



Revista Argentina de **Cancerología**

Organo de la Sociedad Argentina de Cancerología, Asociación Civil

Afatinib: El primer bloqueador irreversible de la familia ErbB aprobado para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas portadores de la mutación del EGFR.

Claudia Inés Bagnes

Cáncer de pulmón de células no pequeñas: La biología molecular del tumor sugiere decisiones terapéuticas.

M. V. Cólica, K. O'Leary K y G. Jankilevich

Cáncer de mama en mujeres mayores

Ricardo Luis Santos

Desafíos actuales en la detección y el abordaje del cáncer de mama hereditario

Lina M. Núñez

Análisis de la recaída en el cáncer de próstata localizado tras radioterapia radical

Rodrigo Sánchez, Miriam Caicedo, Lara Janeth, Emiliano Molinas, Daniela Bejarano, Patricia Biolchi, Edgar Saldaña, Hernán Brausteni, Emilio Batagelj, Guillermo Streich.

Calendario Oncológico 2014



LET'S THINK



SI CADA UNO DE NOSOTROS ES CAPAZ DE PENSAR NUEVAS
FORMAS DE ENFRENTARNOS AL CÁNCER,
¿QUÉ NO SEREMOS CAPACES DE HACER TODOS JUNTOS?
ESTE ES EL ESPÍRITU DE BOEHRINGER INGELHEIM ONCOLOGY.

WWW.INONCOLOGY.COM

LET'S WORK
ONCOLOGY FROM BOEHRINGER INGELHEIM



NUEVA DOSIS MEJORES RESULTADOS

Preservando la calidad de vida de las pacientes



AstraZeneca 
La salud nos conecta a todos

FASLODEXTM
fulvestrant
500_{MG}



FASLODEX™ 500_{MG}

fulvestrant

FASLODEX® - Fulvestrant 250 mg/5 ml - Solución Inyectable Intramuscular. COMPOSICIÓN: Cada jeringa prellenada contiene: Fulvestrant 250 mg. Excipientes: Etanol 96%; Alcohol bencílico; Benzoato de bencilo; Aceite de ricino. **INDICACIONES:** Falsodex® (Fulvestrant) Está indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y con receptor estrogénico positivo, cuya enfermedad ha recidivado durante o después del tratamiento adyuvante con antiestrógenos o bien cuya enfermedad ha progresado a un tratamiento antiestrogénico. **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:** Mujeres adultas (incluyendo ancianas): La dosis recomendada es 500 mg una vez al mes, con una dosis adicional de 500 mg administrada dos semanas luego de la dosis inicial. Población especial Insuficiencia renal: no se recomiendan ajustes de la dosis para las pacientes con Insuficiencia renal de leve a moderada (clearance de creatinina > 30 ml/min). No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/min), por lo que se recomienda precaución en estas pacientes (ver Advertencias). Insuficiencia hepática: no se recomiendan ajustes de la dosis para las pacientes con Insuficiencia hepática de leve a moderada. Falsodex® debe utilizarse con precaución al tratar estas pacientes ya que puede aumentar la exposición a fulvestrant. No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática severa. (ver Contraindicaciones, Advertencias y Propiedades farmacocinéticas). Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en niños de 0 a 18 años. Los datos actualmente disponibles se incluyen en Propiedades Farmacológicas, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica. **CONTRAINDICACIONES:** Falsodex® está contraindicado en: Pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes; El embarazo y la lactancia; Insuficiencia hepática severa. **ADVERTENCIAS:** Emplear Falsodex® con precaución en pacientes con Insuficiencia hepática leve a moderada. Usar Falsodex® con precaución en pacientes con Insuficiencia renal grave (clearance de creatinina inferior a 30 ml/min). Dada la vía de administración intramuscular, utilizar Falsodex® con precaución cuando se trate a pacientes con diátesis hemorrágica, trombocitopenia, o en tratamientos con anticoagulantes. En mujeres con cáncer de mama avanzado se observan frecuentemente eventos tromboembólicos, como se ha demostrado en los ensayos clínicos con Falsodex®. Deberá considerarse este hecho cuando se prescriba Falsodex® a pacientes de riesgo. No existen datos a largo plazo del efecto de Fulvestrant sobre el hueso. Debido al mecanismo de acción de este fármaco, existe un riesgo potencial de osteoporosis. Población pediátrica: Falsodex® no está recomendado para uso en niños y adolescentes puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia en este grupo de pacientes. **REACCIONES ADVERSAS:** Esta sección aporta información basada en todas las reacciones adversas de ensayos clínicos, estudios post-comercialización o reportes espontáneos. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas son reacciones en el sitio de inyección, astenia, náuseas, e incremento de enzimas hepáticas [ALT, AST, ALP]. Las siguientes categorías de frecuencia para reacciones adversas del fármaco (RADs) fueron calculadas basándose en el grupo de tratamiento de Falsodex® 500 mg en análisis de seguridad conjuntos de los estudios CONFIRM (Estudio D6997C00002), FINDER 1 (Estudio D6997C00004), FINDER 2 (Estudio D6997C00006), y NEWEST (Estudio D6997C00003) que comparan Falsodex® 500 mg con Falsodex® 250 mg. Las frecuencias en la siguiente tabla se basan en todas las reacciones adversas a los fármacos, cualquiera sea la evaluación de causalidad por parte del investigador. Las reacciones adversas que figuran a continuación se clasifican de acuerdo a la frecuencia y a la Clase de Sistema Orgánico (COS). Los agrupamientos por frecuencia se definen de acuerdo a la siguiente convención: Muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100). Dentro de cada grupo de frecuencia, se reportan reacciones adversas en orden de seriedad decreciente. **PRESENTACIÓN:** Envases conteniendo 1 ó 2 jeringas prellenadas de vidrio neutro transparente (Tipo 1) de 5 ml con émbolo de poliestireno que contienen 250 mg de Fulvestrant para inyección intramuscular. La jeringa está equipada con un cierre a prueba de manipulación. Se proporciona además una aguja con sistema de seguridad (SafetyGlide) para su conexión al cuerpo de la jeringa. Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50.438. Venta bajo receta. **AstraZeneca S.A.** Argetich 536 – B1706EQL – Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Directora Técnica: Néilda De Benedetti – Farmacéutica. Elaborado en Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Ravensburg, Alemania. **En caso de requerir mayor información, consultar la información para prescribir completa o bien contactar al Departamento Médico de AstraZeneca al 0800-333-1247.** Disposición ANMAT Nro. 7274/12. Versión: 1



- Editada desde 1962
- 1993: Mención otorgada por la Biblioteca de la Facultad de Medicina de la U.B.A.
- Sociedad Argentina de Cancerología | Miembro de la Federación de Sociedades de Cancerología del Mercosur
- 1º Filial de la SAC USHUAIA

Comisión directiva 2012-2013

Presidente

Dra. Mónica Liliana López

Vicepresidente

Dr. Marcelo Blanco Villalba

Secretario General

Dra. Clelia Vico

Secretario de Actas

Dra. Marina Bramajo

Tesorero

Dr. Mario Félix Bruno

Director de Publicaciones

Dr. Guillermo Streich

Director de Publicaciones Asociado

Dr. Marcelo Blanco Villalba

Vocales titulares

- 1ª Dra. Luisa Rafailovici
2ª Dr. Ricardo Santos
3ª Dra. Liliana González
4ª Dr. Jorge Ramón Puyol

Organo de fiscalización

Dra. Rosa Woscoboinik de Levin
Dr. Osvaldo Guillermo Sánchez

Capítulo de Gestión Institucional

Dr. Juan Pablo Re

Capítulo del Interior

Dr. Guillermo Streich

Capítulo de Neurooncología

Dra. Alejandra Rabadán

Capítulo de Oncopediatría

Dra. Guadalupe Rey

Capítulo de Prevención

Dra. Rosa Woscoboinik de Levin
Dr. Daniel Rampa

Capítulo de Psicooncología y Cuidados Paliativos

Dra. Luisina Onganía

Past-Presidents

- Dr. Norberto Brocato (1996-1997)
Dr. Antonio Guardo (1998-1999)
Dra. Silvia L. Jovtis (2000-2001) †
Dra. Stella Maris Espora (2002-2003)
Dra. Clelia Vico (2004-2005)
Dra. Silvia L. Jovtis (2006-2007) †
Dra. Clelia Vico (2008-2009)
Dr. Marcelo Blanco Villalba (2010-2011)

Miembros honorarios nacionales

- Dr. Carlos Reussi †
Dr. Roberto A. Garriz †
Dr. Juan J. Fontana †
Dr. Federico Pilheu
Dr. José J. Mayo
Dr. Juan J. Corbelle
Dr. Emilio Etala †

Miembros correspondientes extranjeros

- Dr. Bernardo Dosoretz
Dra. Ofelia T. de Estévez
Dr. Diego L. Perazzo
Dr. José Schavelzon
Dr. Salomón Barg †
Dr. José R. Pereira Quintana
Dr. Roberto A. Votta †
Dr. Roberto A. Estévez †
Dr. Mario F. Bruno
Dr. Amadeo Espeche
Dr. Silvio De Marco
Dr. Héctor La Ruffa
Dr. Armando Motto †
Dr. Juan Carlos Ahumada
Dr. Eleodoro Grato Bur †
Dr. Angel N. Braco †

Miembros correspondientes extranjeros

- Dr. Claudio Prieto (Paraguay)
Dr. Miguel Torres (Uruguay)
Dr. Hiram Silveira Lucas (Brasil)
Dr. Gabriel Hortobagyi (Estados Unidos)
Dr. Diego Noreña (Colombia)
Dr. Natale Cascinelli (Italia)
Dr. Peter Boyle (Gran Bretaña)
Dr. Martin Mihm (Estados Unidos)
Dr. Emilio García Giralte (Francia)
Dr. Michael Katin (Estados Unidos)
Dr. Andre Murad (Brasil)
Dra. Judith Carro (Uruguay)
Dr. Adalberto Broecker Neto (Brasil)
Dr. Juvenal Oliveira Filho (Brasil)
Dr. Guillermo Ramirez (EE.UU.)
Dr. John Horton (EE.UU.)
Dra. Graciela Garton (EE.UU.)
Lic. Enf. Judith Villagra (Uruguay)





VIVIR MÁS Y MEJOR



Sorafenib, la seguridad y la experiencia juntas: 6 años en RCC avanzado

www.nexavar.com.ar

0800-888-Nexo(6396)

www.bayerpharma.com.ar



NEXAVAR

FÓRMULA Cada comprimido recubierto contiene: 200 mg de sorafenib. **ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Antineoplásico. **INDICACIONES** Tratamiento de pacientes con carcinoma celular renal (CCR) avanzado. Tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) no operable. **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** Adultos: 400 mg (2 comprimidos de 200 mg) tomados dos veces al día fuera de las comidas, por lo menos 1 hora antes ó 2 horas después de las mismas. **Duración del tratamiento:** El tratamiento debe continuarse hasta que ya no suponga ningún beneficio clínico para el paciente o hasta que se manifieste una toxicidad no aceptable. **Pediatría:** no se ha establecido la seguridad y eficacia de NEXAVAR en pacientes pediátricos. **Ancianos** (mayores de 65 años) sexo o peso corporal del paciente no exigen ningún ajuste de dosis. **Pacientes con insuficiencia hepática:** La exposición sistémica y datos de seguridad fueron comparables en pacientes con CHC con insuficiencia hepática Child-Pugh A y B. NEXAVAR no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) **Pacientes con insuficiencia renal:** no es necesario efectuar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave no sometidos a diálisis. NEXAVAR no se ha estudiado en pacientes dializados. **Pacientes con toxicidad cutánea:** Esquema sugerido de modificación de dosis en pacientes con toxicidad cutánea: Grado 1: Adormecimiento, disestesia, parestesia, hormigueos, tumefacción indolora, eritema o falta de confort en manos o pies que no interrumpen la vida normal diaria. Toda aparición Continuar con el tratamiento con NEXAVAR y considerar una terapia tópica para el alivio sintomático. Grado 2: Eritema doloroso y tumefacción de manos o pies y/o falta de confort que afecta las actividades normales del paciente : 1° aparición: Continuar con el tratamiento con NEXAVAR y considerar una terapia tópica para el alivio sintomático. Si No hay una mejora dentro de los siete días o hay una 2° ó 3° aparición: Interrumpir el tratamiento con NEXAVAR hasta que la toxicidad disminuya a grado 0 o 1. Luego de reanudar el tratamiento con sorafenib, disminuir la dosis diaria en 1 nivel (a 400 mg diarios o cada segundo día). 4° aparición: interrumpir el tratamiento con NEXAVAR. **GRADO3:** Descamación, ulceración, ampollas o dolores severos en manos y pies, o falta de confort severo que provoca que el paciente esté inhabilitado de trabajar o de realizar las actividades diarias. 1° o 2° aparición: Interrumpir el tratamiento con NEXAVAR hasta que la toxicidad disminuya a grado 0 o 1. Luego de reanudar el tratamiento con NEXAVAR, disminuir la dosis 1 nivel (400 mg diarios o 400mg cada segundo día). 3° aparición: Discontinuar el tratamiento con NEXAVAR. **CONTRAINDICACIONES NEXAVAR** está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave conocida a sorafenib o a cualquiera de sus excipientes. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO** Embarazo: El sorafenib puede causar daño cuando es administrado a una mujer embarazada. Lactancia: no se sabe si el sorafenib es excretado por la leche humana. **Hipertensión:** en los pacientes tratados con sorafenib, se ha observado un incremento de la incidencia de hipertensión. En general la hipertensión fue de leve a moderada, se produjo al inicio del tratamiento y fue controlable con una terapia antihipertensiva estándar. La presión sanguínea deberá controlarse durante las primeras seis semanas de la terapia con NEXAVAR y luego controlarse y tratarse en caso necesario, según las prácticas médicas estándar. En caso de hipertensión grave o persistente, o de crisis hipertensivas a pesar de un tratamiento antihipertensivo adecuado, debe ser considerada la interrupción temporaria o permanente de NEXAVAR. **Isquemia cardíaca y/o infarto:** Se sopesará la interrupción temporal o permanente de NEXAVAR si el paciente presenta isquemia cardíaca o infarto de miocardio **Prolongación del intervalo QT:** NEXAVAR ha demostrado prolongar el intervalo QT / QTc que puede conducir a un mayor riesgo de arritmias ventriculares. Cuando se utiliza NEXAVAR en estos pacientes debe ser considerado el control periódico con electrocardiogramas y electrolitos (magnesio, potasio, calcio) durante el tratamiento. **Hemorragia:** puede producirse un incremento del riesgo de sangrado después de la administración de sorafenib. Si un evento hemorrágico precisa de intervención médica, es recomendable considerar la interrupción permanente de NEXAVAR **Perforación gastrointestinal:** la perforación gastrointestinal es un evento adverso poco frecuente informado en menos del 1% de los pacientes medicados con NEXAVAR. **Complicaciones en la cicatrización de heridas:** no se han realizado estudios formales sobre el efecto de NEXAVAR en la cicatrización de heridas. En pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas mayores, se recomienda una interrupción transitoria del tratamiento con NEXAVAR como medida de precaución. **REACCIONES ADVERSAS.** Las reacciones adversas más frecuentes (≥20%) entre los pacientes con carcinoma hepatocelular o carcinoma de células renales, que se consideraron relacionadas con NEXAVAR, comprenden fatiga, pérdida de peso, erupción o descamación, reacción cutánea en manos y pies, alopecia, diarrea, anorexia, náuseas y dolor abdominal. **Datos adicionales de varios ensayos clínicos.** Los demás acontecimientos adversos y anomalías de laboratorio relacionados con la medicación, que se exponen seguidamente, se notificaron en ensayos clínicos (muy frecuentes: 10% o más; frecuentes: desde el 1% hasta menos del 10%; poco frecuentes: del 0,1% hasta menos del 1%). **Cardiovasculares:** frecuentes: insuficiencia cardíaca congestiva*, isquemia o infarto de miocardio*, poco frecuentes: crisis hipertensiva*. **Raro:** prolongación del intervalo QT. **Dermatológicos:** muy frecuentes: eritema; frecuentes: dermatitis exfoliativa, acné, rubefacción; poco frecuentes: folliculitis, eccema, eritema multiforme, queratoacantomas / carcinoma espinocelular. **Digestivos:** muy frecuentes: aumento de la lipasa, aumento de la amilasa; frecuentes: mucositis, estomatitis (incluidas la sequedad de boca y glosodinia), dispepsia, disfagia; poco frecuentes: pancreatitis, reflujo gastrointestinal, gastritis, perforación gastrointestinal*. Recuerde que las elevaciones de la lipasa son muy frecuentes (41%, ver más adelante); el diagnóstico de pancreatitis no se debe establecer únicamente sobre la base de unas cifras anormales de laboratorio. **Trastornos generales:** muy frecuentes: hemorragia (incl. gastrointestinal*) y del aparato respiratorio* así como casos poco frecuentes de hemorragia cerebral*), astenia, dolor (incluidos el dolor de boca, tumoral y el dolor óseo); frecuentes: disminución del apetito, trastorno seudogripal, febrícula; poco frecuentes: infección. **Hematológicos:** muy frecuentes: leucocitopenia, linfocitopenia; frecuentes: anemia, neutrocitopenia, trombocitopenia; poco frecuentes: valor anormal de INR. **Hipersensibilidad:** poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad (entre ellas, reacciones cutáneas y urticaria). **Metabólicos y nutricionales:** muy frecuentes: hipofosfatemia; frecuentes: aumentos pasajeros de las transaminasas; poco frecuentes: deshidratación, hiponatremia, aumentos pasajeros de la fosfatasa alcalina, aumento de la bilirrubina (incluida la ictericia), hipotiroidismo, colelitiasis, colangitis. **Osteomusculares:** frecuentes: artralgia, mialgias. **Sistema nervioso y psiquiatría:** frecuentes: depresión; poco frecuentes: acúfenos, leucoencefalopatía posterior reversible*. **Aparato Renal/Genitourinario:** frecuentes: falla renal. **Aparato reproductor:** frecuentes: disfunción eréctil; poco frecuentes: ginecomastia. **Respiratorios:** frecuentes: rinoeja; poco frecuentes: rinoeja, eventos similares a la enfermedad pulmonar intersticial. * Estos acontecimientos pueden ser potencialmente mortales o mortales. **Tales acontecimientos son poco frecuentes o menos frecuentes que los acontecimientos poco frecuentes.** Además, durante los ensayos clínicos con NEXAVAR se notificaron de manera infrecuente los siguientes acontecimientos adversos de interés médico: accidente isquémico transitorio, arritmia, tromboembolia. No se estableció la relación causal entre estos acontecimientos y NEXAVAR. **Experiencias adversas postcomercialización:** Se han identificado las siguientes reacciones farmacológicas adversas durante el uso postautorización de NEXAVAR®. **Dermatológicos:** dermatitis por respuesta anamnéica a radioterapia, síndrome de Stevens-Johnson. **Hipersensibilidad:** angioedema, reacción anafiláctica. **Trastornos hepatobiliares:** hepatitis inducida por drogas (se han observado casos potencialmente mortales y mortales), **PRESENTACIÓN:** Envases con 112 comprimidos. **VENTA BAJO RECETA,** Fabricado por Bayer Schering Pharma AG, Leverkusen, Alemania, En Argentina: Importado y distribuido por BAYER S.A, Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N° 53.101, Vers., CCDS 17 var 3975
Fecha de revisión: 22/06/2011

| | |
|---|-----------|
| Editorial. Nuestra deuda con la prevención | 9 |
| Guillermo Streich | |
| Afatinib: El primer bloqueador irreversible de la familia ErbB aprobado para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas portadores de la mutación del EGFR. | 11 |
| Claudia Inés Bagnes | |
| Cáncer de pulmón de células no pequeñas: La biología molecular del tumor sugiere decisiones terapéuticas. | 22 |
| M. V. Cólica, K. O'Leary K y G. Jankilevich | |
| Cáncer de mama en mujeres mayores | 31 |
| Ricardo Luis Santos | |
| Desafíos actuales en la detección y el abordaje del cáncer de mama hereditario | 36 |
| Lina M. Núñez | |
| Análisis de la recaída en el cáncer de próstata localizado tras radioterapia radical | 43 |
| Rodrigo Sánchez, Miriam Caicedo, Lara Janeth, Emiliano Molinas, Daniela Bejarano, Patricia Biolchi, Edgar Saldaña, Hernán Brausteni, Emilio Batagelj, Guillermo Streich | |
| Calendario Oncológico 2014 | 44 |

La Revista Argentina de Cancerología es una publicación de la Sociedad Argentina de Cancerología, Asociación Civil.

Producción editorial, comercial y gráfica



Content Medicine © 2013

tel./fax (5411) 3220-1905

e-mail: info@contentmedicine.com

<http://contentmedicine.com/>

Diseño gráfico y editorial: Andrés Bermejo Fernández

Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcialmente, sin el permiso del editor y de los autores.

El contenido de los conceptos vertidos en los trabajos publicados en la presente edición es de exclusiva responsabilidad de los autores.

Hecho el depósito legal en la República Argentina. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual 08856. ISSN 0325 -142X
www.socargcancer.org.ar



YERVOY[®]
(ipilimumab)
Para infusión intravenosa

SPRYCEL[®]
dasatinib



IXEMPRA[®]
(ixabepilona) para infusión IV



**COMUNIDAD
PASOS**
Hacia una mejor calidad de vida
PROGRAMA DE ASISTENCIA Y ORIENTACIÓN EN SALUD

*Seguimiento a mis pacientes
Atención telefónica todos los días*

0800-362-4876

www.comunidadpasos.com



Bristol-Myers Squibb

Para mayor información acerca de nuestros productos sirvase contactar
a nuestro representante o al departamento médico de Bristol-Myers Squibb Argentina SRL
Monroe 801 (C1248BKC) Tel.: 0800 666 1179, Fax: (54 11) 4789-8559
www.b-ms.com.ar

EDITORIAL

NUESTRA DEUDA CON LA PREVENCIÓN

Hoy en día, producto del continuo desarrollo e investigación en cáncer nos encontramos ante cambios importantísimos, mayores en la última década comparativamente con los años anteriores a ella. Esa evolución nos permitió nuevos conocimientos, necesarios para adecuar los tratamientos a los diferentes tumores, tanto sólidos como hematológicos.

Para el año 2030, el cáncer será la primera causa de muerte en el mundo, seguida de las enfermedades cardiovasculares.

Teniendo en cuenta éstos datos, queda claro que las políticas sanitarias deberán replantear el objetivo, tratando de lograr que las campañas de prevención sean prioridad por sobre la terapéutica. Esto se basa logrando un cambio en los hábitos, entre otros el tabaquismo y la alimentación. Debemos lograr adoptar la educación necesaria para que la población pueda ingresar a todos los screening necesarios y así podremos disminuir en un 40% la aparición de tumores relacionados.

Hoy nuestro sistema de salud es ampliamente asistencialista, gastando una inmensidad de recursos en estadios finales de enfermedad, obteniendo pocos casos de curación y solo algunas pocas mejoras en la supervivencia. Por tal motivo, nuestra deuda pendiente con la Prevención es grande, por lo que todas las especialidades médicas, desde su lugar, debemos lograr, de manera articulada junto a las políticas sanitarias del Estado, ONGs y Sociedades Científicas lograr la mayor accesibilidad a la población, disminuyendo así, de manera significativa, la incidencia y el riesgo de padecer cualquier enfermedad oncológica. Es un desafío intentar revertir en ésta Década la tendencia, comprometiéndonos para que el resultado final sea el beneficio real de nuestra población.

Aprovecho ésta oportunidad para desearles un buen final del año que se va y un excelente 2014.

Dr Guillermo Streich

Director de Publicaciones SAC

www.socargcancer.org.ar

Rompa el ciclo de la terapia convencional

En mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos...

...aumentar la SLP a más del doble es posible.

AFINITOR® está indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama (CM) avanzado con receptores hormonales positivos, en combinación con un inhibidor de la aromataza, después de una terapia endocrina previa. Aprobado por ANMAT - disposición 0457 - 24-1-2012.

