



Revista Argentina de Cancerología

Organo de la Sociedad Argentina de Cancerología, Asociación Civil

Editorial. Oncología, cuarenta años de experiencia

Isaac Fleischer

Discurso inaugural. Presidente de la Sociedad Argentina de Cancerología

Marcelo Blanco Villalba

Inmunoterapia en cáncer

María Virginia Paolini, Gustavo Jankilevich

Bevacizumab en el tratamiento de primera línea en cáncer de ovario avanzado. Los últimos ensayos clínicos publicados que avalan su aprobación en Argentina

Rosa María Garrido, Clelia Vico

Tumores de cabeza y cuello asociados al virus del papiloma humano: ¿Nuevas estrategias de tratamiento?

Agustín Falco

Nuevos tratamientos en melanoma metastásico

Ana Laura Mendaña

Oncoplastia mamaria

Eduardo Angheben, Gustavo Garnica

Tratamiento sistémico de las metástasis cerebrales de cáncer de mama

Federico Esteso

XVIº Congreso Argentino de Cancerología

Detalle de las exposiciones y horarios

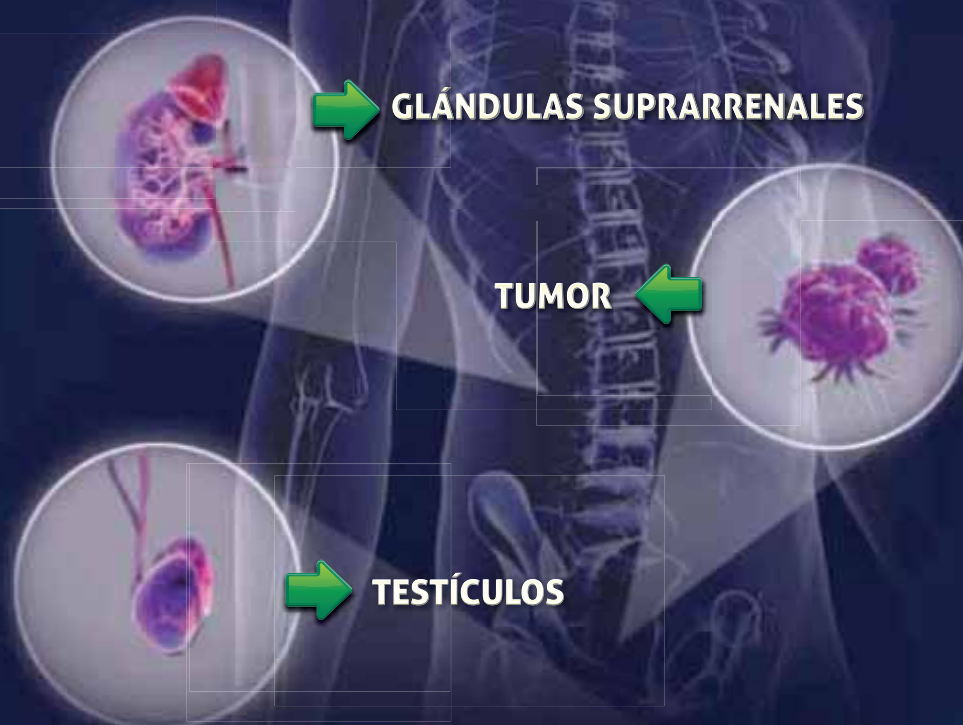


NUEVO AVANCE

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 G 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 corticoadrenal: Se ha informado insuficiencia corticoadrenal 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, tiroidazina). 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, fenitoina, 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, poliquiuria, 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 I 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 cardíaco 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@bjanar.jnj.com y en Chile al infojanssen@janch.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**



Revista Argentina de Cancerología

Órgano de la Sociedad Argentina de Cancerología, Asociación Civil

- 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

Dr. Marcelo Blanco Villalba

Vicepresidente

Dr. Mario Félix Bruno

Secretario General

Dr. Guillermo Streich

Secretario de Actas

Dr. Daniel Rampa

Tesorero

Dr. Jorge Ramón Puyol

Director de Publicaciones

Dr. Guillermo Streich

Vocales Titulares

1ª Dra. Mónica Liliana López

2ª Dra. Clelia Vico

3ª Dra. Luisa Rafailovici

4ª Dr. Ricardo Santos

Órgano de Fiscalización

Dra. Rosa Woscoboinik de Levin

Dra. Liliana González

Capítulo de Psicooncología

y Cuidados Paliativos

Dra. Luisina Onganía

Capítulo de Neurooncología

Dra. Alejandra Rabadán

Capítulo de Oncopediatría

Dra. Guadalupe Rey

Capítulo de Prevención

Dra. Rosa Woscoboinik de Levin

Dr. Daniel Rampa

Capítulo del Interior

Dra. Mónica Repetto

Capítulo de Gestión Institucional

Dr. Juan Pablo Re

Capítulo de Estomatología

Dra. Nelly Frascino

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 Jovtis †

(2006-2007)

Dra. Clelia Vico

(2008-2009)

Dr. Marcelo Blanco Villalba

(2010-2011)

Dra. Mónica Liliana López

(2012-2013)



Sociedad Argentina de Cancerología

Asociación Civil

A los 22 días del mes de Abril de 2014 en el acto que se realiza en la sede de AMA asumen sus funciones los miembros de la nueva:

Comisión Directiva 2014 – 2015

Presidente: Dr. Marcelo Blanco Villalba

Vicepresidente: Dr. Mario Félix Bruno

Secretario General: Dr. Guillermo Streich

Secretario de Actas: Dr. Daniel Rampa

Tesorero: Dr. Jorge Ramón Puyol

Director de Publicaciones: Dra. Marina Bramajo / Dr. Guillermo Streich

Vocales Titulares:

1ª Dra. Mónica Liliana López

2ª Dra. Clelia Vico

3ª Dra. Luisa Rafailovici

4ª Dr. Ricardo Santos

Órgano de Fiscalización: Dra. Rosa Woscoboinik de Levin / Dra. Liliana González

Capítulos:

Oncopediatría: Dra. Guadalupe Rey

Neurooncología: Dra. Alejandra Rabadán

Psicooncología y Cuidados Paliativos: Lic. Luisiana Onganía

Prevención: Dra. Rosa Woscoboinik de Levin / Dr. Daniel Rampa Daniel

Del Interior: Dra. Mónica Repetto

Gestión Institucional: Dr. Juan Pablo Re

Estomatología: Dra. Nelly Frascino

Dra. Clelia Vico
Secretaría General 2012 - 2013

Dra. Mónica Liliana López
Presidente 2012 - 2013

Dr. Guillermo Streich
Secretario General 2014 - 2015

Dr. Marcelo Blanco Villalba
Presidente 2014 - 2015



ASOCIACION MEDICA ARGENTINA



YERVOY[®]
(ipilimumab)
Para infusión intravenosa

SPRYCEL[®]
dasatinib



IXEMPRA[®]
(ixabepilona) para infusión IV



Comunidad
PASOS
Programa de Asistencia y Orientación en Salud

*Seguimiento a mis pacientes
Atención las 24 hs. los 365 días del año.*

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

ÍNDICE

Editorial. Oncología, cuarenta años de experiencia	7
Isaac Fleischer	
Discurso inaugural. Presidente de la Sociedad Argentina de Cancerología	11
Marcelo Blanco Villalba	
Inmunoterapia en cáncer	13
María Virginia Paolini, Gustavo Jankilevich	
Bevacizumab en el tratamiento de primera línea en cáncer de ovario avanzado. Los últimos ensayos clínicos publicados que avalan su aprobación en Argentina	17
Rosa María Garrido, Clelia Vico	
Tumores de cabeza y cuello asociados al virus del papiloma humano: ¿Nuevas estrategias de tratamiento?	28
Agustín Falco	
Nuevos tratamientos en melanoma metastásico	33
Ana Laura Mendaña	
Oncoplastia mamaria	44
Eduardo Angheben, Gustavo Garnica	
Tratamiento sistémico de las metástasis cerebrales de cáncer de mama	49
Federico Estes	
XVIº Congreso Argentino de Cancerología	55
Detalle de las exposiciones y horarios	

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



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 temporal 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: foliculitis, 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 pseudogripal, 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, hipertiroidismo, 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: rinitis, 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 anamnéstica 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

Oncología, cuarenta años de experiencia

por Isaac Fleischer

Quien esto firma cumple en 2014 cuarenta años de ejercicio de una especialidad médica relativamente joven: la oncología clínica. En sus inicios, esta carecía de límites precisos y cirujanos, ginecólogos, patólogos y especialistas en radioterapia se dedicaban al paciente oncológico desde sus respectivos campos. Con el tiempo, la oncología se fue afirmando como una de las grandes especialidades originadas en la Medicina Interna.

Si tratamos de recordar –los que podemos hacerlo– cómo era nuestra vida cotidiana cuarenta años atrás, no podemos negar la increíble magnitud de los cambios en los usos, costumbres y conocimientos que han ocurrido al compás de los avances tecnológicos, en particular, gracias a la aplicación práctica en las diversas áreas de los progresos de la informática.

En lo que respecta al área que me interesa y me ocupa profesionalmente, centrada en el estudio de un grupo de enfermedades muy temido por el común de los mortales, los cambios no estuvieron ausentes, pero... ¿fueron estos tan trascendentes desde el punto de vista terapéutico, tal como las personas –legos y profesionales– creen?

Es un tema sobre el que vale la pena detenerse y meditar. Nos estamos refiriendo a la oncología, especialidad médica que recibió en los países centrales un apoyo presupuestario nunca visto en la historia de la medicina: trillones de dólares fueron invertidos por agencias gubernamentales e instituciones privadas con el propósito de avanzar en el conocimiento del cáncer, descifrar sus misterios y desarrollar nuevas terapias.

Ahora bien... ¿cuánto avanzó realmente la ciencia médica durante las últimas tres o cuatro décadas en su lucha contra esta temible amenaza?

En la década de los 70 del siglo XX, cuando inicié mi contacto con esta especialidad, decíamos con orgullo que, en términos generales, “uno de cada tres casos de cáncer se curan”. En 2014, los oncólogos que forman opinión afirman que, en la actualidad, “uno de cada dos casos se curan”.

Si tomamos estas tasas de curación como ciertas, esos cuarenta años de investigación y experiencia práctica sirvieron para mejorar la efectividad médica en un significativo 17% (de un 33% a un 50%).

El crecimiento de la inversión en investigaciones vinculadas con la cancerología se produjo fundamentalmente en el área farmacológica. Cabe preguntarse, entonces, ¿es la ganancia terapéutica un resultado directo de semejante esfuerzo?, ¿cuáles fueron los factores que condicionaron la mejoría en las cifras de curación del cáncer?

Remontándonos cuarenta años en el tiempo, podemos recordar que el diagnóstico precoz era casi la excepción. El Papanicolaou ya era un procedimiento reconocido y probado, aunque no estaba incorporado al uso masivo. Años después, la utilización del Papanicolaou comenzó a difundirse en la población general. La mamografía se realizaba con equipos mucho menos sensibles que los actuales, y no se aconsejaba su indicación sistemática con criterio preventivo. Lo mismo podemos decir de los métodos que permiten el diagnóstico temprano del cáncer de colon y recto, inaccesibles o desconocidos para la gran mayoría hasta fechas recientes.

Hace cuarenta años, el diagnóstico por imágenes estaba basado en estudios radiológicos comunes poco específicos. La ecografía estaba en pañales, era de uso infrecuente, y sus resultados eran de muy difícil interpretación. La tomografía computada o la resonancia magnética, en gran medida frutos de la informatización, no existían siquiera en la imaginación de los más optimistas.

La influencia del progreso en materia de diagnóstico (técnicas de imágenes, endoscópicas, quirúrgicas, bioquímicas, etc.) facilitó la detección cada vez más temprana de la patología oncológica e impactó en los resultados terapéuticos finales.

Un detalle no menor a considerar, además de lo ya mencionado, es el notorio cambio de mentalidad en la población general: hoy se habla sobre el cáncer abiertamente, y tenerlo en cuenta como posibilidad predispone a tomar medidas para prevenirlo o para tratarlo a tiempo.

¿Qué tanto se avanzó en la terapéutica del cáncer? Vamos por partes.

En primer lugar, consideremos los tratamientos locales: cirugía y radioterapia.

La cirugía experimentó cambios notables desde el punto de vista técnico que hicieron posible alcanzar niveles de precisión y seguridad en la práctica cotidiana inverosímiles para el cirujano de los años 70. Además, los progresos en la anestesiología e infectología minimizaron en forma notable la morbimortalidad asociada a la cirugía.

La radioterapia experimentó su propia revolución de la mano del avance de la informática, que facilitó la ejecución de tratamientos de gran eficacia terapéutica y mayor protección de tejidos circundantes al blanco elegido.

Por último, vamos a referirnos a los tratamientos sistémicos, aquellos que se llevaron el grueso del esfuerzo económico –tanto voluntario como impuesto por distintos gobiernos– destinado a financiar innumerables investigaciones científicas.

Cuarenta años atrás, se tenían profundos conocimientos de citología, bioquímica, funcionamiento de los ácidos nucleicos y cinética celular. Diversos agentes quimioterápicos de amplio uso actual ya se conocían y empleaban. Algunas formas de leucemia aguda, así como algunos tumores sólidos en estadios avanzados con metástasis a distancia, como el cáncer de testículo, ya entonces y en especial a partir de la década del 80, eran enfermedades potencialmente curables para muchos.

Con el tiempo, se introdujeron nuevos agentes quimioterápicos, en general derivaciones moleculares o sucedáneos de los que se empleaban hasta el momento, con usos nuevos, diferentes perfiles tóxicos y respuestas algo mejoradas, pero que no cambiaron en lo sustancial la historia de la oncología.

El ejército de nuevos agentes terapéuticos, depositario de bien fundadas esperanzas, hasta el momento tampoco ha logrado los cambios radicales que se anunciaban, excepto en campos aún muy restringidos. Estos medicamentos, especialmente las familias de los anticuerpos monoclonales e inhibidores de la tirosinaquinasa y otros blancos moleculares, suelen formar parte de onerosísimos esquemas asociados a un beneficio terapéutico indudable, pero en general muy modesto. A pesar de lo dicho, debido a los desproporcionados costos que generan, hoy constituyen una auténtica amenaza para las economías que deben sostener presupuestos crecientes destinados al sector sanitario. De entrada, es común que se presenten como fármacos poco menos que inocuos, si bien la experiencia continuamente pone al descubierto nuevas e inesperadas toxicidades. Por eso, el entusiasmo que inspira “lo más nuevo” en pacientes, familiares y médicos debe combinarse con una serena y bien meditada evaluación de los riesgos y beneficios propios de las diferentes opciones terapéuticas para cada caso en particular.

En definitiva, la probabilidad de lograr la curación de un cáncer ha crecido en forma sustancial durante los últimos cuarenta años. Sin embargo, al parecer, no debemos eso tanto al progreso de la farmacología como al cambio de mentalidad y actitud frente al cáncer, al perfeccionamiento y disponibilidad de los métodos diagnósticos y a los avances verificados en otras disciplinas, tales como la cirugía y la radioterapia.

Acaso la farmacología nos depare grandes sorpresas en los próximos cuarenta años.

El Comité Editorial de la SAC no emite juicios relacionados sobre los artículos de opinión.

DISCURSO INAUGURAL

Presidente de la Sociedad Argentina de Cancerología

Buenos Aires, 15 de junio de 2014.

