001$) respecto a la obtenida de 1,84 en un metaanálisis de efectos aleatorios de las tasas de localización comunicadas en 4 publicaciones científicas para los nanocoloides marcados utilizados en la práctica clínica en Europa.

En el metaanálisis NEO3-15 de efectos fijos de 153 pacientes con melanoma, tilmanocept detectó el GC en el 99,9 % de pacientes con una media de 2,30 GC por paciente. Estas tasas fueron significativamente mayores ($p < 0,0001$) respecto a la obtenida de 1,96 en un metaanálisis de efectos aleatorios de las tasas de localización comunicadas en 4 publicaciones científicas para los nanocoloides marcados utilizados en la práctica clínica en Europa.

Respecto al carcinoma epidermoide localizado de la cavidad oral se presentó un único estudio pivotal (NEO3-06) para demostrar la eficacia clínica de tilmanocept en la detección del GC. Se reclutaron pacientes con al menos 18 años, diagnosticados de carcinoma epidermoide de cabeza o cuello primario, intraoral o cutáneo, de localizaciones concretas de la cavidad oral y estadio clínico T1-T4a, N0, M0 y candidatos a disección cervical electiva con mapeo linfático intraoperatorio. El estadio clínico N0 debía estar confirmado por los resultados negativos de una tomografía computarizada (TC) con contraste o resonancia magnética (RM) con gadolinio o ecografía cervical lateral o central obtenidos en un periodo de 30 días antes de la linfadenectomía prevista. No podían estar recibiendo quimioterapia citotóxica sistémica, ni haberse sometido previamente a disección cervical, lesión cervical importante o radioterapia cervical.

La posología de tilmanocept administrada peritumoralmente en dicho estudio fue de 50 microgramos en un volumen total de 0,1 a 1 ml marcados con 18,5 MBq de pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio si la cirugía se realizaba el día de la inyección, y tiempo recomendado entre la inyección y la cirugía fue de 1-15 horas. Si la cirugía se realizaba al día siguiente, la posología era similar, pero marcando tilmanocept con 74 MBq de pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio, y el tiempo recomendado entre la inyección y la cirugía fue de 15-30 horas.

Se trata de un estudio multicéntrico, prospectivo y abierto, en que se analizó tilmanocept para la detección del GC respecto al estado patológico de los ganglios tras disección cervical electiva en pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza o cuello primario intraoral o cutáneo.

La variable principal del estudio fue la tasa de falsos negativos por paciente de tilmanocept calculada, en el total de pacientes con al menos un ganglio no centinela confirmado histológicamente como metastásico, como el número de ellos en los que tilmanocept no detectó ningún GC metastásico. Como variable secundaria de eficacia se incluyó la sensibilidad para detectar pacientes con al menos un GC positivo patológico, y la tasa de identificación del GC por paciente mediante tilmanocept.

Se efectuó una parada prematura del estudio porque se alcanzó el criterio de que tras reclutar al menos 38 pacientes con un ganglio positivo patológicamente la tasa de falsos negativos fue baja (igual o menor a 0,025). Hasta entonces la población reclutada fueron 101 pacientes de los cuales 16 se retiraron. Los 85 pacientes incluidos recibieron tilmanocept y presentaban mayoritariamente tumores intraorales (92,4%) caracterizados por estadios clínicos T1 y T2 (77,6%) y M0 (98,8%) sin afectación ganglionar. Dos pacientes no se sometieron a biopsia del GC ni disección electiva del cuello por eventos adversos no relacionados con el radiofármaco. Así, la eficacia se estudió en aquellos 83 pacientes que recibieron tilmanocept, se les realizó cirugía y que presentaron al menos un GC o no GC con estado patológico conocido. Del total, 39 pacientes presentaban al menos un ganglio positivo patológicamente. Solamente en un paciente ningún ganglio fue visualizado con tilmanocept y resultó positivo patológicamente, así como otros ganglios positivos, lo que supone una tasa de falsos negativos de 2,56% (95% IC: 0,06-13,49%). El límite superior del intervalo de confianza de la tasa de falsos negativos observada fue inferior ($p < 0,0205$) que la tasa prevista de hasta 14%.

La sensibilidad de tilmanocept fue de 97% (IC 95% de 87-100%). La tasa de detección del GC por tilmanocept fue del 97,6% (81/83) y el promedio de GC(s) detectados fue de 3,9 ganglios por paciente.