Información para prescribir AFINITOR® - EVEROLIMUS - Comprimidos. Ver la hoja de receta adjunta. **Nota importante:** Antes de proceder a la prescripción, consulte toda la información respectiva. **Presentación:** Comprimidos de 2,5, 5 ó 10 mg de everolimus. **Indicaciones:** Para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado, en los que la enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con una terapia dirigida al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Para el tratamiento de pacientes con astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCG) asociado con endotelio linfocitario (ET) que requiere intervención terapéutica, pero no es candidato para la resección quirúrgica curativa. La efectividad de Afinitor® se basa en un análisis del cambio del volumen de SEGA. No se ha demostrado beneficio clínico tal como la mejora en los síntomas relacionados. Para el tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados de origen pancreático (pNET) progresivos en pacientes con enfermedad inoperable, localmente avanzada o metastásica. La seguridad y eficacia de Afinitor® en el tratamiento de pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (Tuberous sclerosis complex, TSC) con angiomiolipoma renal que no requiere cirugía inmediata. **Posología:** CM, pNET, RCC, TSC con angiomiolipoma renal: una dosis de 10 mg al día. ASCG: la dosis diaria de inicio recomendada es de 4,6 mg/m² de acuerdo a la superficie corporal (BSA) redondeada a la concentración en mg de Afinitor® más cercana. Se deben determinar las concentraciones sanguíneas de everolimus una 2 semanas después de empezar a administrar AFINITOR® y después de cualquier modificación de la dosis o de la coadministración de un inductor o un inhibidor del CYP3A4. Es preciso vigilar las concentraciones sanguíneas de everolimus y se debe ajustar la dosis para lograr concentraciones mínimas del fármaco de entre 3 y 16 ng/ml. La dosis diaria debe ser administrada en el mismo horario todos los días, consistentemente con o sin comidas. • **Ajuste de la dosis:** Puede que haya que ajustar la dosis debido a efectos secundarios (por ejemplo neumonitis no infecciosa, estomatitis, toxicidad no hematológica) o cuando se utilice con inhibidores moderados del CYP3A4 o de la glucoproteína P o con inductores potentes del CYP3A4, función hepática (Child-Pugh). • **Niños:** CM, pNET, RCC, TSC con angiomiolipoma: ausencia de SEGA no se recomienda su uso en niños o adolescentes. TSC con sega: puede ser utilizado en niños y adolescentes con función hepática normal. • **Pacientes con disfunción hepática con CM, pNET y RCC TSC con angiomiolipoma:** la dosis recomendada es 7,5 mg de la dosis calculada de acuerdo a BSA en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A); 2,5 mg de la dosis calculada basada en BSA en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B); no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C). La concentración de Everolimus en sangre deben ser evaluadas aproximadamente cada 2 semanas después de comenzar el tratamiento y luego de cualquier cambio en el estado hepático (Child-Pugh). **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la rapamicina o a cualquiera de los excipientes. **Advertencias y precauciones:** • **Neumonitis no infecciosa:** se han observado casos de neumonitis no infecciosa en los pacientes que reciben Afinitor®, que a veces pueden llegar a ser graves y en raras ocasiones, incluso a muerte. Un diagnóstico de neumonitis no infecciosa debe ser considerado en pacientes con signos y síntomas respiratorios no específicos como: respiración dificultosa, derrame pleural, tos o disnea y en los cuales causas infecciosas, neoplásicas y otras causas no medicadas han sido excluidas. A veces, el tratamiento de la neumonitis puede necesitar una suspensión, interrupción o discontinuación de la dosis de everolimus (Afinitor®). El uso de corticosteroides puede ser indicado. • **Infecciones:** Afinitor® es un inmunosupresor. Se han descrito casos de enfermedades bacterianas, micosis, virus o de infecciones por protozoos, tanto localizadas como sistémicas, en pacientes tratados con Afinitor® (por ejemplo, neumonía, septicemia, candidiasis, reactivación de la hepatitis B). Algunos de ellos fueron graves y en ocasiones resultaron mortales. Se deben tratar las infecciones preexistentes antes de instaurar el tratamiento con Afinitor®. Mientras se administra Afinitor®, se debe evitar el contacto con pacientes con síntomas y signos de infecciones bacterianas, víricas o micosis invasoras potenciales. Si surge una infección, es necesario reevaluar de inmediato un tratamiento adecuado y considerar la posibilidad de interrumpir o de suspender definitivamente la administración de Afinitor®. Si se diagnostica una micosis generalizada invasora, interrumpir el tratamiento con Afinitor® y administrar un antimicótico apropiado. • **Reacciones de hipersensibilidad:** se han observado reacciones de esta clase con everolimus y otros derivados de la rapamicina. • **Úlceras bucales:** En los pacientes tratados con Afinitor® se han observado úlceras, estomatitis y mucositis orales. El manejo de estas reacciones adversas puede requerir reducción, interrupción o discontinuación de la dosis; se recomienda su tratamiento tópico, pero debe evitarse los colutorios a base de alcohol etílico o de paraldehído. • **Insuficiencia renal:** Se han observado casos de insuficiencia renal en pacientes tratados con Afinitor®. • **Vigilancia y pruebas de laboratorio:** Se recomienda supervisar la función renal, la glucemia y los hemogramas completos antes de iniciar el tratamiento con AFINITOR®, así como periódicamente durante el mismo. • **Distinción hepática:** No se recomienda en pacientes con distinción hepática grave (clase C de Child-Pugh). • **Vacunas:** Se debe evitar el uso de vacunas atenuadas (elaboradas con microbios vivos). • **Embarazo:** Afinitor® no debe administrarse durante el embarazo a menos que los posibles beneficios justifiquen el riesgo para el feto. • **Mujeres en edad de procrear:** Se deben emplear métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento con Afinitor® y en las 8 semanas siguientes a la finalización del mismo. • **Lactancia:** Las mujeres que toman Afinitor® no deben amamantar. • **Fecundidad:** Afinitor® puede comprometer la fecundidad masculina. Se ha observado amenorrea (incluyendo amenorrea secundaria) en pacientes mujeres restando Afinitor®. **Interacciones:** • Se debe evitar el tratamiento simultáneo con inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ciclopirox, telitromicina) y de la glucoproteína P (caclaxina con los inhibidores moderados del CYP3A4 o de la glucoproteína P (eritromicina, verapamil, ranitidina, verapamil, fluoxetina, olopatadina, ampicilina, fosampicilina, paracetamol). Tratamiento concurrente con inhibidores moderados de CYP3A4 o P-gp requiere reducción de la dosis. • Se debe evitar el tratamiento simultáneo con inductores potentes del CYP3A4 o de la glucoproteína P (p. ej., rifampicina, rifabutin) y con otros inductores del CYP3A4 o de la glucoproteína P como la hierba de san Juan (Hypericum perforatum), la carbamazepina, el fenobarbital, la fenitoina, el etoxifeno, la nevirapina, la dexmetasazona, la prednisona y la prednisolona. • Se debe evitar el jugo de pomelo, la fruta estrella, así como el pomelo, naranjas de Sevilla y cualquier otro alimento que afecte al CYP3A4 o a la glucoproteína P. Tener precaución al utilizar en combinación con substratos del CYP3A4 con índice terapéutico estrecho administrados oralmente. **Reacciones adversas:** CM, pNET, RCC: • Muy frecuentes (> 10 %): Infecciones, fatiga de apetito, dispepsia, cefalea, tos, neumonitis, epistaxis, diarrea, náuseas, vómitos, acantemia, piel seca, prurito, anomalías ungüeaes, cansancio, astenia, inflamación de la mucosa, edema periférico, fiebre (pérez), pérdida de peso. • Frecuentes (> 1% a <10 %): Diabetes mellitus, exacerbación de la diabetes mellitus, deshidratación, insomnio, hipertensión, embolia pulmonar, hemoptisis, boca seca, dispepsia, dolor bucal, dolor abdominal, acné, artropatía, síndrome maniaco-depresivo, síndrome de fatiga crónica, síndrome de insuficiencia cardíaca congestiva, trombosis venosa profunda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, ciostización del oído de la hendidura, hemorragia de grado I. Se han observado casos de reactivación de la hepatitis B y amenorrea (indujo amenorrea secundaria). TSC con angiomiolipoma renal: • Muy frecuentes (> 10%): anemia, leucopenia, hipercolesterolemia, estomatitis, náuseas, acné, fatiga, incremento de la deshidrogenasa lactato. • Frecuentes (> 1% a <10%): infección del tracto urinario, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, trombocitopenia, hipersensibilidad, hipotensión, hipoproteinemia, disminución del apetito, deficiencia de hierro, cefalea, dispepsia, agnosia, tos, epistaxis, neumonitis, diarrea, vómitos, dolor abdominal, fatiga, edema periférico, piel seca, papúlas, fala renal aguda, amenorrea, menstruación irregular, menorragia, hemorragia vaginal, retraso en la menstruación. TSC con SEGA: estudio M2301FAS2 III (78 pacientes tratados con Afinitor® para una duración mediana de 9,6 meses): • muy frecuentes (> 10%) estomatitis. • Frecuentes (> 1% a <10%): infección del tracto respiratorio superior, neumonía, otitis media, gastroenteritis viral, neutropenia, anemia, hipercolesterolemia, agresión, insomnio, convulsiones, tos, epistaxis, neumonitis, dolor oral, rash, amenorrea, menstruación irregular, fatiga, irritabilidad, praxia, trastornos en la marcha, incremento del colesterol en sangre, incremento de la lipoproteína de baja densidad, disminución del recuento de neutrófilos, incremento de los triglicéridos en sangre. **Reacciones adversas adicionales:** observadas en el estudio Fase II C2495 (28 pacientes tratados con Afinitor® para mediana de duración de 34,2 meses): • muy frecuentes (> 10%) sinusitis, cefalitis, gastroenteritis, trigémitis, cefalea, infección de la piel, línea corpus, infección gástrica, infección del tracto urinario, forunculosis, resaca, conjuntivitis, hipertigroidismo, diarrea, dermatitis acneliforme, acné. • Frecuentes (> 1% a <10%): infección absceso en la extremidades, bronchitis viral, agitación, inflamación de la laringe, gastritis, vómitos, prolapso de la inmunoglobulina G en sangre. El seguimiento de REAs clínicamente relevantes, fueron reportados en una categoría de frecuencia mayor en el estudio de Fase II C2495 que en el estudio de Fase III M2301 (tratamiento de libere a muy frecuente): infección del tracto respiratorio superior, otitis media. Ensayos: anexo conteniendo 30 comprimidos. BSS: 27/03/2012. Referencias: 1. Sunitivo de producto. SLP = Solvredia Libre de Progresión.

Material para uso exclusivo del profesional. Prohibida su exhibición y/o entrega a pacientes, consumidores y/o al público en general.

NOVARTIS
ONCOLOGY

Novartis Argentina S. A.
Para mayor información consultar
el prospecto del producto o al Dpto. Médico de
Novartis Argentina S. A.
Ramallo 1851 C1429DUC Buenos Aires.
Tel (011) 4703-7000.

AFINITOR®
(everolimus) Comprimidos
5 mg - 10 mg
Prolongando la duración
del tratamiento hormonal

Afatinib: El primer bloqueador irreversible de la familia ErbB aprobado para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas portadores de la mutación del EGFR.

Claudia Inés Bagnes

Jefa a cargo Oncología Hospital General de Agudos Enrique Tornú, CABA, Argentina.

INTRODUCCIÓN

La desregulación del receptor ErbB (por sus siglas en inglés “proto-oncogen B of the avian erythroblastosis virus AEV-H strain”, en español proto-oncogén del virus de la eritroblastosis aviaria) es bien reconocido como un *driver* oncogénico en diferentes casos de cáncer epitelial. La vía de señalización del ErbB juega un rol importante en el desarrollo del tejido epitelial y la homeostasis. Al menos 10 ligandos distintos regulan la actividad de los receptores. La familia ErbB consta de 4 miembros: EGFR/HER1/ErbB1, HER2/ErbB-2neu, HER3/ErbB-3 y HER4/ErbB-4. Varias moléculas que interactúan con estos receptores han sido desarrolladas. Entre ellas, anticuerpos monoclonales y moléculas pequeñas.

Cuando no se encuentran presentes los ligandos del receptor del factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor receptor*, EGFR), del ErbB-3 y del ErbB-4, sus dominios extracelulares adoptan una conformación autoinhibida. Cuando el ligando se une a alguno de estos receptores, estos se dimerizan en forma de homodímeros o heterodímeros. Los homodímeros están formados por 2 receptores del mismo tipo y los heterodímeros por 2 receptores distintos. El HER2, sin embargo, no posee ningún ligando específico, y su dominio extracelular se encuentra permanentemente en una conformación “tipo activa” (1,2). Se postula que el receptor HER2 es el preferido por el resto de los receptores de la familia ErbB para formar heterodímeros, aunque este concepto es controvertido (1,3).

En el dominio intracelular, el receptor tiene una tirosina quinasa dependiente de ATP (adenosin trifosfato), que al fosforilarse produce una cascada de señalización. Entre las cascadas se incluyen las siguientes: fibrosarcoma mitogen-activada proteína quinasa, fosfoinositida 3-quinasa AKT/mammalian target de rapamicina, transductor de señal Janus quinasa y activador de transcripción y la cascada fosfolipasa C-proteína quinasa C. La señal intracelular depende del contexto de la señalización, en particular del dímero de ErbB formado, y la expresión de los receptores ErbB y sus ligandos (4).

Una señalización aberrante del sistema del receptor del factor de crecimiento ErbB se encuentra en varios tipos de tumores epiteliales^{5,6}. Entre los mecanismos oncogénicos mejores descritos se encuentran la mutación del receptor, la amplificación del gen y la sobreproducción del ligando específico.

La variante tipo III del EGFR, con su dominio extracelular inactivado, o la forma activa estabilizada del dominio catalítico intracelular (mutación L858R o delección del exón 19, respectivamente), han sido identificadas y validadas como mecanismos promotores del cáncer de pulmón de células no pequeñas (*non-small cell lung cancer*, NSCLC)(^{7,8}). La amplificación del gen HER2 ha sido observada en el cáncer de mama y estómago. La mutación del ErbB4 ha sido descrita en muestras de tumores de pulmón de células no pequeñas, melanoma, mama y colon(⁹⁻¹¹).

Se han aprobado varios fármacos que actúan sobre esta vía; entre ellos se encuentran anticuerpos monoclonales que impiden la unión del ligando, y/o dimerización del receptor, como el cetuximab sobre EGFR y el trastuzumab sobre el HER2. También moléculas pequeñas que actúan inhibiendo la actividad catalítica de la tirosina quinasa intracelular del receptor como el erlotinib, gefitinib y lapatinib. Estos últimos se unen de manera reversible.

INHIBIDORES DE TIROSINA QUINASA DE LA FAMILIA ERBB: AFATINIB. FUNDAMENTOS FARMACOLÓGICOS.

El afatinib (BIBW2992; N-[4-[(3-cloro-4-fluorofenil) amino]-7-[[3S]-tetrahydro-3-furanil]oxi]-6-quinazolinil]-4-(dimetilamino)2-butenamida] es una anilinoquinazolina que compite con el ATP del dominio tirosina quinasa. Presenta un grupo acrilamida; este grupo es una de las diferencias que presenta con la primera generación de pequeñas moléculas, y el que le confiere la propiedad de unirse de forma covalente e irreversible a toda la familia de receptores ErbB.

Afatinib es una molécula pequeña disponible oralmente que inhibe la tirosina quinasa, bloqueando de manera irreversible a la familia ErbB (EGFR [ErbB1], HER2 [ErbB2], ErbB4 y los dímeros relevantes de la familia ErbB). Es un potente inhibidor del EGFR no mutado (0.5nM) y HER2 (14nM) y el EGFR muta-

do L858R (0.4nM) y L858R/T790M (10nM)(^{12,13}). La mutación T790M es una mutación conocida de resistencia a pequeñas moléculas denominadas de primera generación, como el erlotinib y el gefitinib.

Los datos farmacocinéticos clínicos de afatinib se obtuvieron de 20 estudios Fase I (6 estudios en voluntarios sanos, un estudio en voluntarios con deterioro hepático, 5 ensayos con monoterapia y 8 ensayos de combinación en pacientes con cáncer). Además, se llevaron a cabo dos estudios Fase I/II (un ensayo con monoterapia y un ensayo de combinación). También se recopilaron datos de farmacocinética (PK) en 13 ensayos Fase II (10 ensayos con monoterapia y 3 ensayos de combinación) y en 3 estudios Fase III (todos con monoterapia) en pacientes con NSCLC.

La compilación de los datos farmacocinéticos obtenidos en los estudios mencionados anteriormente, ha demostrado, que se alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas, entre las 2 a 5 horas posteriores a la administración por vía oral. Entre 2 a 5 horas posteriores a la administración por vía oral se alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas.

Un estudio de efectos de los alimentos en el que se comparó la farmacocinética de afatinib (40 mg) administrado en forma de comprimidos a pacientes con cáncer reveló que la absorción disminuyó con la reducción de los valores de $C_{máx}$ y $AUC_{0-\infty}$ de la gMedia de afatinib en aproximadamente el 50% y el 39%, respectivamente, con alimentos, en comparación con los valores obtenidos en ayunas(¹⁴). Es importante, por lo tanto, no haber ingerido alimentos 3 horas antes, durante la toma o durante la próxima hora, ya que se observó una disminución de la exposición sistémica del afatinib después de la ingesta de alimentos comparada con su toma en ayunas.

El fármaco es ampliamente distribuido fuera de la sangre. La vida media en estado estacionario fue de 37,2 horas en pacientes con cáncer. El estado estacionario fue alcanzado en el término de 8 días después de la primera administración. Se elimina principalmente por heces (85,4%). La contribución de la excreción renal a la eliminación total fue baja (4,29%).

Las características PK en pacientes caucásicos con cáncer fueron comparables a las observadas en pa-

cientes japoneses con cáncer. La exposición a afatinib fue similar en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada, y en controles sanos.

En el análisis farmacocinético del fármaco no mostraron diferencias significativas los niveles elevados de enzimas hepáticas y bilirrubina total, y -por el contrario- se observaron incrementos bajos en la exposición, estadísticamente significativos, en pacientes con peso corporal bajo, una puntuación en la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) >1, un *clearance* de creatinina disminuido, niveles altos de LDH.

Afatinib es un sustrato del transportador de P-gp, por lo tanto, es preciso tener cautela al administrar este fármaco con moduladores P-gp potentes, aunque no se requiere un ajuste de dosis inicial.

La dosis inicial recomendada de afatinib en pacientes con NSCLC que presenten mutaciones del EGFR, en los que no se ha utilizado previamente inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) del EGFR, es de 40 mg diarios administrados vía oral. Esta dosis podrá ser aumentada a 50 mg tras el primer ciclo de 21 días si no se presentan eventos adversos de severidad mayor o igual a grado 1. En caso de toxicidad severa o prolongada, la dosis podrá reducirse en 10 mg, con decrementos hasta una dosis diaria mínima de 20 mg. En el programa de ensayo clínico de afatinib, una dosis de 50 mg ha estado limitada, en gran parte de los casos, a pacientes tratados previamente con ITK del EGFR, con tumores que se espera que presenten mutaciones resistentes.

Los comprimidos de afatinib deben ser ingeridos enteros, con agua. Si el paciente no pudiera ingerir un comprimido entero, los comprimidos de afatinib pueden diluirse en, aproximadamente, 100 ml de agua potable no carbonatada. No es recomendable utilizar otros líquidos. El comprimido debe colocarse en el agua sin tritularlo, y se debe revolver ocasionalmente durante un máximo de 15 minutos hasta que el comprimido se disuelva en partículas muy pequeñas. La dispersión debe consumirse inmediatamente. El vaso debe enjuagarse con, aproximadamente, 100 ml de agua, que también debe consumirse. El fármaco diluido podría administrarse también a través de un tubo gástrico(15).

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia de afatinib se ha demostrado en pacientes con NSCLC con mutación del EGFR; tanto en pacientes sin tratamiento previo con ITK del EGFR/quimioterapia de primera línea, como en pacientes en líneas posteriores, incluidos aquellos tratados previamente con ITK del EGFR.

Afatinib es un bloqueador irreversible altamente potente de la familia ErbB. Combina las propiedades inhibitorias EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB4 y los dímeros relevantes de la familia ErbB, pudiendo exceder la eficacia de los ITK únicos del EGFR o HER2.

Estudios en pacientes previamente tratados

En el estudio LUX-Lung 1, presentado por Vincent A. Miller, que es un estudio randomizado faseIIb/III, se comparó afatinib contra placebo en pacientes con NSCLC en estadio IIIB o IV que habían fallado a ITK de EGFR (erlotinib y/o gefitinib) y una o dos líneas de quimioterapia(16).

En promedio, los pacientes presentaban una edad media de 58 años de edad, la mayoría de los pacientes eran asiáticos (66,1%), nunca habían fumado (62,6%) y tuvieron una puntuación del desempeño del ECOG de 0 ó 1 al inicio (92,3%).

Afatinib mostró actividad clínica, entre los 585 pacientes randomizados 2:1 (390 rama afatinib- 195 placebo), con una mejoría significativa de la supervivencia libre de progresión (SLP) que fue de 3,3 meses para afatinib y de 1,1 mes en la rama control con un HR (*hazard ratio*) de 0,38 (IC [intervalo de confianza] del 95%: 0,31-0,48) con una $p < 0,0001$. En la rama activa, 29 pacientes obtuvieron respuesta parcial (7%) comparado con sólo un paciente en la rama placebo. Un 68% de los pacientes recibieron tratamientos posteriores al protocolo en la rama con afatinib, y un 79% en la rama placebo. En cuanto a la supervivencia media global, la misma fue de 10,8 meses para afatinib y de 12 meses para placebo, esto podría deberse a que los pacientes recibieron luego otros tratamientos. Los desequilibrios en las terapias posteriores favorecieron al grupo de placebo; por ejemplo, el 28% de los pacientes en el grupo de afatinib pero el 44% de los pacientes en el grupo de placebo recibieron, al

menos, 2 regímenes sistémicos posteriores ($p < 0,05$). La sobrevida actualizada en Enero de 2011 mostró resultados similares (HR=1,00) que los observados en el análisis primario(17).

Los eventos adversos más comunes fueron diarrea en un 87% de los pacientes que recibieron afatinib, pero sólo un 17% fueron de grado 3; rash o acné en un 78% de los pacientes, 14% de los cuales fueron de grado 3. Su incidencia fue menor en la rama placebo. En cuanto a eventos adversos serios se observaron en un 10% de los pacientes en la rama activa, y en menos del 1% en la rama placebo.

Los eventos adversos que provocaron la reducción de dosis definida por el protocolo se comunicaron para el 38,5% de los pacientes en el grupo de afatinib. Los eventos adversos que se informaron con mayor frecuencia, provocando la reducción de dosis en el grupo de afatinib, fueron diarrea (20,5%), rash/acné (14,9%), paroniquia (4,9%) y estomatitis (4,1%). En total, el 17,9% de los pacientes en el grupo de afatinib experimentaron eventos adversos que provocaron la discontinuación permanente del tratamiento; el 7,7% de los pacientes tuvieron eventos adversos que provocaron la discontinuación y fueron considerados relacionados con afatinib por el investigador. Las tasas bajas de discontinuación del fármaco debido a diarrea (3,6%) y a rash/acné (1,8%) sugieren que el esquema de reducción de dosis definido por el protocolo y el manejo médico recomendado fueron eficaces y permitieron que los pacientes que recibieron un beneficio clínico continúen el tratamiento con afatinib.

Al *screening* no era mandatorio saber el estado mutacional del paciente. De 141 pacientes con muestra tumoral para análisis, 96 fueron positivos para mutaciones de EGFR. En estos 96 pacientes, la SLP fue mayor en los que recibieron afatinib que en los que recibieron placebo (media de 3,3 meses versus un mes; HR: 0,5;1 IC del 95%: 0,31-0,85; $p=0,009$). Por el contrario, no hubo diferencia en SLP entre los dos grupos, en los 45 pacientes sin mutación.

En comparación con placebo, una mayor proporción de pacientes en el grupo de afatinib presentó mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad,

como tos (46% versus 25%), disnea (51% versus 36%) y dolor (50% versus 32%).

El estudio LUX-Lung 4, es un estudio similar al LUX-Lung 1 pero en población japonesa. Es un Fase I/II. Se incluyeron 62 pacientes a quienes se les indicó una dosis de 50 mg por vía oral de los cuales 45 (72.6%) fueron EGFR positivos en el tumor primario según análisis de laboratorio central o local. De los 61 pacientes evaluables, cinco (8.2%; 95% CI, 2.7% to 18.1%) tuvieron una tasa de respuesta objetiva parcial (*partial response*). La PFS media fue de 4.4 meses (95% CI, 2.8 a 4.6 months), y la mediana de sobrevida (OS) fue de 19.0 meses (95% CI, 14.9 meses a no alcanzado). Dos pacientes habían adquirido mutaciones T790M: L858R+T790M, y delección del exón 19+T790M; presentando enfermedad estable por 9 meses y 1 mes, respectivamente.

En un estudio randomizado, fase III, en pacientes pretratados con erlotinib o gefitinib, se les indicó afatinib a 1.154 pacientes. A la progresión, los pacientes fueron randomizados 2:1 a recibir afatinib más paclitaxel semanal o un esquema de quimioterapia a elección del investigador. El estudio se conoce como LUX-Lung 5. A partir del análisis provisorio de la "Parte A" realizado con una fecha de cierre de la base de datos del 12 de Diciembre de 2011(18), los datos demográficos y las características basales fueron los siguientes: pacientes de sexo femenino, 56,7%; edad media, 60,1 años; pacientes de Asia Oriental, 42,5%; pacientes caucásicos, 39,4%; pacientes con PS *performance status* del ECOG de 0, 1 y 2, 29,5%, 59,9% y 10,6%, respectivamente; pacientes que nunca habían fumado, 53,6%. Aproximadamente el 65% de los pacientes habían recibido 3 o más líneas de quimioterapia, el 68% habían recibido erlotinib solo, el 25,5% habían recibido gefitinib solo y el 6,4% habían recibido erlotinib y gefitinib. La mutación del EGFR fue positiva en 49 de las 84 muestras tumorales (58,3%) con resultados de prueba interpretables en función de las pruebas centrales (kit EGFR RGQ PCR TheraScreen®). Además, un criterio clínico de mejor respuesta de CR/PR (respuesta completa/respuesta parcial) o de duración prolongada (≥ 48 semanas) con erlotinib/gefitinib previo identificó que, aproximadamente, el 52% de la población del ensayo fue clínicamente muy enriquecida para la mutación del EGFR.

En un análisis provisorio, afatinib demostró un beneficio clínico similar (media de SLP de 3,25 meses) en pacientes tratados previamente con quimioterapia e ITK del EGFR. Este análisis también confirmó que los pacientes portadores de mutaciones del EGFR se beneficiaron más que aquellos que eran negativos. Se observó una SLP más prolongada en pacientes positivos para las mutaciones del EGFR que en pacientes negativos (mediana de 4,17 versus 2,62 meses; HR=0,48, IC del 95%: 0,27-0,84). La tasa de respuesta tumoral objetiva (CR+PR) fue del 7,6% (IC del 95%: 6,16-9,31) en la población general y la tasa de control de la enfermedad (CR+PR+SD) fue del 63,7%. El perfil de seguridad del afatinib fue el esperado, y los eventos adversos más frecuentes fueron diarrea y rash cutáneo, que fueron manejados de forma efectiva con cuidados de apoyo y la interrupción/reducción de dosis. Los resultados de la "Parte B" del estudio se encuentran pendientes.

El estudio fase III, LUX-Lung 8, es un estudio randomizado, abierto, de afatinib versus erlotinib en pacientes portadores de carcinoma escamoso de pulmón avanzado, en segunda línea, luego de progresión a una línea de quimioterapia basada en platino, que actualmente se encuentra en curso. El estudio incluirá a 800 pacientes en una randomización 1:1, la cual continúa abierta. El objetivo primario es SLP.