Sr. Pdte. de la AMA, Prof. Dr. Elías Hurtado Hoyo
Sr. Pdte. del Comité Recertificaciones de la AMA, Dr. Miguel A. Galmés
Sres. Pdtes. de Sociedades Científicas y Asociaciones Médicas
Sres. ex Pdtes. de la Sociedad Argentina de Cancerología
Sra. Pdte. saliente de la SAC, Dra. Mónica López
Sres. Miembros de la Comisión Directiva
Consocios
Sres. representantes de la Industria Farmacéutica
Colegas. Invitados especiales. Amigos. Familia

Por segunda vez, mis consocios han decidido honrarme designándome presidente de nuestra querida Sociedad. Es para mí motivo de agradecimiento, pero también un gran compromiso, dado que en sus 66 años de historia, relevantes figuras científicas ocuparon cargos en las Comisiones Directivas.

Una vez más, recuerdo mis inicios en la SAC a partir de la convocatoria de quien fue maestra y amiga, la Dra. Silvia Jovtis. Ese encuentro forjó la realización de las 1.º Jornadas Provinciales Fuegoquinas, en 2002, y posteriormente, las Jornadas Nacionales de la SAC, en la ciudad de Ushuaia durante 2003.

Para el bienio 2014-2015, comparten la Comisión Directiva el Dr. Mario Bruno, en la Vicepresidencia, trabajador incansable y motor indiscutido de la Federación de Sociedades de Cancerología de América del Sur (FESCAS); el Dr. Guillermo Streich, en la Secretaría General, firmemente comprometido con el proyecto; un amigo incansable, el Dr. Daniel Rampa, en la Secretaría de Actas, quien desde su trabajo en equipo en el Capítulo de Prevención llega a la Comisión Directiva; el Dr. Jorge Puyol, en la Tesorería, un histórico integrante de la Sociedad y cultor de la palabra amistad; la Dra. Marina Bramajo, en la Dirección de Publicaciones, a quien, como en 2010, simplemente le digo “gracias”; los vocales, los Dres. Mónica López, Luisa Rafailovici, Clelia Vico y Ricardo Santos, un verdadero lujo que se permite esta Comisión Directiva, por sus conocimientos, experiencia y compromiso. En el Órgano de Fiscalización, la Dra. Rosa Levin, quizá, la más “joven” de este grupo, para quien no hay palabras que expresen mi reconocimiento; y acompañándola, la Dra. Liliana González, quien aportará su compromiso.

Una mención especial merecen las Dras. Alejandra Rabadán, Guadalupe Rey, Nelly Fascino, la Lic. Luisina Onganía, la Dra. Mónica Repeto y el Dr. Juan Pablo Re, quienes siguen permitiendo el desarrollo y crecimiento de los Capítulos. En la secretaría, la Sra. Alicia Casimir, con su casi eterna paciencia, y se incorpora el contador José María Marchessini.

En el cambio de Presidencia de 2012, remarqué la importancia de los Capítulos como motores de la actividad societaria. Volver a las Jornadas del Interior, integrar Comisiones de Consensos, la reunión de FESCAS (1.º Simposio Regional) hoy consolidada con agenda propia, creo que siguen siendo los ejes de nuestra gestión.

Continuaremos con las reuniones científicas mensuales, con la organización del XVI Congreso Argentino de Cancerología, el 9.º Encuentro de la Federación de Sociedades de Cancerología de América del Sur, las 6.º Jornadas de Psiconcología y Cuidados Paliativos, las 4.º Jornadas de Prevención en Cáncer y el 2.º Simposio de Gestión Institucional que se realizará el 7, 8 y 9 de agosto del año en curso en el Abasto Hotel. Organizaremos cursos con puntaje CRAMA, válidos para la recertificación en la especialidad de Oncología a través de la CRAMA. Planificaremos para el próximo año las Jornadas en el interior del país. Seguiremos integrando las Comisiones de Consenso Intersociedades.

Para lograr los objetivos propuestos, convocamos a todo aquel miembro de nuestra Sociedad que quiera colaborar a que se acerque a compartir la tarea.

En lo personal, continúa siendo un tema de preocupación la problemática que comenté en un artículo de la revista de la Sociedad el año pasado: la accesibilidad. Hacia 2020, las proyecciones nos informan 20 millones de casos nuevos y 10 millones de muertes, por lo cual transforman al cáncer en el reto más importante en el campo de los derechos humanos en salud, ya que cada año mata más seres humanos que la tuberculosis, el sida y la malaria, en conjunto, pero quizá lo más significativo sea que el 75% de estas muertes ocurrirá en países que juntos producen hoy menos del 5% del PIB mundial. Además, trabajos como el de las Dras. Nina A. Bickell y Electra D. Paskett alertan sobre dichas desigualdades: “Reducción de las desigualdades del cáncer: ¿Qué funciona?”, en el que se muestra cómo ciertos subgrupos no experimentan los avances en la reducción de la incidencia y mortalidad de cáncer: cáncer de mama en mujeres negras: menor incidencia, pero mortalidad más alta y colonoscopia de detección: no tan común en poblaciones de bajo nivel socioeconómico o en mujeres.

Para finalizar, quiero agradecer a quienes me formaron en la especialidad en el Servicio de Oncología del Hospital Militar Central.

A los pacientes, de los que siempre se aprende algo.

A mis colegas de Tierra del Fuego, donde está parte de mi corazón.

A mis padres, por haberme formado en la posibilidad de defender las ideas, en definitiva, en la posibilidad de poder expresarse.

A Marina, Facundo, Pedro y Augusto, solo pedirles perdón por el tiempo sacado al nuestro.

A mis amigos, con quienes transcurro el camino.

Dr. Marcelo Blanco Villalba

Presidente

Sociedad Argentina de Cancerología

Inmunoterapia en cáncer

María Virginia Paolini*, Gustavo Jankilevich**

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

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

Introducción

Tradicionalmente, el tratamiento de las enfermedades tumorales se basa en la cirugía, el uso de radiaciones ionizantes y la quimioterapia. Este paradigma se consolidó durante el siglo XX y logró un importante paso adelante en la cura y en la calidad de vida de los pacientes.

Sin embargo, hacia fines del siglo pasado, los conocimientos surgidos desde las ciencias básicas en fisiología, genética e inmunología han incorporado dos nuevas estrategias.

Una consiste en manipular mediante moléculas diferentes vías que participaban en la oncogénesis y supervivencia de los tumores, la llamada terapia dirigida (*targeted therapy*), o su desprendimiento, la terapia a medida (*tailored therapy*) al conocer patrones genómicos propios de poblaciones específicas. Su uso ha llevado a remisiones a largo y corto plazo, y constituye parte del arsenal terapéutico con que contamos hoy.

Desde principios del siglo XX, se conoce la relación entre el sistema inmunológico y la patología tumoral, y se ha preconizado que el sistema inmunológico podría ser quien ejerza una vigilancia sobre el desarrollo de tumores y también podría ser el efector fisiológico más importante para combatir las células anómalas (1).

El surgimiento de tumores en inmunodeficientes o en quienes reciben cierta forma de inmunosupresión, sumado a otras pruebas clínicas *in vitro*, dejaron sentada tal impresión.

La propia fisiopatología de los trasplantes demostró que parte de su éxito se basaba en fenómenos de manipulación inmunológica.

Desde fines de los sesenta, se reportan casos de remisiones espontáneas asociadas a fenómenos autoinmunes (vitiligo); y desde los ochenta, la epidemia de sida produjo un gigantesco paso de cómo funciona y acciona el sistema inmunológico con reportes de curaciones y remisiones a largo plazo utilizando Interleuquina 2 en cáncer renal y melanoma (2).

Veinte años después de esa publicación, surgen pruebas concretas de que la manipulación de los llamados “checkpoints inmunológicos” y de las células escogidas y entrenadas logran resultados llamativos en tumores

de riñón, melanoma, pulmón, entre otros modelos en la arena clínica.

La siguiente es una descripción de potenciales manipulaciones inmunológicas y de sus resultados hasta 2013.

El sistema inmunológico

En 1909, Paul Ehrlich aseguró que el sistema inmunológico poseía un rol primordial en la génesis y desarrollo de tumores. Desde entonces, durante gran parte del siglo XX, se ha definido su rol.

El sistema inmunológico tiene como capacidad fundamental reconocer lo propio de lo no propio y generar respuestas conjuntas y coordinadas de células y moléculas ante lo extraño. Constituye la principal defensa del organismo en todos los tejidos. Reconoce microorganismos, macromoléculas y pequeñas sustancias químicas extrañas (antígenos), independientemente de la consecuencia fisiológica o patológica de tal reacción.

El sistema posee cuatro condiciones fundamentales:

- 1. Especificidad. Reconoce diversas estructuras como propias o no en términos moleculares.
- 2. Memoria. Recuerda eventos y ejerce respuestas en consecuencia ante el mismo antígeno en el tiempo.
- 3. Diversidad. Posee una población de células T de 10^{18} y anticuerpos 10^{22} .
- 4. Adaptabilidad. Ejerce su función en diversos tejidos y situaciones.

Inmunoterapia

La inmunoterapia, como racional, se basa en el concepto de que el cáncer es, en gran parte, una enfermedad con base inmunológica.

El sistema inmunológico se adapta a los cambios que sufre el tumor desde su nacimiento hasta las diversas generaciones de células metastásicas. Se sabe que el tumor posee un genoma altamente inestable y, por lo tanto, tiene la capacidad de producir variaciones en sus antígenos. El sistema inmunológico, mediante diferentes estrategias, puede adaptarse a su vez a un tumor cambiante. Los diferentes tipos de antígenos tumorales

les aparecen en el Tabla 1. Sin embargo, el tumor, para sobrevivir, induce mecanismos para evadir el reconocimiento o la acción del sistema inmune. Cada tipo de cáncer posee una forma diferente de hacerlo, como así también hay vías genéricas, (ver Tabla 2).

La inmunoterapia, en sus diferentes formas, activa respuestas inmunológicas frente a antígenos tumorales. El blanco de la inmunoterapia es el sistema inmune, no el tumor. Vale decir que tal respuesta induce cambios en el huésped frente al tumor.

Podemos separar arbitrariamente a la inmunoterapia en cinco grandes grupos:

- Terapia con citoquinas.
- Vacunas.
- Aumento de la actividad de las células presentadoras de antígenos.
- Anticuerpos monoclonales.
- Manipulación de las señales co-estimuladoras.

Terapia con citoquinas

Las citoquinas recombinantes se han utilizado para potenciar la acción del sistema inmune. El mecanismo de acción no ha sido dilucidado, pero en gran parte radica en aumentar la expresión del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) I y, en algunos casos, del II, antiangiogénicos e incrementar la citotoxicidad de NK, LT CD8+ y subpoblaciones linfocíticas.

Algunas como el TNF poseen propiedades citostáticas *per se*.

El interferón α y la interleuquina 2 han sido las citoquinas más utilizadas.

El interferón, empleado en leucemias, melanoma y cáncer renal, ha logrado una tasa de respuestas y estabilizaciones del 15%, con intervalos libres de progresión menores al año y muy raramente remisiones a largo plazo.

Es la única adyuvancia del melanoma aprobada (a dosis altas) por la FDA (4).

El caso de la interleuquina 2 es motivo de debate en la Oncología desde la publicación de remisiones

completas sostenidas en cáncer de riñón y melanoma por el NCI. Sin embargo, tales resultados no han logrado ser reproducidos.

La toxicidad a las dosis utilizadas es muy alta. Las instituciones en donde se ha empleado requieren de una estructura especial para administrarla y manejar sus eventos adversos.

Dos estudios no han podido confirmar estas remisiones a largo plazo, pero han demostrado su utilidad en algunos pacientes con cáncer de riñón.

Vacunas

Es la inmunoterapia activa específica. Las vacunas pueden ser de células enteras, proteicas, de ADN, o bien de células dendríticas.

No son preventivas *per se*, sino que expanden la respuesta inmune frente algún antígeno determinado.

Algunas de estas vacunas han sido autorizadas para su uso a la espera de resultados confirmatorios, como el racotumumab en el cáncer de pulmón metastásico.

Aumento de la actividad de las células presentadoras de antígenos

La observación de que un grupo de linfocitos deja la circulación y penetra los tejidos tumorales (TIL) llevó a la hipótesis de que su presencia podría asociarse a una mejor evolución. El paso lógico fue intentar activar ciertas poblaciones *in vitro* y posteriormente devolverlas a la circulación, ya “entrenadas”.

Esta teoría no ha dado resultado en muchos ensayos clínicos; sin embargo, ha logrado un notable impacto en el cáncer de próstata metastásico (IMPACT Trial) en términos de sobrevida global (5).

Anticuerpos monoclonales

La adopción terapéutica de la estrategia establecida por Milstein y Kohler se ha plasmado en la aparición de un buen número de anticuerpos monoclonales dirigidos contra proteínas o antígenos claves o críticos en diferentes tejidos o vías; lograron no solo respuesta, sino que, asociados a la quimioterapia, también curaciones.

Los principales tipos de cáncer tienen al menos un anticuerpo monoclonal terapéutico en el estadio curativo o metastático. Muchos de estos anticuerpos poseen ventajas en sobrevida en los estudios clínicos.

El uso de trastuzumab, pertuzumab en cáncer de mama, bevacizumab en cáncer de riñón, colon, ovario y glioblastoma multiforme, cetuximab en tumores de cabeza y cuello y colon, panitumumab en cáncer de colon, rituximab y otros son solo ejemplos de cuánto ha cambiado en forma irreversible la introducción de inmunoterapia en la clínica oncológica en la última década.

Manipulación de las señales co-estimulatorias

Tal vez el capítulo más excitante es el descubrimiento de la manipulación de las señales co-estimulatorias o checkpoints.

Una vez que la célula presentadora de antígenos (CPA) interacciona con el linfocito T y que este reconoce el antígeno como tal se activan las vías conocidas de respuesta del sistema inmunológico (Fig. 1).

Una interacción importante se produce entre el B7-1 y B7-2 de la CPA con el CD 28 en el linfocito T. Esta es necesaria para la progresión de la respuesta inmune. Sin embargo, en condiciones fisiológicas, este proceso se ve regulado por moléculas pertenecientes a la familia del CD 28, entre las que se encuentran el CTLA4 y el PD1.

El CTLA4 tiene los mismos ligandos que el CD 28 y posee entre 20 y 50 veces más afinidad que este último. Su interacción con el ligando genera una señal inhibitoria, por lo cual se origina el desplazamiento de la interacción inicial con el CD 28 y, por ende, el fin de la respuesta inmune.

Cuando el tumor sobreexpresa el CTLA4, o bien se expresa cuando no se ha iniciado la respuesta inmune, esta no se produce, con la consiguiente ventaja del tejido neoplásico.

En el caso de ipilimumab, los anticuerpos anti-CTLA4 logran hacer efectiva la respuesta inmunológica antitumoral (7).

La terapia con el anticuerpo ha logrado remisiones completas duraderas por más de ocho años en estudios clínicos. Los pacientes tratados mostraron eventos adversos, en su mayoría autoinmunes: rash cutáneo, vitiligo, hipofisitis, gastroenteritis autoinmune, entre otros (Fig 2).

Otro punto de modulación co-estimulador crítico es el PD-1. Es una molécula con señal inhibitoria expresada en el linfocito T. Cuando su ligando (PD-1L) se sobreexpresa en el tejido tumoral como forma de evasión, se produce la falta de respuesta inmune contra el tumor.

Muchos tumores muestran sobreexpresión del PD-1 y del PD-1L con la consiguiente modulación negativa del sistema inmunológico. Más aún, varios estudios han demostrado que la sobreexpresión de PD-1L en el tejido tumoral es un factor de pronóstico negativo (Fig 2).

Los ensayos clínicos con anticuerpos dirigidos a bloquear esta vía co-estimuladora han producido respuestas llamativas en cáncer de pulmón (8), melanoma y renal que, de confirmarse, serán, sin duda, uno de los avances más importantes en este campo en el último siglo.