Seguridad

Los datos de seguridad de tilmanocept se basan en un total de 553 pacientes de tres estudios clínicos en fase 1, un estudio en fase 2 y tres estudios en fase 3. Los pacientes reclutados presentaban cáncer de mama, melanoma y carcinoma epidermoide localizado de la cavidad oral.

Se presentaron eventos adversos en 39,7% de los pacientes, siendo considerados graves en 27 (5%) de los casos y no ocurrió ninguna muerte.

Del total de pacientes con eventos adversos, sólo un 3% presentaron reacciones adversas que se consideraron cronológicamente relacionadas con tilmanocept, y ninguna fue grave. Las reacciones adversas más comunes notificadas incluyen irritación (0,7%) y dolor (0,2%) en el punto de inyección. Otras reacciones adversas fueron poco frecuentes, de intensidad leve y de corta duración.

La administración de tilmanocept supone exponer al paciente a radiación ionizante. Sin embargo, dado que la dosis efectiva resultante de la administración de la máxima actividad recomendada de 74 MBq es de 0,69 mSv para un adulto de 70 kg, la probabilidad de que se produzca la aparición de cáncer o de defectos hereditarios es baja.

No existen datos de seguridad en población pediátrica (menor de 18 años) ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

DISCUSIÓN

Tilmanocept ha sido autorizado para la obtención preoperatoria de imágenes y la detección intraoperatoria de ganglios linfáticos centinela drenados por un tumor primario en pacientes adultos con cáncer de mama, melanoma, o carcinoma epidermoide localizado de la cavidad oral (15, 16).

Actualmente, para la detección de GC se encuentran disponibles los nanocoloides marcados radiactivamente con tecnecio (^{99m}Tc), que constituyen la práctica clínica habitual en Europa (11), o los colorantes azules. Estos últimos no tienen la indicación para la detección del GC en la mayoría de los países europeos y, debido a su menor rentabilidad diagnóstica, sólo se utilizan como complemento a la técnica de detección del GC con radiofármacos (3, 5-7). La autorización de los nanocoloides ha sido posible gracias a la amplia evidencia generada debido a su uso extenso y documentado en Europa.

Tilmanocept es una macromolécula que se une específicamente a un receptor de la superficie de los macrófagos de los ganglios linfáticos, a diferencia de los nanocoloides marcados con tecnecio (^{99m}Tc) que, tras su inyección subcutánea, son captados por los macrófagos de los ganglios linfáticos (12, 13).

Para poder establecer el posicionamiento de tilmanocept y valorar su aportación a la terapéutica, sería deseable disponer de datos de eficacia clínica para la detección del GC en cáncer de mama, melanoma y cavidad oral obtenidos en un ensayo comparativo cruzado bien diseñado frente a los nanocoloides marcados. Sin embargo, no se dispone de dichas comparaciones directas. Inicialmente se reconocieron, en el contexto particular de la detección del GC, ciertas dificultades para realizar la comparación directa de dos radiofármacos tecneciados bien administrándolos simultáneamente o secuencialmente. Sin embargo, recientemente se han publicado estudios comparativos cruzados con radiofármacos tecneciados en este contexto clínico (17, 18).

Los ensayos clínicos de tilmanocept para la indicación de cáncer de mama y melanoma presentan varias limitaciones, si bien el balance beneficio/riesgo del medicamento es positivo. Una de ellas es la elección del colorante azul como comparador por los motivos anteriormente expuestos. Otra limitación es que la sensibilidad y tasa de falsos negativos se obtuvieron mezclando las poblaciones de ambos tipos tumorales, ya que la detección del GC en diferentes tipos tumorales/localizaciones tiene diferentes implicaciones diagnósticas/pronósticas y, por tanto, estas poblaciones deberían haberse analizado separadamente.