Estudios en pacientes portadores de mutación del EGFR (vírgenes de tratamiento con ITK-EGFR)

El estudio LUX-Lung 2 es un estudio de una sola rama de afatinib en pacientes con NSCLC portadores de mutaciones de EGFR, estadios IIIB/IV, adenocarcinomas, vírgenes de tratamiento con ITK-EGFR, ECOG 0-2. Se incorporó a 129 pacientes (52 pacientes con delección 19; 54 pacientes con mutación L858R y 23 pacientes con otras mutaciones).

Los datos casi finales para el Ensayo LUX-Lung 2 fueron presentados en el Congreso de ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) en el año 2009 y fueron actualizados en ESMO (*European Society for Medical Oncology*) en el año 2010¹⁹. La mejor tasa de respuesta objetiva fue del 67,4% y la media de SLP fue de 13,7 meses en función de la evaluación del investigador, y del 63,6% y de 10 meses de acuerdo

con la revisión independiente. Para las mutaciones del EGFR (delección 19 y L858R) comunes, la media de SLP fue de 13,8 y 14,7 meses según la evaluación independiente y del investigador, respectivamente. También se encontraron respuestas en los pacientes con mutaciones que se consideran relativamente resistentes a los ITK del EGFR reversibles. Se observó una reducción del tamaño del tumor en los pacientes con metástasis cerebral⁽²⁰⁾. Los datos de este estudio podrían considerarse una prueba de la actividad antitumoral del afatinib en los pacientes con NSCLC con mutaciones del EGFR activadoras que no recibieron tratamiento previo con ITK del EGFR. A la fecha de cierre de datos del 6 de Abril de 2011, para los pacientes de primera línea, la mediana de SLP fue de 15,6 meses de acuerdo con la evaluación del investigador y de 12,0 meses de acuerdo con la revisión independiente. Para los pacientes de segunda línea, la mediana de SLP fue de 10,5 meses según la evaluación del investigador y de 8,0 meses según la revisión independiente. Se estimó que la mediana de supervivencia global (*overall survival, OS*) para afatinib, en función de 65 eventos reportados, era de 24,8 meses; la mediana de OS no se había alcanzado aún en los pacientes de primera línea⁽²¹⁾.

En el estudio de Fase III LUX-Lung 3, estudio pivotal, se realizaron pruebas centrales para la detección de mutaciones del EGFR (kit EGFR RGQ PCR TheraScreen[®]). Se randomizó a 345 pacientes EGFR positivo, estadio IIIB/IV, puntuación del rendimiento 0-1, sin quimioterapia previa, y fueron aleatorizados 2:1 a 40 mg de afatinib diarios o pemetrexed/cisplatino⁽²²⁾. Las características basales estuvieron equilibradas en ambos grupos: edad media, 60,3 años; pacientes de sexo femenino, 65%; asiáticos, 72%; pacientes que nunca habían fumado, 68%; delección 19, 49%; L858R, 40%; otras mutaciones, 11%. El tratamiento con afatinib prolongó significativamente la SLP (en función de una revisión radiológica independiente) en comparación con la quimioterapia en la población general (mediana de 11,1 versus 6,9 meses, HR=0,58; p=0,0004), así como en el subgrupo especificado previamente de 308 pacientes con mutaciones comunes (delección 19/L858R) (mediana de 13,6 versus 6,9 meses, HR=0,47; 0,34-0,65; p<0,0001), en quienes se observaron mejores resultados. La tasa de respuesta objetiva fue significativamente más alta con afatinib (56% versus 23%;

$p < 0,0001$). Se observó un retraso significativo en el tiempo hasta el deterioro de los síntomas de tos ($HR=0,60$; $p=0,0072$) y disnea ($HR=0,68$; $p=0,0145$) relacionados con el cáncer para el tratamiento con afatinib en comparación con quimioterapia.

Con mejoras, como se demuestra en el estudio LUX-Lung 3, en la mediana de la SLP de 4,2 meses en la población general EGFR positivo y de 6,7 meses en pacientes con mutaciones comunes en comparación con la quimioterapia con pemetrexed/cisplatino, afatinib ofrece una opción de tratamiento de primera línea clínicamente relevante para dichos pacientes.

El estudio LUX-Lung 6 es también un estudio pivotal, Fase III, que se llevó a cabo en 36 centros de Asia (China, Corea del Sur y Tailandia). Después de las pruebas centrales para la detección de mutaciones del EGFR (kit EGFR RGQ PCR TheraScreen®), 364 pacientes (etapa IIIB/IV, ECOG 0-1, vírgenes de tratamiento) fueron aleatorizados 2:1 a recibir 40 mg de afatinib diarios o gemcitabina/cisplatino(23). Las características basales estuvieron equilibradas en ambos grupos: edad media, 58,0 años; pacientes de sexo femenino, 65,4%; pacientes que nunca habían fumado, 77%; delección 19, 51%; L858R, 38%; otras mutaciones, 11%. La mayoría de los pacientes presentaron un estado de rendimiento del ECOG de 1 al inicio (75,5%). El tratamiento con afatinib prolongó significativamente la SLP (en función de una revisión radiológica independiente) en comparación con la quimioterapia en la población general (mediana de 11,0 versus 5,6 meses, $HR=0,28$; $p < 0,0001$), así como en función de la revisión del investigador (mediana de 13,7 versus 5,6 meses, $HR=0,26$; $p < 0,0001$). Se observó que la tasa de respuesta objetiva fue significativamente más alta con afatinib en comparación con quimioterapia (66,9% versus 23,0%; $p < 0,0001$). También se registró un retraso significativo en el tiempo hasta el deterioro de los síntomas relacionados con el cáncer para tos ($HR=0,453$; $p=0,0001$), disnea ($HR=0,536$; $p < 0,0001$) y dolor ($HR=0,703$; $p=0,0265$) con afatinib en comparación con quimioterapia.

PERFIL DE SEGURIDAD

Los eventos adversos observados con afatinib son consistentes con los informados para otros inhibidores del EGFR y duales de EGFR/HER2. Estos incluyen

toxicidades predominantemente gastrointestinales y dermatológicas que son dependientes de la dosis. El manejo temprano y efectivo de estos eventos adversos es importante para prevenir complicaciones.

Se ha informado diarrea, incluida diarrea severa, durante el tratamiento con afatinib. Ésta puede producir deshidratación con insuficiencia renal o sin ella, que, en raras ocasiones, ha producido resultados fatales. La diarrea se produjo, por lo general, en el término de las primeras 2 semanas de tratamiento. Se reportó diarrea de grado 3 en alrededor del 15% de los pacientes y ésta fue observada con más frecuencia en el término de las primeras 6 semanas de tratamiento. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar diarrea grado 3 son aquellos con un peso corporal bajo, mujeres y pacientes con una función renal basal baja. De un 5% a un 7% de los pacientes experimentaron deshidratación e insuficiencia prerenal, muy probablemente secundarias a eventos adversos gastrointestinales, particularmente diarrea. Es importante adiestrar a los pacientes para que comuniquen inmediatamente los primeros síntomas gastrointestinales, evaluarlos dentro de las 2 primeras semanas de comenzado el tratamiento, para poder iniciar una terapia antidiarreica adecuada y mantener al paciente adecuadamente hidratado. Es preciso evaluar la posibilidad de interrupción/reducción de dosis, según corresponda. Pero es importante saber que el manejo proactivo de la diarrea con agentes antidiarreicos e hidratación ante la aparición de diarrea es efectivo para minimizar las consecuencias de la diarrea y evitar la discontinuación de afatinib debido a esta toxicidad. Otros eventos adversos gastrointestinales incluyeron mucositis/estomatitis, náuseas y vómitos, para los cuales también debe ser prevenido el paciente y deben tratarse según corresponda(24).

Los eventos adversos dermatológicos reportados fueron los siguientes: rash, acné, paroniquia, prurito, piel reseca, eczema y foliculitis. El rash/acné se presentó en un alto porcentaje de los casos, y fue informado particularmente en las primeras 4 semanas posteriores al comienzo del tratamiento con afatinib. La presencia de rash de grado 3 se observó en un 17% a un 18% de los pacientes; y los pacientes más susceptibles de presentar esta toxicidad parecen ser aquellos con peso corporal/área de la superficie corporal bajos y con una función renal basal baja. El manejo tem-

prano y preventivo del rash/acné, paroniquia (por ejemplo, uso de protección solar/evitar el sol como prevención y, después, tratamiento con corticosteroides tópicos y uso temprano de antibióticos) es importante, ya que podría controlar potencialmente el empeoramiento de los síntomas y permitir, así, el uso de dosis plenas(22,23).

Fatiga, anorexia, pirexia y epistaxis también han sido comunicados. Se ha observado una mayor incidencia de eventos adversos de grado 3 (especialmente diarrea) en ensayos Fase II y III con una dosis inicial de 50 mg en comparación con 40 mg.

Se ha reportado la aparición de enfermedad pulmonar intersticial en el 1% de los pacientes tratados con afatinib. Este es un evento adverso grave, ya conocido en los ITK del EGFR. Es importante tomar una conducta activa con tomografía axial computada de alta resolución, broncoscopia, evaluar otras etiologías posibles(25-27) en todos aquellos pacientes que presenten una aparición aguda y/o un empeoramiento no explicado de síntomas pulmonares (incluidas disnea, tos y fiebre). Puede ser necesaria la suspensión temporaria del medicamento hasta conocer la razón de dicho empeoramiento, o la interrupción del mismo si se diagnostica enfermedad pulmonar intersticial secundaria al tratamiento.

No se ha demostrado que el uso de afatinib produzca alteración de la contractilidad cardíaca ni prolongación del intervalo QTc, pero no ha sido estudiado en pacientes con una fracción de eyección ventricular izquierda anormal, ni con antecedentes cardiológicos importantes. La insuficiencia ventricular izquierda ha sido reportada en drogas que inhiben el HER2. Sería conveniente realizar un examen cardiológico con evaluación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, a los pacientes que presentan factores de riesgo cardíaco, antes de comenzar el tratamiento, y realizar el seguimiento del mismo(28,29).

No se ha informado una diferencia significativa en la aparición de eventos adversos hepáticos entre los pacientes tratados con 40 mg o 50 mg de afatinib en comparación con los pacientes en las ramas de control. En menos del 1% de los pacientes se ha observado insuficiencia hepática, y su relación con el fármaco no es clara. Pero ante la presencia de un em-

peoramiento de la función hepática es conveniente suspender el tratamiento con afatinib(16,22).

Se ha comunicado la presencia de queratitis y queratitis ulcerativa en el 0,8% de los pacientes, que ha sido fundamentalmente de grado 1 y 2(30). Por este motivo, es importante tener precaución en los pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerativa o sequedad de ojo severa. También prestar especial atención al uso de lentes de contacto, que pueden producir queratitis. Si el paciente comienza con inflamación aguda, lagrimeo, aumento de sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor en los ojos, enrojecimiento de ojos, es necesario controlarlo con un oftalmólogo. Si presenta queratitis ulcerativa, es indicación de suspender el uso de afatinib. Si el paciente presenta queratitis, se deben evaluar los riesgos/beneficios de continuar con el tratamiento.

En cuanto a la cicatrización de heridas, no hay estudios formales actuales que evalúen este tópico, y fueron poco informados en los ensayos clínicos. Pero por su mecanismo de acción sobre el EGFR, debería considerarse la suspensión de la administración de afatinib antes de una cirugía y hasta que cicatrice la misma.

CONCLUSIONES

La expresión y señalización aberrante de ErbB contribuyen con el fenotipo maligno de diversos tipos de tumores. Este es el racional científico para la investigación de fármacos que puedan bloquearlo. La familia ErbB consta de 4 miembros: EGFR/HER1/ErbB1, HER2/ErbB-2neu, HER3/ErbB-3 y HER4/ErbB-4. Varias moléculas que interactúan con estos receptores han sido desarrolladas. Entre ellas, anticuerpos monoclonales y moléculas pequeñas.

Afatinib es un bloqueador potente e irreversible de la familia ErbB disponible oralmente que muestra una eficacia antitumoral tanto *in vitro* como *in vivo*. Al ser una pequeña molécula que actúa sobre un target específico, presenta menores efectos adversos que los fármacos citotóxicos clásicos, que tienen la capacidad de actuar de forma indiscriminada sobre todas las células en proliferación. Se está llevando a cabo un extenso plan de investigación sobre su uso en tumores sólidos, entre ellos, el cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Los resultados promisorios de estudios preclínicos *in vitro* e *in vivo*, dieron el puntapié inicial para continuar con los estudios clínicos.

Afatinib ha logrado demostrar su eficacia en pacientes portadores de mutaciones del EGFR que no han recibido tratamiento previo tanto con quimioterapia como con ITK-EGFR, en comparación con pemetrexed-cisplatino, esquema que fue considerado desde el año 2009 como el *gold standard* para los estadios avanzados de adenocarcinoma de pulmón. El LUX-Lung 3, es el primer estudio de registro de un ITK en el que se randomizó a pacientes asiáticos y no asiáticos, inclusive de Latinoamérica, con un teste central de las mutaciones y una revisión también central e independiente de la imágenes que evaluaban el objetivo primario del estudio. La SLP en el grupo pre-especificado de pacientes portadores de mutaciones comunes del EGFR fue de 13,6 meses, y los resultados de OS aún no han sido alcanzados.

Adicionalmente, los estudios preclínicos han demostrado que el afatinib extiende su acción hacia mutaciones del EGFR que son de resistencia a los ITK reversibles de primera generación (erlotinib, gefitinib), como la T790M. Por lo cual, es un fármaco también interesante para pacientes con recaídas o progresados a estos fármacos, como se ha demostrado en los Estudios LUX-Lung 1, 4 y 5.

El perfil de toxicidad es consistente con el de los otros ITK-EGFR, predominantemente gastrointestinales (diarrea) y cutáneas (rash/acné), manejables con un abordaje pro-activo de los mismos.

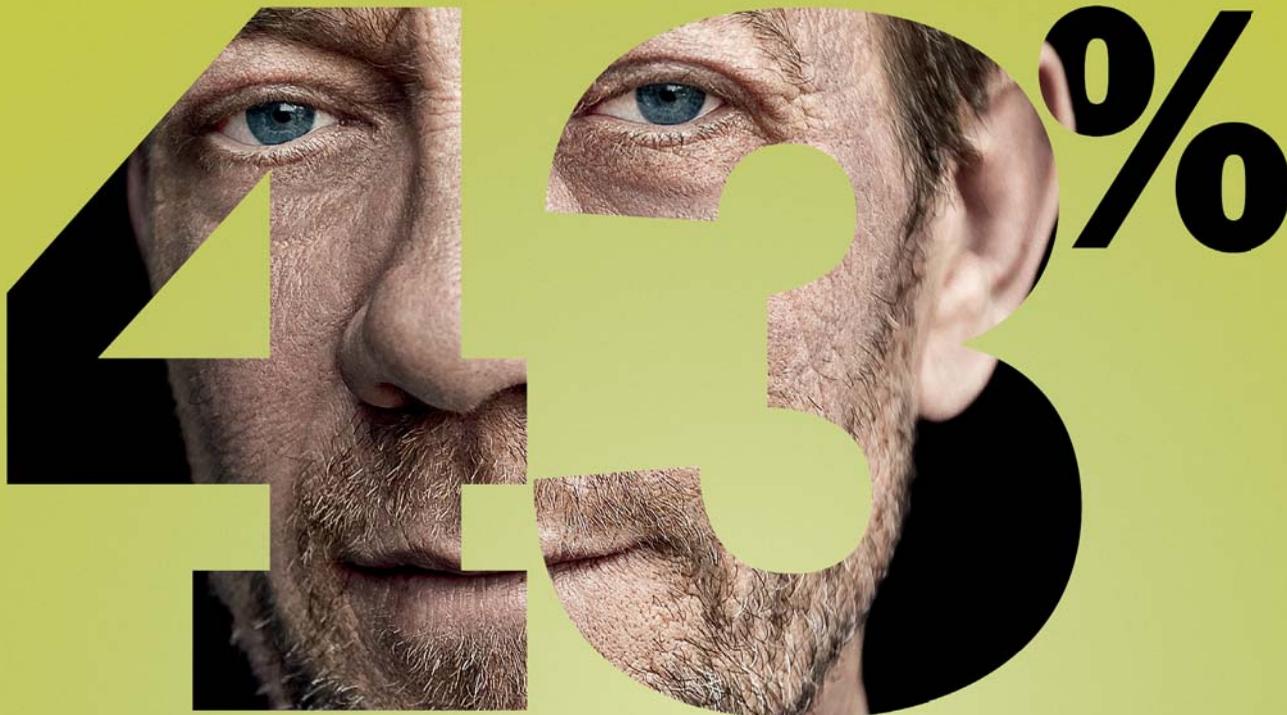
Esta revisión fue llevada a cabo con el soporte de Boehringer-Ingelheim S.A.

BIBLIOGRAFÍA

1. Graus-Porta D, Beerli RR, Daly JM y Hynes NE. ErbB-2, the preferred heterodimerization partner of all ErbB receptors, is a mediator of lateral signaling. *EMBO J.* 1997; 16: 1647-55.
2. Garrett TP, McKern NM, Lou M, *et al.* The crystal structure of a truncated ErbB2 ectodomain reveals an active conformation, poised to interact with other ErbB receptors. *Mol Cell.* 2003; 11: 495-505.
3. Alvarado D, Klein DE y Lemmon MA. ErbB2 resembles an autoinhibited invertebrate epidermal growth factor receptor. *Nature.* 2009; 461: 287-91.
4. Tzahar E, Waterman H, Chen X, *et al.* A hierarchical network of interreceptor interactions determines signal transduction by Neu differentiation factor/neuregulin and epidermal growth factor. *Mol Cell Biol.* 1996; 16: 5276-87.
5. Yarden Y e Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signaling network. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2001; 2: 127-37.
6. Zhang H, Berezov A, Wang Q, Zhang G, Drebin J, Murali R y Greene MI. ErbB receptors: from oncogenes to targeted cancer therapies. *J Clin Invest.* 2007; 117: 2051-8.
7. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, *et al.* Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2129-39.
8. Ji H, Zhao X, Yuza Y, *et al.* Epidermal growth factor receptor variant III mutations in lung tumorigenesis and sensitivity to tyrosine kinase inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103: 7817-22.
9. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A y McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science.* 1987; 235: 177-82.
10. Prickett TD, Agrawal NS, Wei X, Yates KE, Lin JC, Wunderlich JR, Cronin JC, Cruz P, Rosenberg SA y Samuels Y. Analysis of the tyrosine kinome in melanoma reveals recurrent mutations in ERBB4. *Nat Genet.* 2009; 41: 1127-32.
11. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, *et al.* Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, openlabel, randomized controlled trial. *Lancet.* 2010; 376: 687-97.
12. Li D, Ambrogio L, Shimamura T, *et al.* BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene.* 2008; 27: 4702-11.
13. Solca F, Dahl G, Zoephel A, Bader G, *et al.* Target Binding Properties and Cellular Activity of Afatinib(BIBW 2992), an Irreversible ErbB Family Blocker. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2012; 343 (2): 342-50.
14. Temple G, Bell S, Stopfer P. A Phase I open-label dose escalation study of continuous once -daily oral treatment with BIBW 2992 in patients with advanced solid tumours. 1200.3. 30 Enero 2008.
15. Blackman A, Farrell C. A randomized, open-label Phase II study of BIBW 2992 versus cetuximab (Eribitux) in patients with metastatic or recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) after failure of platinum containing therapy with a cross-over period for progressing.

16. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J *et al.* Phase IIb/III trial of afatinib (BIBW 2992) plus best supportive care (BSC) vs. placebo plus BSC in patients failing 1 - 2 lines of chemotherapy and erlotinib/ gefitinib (LUX-Lung 1). *Lancet Oncol.* 2012; 13: 528-38.
17. Hirsh V, Cadranel J, Cong J, *et al.* Symptom and health-related quality of life benefit of afatinib (BIBW 2992) in advanced NSCLC patients previously treated with erlotinib or gefitinib: results of a randomized phase III trial (LUX-Lung 1). 14th WCLC, Amsterdam, 3-7 Julio 2011 (presentación oral) 2011.
18. Gracien E, Wang B, Lemke U. Phase III randomized trial of BIBW 2992 plus weekly paclitaxel versus investigator's choice of chemotherapy following BIBW 2992 monotherapy in non-small cell lung cancer patients failing previous erlotinib or gefitinib treatment (LUX Lung 5). 17 Abril 2012.
19. Yang C, Shih J, Su W, *et al.* A phase II study of BIBW 2992 in patients with adenocarcinoma of the lung and activating EGFR mutations (LUX-Lung 2). 46th Ann Mtg of ASCO, Chicago, 4-8 Junio 2010. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (15S) (supl.): 421S Abstract 7521.
20. Dowling E, Terlizzi E, Zhao M, *et al.* LUX Lung 2 A Phase II single-arm trial of BIBW 2992 in non-small cell lung cancer patients with EGFR activating mutations. 03 Marzo 2009.
21. Lorence R, Cong X, Okeefe N, Dowling E. LUX Lung 2 A Phase II single arm trial of BIBW 2992 in non-small cell lung cancer patients with EGFR activating mutations. 1200.22. 6 Diciembre 2011.
22. Sequist LV, Chih-Hsin Yang J, 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* 31. Publicado online previa publicación en www.jco.or el 1° Julio 2013.
23. Chen J, Eastgate J, Massey D, Wind S. LUX-Lung 6: A randomized, open-label, phase III study of BIBW 2992 versus chemotherapy as first-line treatment for patients with stage IIIB or IV adenocarcinoma of the lung harbouring an EGFR-activating mutation. 24 Abril 2013.
24. Yang JCH, Reguart N, Barinoff J, *et al.* Diarrhea associated with afatinib: an oral ErbB family blocker. Expert Review of Anticancer Therapy. Publicación online previa a imprenta en Marzo 18, 2013, doi: 10.1586/era.13.31. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2013; 13 (6).
25. Camus P, Kudoh S, Ebina M. Interstitial lung disease associated with drug therapy. *Br J Cancer.* 2004; 91 (supl. 2): S18-S23.
26. Dempsey OJ, Kerr KM, Remmen H, Denison AR. How to investigate a patient with suspected interstitial lung disease. *Br Med J.* 2010; 340 (7759): 1294-9.
27. Camus P, Bonniaud P, Fanton A, Camus C, Baudaun N, Foucher P. Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease. *Clin Chest Med.* 2004; 25: 479- 519.
28. Wallenstein G, Stopfer P, Bent L. Phase II open label trial to assess the efficacy and the impact on QTcF of continuous oral BIBW 2992 at a daily dose of 50 mg in patients with relapsed or refractory solid tumours including patients with brain metastases and those with glioblastoma not amenable to other therapy. 16 Junio 2010.
29. Bent L, Schnell D, Wallenstein G, Schegner C. Phase II open trial to assess the efficacy and the impact on QTcF of continuous oral BIBW 2992 at daily dose of 50 mg in patients with relapsed or refractory solid tumours including patients with brain metastases and those with glioblastoma not amenable to other therapy. 1200.24. 23 Noviembre 2011.
30. Love JT. Afatinib Integrated Summary of Safety. 1200. P5. 28 Mayo 2012.

INLYTA está indicado para el tratamiento de carcinoma de células renales (CCR) avanzado después del fracaso a un tratamiento sistémico previo.¹



MAYOR MEDIANA DE SLP* VS SORAFENIB²

CON SUPERIOR EFICACIA, INLYTA INICIA UNA NUEVA ETAPA EN EL TRATAMIENTO DE 2ª LÍNEA PARA CCR AVANZADO

Demostrado en el estudio fase 3 AXIS con una terapia de 2ª línea para CCR avanzado (N=723): mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de **6.7**

meses con INLYTA vs 4.7 meses con sorafenib
(HR=0.67; 95% CI: 0.54, 0.81; P<0.0001)²

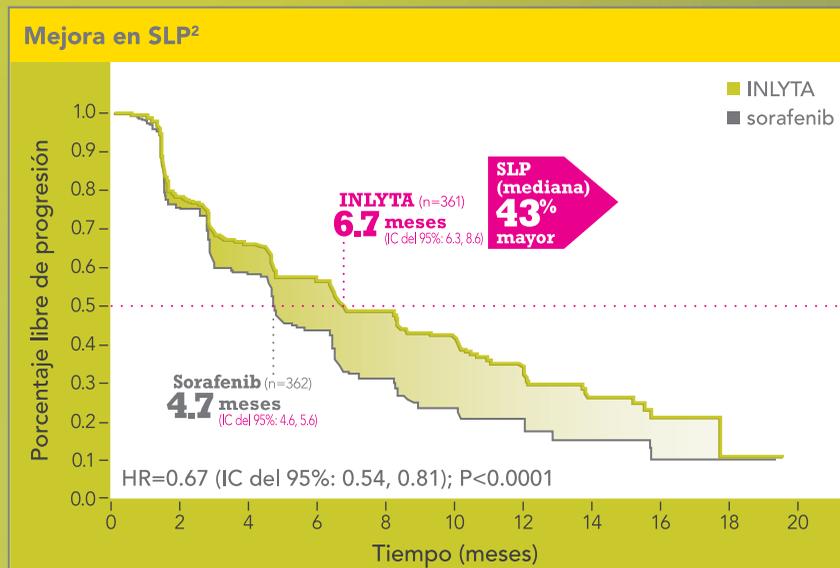
*SLP: Supervivencia Libre de Progresión.