Es muy importante tener en claro que el PD-1 es fundamental a nivel del microambiente tumoral, mientras que el CTLA 4 posee una acción mayor a nivel de ganglios linfáticos, por lo que la acción de ambos no es solamente por su mecanismo de acción, sino también, por la complementariedad de los sitios en donde se expresan.

El futuro

Este artículo no ha hecho más que enumerar los actores en este complejo escenario.

La inmunoterapia ha renacido luego de dos décadas de fascinantes descubrimientos, pero con poca aplicación en la clínica.

Conocer la compleja fisiología del sistema inmune ha permitido desarrollar terapias efectivas y lógicas contra el cáncer.

Muchas de estas terapias se hallan bajo extensa investigación clínica y básica.

Los resultados con terapia inmunológica ofrecen sobriedades prolongadas a largo plazo, lo cual se diferencia de otras modalidades terapéuticas.

Las terapias pueden asociarse (vacunas junto citoquinas, anticuerpos monoclonales con diferentes mecanismos de acción) (8) o sinergizar con otras modalidades terapéuticas (quimioterapia, terapia dirigida, radiaciones ionizantes o radioisótopos).

La inmunoterapia, también, basa su acción en el campo de la prevención, el escenario más valioso. Ejemplo de ello es la vacuna contra el VPH.

Conocer las bases del sistema inmunológico, las diferentes clases de inmunoterapia y las posibilidades de asociaciones serán herramientas de gran utilidad en el futuro inmediato.

Tablas y gráficos

Tabla 1 – tipos de antígenos tumorales
• Sobreexpresión de antígenos normales
• Inapropiada expresión de antígenos oncofetales
• Expresión de antígenos novedales

Tabla 2 – Respuesta del tumor frente al sistema inmune
Inmunosupresión en el microambiente tumoral Expresión CTL4 en Linfocitos T Expresión de PD-1 en Linfocitos T Deficiente expresión de B7 (anergia) Expresión de CD3+CD25+Foxp3+ Citoquinas inmunosupresoras (VEGF, IL-10, TGFβ)
Falla en la activación T Fallas en el reconocimiento Fallas en el procesamiento antigénico
Defectos en la diferenciación T (en células efectoras) Inadecuada expansión T
Antígenos tumorales ocultos Simulación
Disminución en el número de moléculas CMH I Reduce la expresión La expresa en forma aberrante
• Las respuestas de Células T se regulan a través de un complejo balance de inhibición (punto de control) y señales de activación. • Los tumores pueden desregular el punto de control, activando las vías y consecuentemente la respuesta inmune. • Enfocándose en el punto de control y en la activación de las vías es una terapia de envoltimiento, diseñada para promover una respuesta inmune.

Fig. 1. Regulando la respuesta immune a Células T

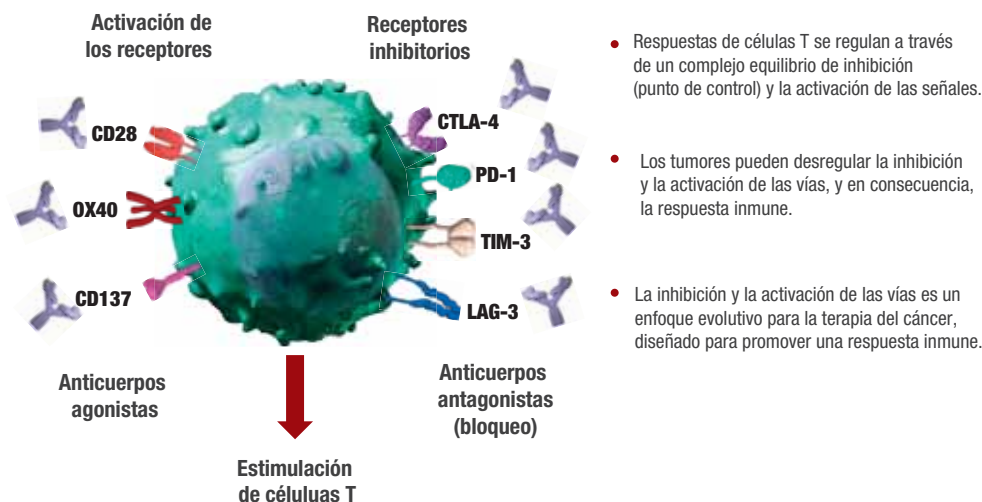
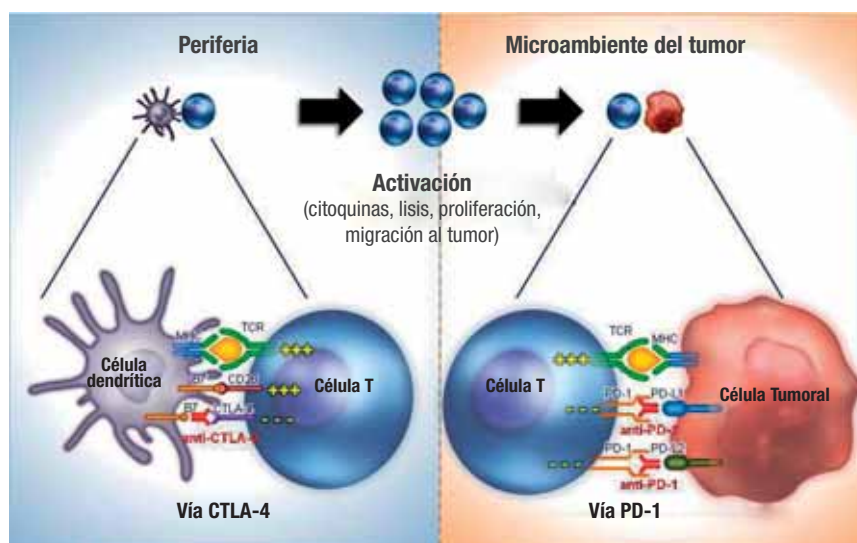


Fig. 2. Enfocándose en las vías CTLA-4 and PD-1



Bibliografía

1. Burnet, F. M. (1970). The concept of immunological surveillance. *Prog Exp Tumor Res*, 13: 1-27.
2. Rosenberg, S. A., Lotze, M. T., Muul, L. M. y col. (1987). A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone. *N Engl J Med*, 316: 889-897.
3. Yang, J. C., Sherry, M. R., Steinberg, S. y col. (2003). Randomized Study of High - Dose and Low - Dose Interleukin - 2 in Patients with Metastatic Renal Cancer. *J Clin Oncol*, 21: 3127-3132.
4. Kirkwood, J. M., Strawderman, M. H., Ernstoff, M. S., et al. (1996). Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol*, 14: 7-17.
5. Philip, W., Kantoff, M. D., Celestia, S., Higano, M. D., Shore, N. D., et al. (2010). Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 363: 411-422.
6. Slamon, D. J., M. D., Ph. D., Leyland-Jones, B. M. D., Shak, S. M. D., Fuchs, H., M. D. (2001). Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpressed HER2. *N Engl J Med*, 344: 783-792.
7. Stephen Hodi, F., M. D., O'Day, S. J., M. D., McDermott, D. F., M. D. y col. (2010). Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*, 363: 711-723.
8. Wolchok, J. D., Kluger, H., Callahan, M. K., et al. (2013). Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*, 369: 122-133.

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 / Vta. López / Pcia. de Bs. As.



Bevacizumab en el tratamiento de primera línea en cáncer de ovario avanzado. Los últimos ensayos clínicos publicados que avalan su aprobación en Argentina

Rosa María Garrido*, Clelia Vico**

*Médica Oncóloga, Hospital Italiano de Buenos Aires y Servicio de Ginecología del Hospital Municipal de Oncología María Curie.

** Jefa del Servicio de Oncología Clínica, Hospital General de Agudos José Penna, CABA, Argentina.

Introducción

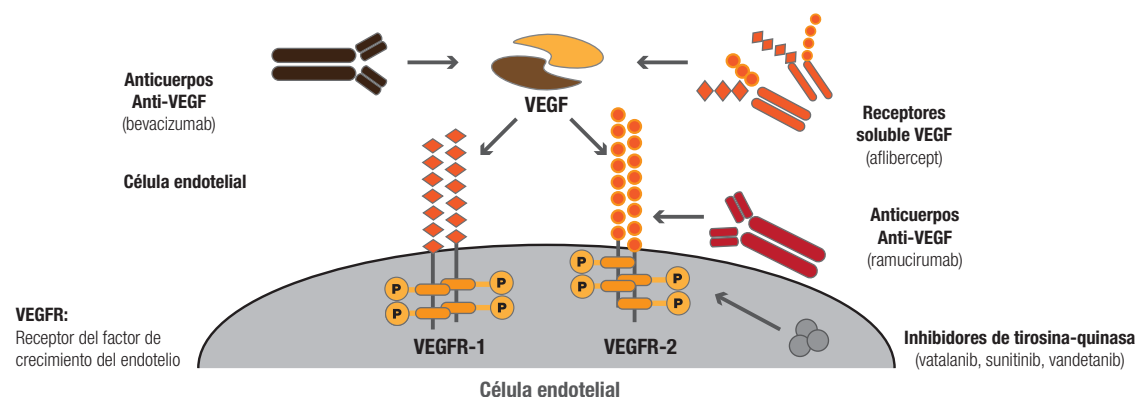
La angiogénesis es un proceso bien regulado implicado en el crecimiento tumoral y en la formación de metástasis. Los factores de crecimiento pro-angiogénicos son el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor de crecimiento fibroblástico (FGF). La justificación para la utilización de estos nuevos agentes en estos tumores es que el aumento de la expresión de VEGF en el cáncer de ovario se asocia a:

- Formación de ascitis,
- Progresión
- Mal pronóstico

El factor de crecimiento VEGF y su receptor son blancos de nuevas terapias.

Existen anticuerpos monoclonales como Bevacizumab que bloquean al factor de crecimiento VEGF, anticuerpos dirigidos contra su receptor y pequeñas moléculas que inhiben el dominio tirosina quinasa del receptor VEGFR.

Blanco moleculares dirigidos contra VEGF y la vía VEGF



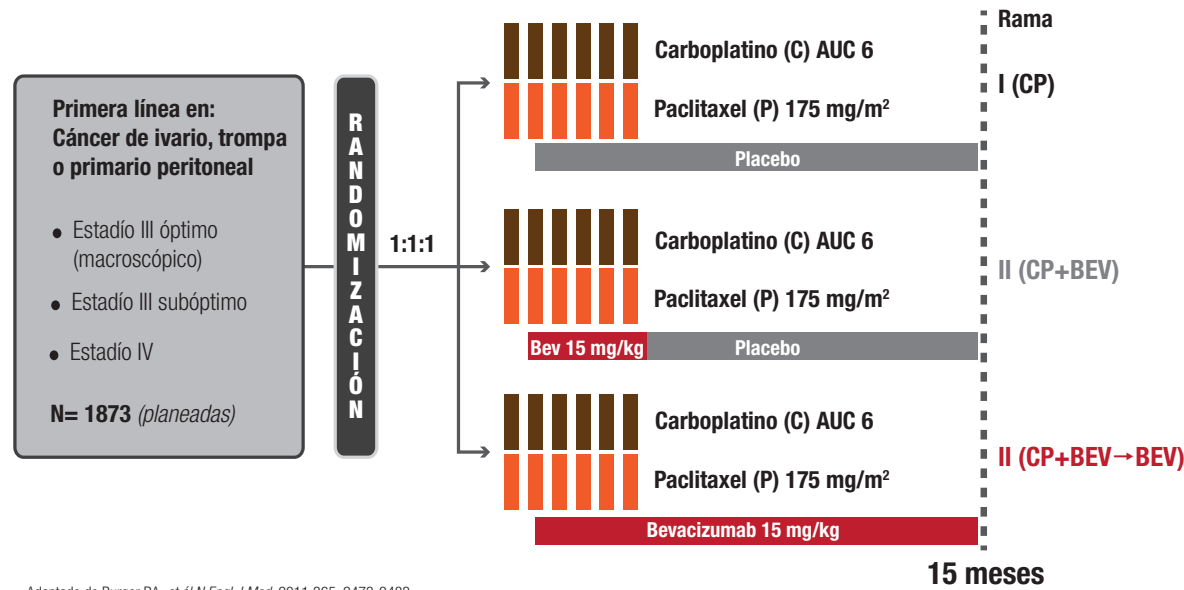
Adaptado de Kowanz M, et al e/in Cancer Res. 2006;12: 5018-5022.

Se ha estudiado la eficacia y seguridad de bevacizumab en el tratamiento de primera línea en cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal en dos ensayos fase III, aleatorizados, multicéntricos. El primer estudio fue el GOG-0218. Este fue un estudio que incluyó pacientes con cáncer de ovario estadio 3 con citoreducción completa, con enfermedad residual macroscópica y pacientes con estadio 4. Todas las pacientes recibieron 22 ciclos de infusiones intravenosas cada 21 días. Los primeros 6 ciclos administrados incluyeron carboplatino y paclitaxel. Las pacientes fueron randomizadas en 3 grupos:

- El primer grupo fue el grupo control que recibió placebo desde el ciclo 2 al 22,
- El segundo grupo recibió bevacizumab, 15mg/kg, desde el ciclo 2 al 6, y luego placebo desde el ciclo 7 al 22, y
- El tercer grupo recibió bevacizumab desde el ciclo 2 al 22 a lo largo de 15 meses.

El objetivo primario de este estudio fue la sobrevida libre de enfermedad (SLE), que fue evaluada mediante imágenes radiológicas, los criterios RECIST (criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos), y también mediante los niveles séricos del marcador tumoral CA-125.

GOG-0218: Diseño



Adaptado de Burger RA, et al N Engl J Med. 2011;365: 2473-2483.

GOG-0218: Sobrevida libre de progresión

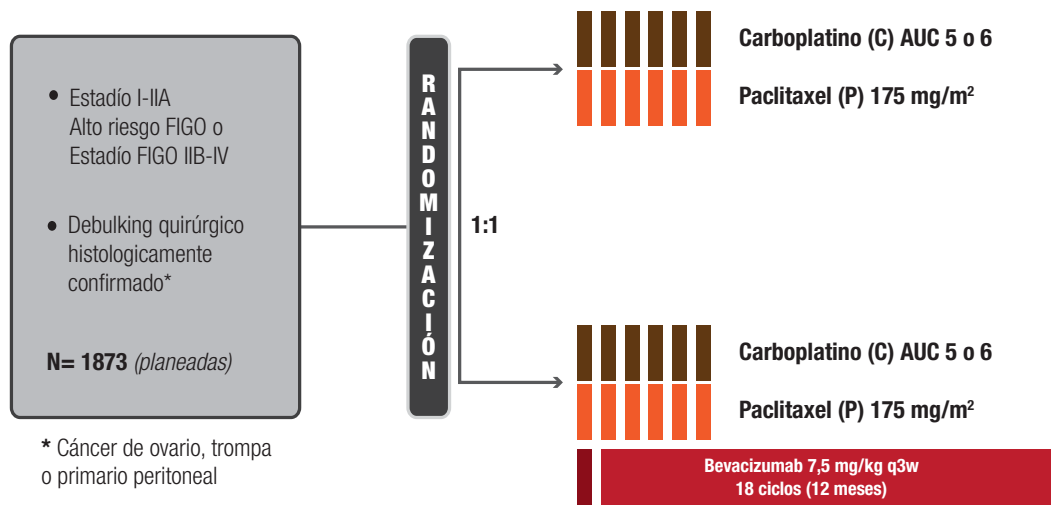
	Rama I CP (n= 625)	Rama II CP + BEV (n= 625)	Rama III CP + BEV->BEV (n= 623)
Nº de pacientes (%)	423 (67,7)	418 (66,9)	360 (57,9)
Sobrevida libre de progresión (en meses)	10,3	11,2	14,1
Hazard ratio (95% IC)	—	0,908 (0,795-1,040)	0,717 (0,625-0,824)
Valor de P (logrank)	—	0,16	<0,0001

Adaptado de Burger RA, et al N Engl J Med. 2011;365: 2473-2483.