Para la indicación en cáncer de mama y melanoma sólo se realizaron comparaciones indirectas mediante dos metaanálisis que compararon la eficacia clínica de tilmanocept frente a la eficacia publicada en estudios europeos para los nanocoloides marcados con tecnecio (^{99m}Tc). Tilmanocept detectó el GC en prácticamente todos los pacientes (99,9%), con una media de 2,08 GC detectados por paciente en el metaanálisis NEO3-14 y 2,3 GC en el metaanálisis NEO3-15. Aunque tilmanocept parecía superior a las estimaciones publicadas de los nanocoloides, las incertidumbres metodológicas relativas a la realización de dicho metaanálisis (en relación a la valoración de la calidad metodológica y de los estudios incluidos en la revisión bibliográfica, y de las características clínicas de los pacientes incluidos entre otras) no permiten aclarar si la eficacia relativa de tilmanocept es superior, similar o inferior a la de los nanocoloides marcados.

Igualmente es imposible conocer si el tiempo entre la administración de tilmanocept y la detección tanto preoperatoria como intraoperatoria del GC es superior, similar o inferior al tiempo para los nanocoloides marcados debido a la ausencia de comparación intraindividual entre ambos radiofármacos. La detección preoperatoria del GC puede realizarse a partir de los 15 minutos postinyección con tilmanocept (19), e inmediatamente o a partir de los 15 minutos con nanocoloides marcados en el melanoma y en el cáncer de mama, respectivamente (12). La detección intraoperatoria del GC puede efectuarse hasta 15 horas tras la administración de tilmanocept, o hasta 30 horas si se administra una dosis muy superior (19). En el caso de los nanocoloides marcados, la demora máxima entre la administración del radiofármaco y la

cirugía es incluso hasta el día siguiente para el caso del melanoma según las guías internacionales de práctica clínica (5). En carcinoma epidermoide localizado de la cavidad oral no se presentaron datos comparativos, directos ni indirectos, de la eficacia clínica de tilmanocept para la detección del GC frente a los nanocoloides marcados. El único estudio pivotal presentado (NEO3-06) mostró que, en una población poco numerosa, el número de pacientes en los que tilmanocept no detectó ningún GC metastásico pero que presentaban al menos un ganglio no centinela confirmado histológicamente como metastásico fue del 2,56%, si bien podría llegar a ser algo más del 10% en el peor escenario, según el límite superior del intervalo de confianza (tasa de falsos negativos de 2,56% (IC95%: 0,06-13,49%)).

Sin embargo, aunque la elevada sensibilidad y tasa de detección del GC con tilmanocept del 97% en carcinoma epidermoide de cavidad oral en el único ensayo pivotal presentado, pueden parecer similares a las publicadas con nanocoloides marcados con tecnecio (^{99m}Tc) (20-26), se desconoce si las poblaciones estudiadas con ambos radiofármacos eran semejantes.

Por otro lado, para ninguno de los tres tipos tumorales (cáncer de mama, melanoma y carcinoma epidermoide localizado de la cavidad oral) se han presentado datos del impacto de tilmanocept en la impresión diagnóstica y/o en el manejo del paciente del médico frente a la impresión diagnóstica y/o manejo del paciente que este tenía antes de realizar la técnica de detección del GC. Dado que el uso de tilmanocept en sí puede tener implicaciones terapéuticas inmediatas (esto es, proceder o no a la realización de linfadenectomía de la zona), se esperaría que este impacto fuera relevante.

Al igual que la técnica de detección del GC con nanocoloides, es importante validar la técnica con tilmanocept en la práctica clínica en cada centro hospitalario y así conocer con certeza su sensibilidad y tasa de falsos negativos. Esto de forma comparativa intraindividual frente a los nanocoloides marcados.

El perfil de seguridad de tilmanocept parece aceptable. Su administración supone, como en el caso de todos los radiofármacos diagnósticos, la exposición a radiación ionizante y la consiguiente probabilidad de que se induzca un cáncer o defectos hereditarios. Sin embargo, la exposición es baja, y es similar o inferior a otros procedimientos diagnósticos con radiofármacos marcados con tecnecio (^{99m}Tc) utilizados en la práctica clínica. También supone exposición mínima a radiación ionizante para el equipo multidisciplinar involucrado.

No existen datos de eficacia y seguridad clínicas en población pediátrica para tilmanocept y, por tanto, su uso no está autorizado. Los nanocoloides están autorizados en menores de 18 años, aunque deben administrarse cuidadosamente, en base a las necesidades clínicas y evaluando la relación riesgo-beneficio.