REFERENCIAS: 1. Inlyta (axitinib): documento local del producto. 2. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9807):1931-1939. **INLYTA:** AXITINIB. Comprimidos. Venta bajo receta archivada. Industria Alemana. **COMPOSICIÓN:** cada comprimido de INLYTA contiene: axitinib: 1 mg ó 5 mg. Exc.:s. **ACCIÓN TERAPEÚTICA:** Agente antineoplásico, código ATC: L01XE17. **INDICACIONES:** INLYTA está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado luego del fracaso de un tratamiento sistémico previo. **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** Dosis oral inicial recomendada: 5 mg dos veces al día. Administrar las dosis de INLYTA con una separación de aproximadamente 12 horas, con o sin alimentos. INLYTA debe ingerirse entero con un vaso de agua. No se debe administrar una dosis adicional si el paciente vomita u omite una dosis. La siguiente dosis indicada se debe tomar en el horario habitual. Lineamientos para la modificación de la dosis: El aumento o la reducción de la dosis se recomienda en función de la seguridad y la tolerabilidad individuales. Durante el curso del tratamiento, pueden aumentar la dosis los pacientes que toleran INLYTA durante por lo menos dos semanas consecutivas sin reacciones adversas >grado 2 (según los Criterios Comunes de Toxicidad para Eventos Adversos (CTCAE) son normotensos y no reciben medicación antihipertensiva. Cuando se recomienda un aumento de la dosis de 5 mg dos veces al día, la dosis de INLYTA puede aumentarse a 7 mg dos veces al día y posteriormente a 10 mg dos veces al día usando el mismo criterio. El abordaje de algunas reacciones adversas puede requerir una interrupción temporaria o una discontinuación permanente y/o una reducción de la dosis de INLYTA. Si se requiere una reducción de la dosis de 5 mg dos veces al día, la dosis recomendada es de 3 mg dos veces al día. Si se requiere otra reducción de la dosis, la dosis recomendada es de 2 mg dos veces al día. Inhibidores potentes del CYP3A4/5: debe evitarse el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4/5. Se recomienda la selección de un medicamento concomitante alternativo que no tenga o que tenga un potencial mínimo de inhibición del CYP3A4/5. Si se debe administrar concomitantemente un inhibidor potente del CYP3A4/5 se recomienda una disminución de la dosis de INLYTA en aproximadamente la mitad. Las dosis posteriores pueden aumentarse o disminuirse según la seguridad y tolerabilidad individual. **Insuficiencia hepática:** Insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A): No se requiere ningún ajuste de la dosis inicial de INLYTA. Insuficiencia hepática moderada inicial (Child-Pugh clase B): la dosis inicial de INLYTA debe reducirse en aproximadamente la mitad. Las dosis posteriores pueden aumentarse o disminuirse en base a la seguridad y tolerabilidad individual. No se ha estudiado INLYTA en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C). **CONTRAINDICACIONES:** El uso de INLYTA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al axitinib o a algún otro componente de INLYTA. **ADVERTENCIAS:** Hipertensión y crisis hipertensiva. Los niveles de tensión arterial deben estar controlados adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con INLYTA. Los pacientes deben ser monitoreados en búsqueda de hipertensión y recibir tratamiento antihipertensivo estándar según se requiera. Si la hipertensión persiste a pesar del tratamiento antihipertensivo, reducir la dosis de INLYTA. Si pese al tratamiento antihipertensivo y la reducción de la dosis, la hipertensión continúa siendo severa y persistente, discontinuar la administración de INLYTA. La discontinuación del tratamiento con INLYTA debe considerarse también en caso de crisis hipertensiva. Si se interrumpe el tratamiento con INLYTA, debe controlarse la aparición de hipotensión en los pacientes que reciben medicación antihipertensiva. **Eventos tromboembólicos arteriales:** En los estudios clínicos se han informado eventos tromboembólicos arteriales, en algunos casos seguidos de muerte. En los estudios clínicos con INLYTA, los eventos tromboembólicos arteriales (incluidos accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y oclusión arterial retiniana) fueron informados en 17 de 715 pacientes (2%), con dos casos de muerte secundaria a accidente cerebrovascular. INLYTA debe usarse con precaución en pacientes con riesgo o antecedentes de cualquiera de estos eventos. INLYTA no se estudió en pacientes que presentaron un evento tromboembólico arterial dentro de los 12 meses anteriores al estudio. **Eventos tromboembólicos venosos:** En los estudios clínicos se han informado eventos tromboembólicos venosos, en algunos casos seguidos de muerte. INLYTA debe usarse con precaución en pacientes con riesgo o antecedentes de cualquiera de estos eventos. INLYTA no se estudió en pacientes que presentaron un evento tromboembólico venoso dentro de los 6 meses anteriores al estudio. **Hemorragia:** se informaron eventos hemorrágicos. INLYTA no se estudió en pacientes con evidencia de metástasis cerebral no tratada o de hemorragia digestiva activa reciente y, por lo tanto, no debería administrarse a dichos pacientes. Si la hemorragia requiere intervención médica, la administración de INLYTA debe interrumpirse temporalmente. **Perforación gastrointestinal y formación de fistulas:** La aparición de síntomas de perforación gastrointestinal o fistulas debe controlarse periódicamente a lo largo del tratamiento con INLYTA. **Disfunción tiroidea:** La función tiroidea debe controlarse antes de la iniciación y durante el transcurso del tratamiento con INLYTA. El hipotiroidismo y el hipertiroidismo deben tratarse según la práctica médica estándar de conservación del estado eutiroideo. **Complicaciones en la cicatrización de heridas:** No se llevaron a cabo estudios formales sobre el efecto de INLYTA en la cicatrización de las heridas. El tratamiento con INLYTA debe interrumpirse al menos 24 horas antes de una intervención quirúrgica programada. La decisión de retomar el tratamiento con INLYTA después de la cirugía debe basarse en los criterios clínicos de una cicatrización adecuada de la herida. **Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible:** Se informó síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible. Debe discontinuarse la administración de INLYTA en pacientes que desarrollan SLPR. Se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con INLYTA en pacientes que han experimentado SLPR con anterioridad. **Proteinuria:** Se recomienda monitorear la presencia de proteinuria antes de la iniciación y durante el transcurso del tratamiento con INLYTA en forma periódica. En pacientes que desarrollan proteinuria moderada a severa, reducir la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento con INLYTA. **Elevación de las enzimas hepáticas:** Los niveles de

PRESENTAMOS INLYTA®

El primer agente en demostrar superior eficacia en un estudio comparativo directo de fase 3 (vs sorafenib) como tratamiento de 2° línea para carcinoma de células renales (CCR) avanzado.²

Criterio de valoración primario, evaluado a través de una revisión central independiente



Los datos pertenecen a un estudio multicéntrico, abierto, de fase 3 de 723 pacientes con CCR avanzado luego del fracaso de la terapia de 1° línea (régimen conteniendo sunitinib-, temsirolimus-, bevacizumab-, o citoquinas). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a INLYTA (5 mg dos veces al día) o sorafenib (400 mg dos veces al día) y se permitió ajustar la dosis en ambos grupos.²

- **Superior SLP vs sorafenib: 33% menor riesgo de progresión de la enfermedad o muerte (P<0.0001)²**
- **Resultados de un análisis de un subgrupo pre-especificado de SLP promedio vs sorafenib²:**
 - 12.1 meses vs 6.5 meses después de citoquinas (HR=0.46; IC del 95%: 0.32, 0.68; P<0.0001)
 - 4.8 meses vs 3.4 meses después de sunitinib (HR=0.74; IC del 95%: 0.57, 0.96; P=0.0107)

Más del doble de tasa de respuesta objetiva [TRO] (19.4% vs 9.4%, P=0.0001)²

Ventaja significativa en el tiempo al deterioro (3.1 meses vs 2.8 meses; HR=0.83; IC del 95% CI: 0.70, 0.98; P=0.014)²

Los EAs fueron generalmente manejables¹

- Los EAs más frecuentes (≥20%) fueron diarrea, hipertensión, fatiga, disminución del apetito, náuseas, disfonía, eritrodisestesia palmo-plantar (síndrome mano-pie), pérdida de peso, vómitos, astenia, y constipación
- Los EAs severos (Grado 3/4) más frecuentes (>10%) fueron hipertensión, diarrea, y fatiga.

alanina aminotransferasa (ALT), de aspartato aminotransferasa (AST) y de bilirrubina deben monitorearse antes de comenzar el tratamiento con INLYTA y periódicamente durante su transcurso. Deterioro de la función hepática: Se recomienda disminuir la dosis de INLYTA en pacientes con deterioro de la función hepática moderado (clase B de la escala Child-Pugh). INLYTA no se estudió en pacientes con deterioro de la función hepática severo (clase C de la escala Child-Pugh). Embarazo: En pacientes embarazadas el mecanismo de acción de INLYTA puede causar daño fetal. Debe aconsejarse a las mujeres en edad fértil que eviten embarazarse mientras reciben INLYTA. Las mujeres embarazadas tratadas con este fármaco o que se embarazan durante el tratamiento deben recibir información acerca de los riesgos potenciales para el feto. PRECAUCIONES. INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN: Inhibidores del CYP3A4/5: Debe evitarse la coadministración de INLYTA con inhibidores potentes del CYP3A4/5. El pomelo o el jugo de pomelo también pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de axitinib, por lo que deben evitarse. Se recomienda seleccionar una medicación concomitante cuyo potencial de inhibir el CYP3A4/5 sea mínimo o nulo. Si la coadministración de un inhibidor potente del CYP3A4/5 es imprescindible, debe reducirse la dosis de INLYTA. Inductores del CYP3A4/5: Debe evitarse la coadministración de INLYTA con potentes inductores del CYP3A4/5 (por ej., rifampina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital e hipérico). Se recomienda seleccionar una medicación concomitante cuyo potencial de inducir el CYP3A4/5 sea mínimo o nulo. Los inductores moderados del CYP3A4/5 (por ej., bosentan, efavirenz, etravirina, modafinilo y nafcilina) también pueden reducir la exposición plasmática de axitinib, por lo que debe evitarse, de ser posible. Lactancia: Se desconoce si el axitinib se excreta en la leche materna. Dado que muchos fármacos se excretan en la leche materna y debido al potencial de reacciones adversas serias de INLYTA en lactantes, es necesario decidir si se interrumpe la lactancia o la administración del fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre. Uso pediátrico: No se han llevado a cabo estudios sobre la seguridad y la eficacia de INLYTA en pacientes pediátricos. Uso geriátrico: Aunque no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos individuos mayores, la seguridad y eficacia de INLYTA no mostró diferencias generales entre los pacientes ≥65 años y los pacientes más jóvenes. No se requieren ajustes de dosis en los pacientes ancianos. Insuficiencia hepática: No se requiere ajuste de la dosis inicial cuando se administra INLYTA a pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de la escala Child-Pugh). Se recomienda disminuir la dosis inicial cuando se administra INLYTA a pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de la escala Child-Pugh). No se realizaron estudios con INLYTA en pacientes con insuficiencia hepática severa (clase C de la escala Child-Pugh). Insuficiencia renal: No se necesita ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve a severa preexistente. Debe administrarse con cuidado en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (Cl_{cr} <15 mL/min). REACCIONES ADVERSAS: Las reacciones adversas más frecuentes (≥20%) observadas después del tratamiento con INLYTA fueron diarrea, hipertensión, fatiga, disminución del apetito, náuseas, disfonía, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (mano-pie), pérdida de peso, vómitos, astenia y constipación. Reacciones adversas informadas en ≥10% de los pacientes que recibieron INLYTA: hipotirodismo, tos, inflamación de las mucosas, artralgia, estomatitis, disnea, dolor abdominal, cefalea, dolor en las extremidades, erupción cutánea, proteinuria, disgeusia, sequedad de piel, dispepsia, prurito, alopecia, eritema. Reacciones adversas informadas en <10%: mareos, dolor abdominal superior, mialgia, deshidratación, epistaxis, anemia, hemorroides, hematuria, acúfenos, elevación de la lipasa, embolia pulmonar, hemorragia rectal, hemoptisis, trombosis venosa profunda, trombosis/oclusión venosa-retiniana, policitemia, accidente isquémico transitorio y SLPR. Alteraciones de laboratorio: Disminución de la hemoglobina, disminución (absoluta) de los linfocitos, disminución de las plaquetas, disminución de los glóbulos blancos, aumento de la creatinina, disminución del bicarbonato, hipocalcemia, elevación de la FAL, hiperglucemia, elevación de la ALT, elevación de la AST, hipoproteinemia, hipercalemia, hipoglucemia, hiponatremia, hipofosfatemia. Las alteraciones de laboratorio específicas (de todos los grados) informadas en <10% de los pacientes tratados con INLYTA incluyeron elevación de la hemoglobina (por encima del límite superior de la normalidad). SOBREDOSIS: No existe tratamiento específico para la sobredosis de INLYTA. Ante la sospecha de sobredosis, suspender INLYTA e instituir medidas de soporte. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247. Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648. PRESENTACIONES: INLYTA 1 mg: envase con 56 comprimidos. INLYTA 5 mg: envase con 56 comprimidos. CONSERVACIÓN Conservar a temperatura entre 20-25°C, con excusiones permitidas entre 15°C a 30°C. Almacenar en su envase original. MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. No utilizar después de la fecha de vencimiento. Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica. E.M.A.M.S. Certificado N°56990. Elaborado y acondicionado por: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Freiburg, Alemania. Importado por: Pfizer SRL, Virrey Loreto 2477, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica, Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000 Ene-2013 (1.0)



Inlyta®
axitinib

Cáncer de pulmón de células no pequeñas: La biología molecular del tumor sugiere decisiones terapéuticas.

Cólica MV*, O'Leary K** y Jankilevich G**

* Unidad Oncología. Hospital Carlos G. Durand. CABA, Argentina

** Unidad Oncología. Hospital Carlos G. Durand. Argenomics - Fundación Investigar. CABA, Argentina.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (*non-small cells lung cancer*, NSCLC) es una patología etiológicamente heterogénea, donde factores genéticos y ambientales interaccionan contribuyendo a su desarrollo. Los descubrimientos recientes en genómica y proteómica, y los estudios de expresión de genes en cáncer han permitido clarificar los eventos moleculares que generan el desarrollo y la progresión de esta patología.

La carcinogénesis es un proceso de acumulación progresiva de mutaciones y cambios epigenéticos de la expresión de múltiples genes con diversas funciones que controlan la proliferación y la apoptosis celular. A pesar de ello, se ha comprobado, a partir de modelos experimentales en animales transgénicos y estudios en líneas celulares humanas y en ensayos clínicos con agentes moleculares específicos en pacientes con cáncer, que la reversión de una o pocas de dichas alteraciones pueden inhibir el crecimiento de las células cancerosas y su supervivencia(1). La inactivación breve de un oncogén puede revertir permanentemente el fenotipo de algunos tipos tumorales(2).

La "adicción a un oncogén"(2) (*oncogene addiction*) se define como la dependencia exhibida por las células tumorales de ciertos oncogenes para sostener su proliferación y supervivencia, y provee -de esta manera- un blanco (target) para posibles terapias moleculares. Esto se debe a que en las células tumorales, un determinado oncogén puede jugar un rol más preponderante y cualitativamente diferente en una vía específica, en relación con su función en las células normales. Así, las células cancerosas pueden ser mucho más dependientes de la actividad de un oncogén específico que las células normales(2).

La determinación de las mutaciones en genes que codifican moléculas de señales cruciales en la proliferación y la supervivencia de las células tumorales permite la clasificación molecular de dicho tumor y establecer el tratamiento adecuado para cada paciente.

Las alteraciones moleculares descritas en genes conductores en NSCLC corresponden a los siguientes:

- Mutaciones en el gen EGFR (10% al 16,6% de NSCLC) que indican sensibilidad a los inhibidores de EGFR.
- Amplificación del gen EGFR (30,8% al 59,2% de NSCLC) puede estar asociado con respuesta a inhibidores de EGFR.
- Fusión EML4-ALK (5% al 7% de NSCLC) que indican sensibilidad a inhibidores de ALK.
- Mutaciones en KRAS (19% al 21% de NSCLC) generalmente en fumadores, asociadas a mal pronóstico.
- Mutaciones en PIK3CA (2% de NSCLC) que podrían estar asociadas a la resistencia a EGFR.
- Amplificaciones en PIK3CA (12% al 17% de NSCLC) que podrían estar asociadas a la resistencia a EGFR.
- Mutaciones en MET (12% al 14% de NSCLC) que contribuyen con la resistencia a EGFR.
- Amplificaciones en MET (11,1% al 21% de NSCLC) que contribuyen con la resistencia a EGFR(3).

Otras alteraciones moleculares descritas en NSCLC corresponden a los genes HER2 (<5%), BRAF (<5%), AKT1 (<5%) y MAP2k1 (<5%)(4) (Figura 1).

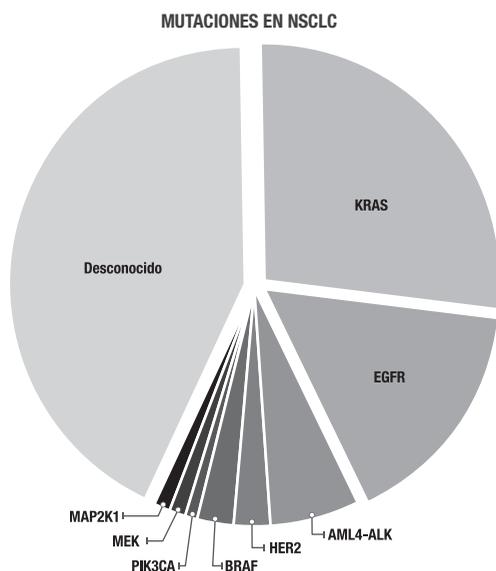


Figura 1. Distribución de frecuencias de mutaciones en oncogenes con importancia terapéutica en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (*non-small cells lung cancer*, NSCLC).

Estudios recientes sugieren la existencia de dos *pathways* moleculares distintos en la carcinogénesis del adenocarcinoma de pulmón: uno asociado con el hábito de fumar y la activación del oncogén KRAS, y otro, relacionado a no fumadores y la activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (epidermal growth factor receptor, EGFR). La mutación de KRAS es la principal responsable de la resistencia primaria a las moléculas que inhiben la actividad tirosina quinasa del EGFR (erlotinib y gefinitib). La mayoría de las mutaciones en el EGFR son responsables de aumentar la sensibilidad del tumor a esos mismos fármacos(5).

La flexibilidad de las células cancerosas para adaptarse al estrés ambiental inducido por el tratamiento intensivo con inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) puede también generar la conversión de la célula de ser dependiente de un oncogén (*oncogene addiction*) a ser dependiente del fármaco administrado (*drug addiction*). La inhibición intensiva de EGFR y MET en cáncer de pulmón con mutaciones activantes de EGFR puede *downregular* a la proteína PTEN generando resistencia adquirida a la acción de los ITK(6).

El cáncer de pulmón no es una única patología sino, más bien, una multitud de desórdenes con distintos mecanismos subyacentes. La creciente evidencia sugiere que la alteración de una vía de señales celulares, más que la presencia de mutaciones individuales, es la responsable de la tumorigénesis. Una variedad de combinaciones de *pathways* alterados sería la responsable de las diferencias paciente-paciente en las características del tumor y podría explicar por qué algunos pacientes responden favorablemente a terapias específicas, mientras que otros son resistentes a dicho tratamiento(7).

El objetivo de este trabajo es desentrañar la complejidad molecular del NSCLC a fin de comprender las firmas moleculares de los *pathways* de señales, que pueden ser útiles como blancos específicos de terapias antineoplásicas.

EGFR: La familia de receptores ERBB consiste en cuatro: EGFR (HER1), ERBB2 (HER2/neu), ERBB3 (HER3) y ERBB4 (HER4). Todos, excepto HER3, tienen actividad tirosina quinasa. Las vías de activación del ciclo celular a través de receptores tirosina

quinasa (RTK) están desreguladas en varios tipos de cáncer. Las alteraciones en receptores tirosina quinasa resultan en cambios en 2 cascadas de señales asociadas: RAS - RAF - MEK - ERK y la vía de IP3. La disrupción de estos *pathways* de señales genera proliferación celular aberrante y, eventualmente, desarrollo tumoral.

El *pathway* de señales del EGFR, receptor tirosina quinasa de la superficie celular, está constitutivamente activado en más de la mitad de los pacientes con NSCLC. Esta activación puede deberse a una sobreexpresión de la proteína, aumento del número de copias del gen o mutaciones genéticas(8).

La unión del ligando, factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidérmico (epidermal growth factor, EGF), entre otros, induce la dimerización del receptor, resultando en la fosforilación de los residuos tirosina en el dominio quinasa. Esta fosforilación desencadena una cascada de señales intracelulares a través de las proteínas quinasa mitógenas (MAPK) y la vía de la quinasa 3 de fosfatidil inositol (IP3K), que están involucradas en la inducción de la proliferación celular, protección de la apoptosis, activación de la angiogénesis y desarrollo de metástasis(9).

La presencia de mutaciones en tumores fue descubierta en el año 2004, y actualmente representa el ejemplo mejor estudiado de dependencia de un oncogén (*oncogene addiction*) en el cáncer de pulmón(10).

En esta patología, las mutaciones activadoras en EGFR ocurren en los exones 18 a 21 (G719X, delección LREA del exón 19, L858R y L861Q), codificantes del dominio quinasa(11).

Dos pequeñas moléculas capaces de bloquear de forma reversible y altamente específica el sitio de unión del ATP en el dominio tirosina quinasa, erlotinib y gefitinib, fueron desarrolladas para inhibir la autofosforilación del receptor y bloquear la activación de posteriores señales. Estas moléculas parecen ser especialmente efectivas en tumores que presentan mutaciones activadoras de EGFR. Dichos tumores serían dependientes de la actividad de la vía de señales del EGFR para su supervivencia(12).

Algunas mutaciones que ocurren en los exones 18 a 21, como L745S, D761Y, T790M y T854A, confieren resistencia primaria a ITK de EGFR(11).

La delección en el exón 19 y la mutación L858R en el exón 21 son las mutaciones activadoras más frecuentes y se asocian con una respuesta eficiente a la terapia con erlotinib o gefitinib(13). Sin embargo, existen pacientes que desarrollan resistencia a dicha medicación. En la mayoría de los casos, este fenómeno se explica por la adquisición de otra mutación en EGFR como T790M en el exón 20 o por la amplificación del oncogén MET(14).

Los pacientes cuyos tumores presentan mutaciones en EGFR muestran mejores respuestas, mayor sobrevida libre de progresión y mejor calidad de vida con la terapia de ITK. Por el contrario, los pacientes cuyos tumores son wild type para EGFR muestran una pobre respuesta a los ITK y una mayor sobrevida libre de progresión con la quimioterapia convencional(15).

Se ha creado en EE. UU. el programa DIRECT (*DNA-mutation Inventory to Refine and Enhance Cancer Treatment*) que permite la consulta online sobre mutaciones en EGFR. En su base de datos, dispone de 154 mutaciones diferentes en este gen. De ellas, el 48% son delecciones del exón 19, el 27% son L858R, el 3% son G719X, el 1% son L861Q y el 21% son otras(16).

KRAS: es un biomarcador importante en la carcinogénesis de NSCLC. Miembro de la familia de proteínas RAS, KRAS se activa ante diferentes estímulos sobre la superficie celular, generando una cascada de señales que regulan diversas actividades como la proliferación, diferenciación, apoptosis y migración de la célula.

La proteína KRAS está mutada en el 20% al 40% de estos tumores(17-18). El 95% de las mutaciones descritas se encuentran en los codones 12 y 13, y raramente en los codones 59 y 61. Las mutaciones en KRAS se asocian a tóxicos ambientales como el tabaco y la exposición al asbesto.

Las proteínas RAS se inactivan rápidamente luego de la estimulación inicial, permaneciendo en estado inactivo. Sin embargo, cuando ocurren mutaciones en

los exones 12, 13, 59 y 61 y otros, se altera la estructura que hace *binding* al GTP, afectando su función normal. De esta manera, se acumula la forma activa de la proteína (RAS-GTP) contribuyendo a la generación del fenotipo maligno de la célula.

EML4-ALK: es una proteína de fusión oncogénica, del tipo tirosina quinasa, que está presente en NSCLC. Se genera como resultado de una inversión en el brazo corto del cromosoma 2, y se han identificado al menos 9 variantes(19).

La traslocación EML4-ALK generalmente se encuentra en tumores con EGFR y KRAS *wild type* (alelo salvaje). Esta proteína de fusión se encuentra más frecuentemente en pacientes jóvenes, con adenocarcinomas y sin antecedentes de tabaquismo(20). Se ha desarrollado un ITK ALK denominado crizotinib(21).

Los tumores que presentan esta proteína de fusión responden a la inhibición farmacológica de ALK con la molécula PF-02341066-Pfizer, Nueva York-EE. UU., de administración por vía oral, que tiene actividad submicromolar contra ALK(22). También se han descrito mutaciones en el dominio quinasa de ALK (L1196M y C1156Y), que confieren resistencia a dicho fármaco(23).

PIK3CA: la familia de proteínas PI3K genera mediadores entre los receptores de factores de crecimiento y las vías de señales intracelulares de. La principal subunidad catalítica de estas proteínas es la p110 α , que está codificada por el gen PIK3CA.

Se han identificado mutaciones en este gen en cáncer de estómago y glioblastomas y, poco frecuentemente, en NSCLC. En este tipo de cáncer, las mutaciones encontradas corresponden al exón 9 (Glu542 y Glu545), que codifica el dominio catalítico de dicha proteína(24). Estas mutaciones generan ganancia de función de la proteína, activando la cascada de señales aún en ausencia de factores de crecimiento.

Las mutaciones en este gen son más frecuentes en tumores escamosos que en adenocarcinomas y pueden ocurrir simultáneamente con mutaciones de EGFR(25).

Se ha desarrollado una pequeña molécula inhibitoria BEZ235 (Novartis, Basel Suiza) que se une a PI3K y a la proteína mTOR, con actividad antitumoral en ratones(25), y otras moléculas inhibitorias de PI3K que se encuentran en ensayos clínicos(26).

MET: es un receptor asociado a tirosina quinasa que, cuando se activa, induce la proliferación celular y la angiogénesis(27).

La amplificación de este gen ocurre con o sin mutaciones T790M en EGFR en tumores de pulmón con resistencia adquirida a gefitinib o erlotinib. La amplificación de este gen se asocia con resistencia secundaria a los ITK de EGFR a través de un mecanismo conocido como switch de quinasas(28). En los adenocarcinomas, la amplificación de MET es independiente de las mutaciones en KRAS y la amplificación de EGFR.

A diferencia de otros tumores, en NSCLC, las mutaciones en MET no son frecuentes. Se han determinado 3 puntos mutacionales, dos en el exón 13 (Arg-988del y Tyr1021Ans) y una en el exón 18 codificante del dominio quinasa (Gly1260Cys). La importancia biológica de estas mutaciones aún se desconoce(29).