La administración de bevacizumab durante la quimioterapia seguida de una fase de mantenimiento con bevacizumab se asoció a un incremento en la SLE con un *hazard ratio* de 0.71 y un valor de P

estadísticamente significativo. La sobrevida libre de enfermedad (SLE) promedio fue de 12 meses en el grupo control y de 18 meses para el grupo que recibió bevacizumab a lo largo de 15 meses.

ICON7: Diseño



Adaptado de Perren TI, et al *N Engl J Med.* 2011;365: 2484-2496.

El otro estudio fue el ICON7. El diseño fue diferente. Se randomizaron las pacientes en dos grupos: un grupo control que recibió CP (carboplatino + paclitaxel) más placebo, y un grupo experimental que recibió CP más bevacizumab durante la quimioterapia seguido de una fase de mantenimiento con bevacizumab. La dosis de bevacizumab fue de 7.5 mg/kg, y la duración del tra-

tamiento fue más corto que en el estudio GOG-0218 y alcanzó 12 meses.

Nuevamente en este estudio el objetivo primario fue la SLE, y los resultados nuevamente fueron positivos. El *hazard ratio* fue de 0.87 a favor del grupo que recibió bevacizumab, coincidiendo con los datos del estudio GOG-0218.

ICON7: Sobrevida libre de progresión (seguimiento promedio 28 meses)

	Quimoterapia (n= 764)	Bevacizumab (n= 764)
Eventos	464	470
Mediana (en meses)	17,4	19,8
Log-rank test	P= 0,04	
Hazard ratio (95% IC)	0,87 (0,77-0,99)	

Adaptado de Perren TI, et al *N Engl J Med.* 2011;365: 2484-2496.

Con respecto a la toxicidad, el uso de bevacizumab en el tratamiento de primera línea del cáncer de ovario se asoció a hipertensión grado 2 o mayor en un

valor cercano al 20%. Sin embargo no hubo otros eventos adversos clínicamente relevantes asociados a bevacizumab.

Resumen de la seguridad del estudio GOG-0218 y del estudio ICON7

	GOG-2018*		IC07**	
Eventos adversos, grado ≥ 3%	CP (n= 601)	CPB15 (n= 607)	CP (n= 763)	CPB7.5 (n= 746)
Hipertensión (grado ≥2, ambos estudios)	7,2	22,9	2,1,	18,3
Perforación GI/fistula/absceso (grado ≥2 para GOG-0218)	1,2	2,6	0,4	1,3
Proteinuria	0,7	1,6	0,1	0,5
Complicaciones en la cicatrización de las heridas (cualquier grado en GOG-0218)	2,8	3,0	0,4	1,3
Sangrados (cualquier grado en GOG-0218)	0,8	2,4	0,3	1,2
Trombosis arteriales (cualquier grado en GOG-0218)	0,8	0,7	1,3	2,7
Trombosis venosas (cualquier grado en GOG-0218)	5,8	6,7	1,7	4,3
Neutropenia (grado ≥4 para GOG-0218)	57,7	63,3	15,1	16,5
Neutropenia febril (cualquier grado en GOG-0218)	3,5	4,3	2,0	2,6
Síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior (cualquier grado en GOG-0218)	0	0,2	0	0

*Adaptado de Burger RA, et al *N Engl J Med*. 2011;365: 2473-2483.
*Adaptado de Perren TJ, et al *N Engl J Med*. 2011;365: 2484-2496.

Si analizamos las poblaciones enroladas en ambos estudios, se puede destacar que el estudio ICON7 incluyó una población con mejor pronóstico, con un 74% de pacientes con citoreducción óptima, contras-

tando con sólo un 35% de estas mismas pacientes en el estudio del GOG. Esto explicaría las diferencias en la magnitud del beneficio observado con el tratamiento con bevacizumab en ambos estudios.

Características de los pacientes entre los estudios

Pacientes	GOG-0128	IC07
↓	↓	↓
Estadio I	Ninguno	10%
↓	↓	↓
Debulking óptimo (<1 cm)*	35%	74%
↓	↓	↓
Estadio 3-4 con debulking subóptimo	65%	26%
↓	↓	↓
Seroso	85%	69%

*Citorreducción

Un análisis de los resultados del estudio ICON7 mostró que el mayor beneficio fue observado en pacientes de alto riesgo (pacientes con estadio 3 con citoreducción subóptima y pacientes con estadio 4). En

este grupo de pacientes, la magnitud del beneficio fue mayor con un incremento en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de 5.5 meses, y un claro incremento en la supervivencia global (SG) con un *hazard ratio* de 0.64.

Bevacizumab en el tratamiento de primera línea

	GOG-2018*	IC07**
Sobrevivencia libre de progresión según RECIST		
HR (95% CI)	0,63 (0,51-0,77)	0,87 (0,77-0,99)
Incremento en mediana	6 meses	2,5 meses
Sobrevivencia con alto riesgo ‡		
HR (95% CI)	x	0,73 (0,60-0,93)
Incremento en mediana	—	5,5 meses (10,5 vs. 16 meses)
Sobrevivencia global		
HR (95% CI)	0,88 (0,75-1,04)	0,85 (0,69-1,04)
Sobrevivencia global con alto riesgo		
HR (95% CI)	X	0,64 (0,48-0,85)
Incremento en mediana	—	7,8 meses (28,8 vs. 36,6 meses)

‡ Estadios 3 y 4 con debulking subóptimo.

* Adaptado de Burger RA, et al *N Engl J Med*. 2011;365: 2473-2483.

** Adaptado de Perren TJ, et al *N Engl J Med*. 2011;365: 2484-2496.

Un punto importante de discusión es la dosis indicada y la duración óptima del tratamiento con bevacizumab. El máximo efecto de bevacizumab en ambos estudios fue observado luego de la finalización del tratamiento con bevacizumab, dando origen a la hipótesis de que un tratamiento más prolongado podría ser beneficioso. Esta hipótesis está siendo testeada en un estudio fase 3 liderado por el grupo alemán AGO y ENGOT (pan-European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups) en el que se compara el tratamiento con bevacizumab durante 15 meses versus tratamiento con bevacizumab durante 30 meses.

Estudio Aurelia

El estudio AURELIA incluyó 361 pacientes con cáncer epitelial de ovario, trompa y primario peritoneal previamente tratadas con al menos 4 ciclos de quimioterapia basada en platino y progresión dentro de los 6 meses de su último ciclo de terapia. En base a su

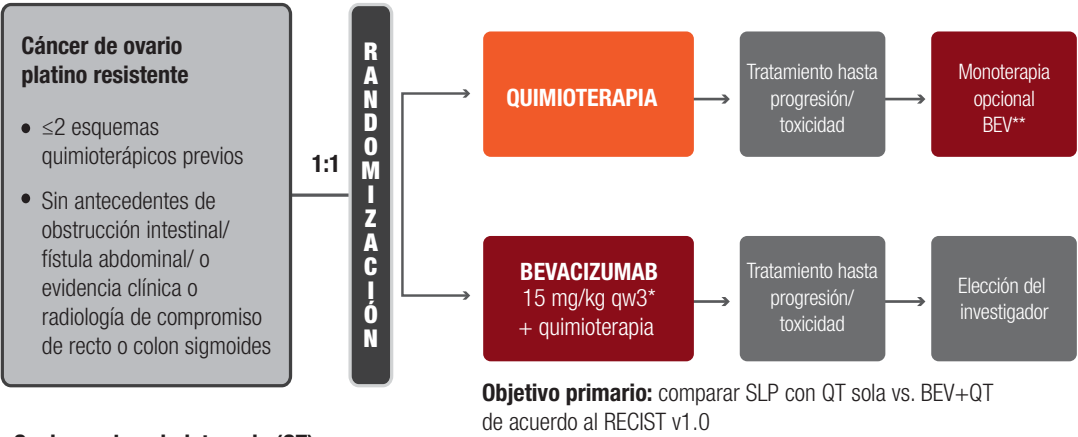
tratamiento previo, se asignó en primer término a las pacientes tratamiento estándar con Paclitaxel semanal (n = 115), Topotecan (n = 120), o Doxorubicina liposomal (n = 126). En segundo término las pacientes fueron randomizadas (1:1) a recibir quimioterapia sola (n = 182) o terapia combinada con Bevacizumab (n = 179).

La dosis de Bevacizumab utilizada fue de 15mg/kg de peso corporal una vez cada 3 semanas o de 10 mg/kg de peso corporal cada dos semanas como infusión intravenosa.

El tratamiento se continuó hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

Las características basales estuvieron bien balanceadas en las ramas de tratamiento. La edad promedio fue de 60 años y el 90% de las pacientes presentó estadios III/IV.

Estudio fase 3 trial de bevacizumab + quimioterapia en cáncer de ovario platino resistente



Opciones de quimioterapia (QT)

(Elección del investigador):

- **Paclitaxel** 180 mg/m² días 1, 8, 15 y 22 c/4 semanas
- **Topotecan** 4 mg/m² días 1, 8, 15 y 22 c/4 semanas (o 1,25 mg/m² días 1-5 c/3 semanas)
- **PLD** 40 mg/m² días 1, c/4 semanas

* 0,10 mg/kg cada 2 semanas

** 15mg/kg cada 3 semanas

Adaptado de Pujade-Lauraine E, et al ASCO 2012; abstract LBAS002.

Ref.: BEV: bevacizumab / QT: quimioterapia

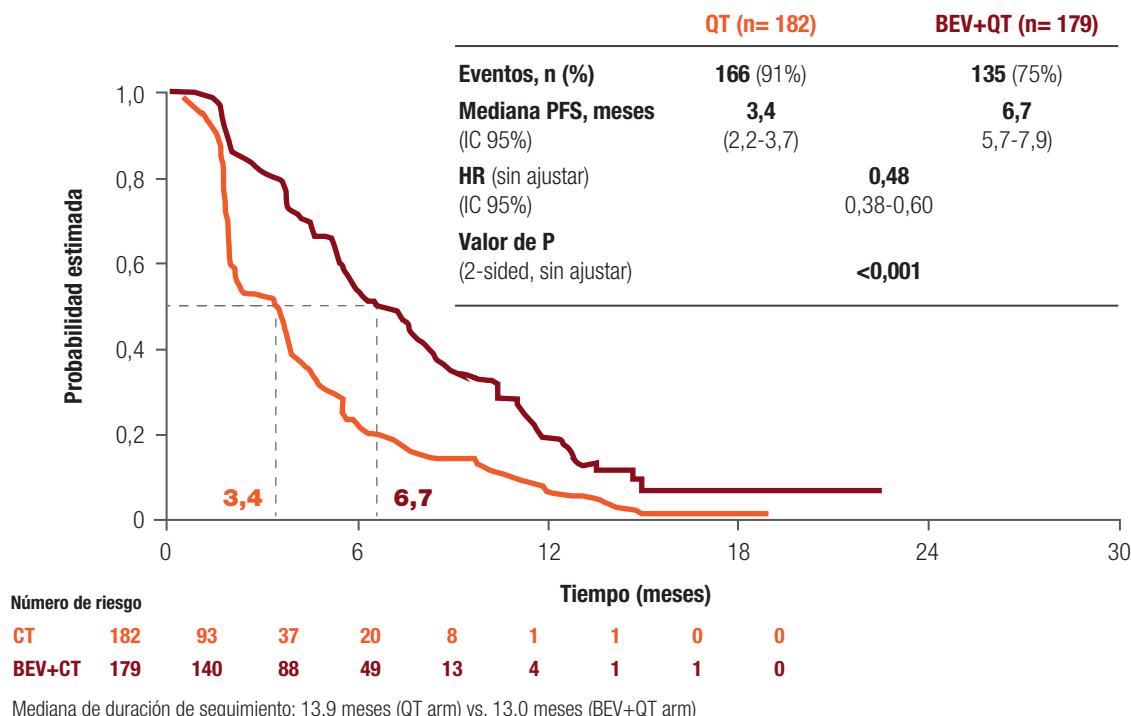
Características de la cohortes en el estudio AURELIA1

	PAC (n= 115)		DN (n= 126)		TOP (n= 120)	
	CT (n= 601)	BEV+CT (n= 60)	CT (n= 64)	BEV+CT (n= 62)	CT (n= 63)	BEV+CT (n= 60)
SLP (mediana meses)	3,9	10,4	3,5	5,4	2,1	5,8
HR (IC 95%)	0,46 (0,30-0,71)		0,57 (0,39-0,83)		0,32 (0,21-0,49)	
TRG (%)	28,8	51,7	7,9	18,3	3,3	22,8
Diferencia (IC 95%)	22,9 (3,9-41,8)		10,4 (-2,4-23,2)		19,5 (6,7-32,3)	

Bev: bevacizumab, IC: intervalo de confianza, CT: quimioterapia, HR: Hazard ratio, TRG: tasa de respuesta global, PAC: paclitaxel, SLP: sobrevida libre de progresión, DL: doxorubicina liposomal, TOP: topotecan

En los resultados presentados en el meeting de ASCO 2012, la mediana de la SLP fue de 6.7 meses en el grupo que recibió Bevacizumab más quimioterapia versus 3.4 meses en el grupo que recibió

quimioterapia sola, con un *hazard ratio* de 0.48. Esto significa que el riesgo de progresión de enfermedad se reduce a la mitad en este grupo de pacientes con enfermedad resistente.



Adaptado de Pujade-Lauraine E, et al ASCO 2012; abstract LBAS002.

Estudio Aurelia- Conclusiones

- En pacientes con cáncer de ovario recurrente, resistente al platino, el uso de quimioterapia combinada con el uso de Bevacizumab prolonga la sobrevida libre de enfermedad comparada con quimioterapia sola.
- La quimioterapia combinada con Bevacizumab podría ser considerada un nuevo estándar en pacientes con cáncer de ovario recurrente platino resistente.

El análisis presentado en el Congreso de ESMO (Sociedad Europea de Oncología Clínica) mostró que la ventaja de la sobrevida libre de progresión se extendió a todos los grupos de tratamiento. Sin embargo, el beneficio más robusto se observó en el grupo tratado con Paclitaxel: la SLP mediana del grupo tratada con Paclitaxel más Bevacizumab fue de 10,4 meses versus 3,9 meses en el grupo tratado con Paclitaxel solo. La tasa de respuesta global (TRG) fue superior en todos los grupos de tratamiento, con tasas de respuesta mayores en la cohorte tratada con Paclitaxel semanal más Bevacizumab : 51.7% versus 28.8% en el grupo tratado con Paclitaxel solo. Con respecto a la toxicidad, el uso de Bevacizumab en el tratamiento de segunda línea del cáncer de ovario fue similar a

la descrita en su utilización en primera línea, y se asoció a hipertensión en un valor cercano al 7,3% y a proteinuria. Sin embargo no hubo otros eventos adversos clínicamente relevantes asociados a Bevacizumab.

Las pacientes deben tener un control periódico y cuidadoso de su tensión arterial (ver en la Tabla siguiente).