CONCLUSIÓN

La ausencia de comparación directa con adecuado poder estadístico para detectar posibles diferencias entre tilmanocept y los nanocoloides marcados con tecnecio (^{99m}Tc), y las incertidumbres mencionadas de los ensayos clínicos disponibles en pacientes con cáncer de mama y melanoma junto con el impacto clínico que podría tener el peor escenario de la tasa de falsos negativos en pacientes con carcinoma epidermoide de la cavidad oral, limitan la capacidad de establecer la aportación de tilmanocept respecto a los nanocoloides en estos pacientes. No resulta posible establecer la similitud o las diferencias en la sensibilidad y la tasa de falsos negativos entre ambas técnicas y, por tanto, la preferencia de un radiofármaco sobre otro. Por el momento, y mientras no se disponga de más datos comparativos, los resultados de las técnicas de validación de cada centro podrían ser de utilidad a la hora de considerar el uso de uno u otro radiofármaco en la práctica clínica.

La incidencia de efectos adversos relacionados con tilmanocept parece baja, y la exposición a la radiación ionizante y las dosis de radiación absorbidas están dentro de los límites aceptables.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Lymphoseek® (tilmanocept).

REFERENCIAS

- Martínez Jañez N. Melanoma. Disponible en: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/melanoma?showall=1> (acceso 25 de septiembre de 2016).
- Santaballa Bertran A. Cáncer de mama. Disponible en <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/cancer-de-mama-raiz/cancer-de-mama?showall=1> (acceso 26 de septiembre de 2016)
- Alkureishi LW, Burak Z, Alvarez JA, Ballinger J, Bilde A, Britten AJ, et al. Joint practice guidelines for radionuclide lymphoscintigraphy for sentinel node localization in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36(11):1915-36.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology of Head and Neck Cancers (version 2.2013). Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (acceso 26 de septiembre de 2016).
- Chakera AH, Hesse B, Burak Z, Ballinger JR, Britten A, Caraco C. EANM-EORTC general recommendations for sentinel node diagnostics in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36(10):1713-42.
- Giammarile F, Alazraki N, Aarsvold JN, Audisio RA, Glass E, Grant SF, et al. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40(12):1932-47.
- Buscombe J, Paganelli G, Burak ZE, Waddington W, Maublant J, Prats E, et al. Sentinel node in breast cancer procedural guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34(12):2154-9.
- Tratamiento quirúrgico. Cáncer de mama. Disponible en: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/CancerMama/Paginas/tratamientoquirurgico.aspx> (acceso 26 de septiembre de 2016).
- Giammarile F, Schilling C, Gnanasegaran G, Bal C, Oyen WJG5, Rubello D, et al. The EANM practical guidelines for sentinel lymph node localisation in oral cavity squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46(3):623-37.
- Bernet L, Pinero A, Vidal-Sicart S, Peg V, Giménez J, Algara M, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Esp Patol* 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.patol.2013.11.001>.
- Current use and future needs of radiopharmaceuticals labelled with radionuclides produced in reactors and possible alternatives. Workshop outcome and recommendations. EMA/150127/2010. Disponible en: <http://ec.europa.eu/euratom/docs/WC500093525.pdf> (acceso 16 de enero de 2017)
- Guideline on core SmPC and Package Leaflet for nanocolloidal technetium (^{99m}Tc) albumin. EMA/CHMP/39283/2016. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/02/WC500220816.pdf (acceso 7 de marzo de 2017).
- Ficha técnica de Nanocis 240 microgramos equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/77869/FichaTecnica77869.html> (acceso 16 de enero de 2017)
- Gnerlich JL, Barreto-Andrade JC, Czechura T, John JR, Turk MA, Kennedy TJ, et al. Accurate staging with internal mammary chain sentinel node biopsy for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;21(2):368-74.
- Ficha técnica de Lymphoseek 50 microgramos equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR-Product_Information/human/002085/WC500180048.pdf (acceso 16 de enero de 2017)
- Assessment report for Lymphoseek (tilmanocept). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Public_assessment_report/human/002085/WC500180050.pdf (acceso 16 de enero de 2017)
- Brouwer OR, Buckle T, Vermeeren L, Klop WM, Balm AJ, van der Poel HG, et al. Comparing the hybrid fluorescent-radioactive tracer indocyanine green-99mTc-nanocolloid with 99mTc-nanocolloid for sentinel node identification: a validation study using lymphoscintigraphy and SPECT/CT. *J Nucl Med* 2012; 53(7):1034-40.
- Vidal M, Vidal-Sicart S, Torrents A, Perissinotti A, Navales I, Paredes P, et al. Accuracy and reproducibility of lymphoscintigraphy for sentinel node detection in patients with cutaneous melanoma. *J Nucl Med* 2012; 53(8):1193-9.
- Ficha técnica de Lymphoseek 250 microgramos equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR-Product_Information/human/002085/WC500180048.pdf (acceso 7 de marzo de 2017).
- Paleri V, Rees G, Arullendran P, Shoaib T, Krishman S. Sentinel node biopsy in squamous cell cancer of the oral cavity and oral pharynx: a diagnostic meta-analysis. *Head Neck* 2005;27(9):739-47.
- Thompson CF, St John MA, Lawson G, Grogan T, Elashoff D, Mendelsohn AH. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270(7):2115-22.
- Den Toom IJ, Heuveling DA, Flach GB, van Weert S, Karagozoglu KH, van Schie A, et al. Sentinel node biopsy for early-stage oral cavity cancer: the VU University Medical Center experience. *Head Neck* 2015;37(4):573-8.
- Civantos FJ, Zitsch RP, Schuller DE, Agrawal A, Smith RB, Nason R, et al. Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1- T2 oral squamous cell carcinomas: results of a prospective multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 2010;28(8):1395-400.
- Govers TM, Hannink G, Merx MA, Takes RP, Rovers MM. Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a diagnostic meta-analysis. *Oral Oncol* 2013;49(8):726-32.
- Alkureishi LW, Ross GL, Shoaib T, Soutar DS, Robertson AG, Thompson R, et al. Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell cancer: 5-year follow-up of a European multicenter trial. *Ann Surg Oncol* 2010;17(9):2459-64.
- Brogli MA, Haile SR, Stoeckli SJ. Long-term experience in sentinel node biopsy for early oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011;18(10):2732-8.