Se han desarrollado pequeñas moléculas que inhiben a MET como PF-02341066 (crizotinib) Pfizer, originalmente diseñado para inhibir a ALK, pero que también inhibe la actividad tirosina quinasa de MET(30).

Los receptores MET y EGFR generalmente se coexpresan y coactivan en el cáncer de pulmón. El bloqueo de ambas vías simultáneamente es una estrategia en estudio para evitar la resistencia a los ITK de EGFR(31).

BRAF: es una quinasa de serina-treonina que actúan por activación de proteínas de la familia RAS y controla la proliferación a través de la vía de las MAPK. La familia RAF consiste en ARAF, BRAF y CRAF. Entre ellas, las mutaciones en BRAF en tumores humanos han tomado mayor importancia. La mutación más común en BRAF, descrita en el 80% de los tumores estudiados, crea una sustitución de glutámico por valina en la posición 600, que es un sitio *hotspot* dentro del dominio tirosina quinasa(34).

Esta mutación está presente en el 80 % de los casos de melanoma, pero no en NSCLC. Las mutaciones encontradas en BRAF en NSCLC incluyen Leu596Val en el dominio quinasa y Gly468Ala en el dominio de activación(34).

Las mutaciones en BRAF son mutuamente excluyentes con las mutaciones en EGFR y KRAS. Biológicamente, producen un aumento de la actividad quinasa que conduce a la activación constitutiva de la cascada de las MAPK(35).

Para bloquear la acción oncogénica de BRAF se han desarrollado múltiples posibles inhibidores. La pequeña molécula de inhibición selectiva de BRAF Val600Glu, PLX4032 (Plexicon - Berkeley - EE. UU.) es muy promisoriosa para el tratamiento del melanoma(36).

MAP2K1 (o MEK1): es una quinasa de serina-treonina que activa proteínas de la familia MAP en la cascada de señales de BRAF. Se han determinado 3 mutaciones (Glu56Pro, Lys57Asn, y Asp67Asn) en la porción no quinasa de la proteína, presentes en NSCLC37.

Las mutaciones en este gen son mutuamente excluyentes con mutaciones en EGFR, KRAS; HER2, PIK3CA y BRAF(4).

La presencia de las mutaciones Glu56Pro, Lys57Asn confiere sensibilidad a la célula tumoral a la pequeña molécula inhibitoria de MAP2K1 AZD6244 - selumetinib (Astra Zeneca - Macclesfield - Reino Unido)(38).

CONCLUSIONES

En nuestros días, la farmacogenética y la farmacogenómica son la base de un tratamiento exitoso. La mayor comprensión de la heterogeneidad molecular de los tumores y de los mecanismos de resistencia intrínsecos y adquiridos, provee mayor eficiencia en la elección de la terapéutica. El estudio de nuevos agentes contra blancos moleculares y su combinación para optimizar el tratamiento considera las características individuales de cada paciente. Así, la medicación contra oncogenes adictivos puede generar respuestas más específicas, durables y eficaces.

El NSCLC es un ejemplo promisorio en la investigación del cáncer, en la que la genética, la biología molecular tumoral y la experiencia clínica se asocian para generar terapias antineoplásicas personalizadas según el perfil molecular de cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Weinstein IB y Joe AK. *Nature Clinical Practice Oncology*. 2006; 3 (8): 448-57.
2. Weinstein IB. *Science*. 2002; 297 (5578): 63-4.
3. Janku F, *et al*. Targeted therapy in non-small-cell cancer – is it becoming a reality? *Nat Rev Clin Oncol*. 2010; 7: 401-14.
4. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*. 2011; 12: 175-80.
5. Andrade de Mello R, Marques DS, Medeiros R, *et al*. Epidermal growth factor receptor and K-RAS in non-small-cell lung cancer – molecular pathways involved and targeted therapies. *World J Clin Oncol*. 2011; 2 (11): 367-76.
6. Suda K, Tomizawa K, Osada H, *et al*. Conversion from the “oncogene addiction” to “drug addiction” by intensive inhibition of EGFR and MET in lung cancer with activating EGFR mutation. *Lung Cancer*. 2012; 76(3): 292-9.
7. Nevins JR. Pathways-based classification of lung cancer – A strategy to guide therapeutic selection. *Proc Am Torca Soc*. 2012; 8: 180-2.
8. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1367-80.
9. Zhang X, Gureasko J, Shen K, *et al*. An allosteric mechanism of activation of kinase domain of epidermal growth factor receptor. *Cell*. 2006; 125: 1137-49. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000; 100: 57-70.
10. Pao W, Chmielecki J. Rational, biologically based treatment of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2010; 10: 760-74.
11. Riely GJ, Politi KA, Miller VA, Pao W. Update on epidermal growth factor receptor mutations in non-small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2006; 12 (24): 7232-41.
12. Cataldo VC, Gibbson DL, Pérez-Soler, *et al*. Treatment of non-small-cell lung cancer with erlotinib o gefitinib. *N Engl J Med*. 2011; 364: 947-55.
13. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, *et al*. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010; 362: 2380-8.
14. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, *et al*. EGFR mutation and resistant of non-small-cell cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2005; 352: 786-92.

15. Mok T, Wu YL, Thongprasert S, *et al.* Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009; 361: 947-57.
16. Pao W. New approaches to targeted therapy in lung cancer. *Proc Am Thorac Soc.* 2012; 9 (2): 72-3.
17. Aveil-Ronen S, Blackhall FH, Tsao MS, *et al.* K-ras mutations in non-small-cell lung carcinoma: a review. *Clin Lung Cancer.* 2006; 8: 30-8.
18. Choong NW, Salvia R, Volkes EE, *et al.* Key signalling pathways and targets in lung cancer therapy. *Clin Lung Cancer.* 2007; 8 (2): S52-S60.
19. Soda M, Choi YL, Enomoto M, *et al.* Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature.* 2007; 448: 561-6.
20. Horn L, Pao W. EML4-ALK: honing in on one new target in non small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 4247-53.
21. Kwak EL, Bang Y-J, Camidge DR, *et al.* Anaplastia lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363: 1693-703.
22. Bang Y, Kwak EL, Shaw AT, *et al.* Clinical activity of the oral ALK inhibitor PF-02341066 in ALK positive patients with non-small-cell cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2010; 28: 18s Abstract 3.
23. Choi YL, Soda M, Yamashita Y, *et al.* EML4-ALK mutations in lung cancer confer resistance to ALK inhibitors. *N Engl J Med.* 2010; 363: 1734-9.
24. Samuels Y, Wang Z, Bardelli A, *et al.* High frequency of mutations of PIK3CA gene in human cancers. *Science.* 2004; 301: 554.
25. Kawano O, Sasaki H, Endo K, *et al.* PIK3CA mutation status in Japanese lung cancer patients. *Lung Cancer.* 2006; 54: 209-15.
26. Shapiro G, Kwak E, Baselga J, *et al.* Phase I dose-escalation study of XL147, a PI3K inhibitor administered orally to patients with solid tumors. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 15s Abstract 3500.
27. Birchmeier C, Birchmeier W, Gherardi E, *et al.* MET, metastasis, motility and more. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003; 4: 915-25.
28. Bean J, Brennan C, Shib JY, *et al.* MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 104: 20932-7.
29. Ding L, Getz G, Wheeler DA, *et al.* Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature.* 2008; 455: 1069-75.
30. Eder JP, Vande Woude GF, Boerner SA, *et al.* Novel Therapeutic inhibitors of the c-MET signalling pathway in cancer. *Clin Cancer Res.* 2009; 15: 2207-50.
31. FENAY, Theagarajan PS, Ma PC. MET signalling: novel targeted inhibition and its clinical development in lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2012; 7: 459-67.
32. Díaz R, Nguema PA, Parrondo R, *et al.* Antitumor and antiangiogenic effect of the dual EGFR and HER-2 tyrosine kinase inhibitor lapatinib in a lung cancer model. *BMC Cancer.* 2010; 10: 188.
33. Cappuzzo F, Bernis L, Varela-García M. HER2 mutation and response to trastuzumab therapy in non-small-cell cancer. *N Engl J Med.* 2006; 354: 2619-21.
34. Davies H, Bingell GR, *et al.* Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002; 417: 949-54.
35. Naoki K, Chen TH, Richards WG, *et al.* Missense mutation of the BRAF gene in human lung adenocarcinoma. *Cancer Res.* 2002; 62: 7001-3.
36. Tsai J, Lee JT, Wang W, *et al.* Discovery of a selective inhibitor of oncogenic B-raf kinase with potent antimelanoma activity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105: 3041-6.
37. Marks JL, Gong Y, Chitale D, *et al.* Novel MEK1 mutation identified by mutational analysis of epidermal growth factor receptor signaling pathway genes in lung adenocarcinoma. *Cancer Res.* 2008; 68: 5524-8.
38. Yoon J, Koo KH, Choi KY. MEK1/2 inhibitors AS703026 and AZD6244 may be potential therapies for KRAS mutated colorectal cancer that is resistant to EGFR monoclonal antibody therapy. *Cancer Res.* 2011; 71 (2): 445-53.



Imágenes en Oncología

ESPECIALISTAS EN PET -TC

IMAXE

NUEVOS SERVICIOS

- Resonancia Magnética
- PET-TC-RM
- Ecografía
- Intervencionismo



Av. Córdoba 2340 » Buenos Aires » Argentina
Tel/Fax:(+5411) 4959-0100
consultas@imaxe.com.ar » www.imaxe.com.ar

Abraxane®

Paclitaxel - Albúmina

polvo liofilizado para suspensión
inyectable

DISPONIBLE EN ARGENTINA

enciende el optimismo



● Indicaciones Terapéuticas:

- **Cáncer de Mama:** Abraxane® en monoterapia está indicado en el tratamiento de **cáncer de mama metastásico** en pacientes adultos en los que haya fracasado el tratamiento en primera línea de la enfermedad metastásica y para los que no esté indicada la terapia estándar con antraciclinas.
- **Cáncer de Pulmón a células no pequeñas (NSCLC):** Abraxane® en monoterapia está indicado en el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón a células no pequeñas (NSCLC) localmente avanzado o metastásico, en combinación con carboplatino, en pacientes que no tienen indicada cirugía o Radioterapia.

● Presentación

- Frasco ampolla por 100mg de paclitaxel - albúmina

www.raffo.com.ar

INFORMACIÓN DISPONIBLE PARA PROFESIONALES: Departamento Médico Raffo: Tel (011) 4509-7100.
Complejo Urbana I - Int. Cnel. Amaro Avalos 2829 - 3° Piso - (B1605 EBQ) Munro / Vte. López / Pcia. de Bs. As.





Centro de Mezclas
Intravenosas

Prestaciones en Oncología

El **Centro de Mezclas Intravenosas** es una empresa líder en prestaciones de salud. A lo largo de **15 años** hemos brindado seguridad y confiabilidad en alta complejidad, asegurando la calidad del servicio a través de un importante soporte logístico las 24 horas del día, con cobertura en todo el país.

Contamos con profesionales farmacéuticos y técnicos encargados del Control, Evaluación y Supervisión de cada paso involucrado en la elaboración de los tratamientos oncológicos requeridos para la atención de los pacientes. De esta manera aseguramos un respaldo científico avalado por nuestra **TRAZABILIDAD, SEGURIDAD y EFICACIA.**

Servicios

- Provisión, fraccionamiento y dilución de medicamentos oncológicos bajo campana de flujo laminar de bioseguridad en área estéril.
- Optimización de los costos de tratamiento asegurando la administración de la dosis indicada.
- Validación farmacéutica de la prescripción médica.
- Certificación de trazabilidad durante el fraccionamiento mediante Sistema de Gestión Farmacéutica.
- Garantía de las condiciones de estabilidad de las mezclas.
- Optimización de los costos de la terapia oncológica.
- Supervisión farmacéutica permanente.
- Los medicamentos de Alto Costo y Baja Incidencia son entregados a través de nuestra Farmacia a los pacientes que requieren tratamientos específicos.



Centro de Mezclas
Intravenosas

Venezuela 174 - C1095AAD
Tel. +54.11 4342.4234
cmi@saludysoluciones.com.ar

www.saludysoluciones.com.ar

Tel: 4776-8558 / 5197- 5552
Mail: laboratoriocmi@saludysoluciones.com.ar
GLN: 7798168960016 (Global Location Numbers)
ANMAT Disposición: 4761/11 – Cumple Normas GMP
Nº Certificación ISO 9001:2008: 01 10006 105429

Cáncer de mama en mujeres mayores

Dr. Ricardo Luis Santos

Jefe de Unidad Hospital Municipal de Oncología "Marie Curie", CABA, Argentina

INCIDENCIA

El número de mujeres mayores se encuentra en aumento: la expectativa de vida de una mujer en el año 1900 era de 47 años de edad, en 1935 era de 62 años, y la expectativa de vida actual es de 78 años. Por otra parte, existe actualmente un aumento de la incidencia del cáncer de mama y, dado que la incidencia de esta enfermedad aumenta con la edad, esto se convierte en una ecuación explosiva. Mientras que 82 mujeres cada 100.000 menores de 65 años presentan cáncer de mama, en las mujeres mayores de 65 años esta cifra aumenta a 403 mujeres cada 100.000; un 22% de cáncer de mama de carácter invasivo se observa en mujeres mayores de 75 años.

MORTALIDAD

Las pautas de diagnóstico temprano y el tratamiento adyuvante permitieron reducir el riesgo absoluto de muerte a 10 años por cáncer de mama en un 15,3%, sin embargo, esta reducción fue solamente de un 7,5% en las mujeres afectadas mayores de 75 años (subpoblación menos beneficiada por los mencionados adelantos).

CÓMO DEFINIR ESTA SUBPOBLACIÓN

No existe consenso al momento de definir cuando una mujer es "mayor" (eldest, older, "añosas", etc.). La guía del NCCN (National Comprehensive Cancer Network) las define como iguales o mayores de 70 años de edad. Lo interesante es que la razón del corte tiene relación con que a partir de esta edad se carece de información médica prospectiva suficiente, sólo hay publicados estudios con datos observacionales, y a partir de esta edad las mujeres con cáncer de mama están subrepresentadas en los ensayos de investigación clínica.

CARACTERÍSTICAS DE ESTA SUBPOBLACIÓN

- Tendencia a un diagnóstico más tardío, con estadíos más avanzados.
- Los estándares de screening (principalmente los mamográficos) frecuentemente excluyen a este grupo etario.
- Son portadoras frecuentemente de comorbilidades.
- Presentan mayor vulnerabilidad física, psíquica, social, económica y familiar.

- Existe una tendencia al subdiagnóstico, a la subestadificación y al subtratamiento de esta subpoblación.
- Se presentan con mayor frecuencia con tumores sin confirmación histológica.
- Pueden fallecer por causas ajenas a la neoplasia de mama.
- Presentarían tumores biológicamente menos agresivos. Existe evidencia de que los tumores de mama en estas pacientes presentan mayor expresión de receptores hormonales, menor expresión de HER2, menor tasa de proliferación celular, menor frecuencia de alteración del gen p53, mayor expresión del BCL2, más frecuente diploidía de ADN.

CAUSAS DE SUBTRATAMIENTO

La asociación de diversas comorbilidades y un bajo *performance status* con baja expectativa de vida es la causa más frecuente de subtratamiento; pero además las pacientes son subtratadas por negativa del mismo paciente o de su familia, por miedo a las toxicidades eventuales del tratamiento y al deterioro en la calidad de vida, por un insuficiente soporte social y familiar (razones económicas, traslado a centros de atención especializada), y lo interesante es -además- la negativa al tratamiento indicado sugerida por el oncólogo o el internista cuando carecen de suficiente entrenamiento o de asesoramiento geriátrico y no valoran eficientemente que el envejecimiento es un proceso heterogéneo y la edad cronológica puede diferir de la edad funcional.

Existen publicaciones que muestran que la tasa de cirugía del cáncer de mama en un centro determinado es del 72%, con una reducción al 34% luego de 80 años, no siempre en relación con comorbilidades (Lavelle, 2012). Se publica, además, que un 50% de las pacientes mayores fueron subtratadas (sin cirugía o con tumorectomías sin radioterapia) y que un 14% de ellas no aceptó ningún tratamiento (Bouchard, 2003); también un 48% de las pacientes mayores de 65 años recibieron dosis de CMF inferiores al 85% de lo previamente planificado (Crivelleri, 2000).

El subtratamiento del cáncer de mama afecta y se refleja claramente en la curva de supervivencia de las pacientes:

| | |
|------------------------|-----------------------|
| Tratamiento completo | Sobrevida 5 años: 90% |
| Tratamiento incompleto | Sobrevida 5 años: 70% |
| Sin tratamiento | Sobrevida 5 años: 46% |

RECOMENDACIONES EN ESTADÍOS INICIALES

Cirugía: Radical o conservadora; se debería efectuar independientemente del grupo etario (tasa propia de mortalidad del 0,3%).

Existen publicaciones acerca del tratamiento hormonal (tamoxifeno, inhibidores de las aromatasas) en reemplazo de la cirugía (Cochrane, 2008). Los resultados evidencian un incorrecto control local de la enfermedad y una menor supervivencia libre de progresión, aunque la supervivencia global no empeora en el corto plazo. Sería una opción sólo para pacientes con severas comorbilidades y comprometida expectativa de vida.

Tratamiento radiante luego de cirugía conservadora: Se efectúa como rutina. Se han publicado estudios (Hughes, Kimmick) en pocos pacientes con estadio I, receptores hormonales positivos y mayores de 75 años de edad, en los que se observa que en estos pacientes la radioterapia logra una mínima reducción en la tasa de recurrencia local (se modificaría del 4% al 1%), sin beneficios clínicos apreciables. La no irradiación sería entonces una opción en casos seleccionados.

Tratamiento radiante luego de mastectomía: Igual que en edades más bajas, la radioterapia está indicada en pacientes de alto riesgo (tumores T3-T4, más de 4 ganglios axilares positivos), ya que su beneficio es independiente de la edad.

Tratamiento adyuvante hormonal: Con tamoxifeno y/o inhibidores de las aromatasas, según estándares. Reducción de la mortalidad anual del 31% en cualquier grupo etario.

Tratamiento quimioterápico adyuvante: Nuevamente, el beneficio de esta modalidad es evidente en cualquier grupo etario. Disminuye el riesgo de recurrencia en un 20% y reduce el riesgo de muerte en un 11%. El beneficio es mayor en pacientes con ganglios axilares positivos y receptores hormonales negativos. Sin embargo, su empleo en pacientes mayores ha sido mucho menor que en grupos de mujeres más jóvenes; esta tendencia tiende actualmente a reducirse. Se debe tener en cuenta que la toxicidad aumenta en poblaciones mayores de 65 años, principalmente la toxicidad hemática, la cardíaca y la afectación de las mucosas. Los principales factores de riesgo (comorbilidades) para el desarrollo de toxicidad son las siguientes: diabetes, afectación de la función renal y cardiopatías previas.

La decisión de efectuar tratamiento quimioterápico en estas pacientes debe contemplar su beneficio absoluto, la expectativa de vida, su tolerancia particular al tratamiento, las comorbilidades presentes, y la decisión y preferencias de la paciente en particular.

Tratamiento con fármacos dirigidos a blancos moleculares (trastuzumab): Su uso en pacientes de mayor edad con correcto requerimiento debe cumplir las mismas condiciones de lo mencionado para la quimioterapia, considerando principalmente la eventual toxicidad cardíaca que estará aumentada en caso de cardiopatías presentes previamente.

RECOMENDACIONES EN ENFERMEDAD LOCO-REGIONAL AVANZADA

Tratamiento quimioterápico neoadyuvante: Se recomienda su empleo con las mismas salvedades que en estadíos iniciales: evaluación de comorbilidades, expectativa de vida y preferencias de la paciente.

Tratamiento hormonal neoadyuvante: Los resultados con empleo de tamoxifeno fueron limitados en cuanto al control loco-regional. El uso de inhibidores de la aromatasas (anastrozol, letrozol) permitió obtener mejores respuestas locales y un aumento significativo de la tasa de cirugías conservadoras con respecto a lo obtenido con el uso de tamoxifeno (45% versus 22%, respectivamente). Los inhibidores de la aromatasas podrían ser una opción para pacientes

con riesgo quirúrgico inaceptable o con expectativa de vida menor a 2 años.

RECOMENDACIÓN EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DISEMINADA

Dado que son estadíos incurables, se recuerda que toda opción terapéutica es de carácter paliativo, intentando disminuir síntomas y controlar la enfermedad sin compromiso importante de la calidad de vida. La información disponible es extremadamente escasa: pocos estudios clínicos, con muestras pequeñas, la mayoría de Fase II, y con importantes desviaciones estadísticas (predominio de pacientes con buen *performance status* y edades que no superan los 70 años).

El tratamiento hormonal sería de elección. La quimioterapia sería un recurso para pacientes hormonoresistentes, con empleo de fármacos con mejor perfil de toxicidad (taxanos semanales, antraciclinas pegiladas, capecitabina).

CONCLUSIONES

De todo lo anterior, se observa que el cáncer de mama en pacientes mayores presenta una incidencia importante, su diagnóstico suele ser más tardío y las pacientes son frecuentemente subtratadas.

El beneficio del tratamiento es similar al de pacientes de menor edad, por lo que las indicaciones terapéuticas son similares, considerando la mayor toxicidad potencial.

El tratamiento debe ser personalizado, adaptado al estado general, comorbilidades, expectativa de vida y preferencias del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Badgwell B. Mammography before diagnosis among women age 80 years and older with breast cancer. *JCO*. 2008 May. 20: 2482-8.
- Bouchardy C. Older female cancer patients: Importance, causes and consequences of undertreatment. *JCO*. 2007 May. 10: 1858-69.
- Buist D. Referral, receipt and completion of chemotherapy in patients with early stage breast cancer older than 65 years and high risk of breast cancer recurrence. *JCO*. 2009 Sep. 20: 4508-14.

Crivellari D. Breast cancer in the elderly. *JCO*. 2007 May. 10: 1882-90.

Extermann M. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *JCO*. 2007 May. 10: 1824-31.

Giordano S. Use and outcomes of adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. *JCO*. 2006 Jun. 20: 2750-6.

Hughes K. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2004: 971.

Javid S. A prospective analysis of the influence of older age on physician and patient decision-making when considering enrollment in breast cancer trials. *The Oncologist*. 2012 Sept.1: 1180-90.

Lavelle K. Are lower rates of surgery amongst older woman with breast cancer in the UK explained by comorbidity? *Br J Cancer*. 2012: 1175-80.

Mandelblatt J. Patient and physician decision styles and breast cancer chemotherapy use in older woman. *JCO*. 2012 Jul. 20: 2619-2624.

Muss H. Older women with breast cancer: slow progress, great opportunity, now is the time. *JCO*. 2011 Dic. 10: 4608-10.

Patnaik J. The influence of comorbidities on overall survival among older women diagnosed with breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011: 1101-11.

Smith B. Radiation treatments after breast-conserving therapy for elderly patients. *JCO*. 2013 Jul. 1: 2367-8.

Smith B. Improvement in breast cancer outcomes over time: are older women missing out? *JCO*. 2011: 4647-53.

Srokowski T. Impact of diabetes mellitus on complications and outcomes of adjuvant chemotherapy in older patients with breast cancer. *JCO*. 2009 May. 1: 2170-6.

Van Leeuwen B. The effect of under-treatment of breast cancer in women 80 years of age and older. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011: 315-20.

Vetter M. Breast cancer in women 80 years of age and older: a comprehensive analysis of an underreported entity. *Acta Oncol*. 2013: 57-65.



**CUENTE CON EL INSTRUMENTO MÁS PRECISO
PARA OBTENER EL MEJOR RESULTADO.**

Contamos con la tecnología más avanzada a nivel mundial para el tratamiento del cáncer.



IMAGE GUIDED RADIATION THERAPY

- Imágenes Diarias Para Cada Uno De Los Campos
- Verificación On Line De Cada Campo Programado
- Corrección Entre Plan De Tratamiento Y Posición Diaria Del Paciente
- Reposicionamiento Del Paciente Según Plan Diseñado

IGRT es el tratamiento utilizado en los centros de mayor prestigio a nivel internacional.



VIDT CENTRO MEDICO

Excelencia en Terapia Radiante

INSTITUCION AFILIADA A LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA U.B.A.
CENTRO ASOCIADO A RADIATION THERAPY SERVICES - U.S.A.



ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD
BAJO NORMAS ISO 9001:2008
CERT. N° 01-100-98165

Vidt 1924 (1425) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. - Argentina.
Tel.: (54-11) 4824-6326 / 4821-8684 (líneas rotativas). info@vidtcm.com.ar - www.vidt.com.ar

Desafíos actuales en la detección y el abordaje del cáncer de mama hereditario

Lina M. Núñez

Coordinadora del Plan Nacional de Tumores Familiares y Hereditarios del Instituto Nacional del Cáncer, Argentina.
 Staff Sección Genética Médica de CEMIC y Servicio Oncología del Hospital Alemán de Buenos Aires, CABA, Argentina.

1. CONCEPTOS BÁSICOS

El cáncer de mama se encuentra entre las enfermedades actualmente consideradas como “multifactoriales o complejas”, en las que intervienen para su aparición diferentes factores (externos o endógenos) en constante interacción con la susceptibilidad genética de cada individuo. Esta interacción produce un entorno único sobre el cual la enfermedad se desarrolla, con grados variables de predisposición.

Los avances en las técnicas de biología molecular en la última década han permitido diseccionar con gran detalle los componentes genéticos de esta susceptibilidad, y se reconoce que existe un espectro continuo de predisposición, cuyo extremo inicial comprende a los tumores netamente esporádicos (producidos por mutaciones somáticas acumuladas en las células del órgano, ya sea por azar o exposición ambiental), y en el otro extremo se encuentran casos con clara predisposición genética debida a mutaciones germinales transmitidas de generación en generación, con patrón de herencia mendeliano (cáncer de mama hereditario). En la zona central del espectro, se encuentran los casos donde existe una predisposición genética variable dada por el conjunto de genes constitutivos de dicho individuo, sobre el que actúan diferentes factores de riesgo que conducen a desencadenar la enfermedad.