Aurelia: eventos adversos

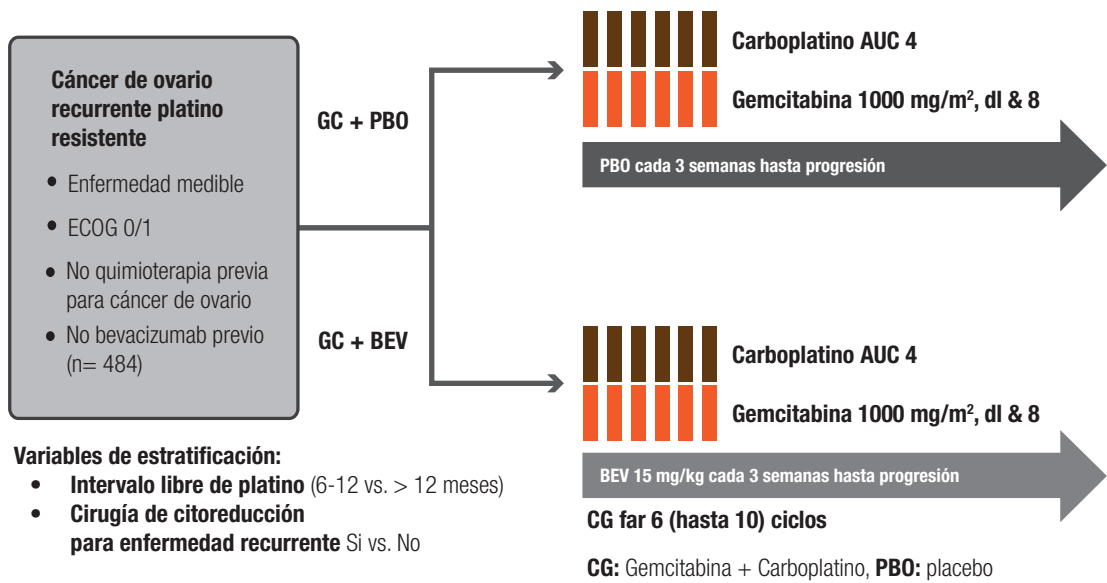
Eventos adversos, grado ≥3 , n (%)	CT (n= 181)	BEV+CT (n= 179)
Hipertensión Grado ≥2	2 (1,1) 12 (6,6)	13 ((7,3) 36 (20,1)
Proteinuria Grado ≥2	0 1 (6,6) 2	2 (1,1) 12 (6,6)
Perforación GI, cualquier grado	0	4 (2,2)
Fístula/absceso Grado ≥2	0 0	2 (1,1) 4 (2,2)
Sangrado	2 (1,1)	2 (1,1)
Eventos tromboembólicos Arterial Venoso	8 (4,4) 0 8 (4,4)	9 (5,0) 2 (2,2) 5 (2,8)
Complicaciones en la cicatrización de las heridas	0	0
Síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior	0	1 (0,6)
Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)	1 (0,6)	1 (0,6)
Patologías cardíacas (excluyendo ICC)	0	0

Adaptado de Pujade-Lauraine E, et al ASCO 2012; abstract LBAS002.

Cáncer de ovario sensible al platino

Este grupo de pacientes son las que recurren luego de 6 meses de finalizar la primera línea de tratamiento. La terapia estándar para este grupo de pacientes es la combinación de dos agentes que incluyan al carboplatino. Hay diferentes opciones y uno de esos estándares es la combinación de Gemcitabina y Carboplatino (GC).

Oceans: diseño



Aghajanian C, et al J Clin Oncol. 2012;30: (17): 2039-2045.

Aproximadamente el 40% de las pacientes habían recaído 6 a 12 meses luego de finalizar la quimioterapia primaria y el 60% de las pacientes habían recaído luego de 12 meses.

Todas las pacientes presentaron enfermedad medible en el momento de ser incluidas.

La combinación de quimioterapia más bevacizumab fue considerablemente activa. En la rama estándar la mediana de la SLP fue de 8,4 meses y en la rama experimental fue de más de 12 meses, con un *hazard ratio* de 0,48. Éste es el valor de *hazard ratio* más impactante en los estudios de fase III en cáncer de ovario hasta la fecha.

Oceans: sobrevida libre de progresión - Evaluación por el investigador

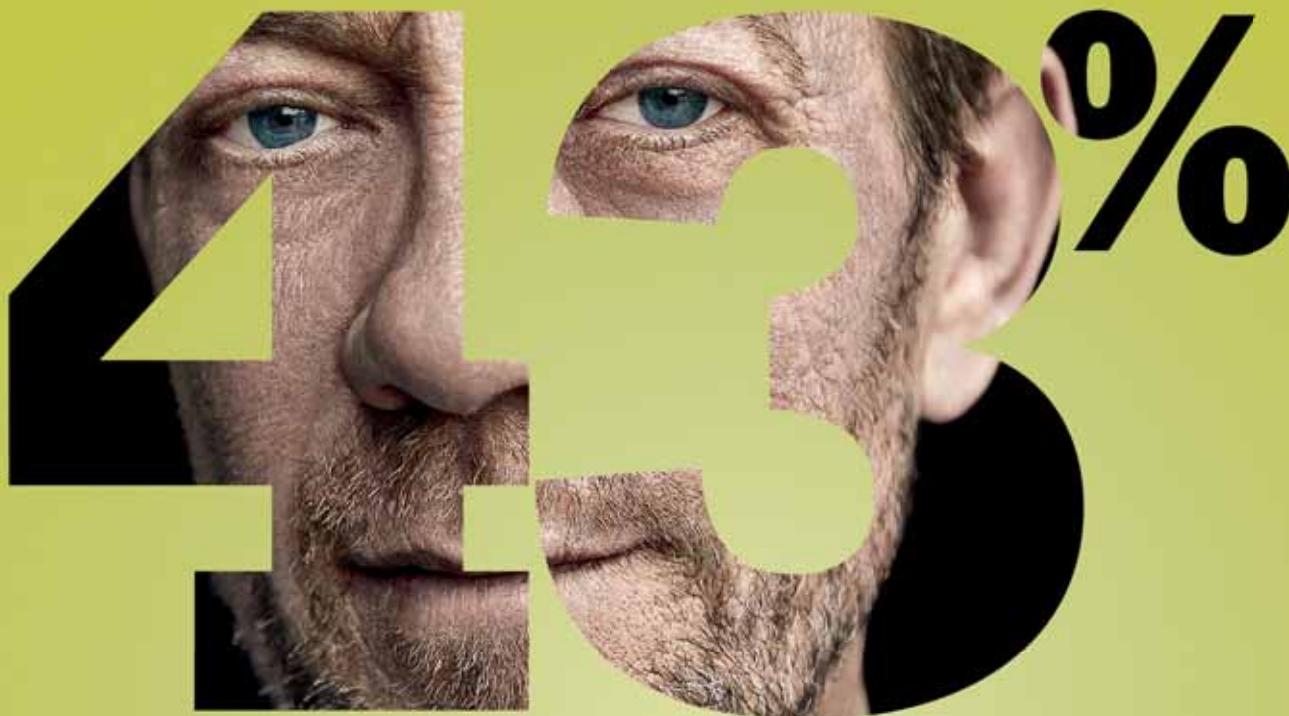
Eventos adversos, grado ≥ 3 , n (%)	CT (n= 181)	BEV+CT (n= 179)
Eventos	187 (77)	151 (62)
Mediana (en meses)	0 (6,6) 2	12,4
IC 95%	8,3-9,7	11,4-12,7
Hazard ratio	0,484	
IC 95%	0,388-0,605	
P	<0,0001	

Aghajanian C, et al J Clin Oncol. 2012;30: (17): 2039-2045.

Existen datos inmaduros de sobrevida global que no han demostrado diferencias significativas en ambas ramas de tratamiento. Los eventos adversos fueron similares a los observados en los dos estudios de bevacizumab en primera línea.

En base a este estudio la ANMAT en marzo de 2013 ha aprobado una nueva indicación de Bevacizumab en Argentina. Bevacizumab está indicado en combinación con Carboplatino y Gemcitabina en pacientes con cáncer de ovario, trompa, o primario peritoneal de origen epitelial sensible al platino después de la primera recaída si la paciente no ha recibido tratamiento previo con bevacizumab, otros inhibidores de VEGF o agentes dirigidos contra receptores VEGF.

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 como terapia de 2º 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

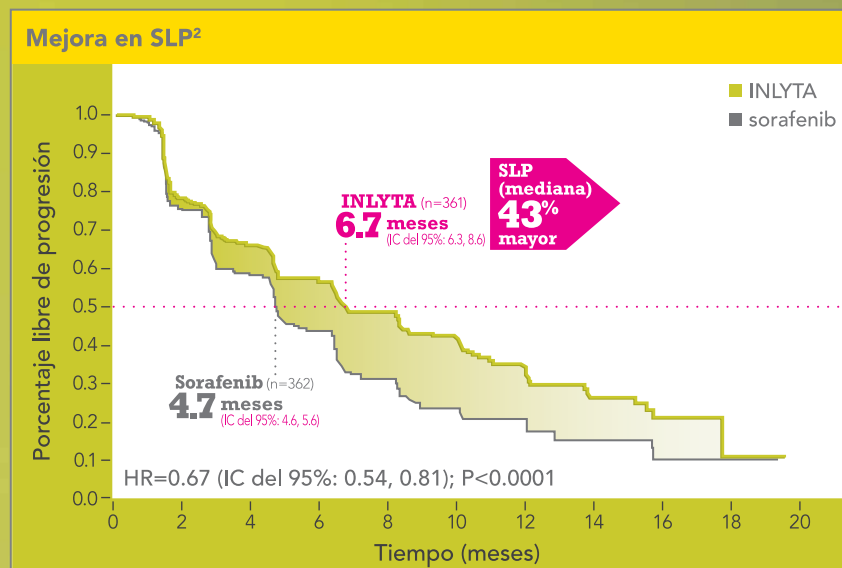
*SLP: Supervivencia Libre de Progresión.

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.:c.s. **ACCIÓN TERAPÉUTICA:** 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 temporal 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 SLP. Se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con INLYTA en pacientes que han experimentado SLP 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 y 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 (Clcr <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 excursiones 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

Tumores de cabeza y cuello asociados al virus del papiloma humano: ¿Nuevas estrategias de tratamiento?

Agustín Falco

Médico del staff de oncología clínica del Instituto Alexander Fleming, CABA, Argentina.

Introducción

Los tumores malignos de cabeza y cuello se encuentran dentro de los más comunes en todo el mundo, ocupan el octavo lugar de mortalidad asociado al cáncer (1), y su variante histológica más frecuente es el carcinoma epidermoide o escamoso.

Diferentes estudios epidemiológicos muestran una incidencia creciente de los carcinomas escamosos de origen orofaríngeo, especialmente los de amígdalas y base de lengua.

En los Estados Unidos (2), la incidencia de carcinoma orofaríngeo era del 18% de la totalidad de los tumores de cabeza y cuello, comparada con el 31% en 2004, con cambios semejantes en estudios europeos (3).

En los últimos años, en todo el mundo, diferentes estudios han evidenciado un importante porcentaje de pacientes con carcinoma orofaríngeo asociado con la presencia del virus del papiloma humano (VPH) (4). Estos estudios sugieren que esta infección viral es la causa primaria de ese incremento en la incidencia de estos tumores.

El VPH es un pequeño ADN virus de aproximadamente 7900 pares de bases (Fig. 1 A-B). Las técnicas modernas de secuenciación viral han permitido caracterizar más de 40 subtipos genotípicamente distintos, definidos cada uno de ellos por presentar menos del 90% de pares de bases homólogas entre sí (5).

Dentro de los 15 subtipos de los denominados “de alto riesgo oncogénico”, el VPH-16 causa más del 90% de carcinomas escamosos de cabeza y cuello (6).

Se establece la infección con uno de estos subtipos como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de estos tumores, además, se consideran otros factores “tradicionales”, como el tabaco y el alcohol (7, 8).

Los pacientes VPH positivos tienden a ser más jóvenes y con menor asociación al tabaquismo.

Al ser una infección de transmisión sexual y requerir para el contagio un contacto intermucoso, se propone la vía oro-genital como forma de transmisión (9).

Hay que destacar que la infección por VPH no solo se presenta como un factor de riesgo, sino también como un factor pronóstico.

Múltiples estudios han demostrado que los pacientes VPH (+) muestran mejor pronóstico, con mejores tasas de respuesta (TR) y sobrevida específica (SVE) que aquellos tumores VPH (-) asociados al abuso de alcohol o tabaco (10, 11). Esto fue evidenciado en análisis retrospectivos y prospectivos. Estos estudios muestran TR más elevadas luego de la quimioterapia (QT) secuencial (inducción) y quimiorradioterapia (QT/RT), con mejor sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida global (SVG) (12-14).

Teniendo en cuenta estos resultados –mejor SVG en pacientes más jóvenes–, es necesario plantear tratamientos que busquen reducir la toxicidad sin alterar los parámetros de eficacia observados en este grupo de pacientes.

El objetivo de este análisis es revisar las diferentes estrategias planteadas –y en la mayoría de los casos, aún en estudio– en este escenario.

Nuevas estrategias terapéuticas

Reducción de toxicidad modificando la dosis de radioterapia (RT)

Como se mencionó previamente, la combinación de mejor pronóstico con menor edad de estos pacientes obliga a buscar una reducción de la morbilidad generada por los tratamientos indicados.

Una posibilidad es la reducción de la dosis estándar del tratamiento radiante definitivo (70 Gy).

En la reunión anual de la Sociedad Americana de Oncología (ASCO) de 2012, se presentaron dos trabajos que plantearon esta estrategia.

Uno de ellos, el de Mehrota, *et ál*, que actualmente se encuentra en fase de reclutamiento, involucra pacientes con carcinoma orofaríngeo VPH (+), no tabaquistas (o menos de 10 paquetes/año), T1-3/N1-2, que reciben tres ciclos de QT de inducción con docetaxel, cisplatino y fluorouracilo (TPF). Aquellos con respuesta parcial o completa recibieron una dosis

reducida de RT (66 Gy), mientras que los que presentaron estabilidad o progresión, continuaron con RT en dosis estándar (15).

Otro estudio de diseño similar es el presentado por el grupo ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*). Este trabajo incluyó 90 pacientes VPH (+) con tumores orofaríngeos estadio III-IV resecables. Luego de recibir tres ciclos de inducción con cisplatino/paclitaxel/cetuximab, aquellos con respuesta parcial/completa reciben dosis reducida de RT: 54 Gy, sumado a cetuximab (16).

Este ensayo finalizó su etapa de reclutamiento, y se esperan resultados definitivos próximamente.

Reducción de toxicidad reemplazando cisplatino por cetuximab

Otra estrategia para buscar reducir la toxicidad es el reemplazo del cisplatino, droga considerada “estándar”, por cetuximab, un anticuerpo monoclonal quimérico contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, de Epidermal Growth Factor Receptor), junto al tratamiento radiante definitivo; una droga considerada, al menos en la teoría, de menor toxicidad –aunque con mayor incidencia de dermatitis grado III-IV– con eficacia comparable en análisis retrospectivos (17, 18). Cabe destacar que la comparación de QT/RT basada en cisplatino con RT+ cetuximab no se ha realizado en forma prospectiva.

El estudio fase III ESCALaTE HPV compara RT normofraccionada con cisplatino 100 mg/m² cada 21 días frente a RT, igual dosis y fracción, más cetuximab en dosis habitual, 400 mg/m² dosis de carga, luego 250 mg/m² semanal concurrente.

El objetivo primario de este estudio es la incidencia de toxicidad severa (grado III-V); se busca reclutar aproximadamente 300 pacientes VPH (+) por inmunohistoquímica (p16), con tumores orofaríngeos estadio III-IVb (19).

Otro ensayo, el RTOG 1016 (Radiation Therapy Oncology Group 1016), fase III de no inferioridad, presenta un diseño semejante con SVG como objetivo primario, y analiza la toxicidad dentro de sus objetivos secundarios (20).