GRUPO DE EXPERTOS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Comunidad Autónoma de Murcia.

Anabel Cortés Blanco

Especialista en Medicina Nuclear

Raúl Martínez Lázaro

Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Quironsalud Albacete.
Albacete.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Radiofarmacia, Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Asociación Española de Cirujanos y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.

Tabla 1: Resultados de concordancia (normal e inversa) por ganglio y por paciente en los ensayos NEO3-05 y NEO3-09

	NEO3-05						NEO3-09				
	CONCORDANCIA			CONCORDANCIA INVERSA			CONCORDANCIA			CONCORDANCIA INVERSA	
	Total	Melanoma	Cáncer de mama	Total	Melanoma	Cáncer de mama	Total	Melanoma	Cáncer de mama	Total	
POR GANGLIO											
• Ganglios resecaados	256	121	135	343	173	170	229			378	
• Ganglios concordantes colorante-tilmanocept [n (%; IC 95%)]	239 (93%; 90-96%)	118 (98%)	121 (90%)	239 (70%; 65-75%)	118 (68%)	121 (71%)	229 (100%; 98-100%)	116 (100%)	113 (100%)	229 (61%; 55-66%)	
• P (concordancia supuesta de 90%)	0,04			1			<0,0001			<0,0001	
POR PACIENTE											
• Pacientes linfadenectomizados	158	75	83	167			133			152	
• Pacientes con concordancia colorante-tilmanocept [n (%; IC 95%)]	146 (92%; 87-96%)	72 (96%)	74 (89%)	95 (57%; 50-65%)			133 (100%; 97-100%)			76 (50%; 42-58%)	

Tabla 2: Resultados de sensibilidad y tasa de falsos negativos en ensayo NEO3-05 y NEO3-09

	NEO3-05	NEO3-09
Ganglios linfáticos metastásicos	41	40
Colorante+	33	30
Colorante-	8	10
Tilmanocept+	38	40
Tilmanocept-	3	0
TILMANOCEPT		
Sensibilidad	92,7% (80,1-98,5%)	100% (91,2-100%)
Tasa de falsos negativos	7,3% (1,5-19,9%)	0% (0-8,8%)
COLORANTE		
Sensibilidad	80,5% (65,1-91,1%)	75% (58,8-87,3%)
Tasa de falsos negativos	19,5% (8,8-34,9%)	25% (12,7-41,2%)