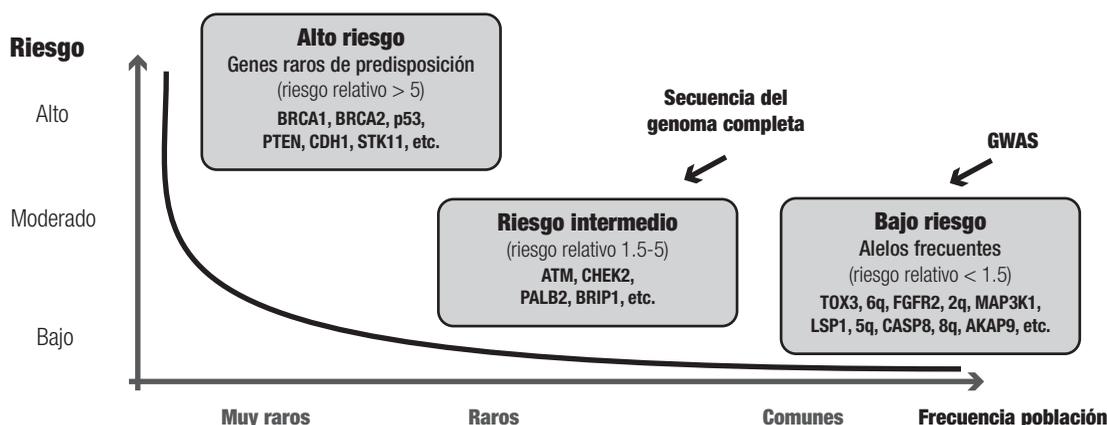


Figura 1. Susceptibilidad genética del cáncer de mama. Genes, riesgos y frecuencia.

Referencias: GWAS, *Genome Wide Association Studies*.

La complejidad creciente de estos conocimientos obliga a un análisis crítico de los componentes genéticos y constituye un gran desafío para los profesionales, en cuanto a la interpretación del “peso” que cada rasgo genético tiene en la aparición de la enfermedad. La posibilidad reciente de analizar varios genes de forma conjunta (paneles de susceptibilidad) en un mismo individuo, requiere de un entrenamiento cuyas bases aún están en desarrollo y del accionar simultáneo de distintos especialistas.

2. ESTRATOS DE RIESGO

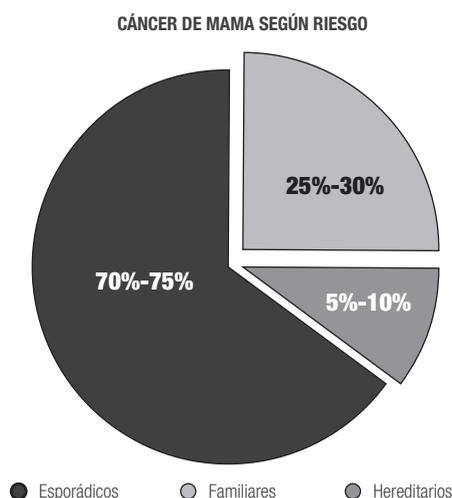


Figura 2. Tipos de cáncer de mama según riesgo.

La gran mayoría (70% al 75%) de los casos de cáncer de mama son “esporádicos” y, por lo general, ocurren a edades habituales para la población general y en personas que no presentan antecedentes familiares.

Alrededor del 25% al 30% de los casos de cáncer de mama presentan una predisposición “familiar” a desarrollar la enfermedad, y el riesgo de desarrollar cáncer es mayor en estas familias que en la población general, aplicándose una prevención empírica. No hay estudios genéticos disponibles masivamente en la actualidad que permitan identificar estos casos.

En el 5% al 10% de los casos, el cáncer de mama se produce por mutaciones heredadas que se transmiten de padres a hijos y de generación en generación, originando los denominados síndromes de “cáncer de mama hereditario”, donde los riesgos de aparición de la enfermedad suelen ser muy elevados.

Una correcta caracterización de los casos a lo largo de esta línea de susceptibilidad variable permite determinar con mayor precisión el riesgo de cada individuo, para luego adecuar las estrategias preventivas correspondientes.

3. ASESORAMIENTO GENÉTICO EN ONCOLOGÍA

El asesoramiento genético oncológico (AGO) es el proceso mediante el cual se identifican y asesoran individuos y familias en riesgo de poseer cáncer familiar o hereditario, abarcando la complejidad de aspectos médicos, psicosociales y éticos que caracterizan a estos casos.

Una de las características principales que definen al AGO es la de ser un proceso “no dirigido”. Esto implica dos conceptos: 1) Brindar información precisa, completa y objetiva que permita a los individuos tomar sus propias decisiones, y 2) Establecer una relación empática con un alto grado de comprensión y comunicación que ayude a los individuos a trabajar en la toma de sus propias decisiones.

Este proceso se lleva a cabo a lo largo de varias consultas (entre 2 y 4), en las que se transitan distintas fases que son secuenciales y ordenadas, lo que permite recabar la información necesaria para una adecuada interpretación y tomar las decisiones que más se adapten al caso en estudio (Tabla 1).

Figura 3. Fases del asesoramiento genético en oncología (AGO).

| | |
|-----------------------------|--|
| Información | <ul style="list-style-type: none"> • Individual (normal y patológica) • Familiar <i>Pedigree</i> • Motivaciones / Expectativas |
| Evaluación de riesgo | <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico clínico de sospecha • Percepción de riesgo • Cálculos empíricos (enfermar / portador) |
| Estudios Genéticos | <ul style="list-style-type: none"> • Indicación / Caso índice (adecuado o no) • Trámite para realización • Consentimiento informado • Interpretación del resultado |
| Manejo y Prevención | <ul style="list-style-type: none"> • Opciones de prevención • Informe de asesoramiento • Apoyo psicológico • Apoyo individual y familiar |
| Seguimiento | <ul style="list-style-type: none"> • Actualización periódica • Comunicación a familiares • Interacción con especialistas |

3.1 Evaluación de riesgo

La evaluación de riesgo en oncología es un estándar de cuidado en la atención de todo paciente oncológico y su familia, y forma parte del proceso AGO, donde se evalúan todos los aspectos necesarios para una correcta caracterización del riesgo.

Para poder determinar si un caso en estudio corresponde a un probable síndrome de cáncer de mama hereditario, es necesario realizar una evaluación exhaustiva de los antecedentes personales y familiares del individuo, que principalmente abarcan los siguientes:

- Antecedentes personales de cáncer, tumores benignos o cualquier enfermedad relevante.
- Antecedentes de exposición ambiental (tabaco, alcohol, tóxicos, radiaciones, medicación, hormonas, anticonceptivos orales, etc.) y factores endógenos de exposición hormonal (menarca, menopausia, multiparidad, lactancia, etc.).
- Genealogía de 3 generaciones donde se releve: 1) Antecedentes familiares de cáncer en ambas ramas (cualquier tumor aparecido) consignando edad de aparición, edad de fallecimiento y tratamientos realizados, 2) Ascendencia étnica de ambas ramas familiares, y 3) Evidencia de consanguinidad.

La confirmación de un diagnóstico clínico sindrómico y la indicación de un estudio molecular consecuente surgen de la consulta de AGO, que debe ser realizada por un profesional entrenado en este aspecto. La realización de un estudio molecular diagnóstico o predictivo involucra una decisión informada del paciente como parte de un proceso en el que se evalúan los criterios clínicos del síndrome a estudiar, la disponibilidad de un caso índice adecuado y se conversa con el paciente sobre todos los posibles resultados del estudio y los significados de cada uno, así como también las implicancias que éste tiene para él mismo y sus familiares. Luego de esto, el paciente es el que debe tomar la decisión de realizar el estudio molecular, con una constancia escrita mediante la firma de un **Consentimiento Informado**.

Este es el motivo por el que la indicación de un estudio molecular no es algo rígido sujeto a normas estrictas, sino más bien dinámico, que depende no sólo de los criterios médicos establecidos, sino también de la decisión del paciente de querer conocer

su situación, evaluando todas las consecuencias que esto tiene para él y su familia.

3.2 Manejo y seguimiento

El manejo y el seguimiento de estos casos involucra no sólo recomendaciones referidas a la prevención del cáncer, sino también aspectos vinculares de la familia, psicológicos de cada individuo y de comunicación entre los profesionales intervinientes. Todo esto a lo largo del tiempo y de forma periódica, para dar lugar a posibles actualizaciones en la evidencia médica o información familiar. La sugerencia de una estrategia detallada que involucre todos estos aspectos debe ser realizada por el profesional responsable del AGO e idealmente elaborada en consenso con un grupo multidisciplinario de profesionales, tomando en consideración las recomendaciones existentes y la disponibilidad e infraestructura de cada institución.

Las mujeres con alto riesgo de cáncer de mama tienen diferentes opciones para reducir su riesgo de desarrollar cáncer o las probabilidades de morir por él. Estas opciones abarcan desde la vigilancia intensiva hasta las cirugías reductoras de riesgo y la fármaco-prevención. La elección de una estrategia determinada depende del riesgo del individuo, de las posibilidades que brinda el sistema de salud y de los profesionales encargados del seguimiento.

Cada síndrome de cáncer de mama hereditario tiene sus recomendaciones específicas de seguimiento y manejo, que abarcan todos los tumores del espectro que sean posibles de prevención. Es muy importante para estos pacientes que las recomendaciones de los distintos especialistas involucrados sean lo más unánimes posibles, ya que esto reditúa en una mayor adherencia al tratamiento y vigilancia, y mayor seguridad para el paciente. Esto sólo se logra manteniendo una adecuada comunicación entre los integrantes del equipo multidisciplinario.

3.3 Otras implicancias

Desde el punto de vista psicológico, el cáncer es una entidad difícil de sobrellevar para muchos pacientes afectados que requieren apoyo psicoterapéutico y contención, a lo que se suman en este caso, las implicancias generadas por una enfermedad genética familiar y hereditaria, en la que existe la posibilidad de transmitir y heredar el riesgo de desarrollar cáncer,

con un nuevo espectro generador de dificultades y ansiedad para los pacientes. Por otro lado, las estrategias de prevención y reducción de riesgo disponibles para individuos portadores de mutaciones son, en general, estrategias de alto impacto en la calidad de vida de estos pacientes, que requieren de decisiones complejas. Es por esto que el **apoyo psicológico** de familias con síndromes de cáncer de mama hereditario, realizado por profesionales entrenados en la psicología oncológica y familiar, es parte fundamental del manejo, ya que ayuda a los pacientes en la toma de decisiones y la adquisición de herramientas propias que les permitan enfrentar las dificultades propias de la patología.

En el ejercicio habitual de esta tarea están siempre presentes principios éticos tan importantes como la **Confidencialidad** y la **Autonomía**, que nos obligan a colocarnos en una postura no paternalista, respetando las decisiones del individuo, y brindando información de forma clara y objetiva.

El temor a la **Discriminación** es frecuente en estos casos y la necesidad de disponer de **Legislación** necesaria para proteger a estos pacientes es mandatoria.

Los avances de la genética y la biología molecular en los últimos años permiten disponer de herramientas valiosas capaces de modificar los patrones de herencia de enfermedades genéticas, evitando la transmisión a generaciones futuras, mediante técnicas de diagnóstico genético pre-implantatorio (*preimplantation genetic diagnosis*, PGD). Estas técnicas ya han sido utilizadas en la actualidad en casos de cáncer de mama hereditario.

CONCLUSIONES

La evaluación de riesgo y el asesoramiento genético en oncología es un componente esencial en el manejo multidisciplinario actual del cáncer de mama, que permite realizar una correcta caracterización de riesgo y una prevención adecuada y criteriosa. Dada la complejidad de elementos que lo componen, debe ser llevado a cabo por profesionales especializados en esta área, que formen parte de equipos multidisciplinarios de trabajo, capaces de abordar la complejidad de aspectos (genéticos, médicos, psicosociales, éticos y culturales) que caracterizan a esta entidad.

Existe una progresiva demanda de crecimiento en este terreno, marcada no sólo por los avances científicos en

el conocimiento del tema, sino también por la sociedad misma, que cada vez tiene mayor acceso a la información y espera una respuesta consecuente del sistema de salud que la contiene. La capacidad de brindar una adecuada contención a esta demanda es, sin duda alguna, una responsabilidad más que se agrega a los profesionales en contacto con el cáncer de mama, en cualquiera de sus ámbitos.

BIBLIOGRAFÍA

Weitzel JN, Blazer KR, MacDonald DJ, Culver JO y Offit K. Genetics, genomics, and cancer risk assessment. CA: *A Cancer Journal for Clinicians*. 2011; 61: 327-59.

Asesoramiento Genético en Oncología. Manual para la Práctica Clínica. Instituto Nacional del Cáncer de Argentina. 2013: <http://www.msar.gov.ar/inc/index.php/comunicacion/manuales-guias>

National Cancer Institute (NCI). Diccionario de términos genéticos: <http://www.cancer.gov/geneticsdictionary>

National Cancer Institute (NCI). Información para profesionales: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/overview/healthprofessional>.

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/risk-assessment-and-counseling/HealthProfessional>

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

Statement of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility -establecido el 20 de Febrero de 1996-. *J Clin Oncol*. 1996; 14 (5): 1730-6.

American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol*. 2003; 21 (12): 2397-406.

Robson ME, Storm CD, Weitzel J, et al. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic and genomic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol*. 2010; 28 (5): 893-901.

DeMarco TA, Smith KL, Nusbaum RH, Peshkin BN, Schwartz MD, Isaacs C. Practical aspects of delivering hereditary cancer risk counseling. *Semin Oncol*. 2007; 34 (5): 369-78.

Lancaster JM, Powell CB, Kauff ND, et al. Society of Gynecologic Oncologists Education Committee statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol*. 2007; 107 (2): 159-62.

Riley BD, Culver JO, Skrzynia C, et al. Essential elements of genetic cancer risk assessment, counseling, and testing: updated recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 2012; 21 (2): 151-61.

Burke W, Press N. Genetics as a tool to improve cancer outcomes: ethics and policy. *Nat Rev Cancer*. 2006; 6 (6): 476-82.

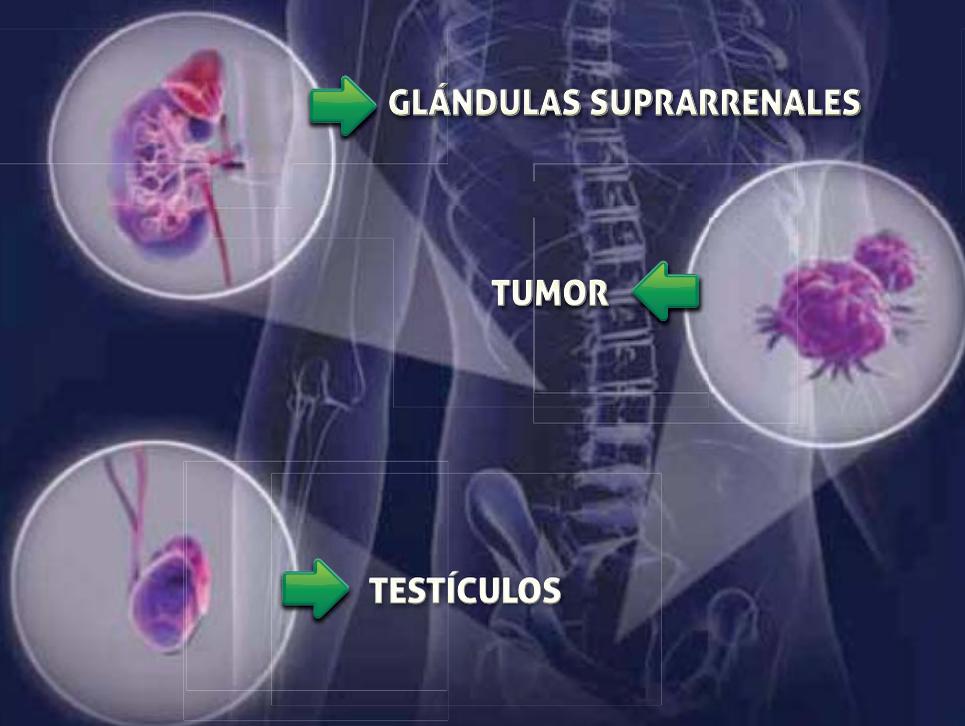
Harris M, Winship I, Spriggs M. Controversies and ethical issues in cancer-genetics clinics. *Lancet Oncol*. 2005; 6 (5): 301-10.

NUEVO AVANCE

Para pacientes con **cáncer de próstata metastásico resistente a la castración** (mCRPC) que son asintomáticos o levemente sintomáticos después del fracaso de la terapia de privación androgénica

Para pacientes con **cáncer de próstata metastásico resistente a la castración** que recibieron quimioterapia previa con docetaxel⁽¹⁾

ZYTIGA INHIBE LA PRODUCCIÓN DE ANDRÓGENOS EN TRES FUENTES⁽²⁾



Zytiga
acetato de abiraterona

Referencias:
1) Attard C et al. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. J Clin Oncol 2008; 26 (28): p4563-71. **2)** De Bono JS et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011; 364: p1995-2005.

ZYTIGA® ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg. ACCIÓN TERAPÉUTICA: Inhibidor de la biosíntesis de andrógenos. **INDICACIONES:** ZYTIGA en combinación con prednisona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC) que son asintomáticos o levemente sintomáticos después del fracaso de la terapia de privación androgénica y en pacientes con cáncer de próstata mCRPC que han recibido previamente quimioterapia con docetaxel. **POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN:** La dosis recomendada de ZYTIGA es de 1000 mg administrados por vía oral una vez al día en combinación con 5 mg de prednisona administrados por vía oral dos veces al día. ZYTIGA debe tomarse con el estómago vacío. No se deben consumir alimentos durante por lo menos dos horas antes y una hora después de tomar la dosis de ZYTIGA. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua. **CONTRAINDICACIONES:** Embarazo ZYTIGA puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. ZYTIGA está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. Si se utiliza este medicamento durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, se le debe advertir sobre el peligro potencial para el feto. ZYTIGA no está indicado en niños. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** Hipertensión, hipocalcemia y retención de líquidos debido a exceso de mineralocorticoides. Utilizar ZYTIGA con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular (aumentos en la presión arterial, hipocalcemia o retención de líquidos; como por ejemplo, aquellos con insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio reciente o arritmia ventricular). Insuficiencia corticosteroides: Se ha informado insuficiencia corticosteroides en los estudios clínicos realizados en pacientes que recibieron ZYTIGA en combinación con prednisona luego de la interrupción de esteroides diarios y/o con estrés o infección concurrente. Hepatotoxicidad: Han ocurrido aumentos marcados en las enzimas hepáticas que llevaron a la interrupción del fármaco o modificación de la dosis. Interacciones Medicamentosas: Evitar la administración concomitante de acetato de abiraterona con sustratos de CYP2D6 que posean un índice terapéutico estrecho (es decir, tiordazina). Evitar o usar con precaución fuertes inhibidores o inductores del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, nefazodona, saquinavir, telitromicina, ritonavir, indinavir, nelfinavir, voriconazol) o inductores del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital). **REACCIONES ADVERSAS:** Experiencia de los estudios clínicos: Las reacciones adversas más frecuentes (>5%) informadas en los estudios clínicos fueron inflamación o malestar de las articulaciones, hipocalcemia, edema, malestar muscular, sofocos, diarrea, infección de las vías urinarias, tos, hipertensión, arritmia, polaquiritia, nicturia, dispepsia e infección de las vías respiratorias altas. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la suspensión del fármaco fueron aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la alanina aminotransferasa, urosepsis e insuficiencia cardíaca (cada una en <1% de los pacientes que recibieron ZYTIGA. Reacciones Adversas Cardiovasculares: La mayoría de las arritmias fueron de grado 1 o 2. Hubo una muerte asociada con arritmia en un paciente con muerte súbita del grupo de ZYTIGA. La isquemia cardíaca o infarto de miocardio produjo 2 muertes en el grupo de ZYTIGA. La insuficiencia cardíaca que provocó muerte tuvo lugar en 1 paciente. Hubo 7 muertes por paro cardio respiratorio. **SOBREDOSIFICACIÓN:** No ha habido informes de sobredosis de ZYTIGA durante los estudios clínicos. No existe un antídoto específico. En el caso de una sobredosis, detener la administración de ZYTIGA y tomar las medidas generales de respaldo, incluyendo el monitoreo por arritmias e insuficiencia cardíaca y la evaluación de la función hepática. **PRESENTACIÓN:** Los comprimidos ZYTIGA de 250 mg se encuentran disponibles en frascos con 120 comprimidos. Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires. ARGENTINA® Marca Registrada. CHILE: Importado por JOHNSON & JOHNSON DE CHILE S.A., Distribuido por Novofarma Service S. A. por cuenta de Johnson & Johnson de Chile, Av. Kennedy 5454 piso 12, Vitacura, Santiago, Chile. URUGUAY: Representante: JOHNSON & JOHNSON DE URUGUAY S.A., Camino Carrasco 5436, Montevideo. Sírvase consultar información completa para prescribir, ingresando a la página web: <http://www.janssen.com.ar>; o escribiendo al mail: infojanssen@bjnar.jnj.com y en Chile al infojanssen@bjanch.jnj.com. Líneas gratuitas: Argentina: 0-800-888-5267; Chile: 800-104-566; Uruguay: 000-4054061; Paraguay 00-980-0542-0038; Bolivia: 800-100560.

Este prospecto abreviado no contiene toda la información necesaria para la prescripción de este medicamento, siempre debe consultarse el prospecto completo del producto.

Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Johnson & Johnson

Javlor[®]

vinflunina

La primera y única quimioterapia registrada tras fallo a un régimen que contenía platino, en cáncer avanzado o metastásico de células transicionales del urotelio.



Pierre Fabre
División Oncología

Marcelo T. de Alvear 684, 7° piso, Capital Federal.
4318-9600
www.pierre-fabre.com.ar

Análisis de la recaída en el cáncer de próstata localizado tras radioterapia radical.

Rodrigo Sánchez, Miriam Caicedo, Lara Janeth, Emiliano Molinas, Daniela Bejarano, Patricia Biolchi, Edgar Saldaña, Hernán Brausteni, Emilio Batagelj, Guillermo Streich.

Hospital Militar Central Cirujano Mayor Dr. Cosme Argerich, CABA, Argentina.

El cáncer de próstata es el cáncer más frecuente en hombres en los países occidentales. En Argentina, representa la segunda causa principal de muerte por cáncer.

Algunos casos de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata tratados con radioterapia se someten a la recaída. Por esta razón, hemos decidido analizar qué grupos de pacientes requieren tratamientos más agresivos para evitar una recaída.

OBJETIVOS

Analizar la tasa de recaídas en pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con radioterapia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se revisaron 178 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata, tratados en el Departamento de Oncología del Hospital Militar Central en Argentina, entre Enero de 2006 y Diciembre de 2012. Del total de pacientes evaluados, 131 de ellos presentaban enfermedad localizada, 96 de los cuales fueron tratados con radioterapia radical. Se evaluó la tasa de recaída de los pacientes que recibieron radioterapia, según Partin, criterios de estratificación (puntuación de Gleason, estadio, PSA).

RESULTADOS

Se evaluó a 96 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata localizado tratados con radioterapia, con una media de seguimiento de 53 meses (rango 11-95 meses) y una edad media al diagnóstico de 69 años de edad (rango 45-93 años). Se identificó a 25 pacientes (26,4%) como alto riesgo, a 50 pacientes (52,8%) como riesgo intermedio, a 13 pacientes (13,55%) como bajo riesgo y a 8 pacientes (8,33%) como no estratificados.

Del total, 57 pacientes (59,3%) recibieron tratamiento hormonal neoadyuvante; 21 de ellos (36,84%) se encontraban en alto riesgo, 26 pacientes (45,6%) en riesgo intermedio y 7 pacientes (12,28%) en bajo riesgo. Después 17 pacientes (17,7%) recibieron tratamiento adyuvante. De ellos, 9 pacientes (52,94%) se encontraban en alto riesgo y 8 pacientes (47,06%) en riesgo intermedio.

En general, 19 pacientes (19,8%) mostraron recurrencia, 17 pacientes (17,7%), presentaron recaída bioquímica, 8 pacientes (8,33%) metástasis óseas y un paciente (1,4%) recidiva ganglionar.

De todos los pacientes que presentaron recaída, el 42,1% (n=8) se encontraban en alto riesgo ($p=0,018$ [intervalo de confianza, IC: 1,19-4,34; riesgo relativo, RR: 2,28; 95%]). Un 94,12% que desarrollaron recidiva bioquímica se encontraban en riesgo intermedio o alto. Un 62,5% (n=5) que desarrolló metástasis ósea son de alto riesgo y un 37,5% (n=3) son de riesgo intermedio. Los pacientes de alto riesgo presentan RR 3,93 (1,91-8,07; IC: 95%) y $p=0,0015$ para las metástasis óseas.

CONCLUSIONES

Se observó que los pacientes diagnosticados con cáncer de próstata de alto riesgo evaluados presentaron recaída con un RR de 2,28 y metástasis óseas con un RR de 3,93. Por este motivo, se arribó a la conclusión de que es necesario realizar una correcta estratificación con el fin de seleccionar el tratamiento hormonal neoadyuvante más adecuado para cada caso.