Reduciendo toxicidad: reevaluando la necesidad de QT asociada a la RT adyuvante

Tanto el compromiso ganglionar extracapsular (CGE) como el margen quirúrgico positivo (M+) se han establecido en diferentes análisis como los dos factores más importantes en la indicación de adyuvancia con QT/RT en pacientes operados (21).

En el análisis de Sinah, *et ál*, (22), 152 pacientes VPH p16 (+) fueron sometidos a cirugía como tratamiento primario con CGE; 133 (87%) recibieron adyuvancia, de los cuales 66 (43%) fue RT como modalidad única; mientras que 67 (44%) recibieron QT/RT.

Con un seguimiento mediano de 43 meses, el tratamiento adyuvante con QT/RT no se asoció con una mejoría en SLE, comparado con el tratamiento radiante unimodal ($p=0,46$).

Obviamente, al tratarse de un análisis retrospectivo, solo pueden evaluarse estos resultados como punto de partida para futuros estudios (prospectivos) que busquen aclarar si este grupo de pacientes (VPH +) puede beneficiarse con un tratamiento adyuvante unimodal (RT), con mejoría del perfil tóxico sin alterar los parámetros de eficacia.

Inmunoterapia

Escenario inmunológico en el tratamiento de pacientes VPH (+)

Los tumores escamosos de cabeza y cuello asociados a la infección viral por VPH presentan una fisiopatología diferente a la observada en los casos asociados a los factores de riesgo “tradicionales” (alcohol y tabaquismo, fundamentalmente).

Los antígenos virales podrían generar una estimulación del sistema inmune en respuesta a la proliferación tumoral.

En pacientes VPH (+), puede observarse una respuesta humoral contra los antígenos virales E6 y E7, y esta se encuentra asociada a un mejor pronóstico y una supervivencia más prolongada (23), lo que podría plantear un escenario óptimo para el tratamiento inmunológico.

En el estudio de Park, *et ál*, la presencia de infiltración tisular de una colonia de linfocitos-T reguladores (Treg), denominada FOXP3, que juega un rol clave en la respuesta inmune celular ante la infección viral en pacientes p16 VPH (+) con carcinoma escamoso amigdalino, se asoció –con significancia estadística– a una mayor SVE a 5 años (24). Este resultado va en contraposición con lo observado en otros tumores, como carcinoma de pulmón, gástrico o incluso de lengua (25, 26).

Como ya se mencionó, los tumores VPH (+) expresan las proteínas virales E6 y E7. Estas oncoproteínas actúan como “estimulantes” antigénicos con potencial inmunogénico.

Heusinkveld y sus colaboradores evaluaron la presencia de respuesta inmune celular (linfocitos T) –tanto a nivel local como sistémico– a estas dos moléculas virales en un estudio que involucró a 50 pacientes con Ca. escamoso de cabeza y cuello VPH (+).

En 17 de 47 pacientes evaluados, se encontraron linfocitos T circulantes VPH 16 (+) y en todos ellos, se aislaron linfocitos-TVHP 16 específicos infiltrando el tejido tumoral primario o ganglionar (27).

A pesar de esta respuesta inmune, se han descrito vías “de escape” por parte de las células tumorales. Una de ellas, estudiada por Lyford-Pike y colaboradores, evalúa una respuesta adaptativa celular por medio de la vía PD-1: PD-L1. PD-1 (del inglés programmed death protein 1), es un co-receptor inhibitorio de las células T. El PD-L1 es su principal ligando y se encuentra sobreexpresado en múltiples tumores (28).

Estudios preclínicos *in vitro* muestran que el bloqueo de la interacción PD-1 y PD-L1 potencia la respuesta inmune antitumoral (29), y ya se han presentado resultados de dos estudios fase I que evalúan seguridad y actividad antitumoral (28, 30). Nos encontramos en espera de resultados de los estudios fase III.

Vacunas

Otra estrategia inmunoterapéutica en este grupo de pacientes es la aplicación de vacunas que estimulen la respuesta inmune antitumoral.

En pacientes con Ca. escamoso avanzado, se evaluó el uso de una vacuna compuesta por péptidos derivados de VPH p16, aunque no se observaron respuestas en los 5 pacientes evaluados (31).

Conclusiones

Esta revisión permite reconocer a este subgrupo de pacientes con tumores de cabeza y cuello VPH (+) como una entidad distintiva, ya establecida como un factor pronóstico establecido; queda pendiente su función predictiva, o sea, la capacidad de determinar una respuesta a un tratamiento o estrategia terapéutica determinado.

En la era de la medicina dirigida o “personalizada”, falta aún resolver esta cuestión en espera de ensayos prospectivos randomizados que permitan optimizar su tratamiento maximizando su eficacia y reduciendo la toxicidad.

Bibliografía

1. Siegel, R., Naishadham, D., Jemal, A. (2012). Cancer statistics 2012. *CA Cancer J Clin*, 62(1): 10-29.
2. Shiboski, C. H., Schmidt, B. L., Jordan, R. C. (2005). Tongue and tonsil carcinoma: increasing trends in the U.S. population ages 20-44 years. *Cancer* 103(9): 1843-1849.
3. Nasman, A., et ál. (2009). Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? *Int J Cancer*, 125(2): 362-366.
4. Chaturvedi, A. K. (2012). Epidemiology and clinical aspects of HPV in head and neck cancers. *Head Neck Pathol*, 6(Suppl 1): S16-S24.
5. Tilston P., et ál. (1997). Anal human papillomavirus and anal cancer. *J Clin Pathol*, 50(8): 625.
6. Marur, S., et ál. (2010). HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol*, 11(8): 781-789.
7. D'Souza, G., et al (2007). Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*, 356(19): 1944-1956.

8. Gillison, M. L., et ál. (2000). Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*, 92(9): 709-720.
9. Cleveland, J. L., et ál. (2011). The connection between human papillomavirus and oropharyngeal squamous cell carcinomas in the United States: implications for dentistry. *J Am Dent Assoc*, 142(8): 915-924.
10. Kumar, B., et ál. (2007). Response to therapy and outcomes in oropharyngeal cancer are associated with biomarkers including human papillomavirus, epidermal growth factor receptor, gender, and smoking. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 69(2 Suppl): S109-S111.
11. Weinberger, P. M., et ál. (2006). Molecular classification identifies a subset of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancers with favorable prognosis. *J Clin Oncol*, 24(5): 736-747.
12. Fakhry, C., et ál. (2008). Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst*, 100(4): 261-269.
13. Posner, M. R., et ál. (2011). Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX 324: a subset analysis from an international phase III trial. *Ann Oncol*, 22(5): 1071-1077.
14. Ang, K. K., et ál. (2010). Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*, 363(1): 24-35.
15. Mehrotra, B., et ál. (2012). Phase II trial of neoadjuvant chemotherapy for HPV-associated squamous cell carcinoma of the oropharynx followed by reduced-dose radiotherapy/chemoradiotherapy for responders or standard dose chemoradiotherapy for nonresponders. *ASCO Meet Abstr*, 30(15_suppl): TPS5601.
16. Marur, S., et ál. (2012). ECOG 1308: A phase II trial of induction chemotherapy followed by cetuximab with low dose versus standard dose IMRT in patients with HPV-associated resectable squamous cell carcinoma of the oropharynx (OP). *ASCO Meet Abstr*, 30(15_suppl): 5566.
17. Chew, A., et ál. (2011). Toxicity in combined modality treatment of HNSCC: cisplatin versus cetuximab. *ASCO Meet Abstr*, 29(15_suppl): 5526.
18. Mehra, R., Cohen, R. B., Burtness, B. A. (2008). The role of cetuximab for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Adv Hematol Oncol*, 6(10): 742-750.
19. Trial Coordinator: Tessa Fulton-Lieuw, C.I.P.H.M., De-ESCALaTE HPV: determination of epidermal growth factor receptor inhibitor (cetuximab) versus standard chemotherapy (cisplatin) early and late toxicity events in human papillomavirus positive oropharyngeal squamous cell carcinoma Start date: 01/Sep/2011, End date: 28/Feb/2017.

20. Radiation Therapy Oncology Group, Collaborator: National Cancer Institute. Radiation therapy with cisplatin or cetuximab in treating patients with oropharyngeal cancer, N., currently recruiting study, Start date: 06/Nov/2013.
21. Bernier, J., *et ál.* (2005). Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). *Head Neck*, 27(10): 843-850.
22. Sinha, P., *et ál.* (2012). Extracapsular spread and adjuvant therapy in human papillomavirus related, p16-positive oropharyngeal carcinoma. *Cancer*, 118(14): 3519-3530.
23. Rotnáglová, E., *et ál.* (2011). HPV involvement in tonsillar cancer: prognostic significance and clinically relevant markers. *Int J Cancer*, 129(1): 101-110.
24. Park, K., *et ál.* (2012). Importance of HPV involvement and FOXP3? T cell status as prognostic factors in tonsillar squamous cell carcinoma. ASCO Meet Abstr, 30(15_suppl): 5586.
25. Kim, J. I., *et ál.* (2011). The ratio of intratumoral regulatory T cells (Foxp3+)/helper T cells (CD4+) is a prognostic factor and associated with recurrence pattern in gastric cardia cancer. *J Surg Oncol*, 104(7): 728-733.
26. Liang, Y. I., *et ál.* (2011). Foxp3 expressed by tongue squamous cell carcinoma cells correlates with clinicopathologic features and overall survival in tongue squamous cell carcinoma patients. *Oral Oncol*, 47(7): 566-570.
27. Heusinkveld, M., *et ál.* (2012). Systemic and local human papillomavirus 16-specific T cell immunity in patients with head and neck cancer. *Int J Cancer*, 131(2): E74-E85.
28. Brahmer, J. R., *et ál.* (2012). Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*, 366(26): 2455-2465.
29. Fife, B. T., *et ál.* (2009). Interactions between PD-1 and PD-L1 promote tolerance by blocking the TCR-induced stop signal. *Nat Immunol*, 10(11): 1185-1192.
30. Topalian, S. L., *et ál.* (2012). Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*, 366(26): 2443-2454.
31. Voskens, C. J., *et ál.* (2012). Induction of Mage-A3 and HPV-16 immunity by Trojan vaccines in patients with head and neck carcinoma. *Head Neck*, 34(12): 1734-1746.

Nuevos tratamientos en melanoma metastásico

Ana Laura Mendaña

Jefe de Residentes. Instituto Alexander Fleming, CABA, Argentina

Introducción

El melanoma es el quinto cáncer más frecuente en hombres, y el sexto en mujeres.

La mayoría de los casos de melanoma maligno se diagnostican en etapa temprana, cuando la extirpación quirúrgica puede ser curativa. Sin embargo, algunos pacientes tienen enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, y otros desarrollan metástasis después de su tratamiento definitivo inicial (1).

La interleuquina -2 (IL-2) en altas dosis fue el primer tratamiento que modificó la historia natural de los pacientes con melanoma metastásico y puede resultar en la curación de una pequeña proporción de pacientes. No obstante, su toxicidad severa limita su aplicación a pacientes tratados en centros con experiencia en el manejo de estos efectos secundarios.

Los enormes avances en el tratamiento del melanoma que se han producido en los últimos años fueron gracias a una mejor comprensión de las vías moleculares que impulsan esta neoplasia, así como a la importancia crítica del sistema inmune en este proceso. Dos abordajes mostraron beneficios clínicos al prolongar la supervivencia global (SG) en ensayos aleatorizados: ipilimumab y vemurafenib; por lo cual, en 2011, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó ambas drogas para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico tanto en primera línea como en pacientes pretratados. Aunque ninguno parece ser curativo cuando se usa como fármaco único, hay ensayos clínicos en curso que estudian las combinaciones de estos y otros fármacos similares para prevenir la presentación de resistencia.

Inhibidores de la vía MAPK

Vemurafenib

El descubrimiento de que más del 65% de los melanomas contiene mutaciones activadoras de la vía RAS/RAF/MEK/ERK hizo de esta un elemento clave para el desarrollo de fármacos en melanoma. Las mutaciones del gen BRAF se observan del 40% al 50% de los melanomas cutáneos, en particular, en la posición V600. Del 10% al 15% de los pacientes con melanomas tienen la mutación mutuamente NRAS (2).

En el estudio fase III, BRIM-3, Chapman y colegas demostraron un beneficio en supervivencia global con el vemurafenib comparado con la dacarbazina en pacientes sin tratamiento previo con BRAF V600E mutado (3). A los 6 meses, la supervivencia global fue del 84% (IC del 95%, 78 a 89) en el grupo del vemurafenib y del 64% (IC del 95%, 56 a 73) en el grupo de la dacarbazina. En un análisis posterior, con mayor seguimiento, la mediana de supervivencia con vemurafenib y dacarbazina fue de 13,2 meses (IC del 95%, 12 a 15) y de 9,6 meses (IC del 95%, 7,9 a 11,8), respectivamente (4). En supervivencia libre de progresión (SLP), vemurafenib mostró solo 5,3 meses en comparación con 1,6 meses con dacarbazina.

Dabrafenib

Otro inhibidor de BRAF, el dabrafenib, también se comparó con la dacarbazina en un estudio de fase III en primera línea en melanoma metastásico, y mostró una mejoría en la SLP, objetivo principal del estudio. Esta fue de 5,1 meses para dabrafenib y de 2,7 meses para dacarbazina (HR de 0,30, IC del 95%, 0,18 a 0,51; $P < 0,0001$) (5). En un análisis posterior, con mayor seguimiento, la mediana de SLP fue de 6,9 meses con dabrafenib y de 2,7 meses para dacarbazina (6). Los resultados en supervivencia global, aunque a favor del dabrafenib (18,2 meses frente a 15,6 meses), no fueron estadísticamente significativos, probablemente debido a que más de la mitad de los pacientes tratados con dacarbazina realizaron cross over a la progresión.

La principal toxicidad observada con ambos medicamentos es cutánea: las más frecuentes son fotosensibilidad, queratoacantomas y carcinoma escamoso cutáneo. La explicación más factible de esto es que el inhibidor de BRAF causa la activación paradójica de MEK en células normales.

En los trabajos se puede observar como constante que la mediana de SLP es de 6 meses con ambos inhibidores de BRAF, lo que sugiere algún tipo de resistencia. Algunos mecanismos posibles de resistencia han sido identificados, como la activación de la vía de señalización MEK y la activación de otras vías oncogénicas, tales como PI3K/AKT/mTOR (7).

Trametinib

Trametinib es un inhibidor selectivo de MEK1 y MEK2. En su origen, fue aprobado para el tratamiento de pacientes tratados previamente con un inhibidor de BRAF en melanoma avanzado que contenía la mutación BRAF V600E o V600K. Esta aprobación se basó en el estudio METRIC de fase III que demostró prolongación de la SG utilizando trametinib como agente único en pacientes que no habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de BRAF.

Trametinib y dabrafenib combinados

Trametinib se ha combinado con dabrafenib en un esfuerzo por retrasar el desarrollo de resistencia al tratamiento y para minimizar la toxicidad asociada con la inhibición de BRAF. Un estudio de fase I/II demostró la viabilidad de combinar dosis completas de dabrafenib (150 mg dos veces al día) y trametinib (2 mg al día) (8). En el componente de la fase II de dicho ensayo, 162 pacientes con mutación V600 fueron asignados aleatoriamente a uno de tres regímenes: dabrafenib (150 mg dos veces al día) en monoterapia, dabrafenib más trametinib (150 mg dos veces al día y 1 mg una vez al día, respectivamente) o dabrafenib más trametinib (150 mg dos veces al día y 2 mg una vez al día, respectivamente). El régimen de combinación con dosis completas de ambos prolongó significativamente la supervivencia libre de progresión en comparación con dabrafenib solo (mediana de 9,4 frente a 5,8 meses, HR 0,39; 95% CI 0,25-0,62), y aumentó significativamente la proporción de pacientes vivos y libres de progresión en un año (41 % frente a 9 %). Los pacientes de la terapia de combinación tuvieron una mayor duración de la respuesta comparados con los pacientes en monoterapia (10,5 meses frente a 5,6 meses). Es importante destacar que la terapia de combinación causó menos toxicidad que la monoterapia, en particular, la toxicidad cutánea. La incidencia de carcinoma epidermoide y queratoacantomas fue del 19% en los pacientes en monoterapia comparados con el 5% de los pacientes de la terapia de combinación, aunque se incrementó la incidencia de fiebre (71% frente a 26%). Estos datos llevaron a que la FDA aprobara recientemente la combinación.

Estudios clínicos con nuevas y distintas combinaciones están en curso.

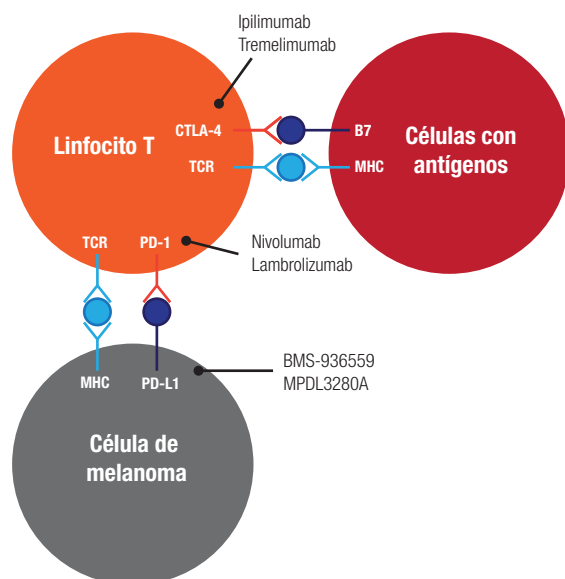
Inmunoterapia

El bloqueo inmune dirigido predominantemente contra linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) y PD-1/PD-L1 es el foco principal de la inmunoterapia en melanoma metastásico en la actualidad.

El CTLA-4 es una molécula importante para la regulación negativa de los linfocitos T y, en condiciones de normalidad, inhibe la respuesta inmune. El ipilimumab es un anticuerpo monoclonal anti-CTLA-4, lo que resulta en una respuesta inmune permanente contra el tumor. Por la misma razón, puede causar una ruptura de la tolerancia a otros tejidos del huésped que genera los efectos secundarios autoinmunes de este medicamento, y que resulta de muy difícil manejo.

Una segunda ruta coinhibidora utiliza el receptor de muerte celular programada 1 (PD-1), que es otro receptor inhibidor presente en las células T activadas. Cuando PD-1 se une a su ligando (PD-L1), a menudo presente en las células tumorales, la capacidad de la célula T activada para producir una respuesta inmunitaria eficaz es de modulada hacia abajo. Los anticuerpos dirigidos contra PD-1 (nivolumab, MK-3475) o PD-L1 pueden restaurar o aumentar una respuesta inmune antitumoral y producir respuestas tumorales en pacientes con melanoma avanzado.

Figura 1: Checkpoints inmunes e inmunoterapia en melanoma.



Dos ensayos de fase III han demostrado una mejora en la supervivencia global con ipilimumab en pacientes con melanoma metastásico previamente tratados y no tratados. En el primer estudio, con 676 pacientes tratados con IL-2 o quimioterapia, ipilimumab mejoró la mediana de supervivencia global en comparación con gp100 (10,1 meses frente a 6,4 meses, HR 0,66; P = 0,003) (9). En un segundo ensayo, 502 pacientes no tratados previamente recibieron ipilimumab + dacarbazina o placebo + dacarbazina (10). El grupo que recibió ipilimumab + dacarbazina tuvo una mediana de supervivencia global de 11,2 frente a 9,1 meses.

En estos dos estudios, las tasas de respuesta objetivas al ipilimumab fueron consistentemente bajas (15%) pero duraderas, sobre todo, en la minoría de pacientes que lograron una respuesta completa. A mayor seguimiento, los pacientes con respuesta completa al ipilimumab continuaron libres de progresión a 54 meses (11).

Entre el 15% y el 20% de los pacientes que recibieron ipilimumab, experimentaron efectos adversos autoinmunes clínicamente significativos, en su mayoría dermatológicos, gastrointestinales y endocrinos. Cuando ipilimumab se administró en combinación con dacarbazina, se observaron tasas de eventos adversos relacionados inmunes aún más altas, en gran parte debido a las mayores tasas de toxicidad hepática.

La inhibición del receptor de muerte celular programada-1 (PD-1) y su ligando primario, PD-L1, ha mostrado recientemente tener eficacia en un número de tumores, incluyendo el melanoma. El PD-1 es un receptor expresado por las células T, y el PD-L1 es su ligando, que se expresa en las células tumorales. Los anticuerpos PD-1/PD-L1 son diferentes en su activación inmune a los inhibidores de CTLA-4 en su intento de mejorar la respuesta antitumoral de las células T de una manera más específica, dirigida al tumor.

Las primeras experiencias con nivolumab, un anticuerpo completamente humanizado IgG4 que bloquea el PD-1, mostraron tasas de respuesta objetiva del 30%, aproximadamente, y respuestas duraderas de más de un año, pero menos signifi-

cativas que las relacionadas al ipilimumab, por lo que parece ser mejor tolerado. La neumonitis fue la toxicidad principal (12).

La terapia de combinación con ipilimumab y nivolumab se ha evaluado en un ensayo de fase I por Wolchock, *et ál.* (13). La razón fundamental para su estudio fue que cada fármaco tenía un mecanismo inmunológico distinto de acción y un potencial de mejora de la actividad clínica utilizando la combinación. Este estudio demostró respuestas objetivas del 30% con la combinación y respuestas duraderas y con toxicidad grado 3-4 del 50% en todos los casos manejables.

Esto promovió el interés para el desarrollo de estudios fase III que evalúan la combinación de ambas drogas que están en curso.

Conclusión

Los datos actuales hacen suponer que la combinación de terapias activas es la clave del tratamiento efectivo con menos resistencia.

La secuenciación de la vía MAPK y los puntos de control para su bloqueo es importante, aunque el mejor método aún no se ha estudiado, pero, sin duda, será objeto de futuros estudios. La posibilidad de combinar las respuestas duraderas poco frecuentes observadas con inmunoterapia y las respuestas rápidas frecuentes de corta duración observadas con los inhibidores de la MAPK es muy interesante. Esto es ya el objeto de una serie de estudios en curso, por ejemplo, un fase I/II de la combinación de vemurafenib e ipilimumab (NCT01400451), un fase I de dabrafenib +/- trametinib en combinación con ipilimumab (NCT01767454) y un fase I de cuatro brazos de ipilimumab +/- dabrafenib y/o trametinib (NCT01940809).

Otras combinaciones entre inhibidores de la vía MAPK y otras vías oncogénicas importantes, como PI3k/Akt/mTOR, también están siendo investigados (NCT01512251, NCT01616199 y NCT01673737).

Un problema potencial importante en el desarrollo de combinaciones de fármacos novedosos es el aumento inesperado de los eventos adversos debido a la superposición de toxicidades o interacciones impredecibles entre fármacos. Un ejemplo de esto se pudo observar en un estudio fase I, de Ribas y colegas, en la administración simultánea de vemurafenib e ipilimumab (14). La mayoría de los pacientes tratados en dos niveles de dosis experimentaron toxicidad hepática grado 2 o 3.

Con este intenso desarrollo de nuevas drogas prometedoras para melanoma metastásico, la selección de pacientes y la individualización de los tratamientos será cada vez más importante, así como la necesidad de identificar biomarcadores predictivos que ayuden en la elección de cada terapia para mitigar en parte los costos cada vez mayores de estos tratamientos.

Sin duda, las nuevas opciones de tratamientos representan una gran expectativa tanto para los profesionales de la salud como para los pacientes y esto, seguramente, es solo el comienzo de una nueva era en el tratamiento del melanoma.

Bibliografía

- 1) Siegel, R., Naishadham, D., Jemal, A. (2012). Cancer statistics, 2012. CA: *A Cancer Journal for Clinicians*, 62(1): 10-29.
- 2) Omholt, K., Platz, A., Kanter, L., Ringborg, U., Hansson, J. (2003). NRAS and BRAF mutations arise early during melanoma pathogenesis and are preserved throughout tumor progression. *Clinical Cancer Research*, 9(17): 6483-6488.
- 3) Chapman, P. B., Hauschild, A., Robert, C., *et ál.* (2011). Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*, 364(26): 2507-2516.
- 4) Chapman, P. B., Hauschild, A., Robert, C., *et ál.* (2012). Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAF V600E-mutated melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 30, abstract 8502.
- 5) Hauschild, A., Grob, J.-J., Demidov, L. V., *et ál.* (2012). Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trials. *Lancet*, 380(9839): 358-365.

- 6) Hauschild, A., Grob, J. J., Lev, V., *et ál.* (2013). An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM). *Journal of Clinical Oncology*, 31, abstract 9013.
- 7) Villanueva, J., Vultur, A., Lee, J. T., *et ál.* (2010). Acquired Resistance to BRAF Inhibitors mediated by a RAF kinase switch in melanoma can be overcome by cotargeting MEK and IGF-1R/PI3K. *Cancer Cell*, 18(6): 683-695.
- 8) Flaherty, K. T., Robert, C., Hersey, P., *et ál.* (2012). Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*, 367: 107.
- 9) Hodi, F. S., O'Day, S. J., McDermott, D. F., *et ál.* (2010). Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 363(8): 711-723.
- 10) Robert, C., Thomas, L., Bondarenko, I., *et ál.* (2011). Ipilimumab plus Dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 364(26): 2517-2526.
- 11) Prieto, P. A., Yang, J. C., Sherry, R. M., *et ál.* (2012). CTLA-4 blockade with ipilimumab: long-term follow-up of 177 patients with metastatic melanoma. *Clinical Cancer Research*, 18(7): 2039-2047.
- 12) Brahmer, J. R., Tykodi, S. S., Chow, L. Q. M., *et ál.* (2012). Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*, 366 (26): 2455-2465.
- 13) Wolchok, J. D., Kluger, H., Callahan, M. K., *et ál.* (2013). Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*, 369(2): 122-133.
- 14) Ribas, A., Hodi, F. S., Callahan, M., *et ál.* (2013). Hepatotoxicity with combination of vemurafenib and ipilimumab. *N Engl J Med*, 368(14): 1365-1366.

Gen distinto



Terapia distintiva

Según resultados del estudio aleatorizado, controlado, abierto de fase 3 en pacientes con CPCNP avanzado ALK positivo, previamente tratados.¹

7.7
meses de
mediana de SLP

vs

3.0
meses de
mediana de SLP

XALKORI

Quimioterapia



XALKORI mostró una eficacia superior comparado con quimioterapia.^{1*}

Los pacientes se mantuvieron en tratamiento con XALKORI más del doble de tiempo que con quimioterapia.¹

Es necesario realizar pruebas ALK para identificar los pacientes para recibir terapia dirigida con XALKORI.²

*Brazo de XALKORI : 7.7 meses (95% IC: 6.0,8.8) - Brazo de quimioterapia: 3.0 meses (95%IC: 2.6, 4.3) - HR = 0.49 (95%IC: 0.37,0.64) P <.001

El PROFILE 1007 fue un estudio aleatorizado, controlado, abierto, fase 3 de XALKORI comparado con la quimioterapia estándar (pemetrexed o docetaxel) en pacientes con CPCNP avanzado ALK positivo previamente tratados (N=347). El CPCNP ALK-positivo se identificó usando una prueba FISH break-apart. El punto final primario de eficacia fue SLP por RRI, los puntos finales secundarios incluyeron SG, TRO, seguridad y resultados reportados por los pacientes.¹

*P<.001. Las respuestas de los tumores se evaluaron utilizando RECIST, version 1.1, y confirmadas por RRI. FISH= hibridación fluorescente in situ; RRI= revisión radiológica independiente; SG= supervivencia global; RECIST= Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos.

XALKORI (CRIZOTINIB). Cápsulas. Venta bajo receta archivada. Industria Alemana. COMPOSICIÓN: Cada cápsula de XALKORI 200 mg contiene: Crizotinib 200 mg, 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: L01XE16. 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 quinasas 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: Puede requerirse la interrupción y/o reducción de la dosis según la seguridad y la tolerabilidad individuales. 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.

Modificación de la dosis de XALKORI - Toxicidades hematológicas^a

Grado de CTCAE ^b	Posología de XALKORI
Grado 3	Discontinuar hasta la recuperación hasta un grado ≤2, luego retomar con la misma posología
Grado 4	Discontinuar hasta la recuperación hasta un grado ≤2, luego retomar con una dosis de 200 mg, dos veces al día ^c

^a Salvo linfopenia (a menos que esté relacionada con eventos clínicos, p. ej. infecciones oportunistas) ^b Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del NCI (Instituto Nacional del Cáncer). ^c En caso de recidiva, discontinuar hasta la recuperación hasta un grado ≤2, luego retomar con una dosis de 250 mg, una vez al día. Discontinuar permanentemente en caso de una ulterior recidiva de grado 4.

Modificación de la dosis de XALKORI - Toxicidades no hematológicas

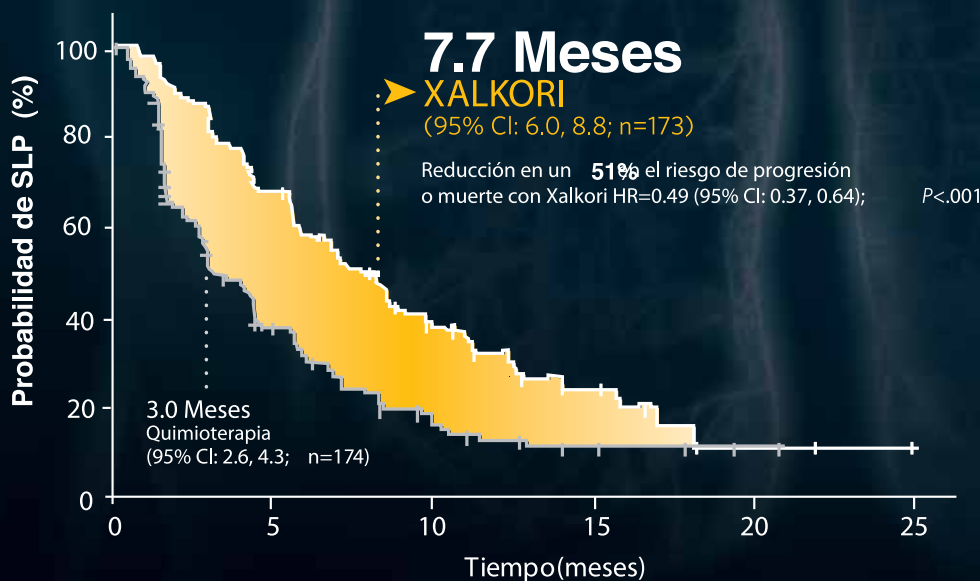
Grado de CTCAE	Posología de XALKORI
Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) o de la aspartato aminotransferasa (AST) de grado 3 ó 4, con una bilirrubina total de grado ≤1.	Discontinuar hasta la recuperación hasta un grado ≤1 o hasta el nivel basal, luego retomar con una dosis de 200mg, dos veces al día. ^a
Aumento de la ALT o de la AST de grado 2, 3 ó 4 con aumento concurrente de la bilirrubina total de grado 2, 3 ó 4 (en ausencia de colestasis o hemólisis)	Discontinuar permanentemente.
Neumonitis de cualquier grado ^b	Discontinuar permanentemente.
Prolongación del intervalo QTc de grado 3	Discontinuar hasta la recuperación hasta un grado ≤1, luego retomar con una dosis de 200 mg, dos veces al día. ^a
Prolongación del intervalo QTc de grado 4	Discontinuar permanentemente.
Bradicardia de grado 2, 3 ^c - Sintomática, requiere de intervención médica	Discontinuar hasta la recuperación a grado ≤1, evaluar medicación concomitante, luego reanudar a dosis de 200mg dos veces al día. Volver a aumentar hasta dosis completa según lo clínicamente tolerado
Bradicardia de grado 4 ^c - Amenaza la vida	Discontinuar hasta la recuperación a grado ≤1, evaluar medicación concomitante, luego reanudar a dosis de 250mg una vez al día. Volver a aumentar hasta 200 mg 2 veces al día y luego a dosis completa según lo clínicamente tolerado

^a En caso de recidiva, discontinuar hasta la recuperación hasta un grado ≤1, luego retomar con una dosis de 250 mg, una vez al día. Discontinuar permanentemente en caso de nueva recidiva de grado 3 ó 4. ^b No atribuible a la progresión del CPCNP, otra enfermedad pulmonar, infección o efecto de radiación. Grado 2 (sintomática, intervención médica indicada); Grado 3 (severa, intervención médica indicada); Grado 4 (amenaza para la vida, intervención médica urgente indicada). Una vez al mes, deben realizarse hemogramas completos que incluyan un recuento diferencial de leucocitos según la indicación clínica, con un aumento de la frecuencia de repetición de análisis en caso de observarse anomalías de grado 3 ó 4, o en caso de fiebre o infección. Deben realizarse análisis de función hepática en forma mensual y según indicación clínica, con un aumento de la frecuencia de repetición de análisis en caso de observarse anomalías de grado 2, 3 ó 4.