Calendario Oncológico 2014

EVENTOS ONCOLÓGICOS PARA EL AÑO 2014

| Evento | Fecha | Lugar |
|--|------------|--------------------------|
| 2014 Gastrointestinal Cancers Symposium (AGA Institute, ASCO, ASTRO & SSO) | 16/01/2014 | San Francisco, EE.UU. |
| 2014 Genitourinary Cancers Symposium (ASCO, ASTRO & SUO) | 30/01/2014 | San Francisco, EE.UU. |
| GOG Semi-Annual Meeting (Gynecologic Oncology Group) | 06/02/2014 | San Diego, EE.UU. |
| 16th International Symposium on Anti-Angiogenic Therapy (MD Anderson Cancer Center) | 06/02/2014 | San Diego, EE.UU. |
| Sarcoma & GIST. Conferences | 18/02/2014 | Milan, Italia |
| Multidisciplinary Head and Neck Cancer Symposium (American Head and Neck Society, ASCO & ASTRO) | 20/02/2014 | Scottsdale, EE.UU. |
| Signalling Pathways | 28/02/2014 | Sitges, España |
| 9th European Breast Cancer Conference (EBCC-9) | 19/03/2014 | Glasgow, Escocia |
| European Lung Cancer Conference 2014 | 26/03/2014 | Ginebra, Suiza |
| IMPAKT 2014 Breast Cancer Conference | 08/05/2014 | Bruselas, Bélgica |
| 2014 ASCO Annual Meeting (Pre-Annual Meeting Seminars) | 30/05/2014 | Chicago, EE.UU. |
| ESMO World GI | 25/06/2014 | Barcelona, España |
| GOG Semi-Annual Meeting (Gynecologic Oncology Group) | 17/07/2014 | Chicago, EE.UU. |
| XVI Congreso Argentino de Cancerología / 9° Encuentro FESCAS | 07/08/2014 | Buenos. Aires, Argentina |
| Breast Cancer Symposium 2014 (ASBD, The American Society of Breast Surgeons, ASCO, ASTRO, NCBC & SSO) | 04/09/2014 | San Francisco, EE.UU. |
| ESMO 2014 Congress | 26/09/2014 | Madrid, España |
| Palliative Care in Oncology Symposium (ASCO) | 24/10/2014 | Boston, EE.UU. |
| 2014 Chicago Multidisciplinary Symposium in Thoracic Oncology (ASCO, ASTRO, IASLC & University of Chicago) | 31/10/2014 | Chicago, EE.UU. |
| V Congreso Internacional de Oncología del Interior 2014 | 12/11/2014 | Córdoba, Argentina |
| Breast Cancer Symposium | 09/12/2014 | San Antonio, EE.UU. |

INMUNOTERAPIA ACTIVA
PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE PULMÓN (NSCLC)



VAXIRA®

R A C O T U M O M A B

Deteniendo el proceso,
prolongando la vida

Autorizada bajo condiciones especiales por el MSN



Sanabria 2353 (C1417AZE)
Buenos Aires - República Argentina
Tel. 011 4379 4300 - info@vaxira.com

Sociedad

Gen distinto



Terapia distintiva

XALKORI es la primera terapia dirigida a la ALK, que ofrece una actividad antitumoral dirigida en pacientes con CPCNP avanzado, positivo para ALK^{1, 4}

XALKORI aprobado como monoterapia sobre la base de datos convincentes de la eficacia en las primeras fases*⁵

PROFILE 1001 (ESTUDIO B, N=143)³

60,8%

lograron una respuesta objetiva
(IC del 95%: 52,3- 68,9%)

82,5%

lograron controlar la enfermedad a las 8 semanas[†]
(IC del 95%: 75,3-88,4%)

9,7 meses

sobrevida libre de progresión[‡]
(IC del 95%: 7,7-12,8 meses)

➤ XALKORI es un novedoso inhibidor de molécula pequeña, el primero de su clase, de la tirosina quinasa del receptor ALK⁴

* Se investigó XALKORI para el tratamiento del CPCNP avanzado, positivo para ALK, con o sin metástasis cerebrales, en 3 estudios multicéntricos. El PROFILE 1001 (estudio B) fue un ensayo clínico de fase I realizado en 149 pacientes, en los que había fracasado uno o más regímenes de tratamiento previos o no habían recibido terapia sistémica previa. De los 149 pacientes incluidos en el estudio, 143 resultaron evaluables para respuesta, y sólo 24 pacientes (16%) recibieron crizotinib como agente de primera línea. En este último subgrupo la SLP fue de 18,3 meses (95% IC: 8,3-no alcanzado).^{3,5}

[†] Proporción de pacientes con una respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable a las 8 semanas, definido por RECIST.

[‡] Cálculo preliminar.

IC=intervalo de confianza; RECIST=Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos

Las reacciones adversas más frecuentes con XALKORI fueron leves o moderadas y controlables^{3, 5}

- Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) reportadas en 2 estudios clínicos multicéntricos de fase inicial (N=255) fueron: efectos visuales, náuseas, diarrea, vómitos, edema, constipación y fatiga⁵
- El 6% de los pacientes del estudio A y el 3% de los pacientes del estudio B suspendieron el tratamiento debido a los EA⁵

La dosis recomendada de XALKORI es una cápsula de 250mg dos veces al día, con o sin alimentos⁵

- El tratamiento debe continuarse por tanto tiempo como el paciente esté obteniendo beneficio clínico del tratamiento⁵

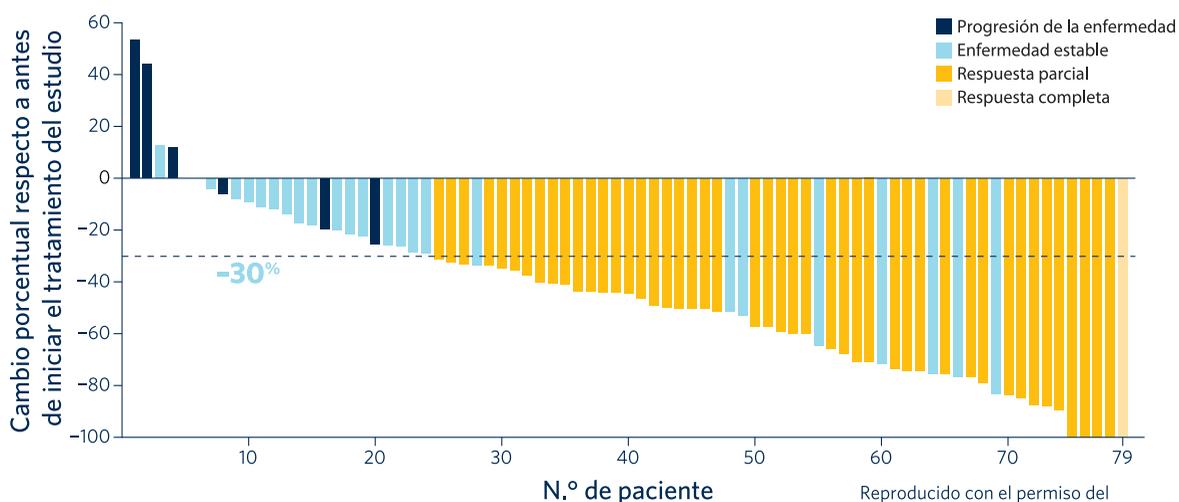
XALKORI (CRIZOTINIB). Cápsulas. Venta bajo receta archivada. Industria Alemana. COMPOSICIÓN: Cada cápsula de XALKORI 200 mg contiene: Crizotinib 200mg, Dióxido de silicio coloidal 2,00 mg, Celulosa microcristalina 83,00 mg, Fosfato de calcio dibásico anhidro 83,00 mg, Almidón sódico glicolato 20,00 mg, Estearato de magnesio 12,00 mg. Cada cápsula de XALKORI 250 mg contiene: Crizotinib 250 mg, Dióxido de silicio coloidal 2,50 mg, Celulosa microcristalina 103,75 mg, Fosfato de calcio dibásico anhidro 103,75 mg, Almidón sódico glicolato 25,00 mg, Estearato de magnesio 15,00 mg. ACCIÓN TERAPÉUTICA: Agente antineoplásico, código ATC: LO1XE16. INDICACIONES: XALKORI es un inhibidor de quinasas indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico (CPCNP) con resultado positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK, por sus siglas en inglés), determinado mediante un test aprobado por FDA. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: La dosis y el régimen recomendados de XALKORI es de 250 mg por vía oral, dos veces al día. Continuar el tratamiento siempre y cuando el paciente obtenga beneficio clínico con la terapia. Las cápsulas deben ingerirse enteras. XALKORI puede administrarse con o sin las comidas. En caso de omisión de una dosis de XALKORI, compense dicha dosis, salvo que resten menos de 6 horas hasta la dosis siguiente. Modificación de la dosis: En caso de que se requiera una reducción de la dosis, reduzca la dosis de XALKORI a 200 mg por vía oral, dos veces al día. Si se requiere una reducción mayor, la dosis deberá reducirse a 250 mg por vía oral, una vez al día, según la seguridad y la tolerabilidad individuales. CONTRAINDICACIONES: hipersensibilidad al crizotinib o a algún otro componente de XALKORI. ADVERTENCIAS: Hepatotoxicidad: Se ha reportado hepatotoxicidad inducida por el medicamento con resultado fatal. Estos casos ocurrieron en menos del 1% de los pacientes en tratamiento con XALKORI en estudios clínicos. Deberán realizarse análisis de función hepática que incluyan ALT y bilirrubina total una vez al mes y según indicación clínica, con un aumento de la frecuencia de análisis en caso de aumento de transaminasas hepáticas, fosfatasa alcalina o bilirrubina total. Neumonitis: XALKORI ha estado asociado a casos de neumonitis severa, con riesgo de vida o letal relacionada con el tratamiento en ensayos clínicos, con una frecuencia de 1,6%. Debe controlarse a los pacientes para detectar síntomas pulmonares de neumonitis. Deben excluirse otras causas de neumonitis y discontinuar permanentemente el uso de XALKORI en pacientes con diagnóstico de neumonitis relacionada con el tratamiento. Prolongación del intervalo QT: Se ha observado prolongación del intervalo QTc. Evite usar XALKORI en pacientes con síndrome de QT largo congénito. Considere el control periódico con electrocardiogramas (ECG) y electrolitos en el caso de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias o anomalías electrolíticas o en aquellos que reciban medicamentos de los cuales se conoce que prolongan el intervalo QT. Discontinuar permanentemente el uso de XALKORI en pacientes que desarrollen una prolongación del intervalo QTc de grado 4. Discontinuar el uso de XALKORI en pacientes que desarrollen una prolongación del intervalo QTc de grado 3 hasta la recuperación hasta un grado ≤1, luego retomar el uso de XALKORI con una dosis de 200 mg, dos veces al día. En caso de recidiva de la prolongación del intervalo QTc de grado 3, discontinuar el uso de XALKORI hasta la recuperación hasta un grado ≤1, luego retomar el uso de XALKORI con una dosis de 250 mg, una vez al día. Discontinuar el uso de XALKORI permanentemente en caso de recidiva de la prolongación del intervalo QTc de grado 3. Análisis de ALK: Se requiere la detección de CPCNP ALK-positivo por medio de un análisis aprobado por la FDA, indicado para este uso, para la selección de los pacientes que recibirán tratamiento con XALKORI. La evaluación del CPCNP ALK-positivo deberá realizarse en laboratorios con aptitud demostrada en el uso de la tecnología específica en cuestión. PRECAUCIONES: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: Medicamentos que pueden aumentar la concentración de crizotinib en plasma: La administración concomitante de crizotinib con inhibidores potentes de la CYP3A aumenta las concentraciones de crizotinib en plasma. Evite el uso concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A, incluso, a título ilustrativo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nefinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina y voriconazol. Evite el pomelo o el jugo de pomelo que también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de crizotinib. Tenga precaución con el uso concomitante de inhibidores moderados de la CYP3A. Medicamentos que pueden reducir la concentración de crizotinib en plasma: La administración concomitante de crizotinib con inductores potentes de la CYP3A reduce las concentraciones de crizotinib en plasma. Evite el uso concomitante de inductores potentes de la CYP3A, incluyendo, a título informativo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampina e hipérico. Medicamentos cuyas concentraciones plasmáticas pueden verse alteradas por crizotinib: El crizotinib inhibe la CYP3A tanto in vitro como in vivo. Es posible que se requiera una reducción de la dosis para medicamentos concomitantes predominantemente metabolizados por la CYP3A. Evite la administración concomitante de crizotinib con sustratos de la CYP3A con índices terapéuticos estrechos, incluyendo, a título informativo, alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo,

En el PROFILE 1001 (estudio B):

XALKORI disminuyó la carga tumoral en casi todos los pacientes estudiados

Más del 90% de los pacientes logró una reducción del tumor con XALKORI¹

CAMBIO PORCENTUAL EN LA CARGA TUMORAL INDIVIDUAL²



Este gráfico muestra la mejor respuesta de los pacientes con tumores positivos para ALK, que recibieron tratamiento con XALKORI, en comparación con la carga tumoral al punto basal del estudio. Los números del eje de la abscisa indican los pacientes individuales, a los que se les asignó de modo arbitrario números de pacientes de 1 al 79. Las barras indican el cambio porcentual en la carga tumoral respecto a la carga previa al punto basal del estudio. La línea discontinua indica una reducción del tumor del 30% respecto a antes de iniciar el tratamiento del estudio, la disminución porcentual mínima que constituye una respuesta parcial².

XALKORI es un inhibidor de quinasas indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico (CPCNP) con resultado positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK, por sus siglas en inglés), determinado mediante un test aprobado por FDA.⁵

Referencias: 1. Sasaki T, Rodig SJ, Chirieac LR, Jänne PA. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 2010;46:1773-1780. 2. Kwak EL, Bang Y-J, Camidge R, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:1693-1703. 3. Camidge DR et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2012 Oct; 13 (10):1011-9. 4. Ou, SH. Crizotinib: a novel and first-in-class multitargeted tyrosine kinase inhibitor for the treatment of anaplastic lymphoma kinase rearranged non-small cell lung cancer and beyond. *Drug Des Devel Ther*. 2011;5:471-85. Epub 2011 Nov 23. 5. Xalkori (crizotinib): documento local del producto.

XALKORI
CRIZOTINIB

pimozida, quinidina, sirolimus y tacrolimus. Embarazo y lactancia: Embarazo Categoría D: El uso de XALKORI puede provocar daños al feto al administrarse en mujeres embarazadas. Recomiende a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con XALKORI. Las mujeres en edad fértil que reciben este medicamento, o las parejas de mujeres en edad fértil que reciben este medicamento, deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante la terapia y por al menos 90 días luego de completar la terapia. En caso de que se utilice este medicamento durante el embarazo, o si la paciente o la pareja del paciente queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento, informe al paciente del riesgo potencial para el feto. Lactancia: Se desconoce si XALKORI se excreta en la leche materna. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche materna y debido a las reacciones adversas serias potenciales en lactantes con el uso de XALKORI, considere discontinuar la lactancia o el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre. Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad y la eficacia de XALKORI en pacientes pediátricos. Uso geriátrico: Los estudios clínicos de XALKORI no incluyeron suficiente cantidad de pacientes de 65 años y más de edad, con el fin de determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. De los 136 pacientes en el Estudio A, 19 (14%) tenían 65 años o más. De los 119 pacientes en el Estudio B, 16 (13%) tenían 65 años o más. Insuficiencia hepática: No se ha estudiado el uso de XALKORI en pacientes con insuficiencia hepática. Dado que el crizotinib se metaboliza extensamente en el hígado, es probable que la insuficiencia hepática aumente las concentraciones de crizotinib en plasma. Se excluyeron de los estudios clínicos los pacientes con un nivel de AST o ALT mayor de 2.5 veces el LSN, o mayor de 5 veces el LSN, si se debía a metástasis hepáticas. También se excluyeron pacientes con una bilirrubina total mayor de 1.5 veces el LSN. Por lo tanto, tenga precaución en el caso de pacientes con insuficiencia hepática. Deterioro de la función renal: No se requiere un ajuste de dosis inicial en pacientes con deterioro de la función renal leve (clearance de creatinina [CLcr] de 60 a 90 ml/min) y moderado (CLcr de 30 a 60 ml/min). No puede determinarse el requerimiento potencial de un ajuste de dosis inicial en pacientes con deterioro de la función renal severo. No hay datos disponibles de pacientes con enfermedad renal en etapa terminal. Por lo tanto, tenga precaución con los pacientes con deterioro de la función renal severo (CLcr menor a 30 ml/min) o pacientes con enfermedad renal en etapa terminal. REACCIONES ADVERSAS: Reacciones adversas en ≥10% de pacientes con CPCNP ALK-positivo localmente avanzado o metastásico en los Estudios A y B: Trastornos visuales, náuseas, diarrea, vómitos, constipación, trastorno esofágico, dolor abdominal, estomatitis, edema, fatiga, dolor/malestar torácico, fiebre, infección de las vías respiratorias superiores, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, disminución del apetito, artralgia, dolor de espalda, mareos, neuropatía, cefalea, disgeusia, insomnio, disnea, tos, erupción cutánea. Se informaron trastornos visuales incluyendo deterioro visual, fotopsia, visión borrosa, flóculos del humor vítreo, fotofobia y diplopia en el 62% de los pacientes en estudios clínicos. Considere una evaluación oftalmológica, en particular si los pacientes desarrollan fotopsia o nuevos flóculos del humor vítreo, o un aumento de estos. Los estados severos o el empeoramiento de los flóculos del humor vítreo y/o de la fotopsia también pueden ser signos de orificios en la retina o de un desprendimiento incipiente de la retina. Aconseje a los pacientes que tengan precaución al conducir u operar maquinarias, debido al riesgo de desarrollar trastornos visuales. Se ha producido bradicardia en 12 (5%) de los pacientes tratados con XALKORI. Todos estos casos fueron de grado 1 o 2 de severidad. Se han producido quistes renales complejos en 2 (1%) de los pacientes tratados con XALKORI. No hubo informes de anomalías en los análisis de orina ni de insuficiencia renal en estos casos. Anomalías de laboratorio: Se ha producido neutropenia, trombocitopenia y linfopenia de grado 3 o 4 en un 5,2%, 0,4% y 11,4% de los pacientes, respectivamente. SOBREDOSIS: El tratamiento de la sobredosificación de XALKORI debe consistir en cuidados paliativos generales. No existe un antídoto para el XALKORI. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247. Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648. PRESENTACIONES: XALKORI 200 mg: envase con 60 cápsulas. XALKORI 250 mg: envase con 60 cápsulas. CONSERVACIÓN: Conservar a temperatura ambiente de 20° a 25°C; se permiten excursiones de 15° a 30°C. Almacenar en su envase original. MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. No utilizar después de la fecha de vencimiento. Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica. E.M.A.M.S 56.664. Elaborado por: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Freiburg, Alemania. Importado por: Pfizer SRL, Virrey Loreto 2477, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica. Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000. Diciembre 2012 (1.0)

Haciendo que cada día cuente para los pacientes con CCR avanzado



28 de septiembre



Graduación de Juan

15 de diciembre



Vacaciones

30 de Abril



Reunión Familiar

2 de agosto



Empezar clases de cocina

SUTENT tiene más de 7 años de experiencia en el tratamiento de más de 160.000 pacientes¹

SUTENT: Aprobado por el Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE) para el tratamiento de CCR avanzado²

SUTENT: Recomendado por la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN)³

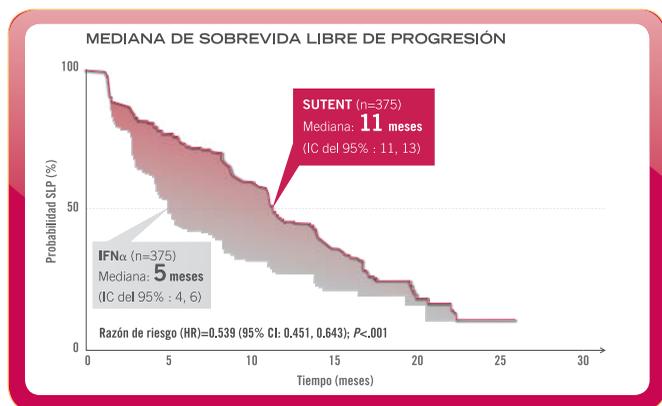
SUTENT: Primera terapia sistémica para CCR avanzado en alcanzar una tasa de sobrevida global (SG) de 2 años en una población por intención de tratar (ITT) en un estudio clínico fase 3 aleatorizado⁴

REFERENCIAS: 1. Data on file. Pfizer Inc, New York, NY. 2. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Final appraisal determination. Sunitinib for the first-line treatment of advanced and/or metastatic Renal Cell Carcinoma. Clinical evidence. Eur Urol Suppl. 2008;7(9):585-592. 3. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007;356(2):115-124. 4. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007;356(2):115-124.

L-MALATO DE SUNITINIB - Cápsulas. Venta bajo receta archivada. **COMPOSICIÓN:** Cada cápsula contiene: Sunitinib (como sal L-malato) 12,5 mg; 25 mg ó 50 mg. Exc.:c.s. **ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Agente intolera al mismo. Tratamiento del carcinoma de células renales avanzado y / o metastático. Tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) bien diferenciados, no reseccables, localmente de células renales avanzado y/o metastático es una dosis oral de 50 mg administrada una vez al día, en un esquema de 4 semanas de tratamiento seguido por 2 semanas de descanso (esquema 4/2) para constituir recibir una dosis adicional. El paciente debe recibir la dosis usual prescrita el día siguiente. Se recomienda la interrupción de la dosis y/o modificaciones de la dosis, incrementos o reducciones, a razón de 12,5 mg diarios en GIST y MRCC ó 25 mg diarios en pNET si debe ser co-administrado con un inhibidor potente de la CYP3A4, o un incremento de la dosis de SUTENT a un máximo de 87,5 mg diarios en GIST leve (Clase A de Child-Pugh) o moderado (Clase B de Child-Pugh). El sunitinib no ha sido estudiado en sujetos con deterioro severo de la función hepática (Clase C de Child-Pugh). No es necesario un ajuste de ajustar la dosis inicial. Sin embargo, cuando se compara con pacientes con función renal normal, la exposición al sunitinib es 47% menor en sujetos con ERET en hemodilísis. Por lo tanto, las dosis subsecuentes de sunitinib o a algún otro componente de SUTENT. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO:** Hepatotoxicidad: SUTENT ha sido asociado con hepatotoxicidad, que podría causar insuficiencia la administración de SUTENT en caso de eventos adversos hepáticos de grado 3 ó 4 relacionados con el medicamento y, en caso de que no se resuelvan, discontinuar el tratamiento. No se debe reiniciar la en los pacientes con ALAT o ASAT >2,5 x LSN o, en caso de metástasis hepáticas, >5,0 x LSN. Disfunción ventricular izquierda: Se recomienda discontinuar SUTENT ante la presencia de manifestaciones clínicas monitorear cuidadosamente en búsqueda de signos y síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) mientras reciben SUTENT. Las evaluaciones periódicas e iniciales de la FEVI también deben demostrado que SUTENT prolonga el intervalo QT de manera proporcional a la dosis, lo cual podría provocar un incremento en el riesgo de desarrollar arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de Pointes. La antiarrítmico, con enfermedad cardíaca preexistente relevante, bradicardia o alteraciones de los electrolitos. Al administrar SUTENT, debe considerarse un control periódico con electrocardiogramas y determinaciones gingival, gastrointestinal superior, genital y sangrado de heridas. Se ha observado hemorragia relacionada con el tumor en pacientes tratados con SUTENT. Las complicaciones gastrointestinales serias y a veces a la comercialización, siendo algunos de ellos fatales, incluyeron hemorragia gastrointestinal, hemorragia respiratoria, hemorragia en el tumor, hemorragia del tracto urinario y hemorragias cerebrales. Se observaron de pulmón metastático que recibieron SUTENT. SUTENT no se encuentra aprobado para el uso en pacientes con cáncer de pulmón. Osteonecrosis maxilar (ONM): Se observó ONM en pacientes tratados con casos de SLT, algunos con desenlace fatal. Los pacientes que generalmente están en riesgo de SLT son aquellos con alta carga tumoral previa al inicio del tratamiento. Estos pacientes deben ser monitoreados de se recomienda la suspensión temporaria de SUTENT hasta que la hipertensión esté controlada. Disfunción tiroidea: Se recomienda efectuar determinaciones de laboratorio de la función tiroidea basal. Los pacientes tiroidea se les debe realizar un monitoreo de laboratorio de la función tiroidea y deben ser tratados de acuerdo a la práctica médica estándar. Cicatrización de heridas: Se han reportado casos de trastornos en la del momento de reiniciar la terapia con SUTENT después de una cirugía mayor debe estar basada en el criterio clínico de recuperación de la cirugía. Función suprarrenal: Se recomienda que los médicos que OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN: La administración concomitante de SUTENT con inhibidores potentes de la familia de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, considerar una reducción de la dosis de SUTENT cuando el mismo deba ser administrado concomitantemente con inhibidores potentes de la CYP3A4. La administración conjunta de SUTENT con inductores de pacientes que reciben SUTENT no deben ingerir St. John's Wort (hipérico) en forma concomitante. Se deberá considerar un aumento de la dosis de SUTENT cuando deba ser co-administrado con inductores de la embrionario y fetal, la inhibición de la angiogénesis causada por la administración de SUTENT puede producir efectos adversos sobre la gestación. No se cuenta con estudios de SUTENT adecuados y bien fetos. A las mujeres en edad fértil se les debe aconsejar que eviten quedar embarazadas mientras estén en tratamiento con SUTENT. Lactancia: Sunitinib y sus metabolitos se excretan en la leche de las ratas. Se o discontinuar la droga, a causa del potencial de reacciones adversas serias en los niños en período de lactancia. **USO EN PEDIATRÍA:** La seguridad y eficacia de SUTENT en pacientes pediátricos no ha sido Gastrointestinales: diarrea, náuseas, mucositis, estomatitis, glosodinia, dispepsia, vómitos, constipación, flatulencias, dolor abdominal, esofagitis por reflujo, dolor oral, sequedad bucal, hemorroides, mano-pie, piel seca, alopecia, alteraciones del color del cabello, eritema, prurito, trastornos en las uñas. Neurológicas: alteraciones del gusto, cefaleas, mareos. Oculares: edema de párpado. Músculo esqueléticas: hipotiroidismo. Hemorragia/sangrado: sangrado todos los sitios. Psiquiátricas: insomnio, depresión. Anormalidades de laboratorio: se han informado anormalidades en los niveles de ASAT, ALAT, fosfatasa tromboembólicos venosos: trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar. Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible: Se han informado escasos reportes (<1% de sujetos que presentaron temporaria de SUTENT y manejo médico, luego de la resolución, el tratamiento puede continuarse a discreción del médico tratante. Funciones pancreática y hepática: Si los pacientes presentan síntomas de informaron casos de infección seria (con o sin neutropenia), algunos de ellos con un resultado fatal. Se informaron casos de miopatía y/o rhabdólisis, con o sin insuficiencia renal aguda, en algunos casos con casos se recomienda la suspensión de SUTENT. Luego de la resolución del evento, el tratamiento puede ser reiniciado a criterio del médico tratante. Se han reportado casos de hemorragia fatal asociados con Discontinuar SUTENT en los pacientes que presenten síndrome nefrótico. Han sido reportados casos de ONM y reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema. Han sido reportados casos de formación de isquémico transitorio e infarto cerebral), SLT y hemorragias pulmonares, algunos con desenlace fatal, en pacientes tratados con SUTENT. **SOBREDOSIS:** El tratamiento de la sobredosisificación de SUTENT **CONSERVACION:** Conservar a 25° C; variación admitida entre 15 – 30° C. Almacenar en su envase original. **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.** No utilizar después de la fecha de vencimiento. SUTENT 50 mg: envases con 28 cápsulas. EMAMS Cert. N° 52.933. Industria Italiana. Importado por Pfizer S.R.L. Virrey Loreto 2477, Buenos Aires, Argentina. DT: Farm. Sandra Maza. Para mayor

SUTENT reportó una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de más del doble vs IFN α ^{4,5}

en un estudio multicéntrico fase 3, aleatorizado, que comparó SUTENT con IFN α en pacientes (N=750) que no habían recibido tratamiento previo para CCR avanzado.

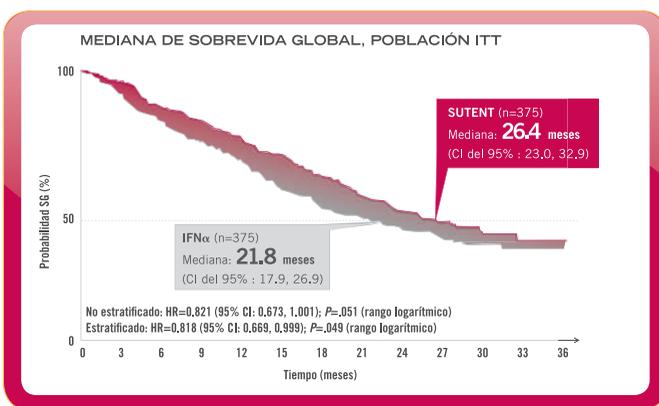


SUTENT demostró un riesgo 46% menor de progresión o muerte vs IFN α ⁴

La progresión se basó en evaluaciones radiológicas confirmadas por medio de revisión central independiente.⁶

SUTENT fue el primer agente en mostrar una mediana de SG mayor de 2 años⁴

en la población por intención de tratar (ITT) en un estudio fase 3 aleatorizado.



En pacientes que recibieron sólo el tratamiento del estudio, SUTENT duplicó la mediana de SG vs IFN α (HR=0.647, P=.003)⁴

28.1 meses con SUTENT (n=193) vs 14.1 meses con IFN α (n=162)

SUTENT demostró una tasa de respuesta objetiva 4 veces mayor vs IFN α ⁴

47% con SUTENT vs 12% con IFN α (P<.001)

SUTENT tiene un perfil de seguridad establecido⁴

Los eventos adversos más comunes que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron SUTENT para CCR metastásico sin tratamiento previo (todos los grados, vs IFN α) fueron diarrea (61% vs 15%), fatiga (54% vs 52%), náuseas (52% vs 35%), disgeusia (46% vs 15%), anorexia (34% vs 28%), dispepsia (31% vs 5%), vómitos (31% vs 12%), hipertensión (30% vs 4%), estomatitis (30% vs 4%), síndrome mano-pie (29% vs 3%), decoloración cutánea (27% vs 1%), inflamación de la mucosa (26% vs 3%), rash (24% vs 8%), piel seca (21% vs 6%), astenia (20% vs 19%), y cambios en el color del cabello (20% vs 1%)

CCR=carcinoma de células renales.

La referencia a NCCN se hace con el permiso de las Guías de la Práctica Clínica de Oncología de NCCN (Guías NCCN ©) para Cáncer Renal V.2.2012. © 2012 Red Nacional Integral del Cáncer, Inc. Todos los derechos reservados. Las Guías NCCN® no deben ser reproducidas en ninguna forma y para ningún propósito sin el permiso expreso por escrito de NCCN. Para conocer la versión más reciente y completa de las Guías NCCN, visite en línea NCCN.org. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES®, y todo el demás contenido NCCN son marcas registradas propiedad de la Red Nacional Integral del Cáncer, Inc.



Hace que Cada Día Cuenté

renal cell carcinoma. London, UK: NICE; 2009. 3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). National Comprehensive Cancer Network®. NCCN with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2009;27(22):3584-3590. 5. Bellmunt J. Sunitinib in advanced renal

124.

antineoplásico. **INDICACIONES:** Tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal (sigla en inglés; GIST) después de la progresión de la enfermedad durante el tratamiento con mesilato de imatinib o de la avanzados o metastásicos, con progresión de la enfermedad. **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** La dosis recomendada de SUTENT para los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y el carcinoma un ciclo completo de 6 semanas. En el caso de pNET, la dosis recomendada de SUTENT es de 37,5 mg por vía oral una vez al día, sin período de descanso programado. Si se pierde una dosis, el paciente no debe mg, en base a la seguridad y tolerancia individual. La dosis máxima administrada en el estudio Fase 3 de pNET fue de 50 mg al día. Se deberá considerar una reducción de la dosis de SUTENT a un mínimo de y MRCC ó 62,5 mg diarios en pNET, si debe ser co-administrado con un inductor de la CYP3A4. No es necesario ajustar la dosis cuando se le administra sunitinib a pacientes con deterioro de la función hepática la dosis inicial cuando se administra SUTENT a pacientes con deterioro de la función renal leve, moderado o severo. En pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERET) en hemodiálisis, no es necesario pueden aumentarse gradualmente hasta dos veces, en base a la seguridad y tolerancia individual. **CONTRAINDICACIONES:** El uso de SUTENT está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al L-malato hepática o la muerte. Monitorear las pruebas de la función hepática (ALAT, ASAT, bilirrubina) antes del comienzo del tratamiento, durante cada ciclo de tratamiento y según esté clínicamente indicado. Interrumpir administración de SUTENT si los pacientes sufren posteriormente cambios severos en las pruebas de la función hepática o presentan signos y síntomas de insuficiencia hepática. No se ha establecido la seguridad de ICC. La dosis de SUTENT debe interrumpirse y/o reducirse en los pacientes sin evidencias clínicas de ICC pero con una fracción de eyección < 50% y > 20% por debajo de la inicial. A los pacientes se los debe considerarse mientras el paciente está recibiendo SUTENT. En los pacientes sin factores de riesgo cardíaco, debe considerarse una evaluación inicial de la fracción de eyección. Prolongación del intervalo QT: Se ha Torsade de Pointes se ha observado en < 0,1% de los pacientes expuestos al SUTENT. Sunitinib debe ser empleado con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, bajo tratamiento de electrolitos (magnesio, potasio) durante el tratamiento. Eventos hemorrágicos: El evento adverso hemorrágico más comúnmente informado fue epistaxis. Eventos menos frecuentes incluyeron sangrado rectal, fatales incluyendo perforación gastrointestinal, rara vez ocurrieron en pacientes con tumores malignos intraabdominales tratados con SUTENT. Los eventos hemorrágicos reportados durante la experiencia posterior casos de hemorragia pulmonar, algunos de ellos fatales, en estudios clínicos y también se reportaron en experiencias posteriores a la comercialización en pacientes con carcinoma de células renales, GIST o cáncer sunitinib. La exposición concomitante con otros factores de riesgo, como bifosfonatos o enfermedades dentales, puede incrementar el riesgo de osteonecrosis maxilar. Síndrome de lisis tumoral (SLT): Se observaron cerca y tratados en base a la clínica. Hipertensión: Se debe monitorear la tensión arterial de los pacientes y tratarlos en cuanto sea necesario con terapia antihipertensiva estándar. En casos de hipertensión severa, con hipotiroidismo o hipertiroidismo deben ser tratados conforme a las prácticas médicas habituales antes del inicio del tratamiento con SUTENT. A los pacientes con signos y síntomas sugestivos de disfunción cicatrización de heridas durante la terapia con SUTENT. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con SUTENT en pacientes que deban someterse a procedimientos de cirugía mayor. La decisión prescriben SUTENT monitorear la aparición de insuficiencia suprarrenal en pacientes que experimenten estrés tal como cirugía, traumatismo o infección severa. **INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) puede aumentar las concentraciones de sunitinib. El pomelo puede aumentar las concentraciones plasmáticas de SUTENT. Se deberá la familia de la CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, St. John's Wort (hipérico)) puede disminuir las concentraciones de sunitinib. Los CYP3A4. **EMBARAZO Y LACTANCIA:** Embarazo Categoría D: SUTENT puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. Dado que la angiogénesis es un componente crucial del desarrollo controlados en mujeres embarazadas. Si la droga es utilizada durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, deberá ser informada acerca del riesgo potencial para el desconoce si SUTENT o su metabolito activo principal se excretan en la leche materna. De acuerdo a la importancia que tenga la droga para la madre, el médico debe evaluar el hecho de discontinuar la lactancia establecida. No se recomienda el uso de SUTENT en esta población. **REACCIONES ADVERSAS:** Constitucionales: fatiga, astenia, fiebre, disminución de peso, escalofríos, dolor de pecho, enfermedad tipo influenza. Cardiovasculares: hipertensión, edema periférico, disminución de la FEVI/disfunción del ventrículo izquierdo, prolongación del intervalo QT. Dermatológicas: rash, decoloración de la piel/piel amarillenta, síndrome artralgias, dolor de espalda, mialgias, dolor/molestias en los miembros. Respiratorias: disnea, tos, infección del tracto respiratorio superior. Metabolismo/nutrición: anorexia, apetito disminuido. Endocrinos: alcalina, bilirrubina total e indirecta, amilasa, lipasa, creatinina, creatininasas, fósforo, calcio, glucosa, albúmina, sodio, potasio, ácido úrico, hemoglobina, neutrófilos, plaquetas, linfocitos y leucocitos. Eventos convulsiones y pruebas radiológicas de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (LEPR). Ninguno de estos sujetos tuvo un resultado fatal respecto del evento. En estos casos se recomienda la suspensión pancreatitis o de insuficiencia hepática, el tratamiento con SUTENT debe ser discontinuado. Se observó hepatotoxicidad en los pacientes que recibieron SUTENT. Experiencia posterior a la comercialización: Se desenlace fatal. Los pacientes con signos o síntomas de toxicidad muscular deben tratarse de acuerdo con las prácticas médicas habituales. Casos de microangiopatía trombótica han sido reportados. En estos trombocitopenia. Se ha reportado embolismo pulmonar, deterioro de la función renal y/o falla renal, en algunos casos con desenlace fatal. Se reportaron casos de proteinuria y raros casos de síndrome nefrótico, fistula, algunas veces asociados con necrosis de tumores y/o regresión, en algunos casos con desenlace fatal. Han sido reportados casos de eventos tromboembólicos arteriales (accidente cerebrovascular, ataque debe consistir en medidas de soporte generales. No existe un antídoto específico para la sobredosis de SUTENT. Si fuera pertinente, la droga no absorbida puede eliminarse mediante emesis o lavado gástrico. Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica. **PRESENTACIONES:** SUTENT 12,5 mg, SUTENT 25 mg, información respecto al producto, comunicarse al teléfono (011) 4788-7000. Rev: 18-Sep-2012 (1.0)**

TAMOXIFENO GADOR® - TAMOXIFENO GADOR® 20. Comprimidos. Venta bajo receta archivada. **COMPOSICION:** TAMOXIFENO GADOR®: Citrato de tamoxifeno (equivalente a 10 mg de tamoxifeno base) 15,20 mg. Excipientes c.s. TAMOXIFENO GADOR® 20: Citrato de tamoxifeno (equivalente a 20 mg de tamoxifeno base) 30,40 mg. Excipientes c.s. **ACCION TERAPEUTICA:** Antiestrogénico. **INDICACIONES:** Tratamiento coadyuvante del carcinoma mamario, a continuación de la mastectomía total o segmentaria, la resección axilar y la irradiación mamaria, en mujeres y en hombres. Tratamiento del carcinoma metastásico de mama en mujeres, como una alternativa de la ooforectomía o la irradiación ovárica. Infertilidad anovulatoria. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** *Tratamiento del cáncer de mama.* La dosis habitualmente recomendada es de 10 a 20 mg en una o dos tomas diarias. *Tratamiento de la infertilidad anovulatoria.* Se podrá iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 20 mg, administrados los días 2º, 3º, 4º y 5º del ciclo menstrual; si esta terapia inicial no tiene respuesta, podrán ser utilizados otros esquemas con incremento de la dosis a 40 mg por día y luego a 80 mg por día durante los ciclos menstruales subsiguientes. En mujeres que no menstrúan en forma regular, se podrá iniciar el tratamiento cualquier día; si la paciente responde a la medicación con una menstruación, se efectuarán una serie de esquemas de tratamientos que comenzarán el 2º día de cada ciclo menstrual. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida al principio activo o alguno de sus componentes. Embarazo. **ADVERTENCIAS:** Discontinuar el medicamento si se produce hipercalcemia después de iniciado el tratamiento, en pacientes con cáncer mamario y metástasis ósea. Informar inmediatamente al médico si se experimentan irregularidades menstruales, sangrado vaginal, metrorragia o dolor pélvico. El tamoxifeno puede aumentar la incidencia de cambios endometriales, que incluyen hiperplasia, pólipos y cáncer de endometrio, y sarcoma uterino; no ha sido establecida aún una relación entre el tamoxifeno y el mayor riesgo de padecer otros cánceres no uterinos. Modificaciones enzimáticas y otros cambios hepáticos pueden ser asociados con la terapia. Puede haber un aumento transitorio de los síntomas cancerosos (dolor y/o aumento del volumen aparente del tumor). **PRECAUCIONES:** Se han reportado casos infrecuentes de hiperlipidemias con tamoxifeno; se recomienda el monitoreo periódico de los triglicéridos y el colesterol plasmático. En mujeres premenopáusicas, puede ocasionar elevaciones de las concentraciones plasmáticas de estradiol y supresión de la menstruación. Las mujeres no menopáusicas se encuentran expuestas al mantenimiento de su fertilidad con riesgo de embarazo y aparición de quistes funcionales del ovario y menometrorragia. Se han informado trombocitopenia con recuento de plaquetas entre 50.000 a 100.000/mm³ -registrándose episodios hemorrágicos, de incierta relación con la medicación-, leucopenia y anemia; eventualmente neutropenia y pancitopenia. Deben controlarse frecuentemente el cuadro hemático y las pruebas funcionales hepáticas. En algunas pacientes postmenopáusicas se informaron elevaciones de T₄ sin manifestaciones clínicas de hipertiroidismo, variaciones en el índice cariopéptico del moco vaginal e infrecuentes efectos estrogénicos en el Papanicolaou. **Embarazo:** El tamoxifeno no debe ser administrado durante el embarazo, dado que puede causar daño fetal en dicha circunstancia. Las mujeres en edad fértil deben ser informadas del riesgo, excluyendo el embarazo antes de iniciar el tratamiento y recomendando el uso de métodos anticonceptivos no hormonales o de barrera. **Lactancia:** Se desconoce si el tamoxifeno se excreta en la leche materna humana; se recomienda suspender la lactancia o discontinuar la medicación. **Uso en pediatría:** La eficacia y la seguridad del tamoxifeno en niños no ha sido establecida. **Interacciones medicamentosas:** El uso concomitante de tamoxifeno y anticoagulantes cumarínicos puede aumentar significativamente el efecto anticoagulante. La combinación de agentes citotóxicos con tamoxifeno puede aumentar el riesgo de accidentes tromboembólicos. El tamoxifeno y sus metabolitos inhiben al sistema de la enzima citocromo P-450 hepática y alteran el metabolismo y la eliminación de otras drogas antineoplásicas (ciclofosfamida) y barbitúricos. El uso concomitante de bromocriptina eleva los niveles de tamoxifeno y sus metabolitos. **REACCIONES ADVERSAS:** Son leves y raramente severas. Frecuentes: tuforadas, aumento y pérdida de peso; náuseas, diarrea; amenorrea, alteraciones menstruales, aumento de la frecuencia de anomalías del endometrio, retención hídrica; cambios en la piel; alteraciones del gusto, trastornos visuales, cataratas, alteraciones de la córnea, retinopatías; elevación de la urea sanguínea. Ocasionales: anorexia; depresión, vértigo, cefalea, aturdimiento; edemas periféricos; tos, fatiga, disnea; vómitos, calambres gastrointestinales; oligomenorrea, hemorragia vaginal, sequedad vaginal, flujo vaginal, prurito vulvar; dolor óseo; rash cutáneo (incluyendo informes aislados de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y pénfigo ampollar), afinamiento del cabello, caída del cabello; trombocitopenia, leucopenia (en algunos casos asociado a la aparición de anemia y/o trombocitopenia); hipercalcemia, hipercreatininemia, elevaciones de los niveles de transaminasas y fosfatasa alcalina, hiperbilirrubinemia. Raras: Accidentes tromboembólicos; neumonitis intersticial; hígado graso, colestasis, hepatitis, necrosis hepática; endometriosis, fibromas uterinos, quistes de ovario en mujeres premenopáusicas, pérdida de la libido e impotencia en varones; reacciones de hipersensibilidad (incluyendo angioedema); neutropenia; elevaciones en los niveles de LH, FSH, testosterona y estrógenos en los pacientes oligospermicos; elevación de los niveles de triglicéridos. **PRESENTACIONES:** TAMOXIFENO GADOR®: envase con 30 comprimidos. TAMOXIFENO GADOR® 20: envases con 10 y 30 comprimidos. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. **Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Sep-2009.**

ANEBOL® Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. **COMPOSICION:** Cada comprimido recubierto contiene: Anastrozol 1 mg. Excipientes: c.s. **ACCION TERAPEUTICA:** Inhibidor selectivo no esteroideo de la aromatas. **INDICACIONES:** Tratamiento de segunda línea en el cáncer de mama avanzado en mujeres posmenopáusicas, posteriormente al tratamiento con tamoxifeno u otro agente antiestrogénico con receptores estrogénicos positivos o negativos que previamente hayan respondido al tamoxifeno. Tratamiento adyuvante del cáncer de mama invasivo temprano, con receptores hormonales positivos en mujeres posmenopáusicas. Tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano en mujeres posmenopáusicas con receptores hormonales positivos que recibieron de 2 a 3 años de tratamiento con tamoxifeno adyuvante. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** Un comprimido de 1 mg por vía oral una vez al día. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida al anastrozol o a alguno de los componentes del producto. Mujeres premenopáusicas. Insuficiencia renal severa (Cl_{CR} < 20 mL/min). Enfermedad hepática moderada a severa. Pacientes bajo tratamiento con medicación conteniendo estrógenos. Terapia concurrente con tamoxifeno. Embarazo. Lactancia. **ADVERTENCIAS:** Dado que el anastrozol está indicado en mujeres posmenopáusicas, deberán realizarse estudios bioquímicos para confirmar la menopausia ante la duda sobre el estado hormonal de la paciente a tratar. No se dispone aún de información sobre la seguridad de esta medicación en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa o con insuficiencia renal severa (Cl_{CR} < 20 mL/min). **PRECAUCIONES:** Las mujeres con osteoporosis o con riesgo de padecerla deben tener una evaluación formal de su densidad mineral ósea al comienzo del tratamiento y luego a intervalos regulares, iniciando la terapia o profilaxis para la osteoporosis según con corresponda. No existen datos disponibles aún para el uso de anastrozol con los análogos de LHRH. Este producto contiene lactosa, por lo tanto no deben tomar este medicamento los pacientes con alteraciones hereditarias como intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa. Dado que se han informado casos de somnolencia y astenia con el uso de anastrozol, se debe tener extrema precaución al conducir u operar maquinarias. **Empleo en pediatría:** No se recomienda la administración de ANEBOL® en niños. **Interacciones medicamentosas:** En estudios de interacción clínica con antipirina y cimetidina no se evidenciaron interacciones clínicamente significativas mediadas por el complejo enzimático hepático del citocromo P450. El tratamiento concomitante de anastrozol con medicación que contenga estrógenos reduce o puede anular su actividad farmacológica. No se debe coadministrar tamoxifeno con ANEBOL® ya que puede disminuir su acción farmacológica. No se han observado en estudios clínicos interacciones significativas con otras drogas comúnmente prescritas. No se han presentado interacciones clínicamente significativas con los bisfosfonatos. No hay información clínica disponible sobre el uso de anastrozol en combinación con otros agentes anticancerígenos. **REACCIONES ADVERSAS:** Los eventos adversos habitualmente son leves a moderados y raramente requieren la suspensión de la medicación. Frecuentes: astenia; sofocos; náuseas; cefalea; dolor/rigidez de las articulaciones; erupción cutánea. Ocasionales: diarrea y vómitos, aumento de la fosfatasa alcalina, ALT y AST; anorexia, hipercolesterolemia; somnolencia, síndrome del túnel carpiano; sequedad vaginal, sangrado vaginal; afinamiento del cabello, alopecia, rash. Raras: aumento de la gamma GT y bilirrubina, hepatitis; dedo en gatillo; eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, urticaria y anafilaxia. No ha sido establecida una relación causal entre anastrozol y eventos tromboembólicos a las dosis habituales. **PRESENTACIONES:** Envases con 28 comprimidos recubiertos. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. **Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Ene-2012.**



Tamoxifeno Gador

Gold standard para
quimio-prevención⁽¹⁾

Anebol[®]

anastrozol 1 mg

La continuidad
terapéutica en
cáncer de mama⁽¹⁾

 **Hormonoterapia
en cáncer de mama con RE* +^(2,3)**

 **Mayor sobrevida y menor recurrencia^(1,4,5)**

PRESENTACIONES:



Tamoxifeno Gador: Envases conteniendo 30 comprimidos

Tamoxifeno Gador 20: Envases conteniendo 10 y 30 comprimidos

Anebol[®]: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos



*RE: Receptores de estrógeno.

REFERENCIAS: 1- Rao RD, Cobleigh MA. Adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2012; 26(6):541-7. 2- Prospecto Tamoxifeno Gador – Tamoxifeno Gador 20. GADOR SA. Fecha de última revisión ANMAT: Sep-2009. 3- Prospecto Anebol[®]. GADOR SA. Fecha de última revisión ANMAT: Ene-2012. 4- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378:771-84. 5- Gangadhara S, Bertelli G. Long-term efficacy and safety of anastrozole for adjuvant treatment of early breast cancer in postmenopausal women. *Ther Clin Risk Manag* 2009; 5:291-300.



Stivarga[®]
(regorafenib) comprimidos 40 mg

Aprobado en Argentina

Aprobado para cáncer Colorrectal metastásico*



*STIVARGA[®] está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal (CCR) metastásico que fueron tratados previamente con quimioterapia a base de fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecan, y un agente anti-VEGF, y, si presentan el gen KRAS de tipo silvestre, terapia con un agente anti-EGFR.

(1) **STIVARGA[®] 40 mg.** Cada comprimido recubierto contiene: regorafenib 40 mg. **Indicaciones:** STIVARGA[®] está indicado para el tratamiento del paciente con cáncer colorrectal metastásico (crr) que fueron tratados previamente con quimioterapia a base de fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan, y anti-VEGF y, si presentan el gen KRAS de tipo silvestre, terapia con anti-EGFR. **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** La dosis recomendada es de 160 mg vía oral de regorafenib (4 comprimidos de STIVARGA[®] cada uno con 40 mg de regorafenib), tomado por vía oral una vez por día durante 3 semanas de terapia seguidas de 1 semana sin terapia para completar un ciclo de 4 semanas. Es posible que se requieran interrupciones y/o reducciones de la dosis en función de la seguridad y la tolerabilidad individuales. Las modificaciones de la dosis se aplicarán en pasos de 40 mg (un comprimido). La dosis diaria más baja recomendada es de 80 mg. La dosis diaria máxima es de 160 mg. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida al principio activo regorafenib o a cualquiera de los excipientes. **REACCIONES ADVERSAS:** Se observaron efectos adversos muy frecuentes como infecciones, trombocitopenia, anemia, disminución del apetito, cefaleas, hemorragias, hipertensión, disfonía, diarrea, estomatitis, hiperbilirubinemia, reacción cutánea mano/pie, eritemas; Frecuentes: Leucopenias, hipotiroidismo, hipocalcemia, hipofosfatemia, hiponatremia, hipomagnesemia, hiperuricemia, temblores, trastornos del gusto, boca seca, reflujo gastroesofágico, gastroenteritis, aumento de las transaminasas, piel seca, alopecia, trastorno de las uñas, rigidez muscular esquelética; Poco frecuentes: Infarto de miocardio, isquemia de miocardio, crisis hipertensiva, perforación gastrointestinal, lesión hepática grave; Infrecuentes: Queratoacantoma/carcinoma cutáneo de células escamosas; Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS). **Efectos Adversos Hematológicos:** Se reportaron efectos adversos hematológicos como ser: disminución de la hemoglobina 78,5%, disminución del recuento plaquetario 40,5%, disminución del recuento de neutrófilos 2,8%, disminución del recuento de linfocitos 54,1%, disminución del calcio 59,3%, disminución del potasio 25,7%, disminución del fósforo 57,4%, aumento de los niveles de bilirrubina 44,6%, aumento de las AST 65,0%, aumento de la ALT 45,2%, Proteinuria 59,7%, aumento del índice internacional normalizado 23,7%, aumento de la lipasa 46,0%, aumento de la amilasa 25,5%. **PRESENTACIÓN:** STIVARGA[®]: caja con 1 frasco con 28 comprimidos recubiertos y caja con 3 frascos con 28 comprimidos recubiertos cada uno. Importado y distribuido por: BAYER S.A., Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) - Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina. Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado No.57215 Fecha de última revisión:6.2013 ccds. v.5.0. Venta bajo receta archivada.