Deterioro de la función renal: Ajuste la dosis de XALKORI a 250 mg una vez al día, oralmente, en pacientes con deterioro de la función renal severo que no requieran diálisis peritoneal ni hemodiálisis. La dosis puede aumentarse a 200 mg dos veces al día con base en la seguridad y tolerabilidad individuales después de al menos 4 semanas de tratamiento. 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

XALKORI aumentó en más del doble la mediana de SLP¹

MEDIANA DE SLP EN PROFILE 1007¹



Los eventos adversos más comunes asociados con crizotinib fueron trastornos visuales, efectos adversos gastrointestinales y niveles elevados de aminotransferasas hepáticas, mientras que los eventos adversos más comunes con quimioterapia fueron fatiga, alopecia y disnea. Los pacientes reportaron una mayor reducción de los síntomas asociados al cáncer de pulmón y una mejoría en la calidad de vida global con crizotinib, en comparación a la quimioterapia.¹

Referencias: 1. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(25):2385-2394. 2. XALKORI [summary of product characteristics]. Kent, United Kingdom: Pfizer Limited; 2012.



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. Bradicardia: Se ha informado bradicardia en estudios clínicos, usualmente fue asintomática. Evite utilizar XALKORI en combinación con otros agentes bradicardizantes tanto como sea posible. Se recomienda monitoreo mensual de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial. No se requiere modificación de la dosis en casos de bradicardia asintomática. En casos de bradicardia sintomática, suspender XALKORI, evaluar el uso de medicación concomitante y ajustar la dosis de XALKORI. 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. Deterioro de la función renal: Si los pacientes tienen deterioro de la función renal severo que no requiera diálisis peritoneal o hemodiálisis, ajuste la dosis de XALKORI. 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, nelfinavir, 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, alfenitilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, 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) o moderado (CLcr de 30 a 60 ml/min). La concentración en plasma de crizotinib puede aumentar en pacientes con deterioro de la función renal severo (CLcr <30 ml/min) que no requieren diálisis peritoneal ni hemodiálisis. Ajuste la dosis de XALKORI a 250 mg una vez al día, oralmente, en pacientes con deterioro de la función renal severo que no requieran diálisis peritoneal ni hemodiálisis. La dosis puede aumentarse a 200 mg dos veces al día con base en la seguridad y tolerabilidad individual después de al menos 4 semanas de tratamiento. REACCIONES ADVERSAS: Reacciones adversas en $\geq 10\%$ 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 sobredosis 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. Septiembre 2013 (1.0)



**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. Nº 01-100-50165

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

Oncoplastia mamaria

Eduardo Angheben*, Gustavo Garnica**

*Especialista Universitario en Cirugía Plástica Reparadora y Estética. Especialista en Microcirugía Reconstructiva. Jefe del Servicio de Cirugía Plástica del Hospital Militar Campo de Mayo. Miembro de la Sociedad de Cirugía Plástica de Buenos Aires, Buenos Aires.

**Especialista en Ginecología y Mastología. Jefe del Servicio de Patología Mamaria del Sanatorio Fundación Nuestra Señora del Rosario, San Nicolás de los Arroyos. Miembro de la Sociedad Argentina de Mastología, Buenos Aires.

Resumen

Nunca es tarde para tomar la decisión... siempre hay posibilidades de una reconstrucción.

Cada vez más pacientes atraviesan el problema del cáncer de mama; cada vez más pacientes se benefician con los resultados de la reconstrucción.

Recuperar la autoestima y el bienestar físico, emocional y social forman parte del tratamiento que se presenta integrado y combinado con el tratamiento oncológico del cáncer de mama. Aplicamos una adecuada técnica de reconstrucción con prótesis de siliconas, expansores mamarios, con tejidos propios o con una combinación de ellos.

Introducción

El cáncer de mama es un tumor maligno de la glándula mamaria con un crecimiento descontrolado de sus células. La estadística mundial habla de que 1 de cada 8 mujeres puede desarrollar un cáncer de mama en algún momento de su vida. En la actualidad, la cirugía permite curar o controlar la enfermedad según el caso; a su vez, la reconstrucción mamaria permite devolver la forma e integridad física a la paciente, entre otros beneficios demostrados. Por tanto, cada vez más pacientes se ven hoy favorecidas con la integración entre ambas.

Sea cual fuere el procedimiento quirúrgico seleccionado y elegido (mastectomía total o parcial, cuadrantectomía o cirugía conservadora, etc.), la paciente puede optar entre una reconstrucción mamaria inmediata o diferida, ya sea después de la cirugía oncológica mamaria, ya sea tiempo después de haberla realizado, respectivamente. Considerando que la reconstrucción mamaria es una etapa más en el tratamiento del cáncer de mama, es importante que no interfiera, modifique o comprometa el tratamiento oncológico designado para cada paciente.

La combinación e integración de la cirugía del cáncer de mama con los procedimientos de reconstrucción se conoce como “oncoplastia mamaria”. El objetivo es asegurar una forma de trabajo multi- e interdisciplinario que permita no solo informar de forma cabal a nuestras pacientes, sino también realizar el tratamiento

y seguimiento adecuados para alcanzar los mejores resultados oncológicamente seguros y estéticamente satisfactorios.

Material y método

Desde 2004, hemos formado y consolidado un Equipo de Cirugía Mamaria y Oncoplástica que no solo abarca el espectro de pacientes hospitalarias, sino que se aplica y se desarrolla en el medio privado bajo los mismos lineamientos, guías y criterios. Este equipo está integrado por diferentes especialidades básicas: Patología Mamaria, Cirugía Plástica, Oncología, Radioterapia, Anatomía Patológica, Medicina Nuclear, Clínica Médica. A su vez, otras brindan apoyo y colaboración: Psicología, Terapia en Psicología Social, Kinesiología, Nutrición.

Aplicamos los criterios para indicar mastectomía en aquellos tumores multicéntricos, multifocales, según la relación tumor/mama; y por último, en los casos de reducción de riesgo. A su vez, las indicaciones de cirugía conservadora se evalúan frente a un tumor pequeño en relación con el volumen mamario, tumor palpable o subclínico y actualmente se ha incorporado el criterio a aquellos tumores retroareolares que cumplan con las condiciones mencionadas.

Desde el punto de vista oncológico, las opciones terapéuticas aplicadas fueron mastectomía radical modificada, cirugía conservadora, mastectomía con preservación del complejo aréola-pezones, mastectomía con preservación de piel, mastectomía con reducción de piel y mastectomía de reducción de riesgo.

En todos los casos que reunieron criterios de inclusión para el estudio del ganglio centinela, este se realizó con un doble testigo: azul patente y tecnecio 99 (gamma probe).

Discusión

En el desarrollo de nuestra actividad y con el objetivo de lograr la mayor seguridad oncológica y optimizar los resultados estéticos, tomamos en cuenta las variables más importantes en cuanto al momento y tipo de la reconstrucción mamaria. Es de fundamental importancia conocer el estadio de la enfermedad y la eventual necesidad de radioterapia futura, que

nos orientará sobre la condición de utilizar tejidos autólogos (colgajos musculares, dermograsos, etc., propios de la paciente), solos o en combinación con implantes o dispositivos expansores de piel.

Tres pasos para recuperar la imagen luego del cáncer de mama

Mastólogos y cirujanos plásticos trabajan en forma conjunta para alcanzar el mejor tratamiento: seguridad oncológica y optimización de los resultados estéticos.

1er. paso: Elegir el momento de la Reconstrucción Mamaria (RM). Será una decisión tomada en conjunto por los especialistas y la paciente; pero sin duda, ella tendrá la mayor participación en la toma de decisiones.

RM Inmediata: Es aquella que se realiza inmediatamente después de la mastectomía, en el mismo tiempo quirúrgico. Seguido al trabajo del mastólogo, el cirujano plástico continúa con la reconstrucción.

Entendemos que en la RM Inmediata los objetivos se logran en un solo procedimiento quirúrgico, en el que el factor psicológico juega un papel primordial porque permite reducir el impacto que generan los estigmas y las secuelas de la cirugía oncológica en la paciente. Además, la valiosa posibilidad de conservar la piel que envuelve a la mama es lo que, en cierta forma, nos asegura alcanzar resultados cosméticos satisfactorios.

RM Diferida: Se realiza tiempo después de la mastectomía. Ese tiempo es variable según las necesidades propias del tratamiento del cáncer de mama y de los deseos personales de la paciente. Como se mencionó al comienzo, nunca es tarde para tomar la decisión de reconstrucción, y las pacientes continúan teniendo la posibilidad de recuperar su imagen sin un plazo de tiempo determinado.

2do. paso: Elegir el tipo de Reconstrucción Mamaria. Si bien en este paso también intervienen activamente la idea y los deseos de la paciente, las propuestas del equipo de especialistas toman mayor preponderancia en beneficio de ofrecer las técnicas quirúrgicas adecuadas a cada necesidad:

- Tejidos autólogos (propios de la paciente): Son regiones del propio cuerpo que pueden aportar el tejido necesario para reproducir las características de forma, tamaño y naturalidad de la mama perdida por la mastectomía.
- Materiales heterólogos: prótesis de silicona, expansores mamarios. Las primeras son prótesis mamarias definitivas que reemplazarán el volumen y la forma de la mama operada. Por el contrario, los expansores son dispositivos que se colocan en el sitio de la futura mama para “expandir” la piel y así lograr el espacio para colocar la prótesis definitiva más adelante.
- Combinaciones de ambos procedimientos: Dentro del espectro de tratamientos para el cáncer de mama, existe la posibilidad de utilizar ambos procedimientos con el fin de lograr el mejor resultado en la reconstrucción.

3er. paso: La cirugía de Reconstrucción Mamaria. Se describen a continuación algunos casos que servirán como ejemplo de lo anteriormente mencionado.

Casos clínicos

Caso 1

La utilización de expansores cutáneos involucra la realización de un segundo tiempo operatorio para el recambio de estos por el implante de siliconas definitivo. Cuando la técnica de mastectomía nos permite conservar la piel, es posible reconstruir la mama directamente con el implante de siliconas sin tener que atravesar dos tiempos quirúrgicos.



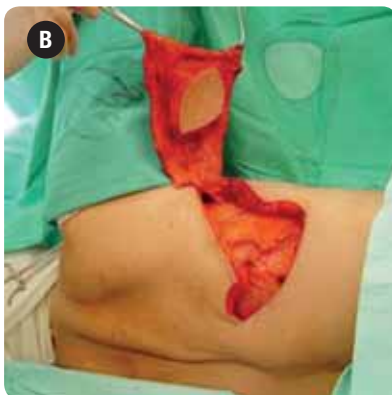
A. PreOp.: Paciente de 36 años con Ca lobulillar infiltrante multicéntrico en MD y microcalcificaciones dispersas en MI.

B. IntraOp.: MD: mastectomía y colocación de expansor; MI: adenomastectomía con preservación de piel y complejoaréola pezón, colocación de implante definitivo.

C. PosOp.: Recambio de expansor por implante definitivo en MD. Resultado final a los 5 meses.

Caso 2

Una de las técnicas quirúrgicas más habituales al momento de la reconstrucción con tejidos autólogos es el Colgajo del Latissimus Dorsi o músculo dorsal ancho. Consiste en transponer desde la espalda hacia la cara anterior del tórax al músculo dorsal ancho, solo o acompañado de una pastilla dermograsa, tanto para dar cobertura y protección a un implante como para dar volumen y relleno a un defecto parcial, aportar la piel faltante por la cirugía conservadora, etc. Conservando el pedículo vascular de la arteria tóracodorsal y neutralizando la acción del nervio homónimo para evitar la dinámica del músculo, se tuneliza el colgajo a través de la axila para formar parte de la mama reconstruida, y aportar tejido de muy buena calidad y con características apropiadas de color, textura y elasticidad.



A. PreOp.: Paciente de 43 años con secuela de cuadrantectomía por Ca ductal infiltrante en MD.

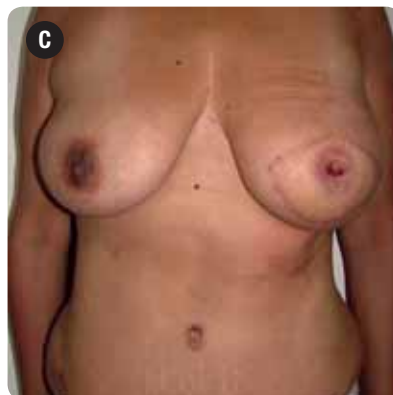
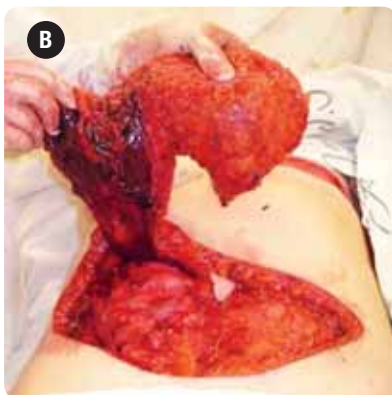
B. IntraOp.: Elevación del colgajo de Latissimus Dorsi, que es tunelizado y transpuesto a la región mamaria derecha.

C. PosOp.: Resultado final a los 3 meses.

Caso 3

Con el mismo concepto y bajo similares normas técnico-quirúrgicas que en el caso anterior, podemos utilizar la zona abdominal baja para la reconstrucción mamaria mediante un colgajo musculocutáneo conocido como Colgajo TRAM (Transverse Rectus Abdominis Muscule). Consiste en llevar a la región mamaria una porción del panículo dermoadiposo abdominal infraumbilical manteniendo su irrigación a través del pedículo vascular de la epigástrica superior (mamaria interna), que corre dentro del músculo recto anterior del abdomen.

Si bien está implícito en la técnica utilizar uno de los dos músculos rectos abdominales, se logran reconstruir mamas de moderado y gran volumen con una textura, color, temperatura, movilidad y naturalidad poco igualadas por otras técnicas convencionales. Su principal riesgo a nivel abdominal es la debilidad que se genera en la pared muscular del abdomen con posible aparición de hernias o eventraciones en el postoperatorio alejado.



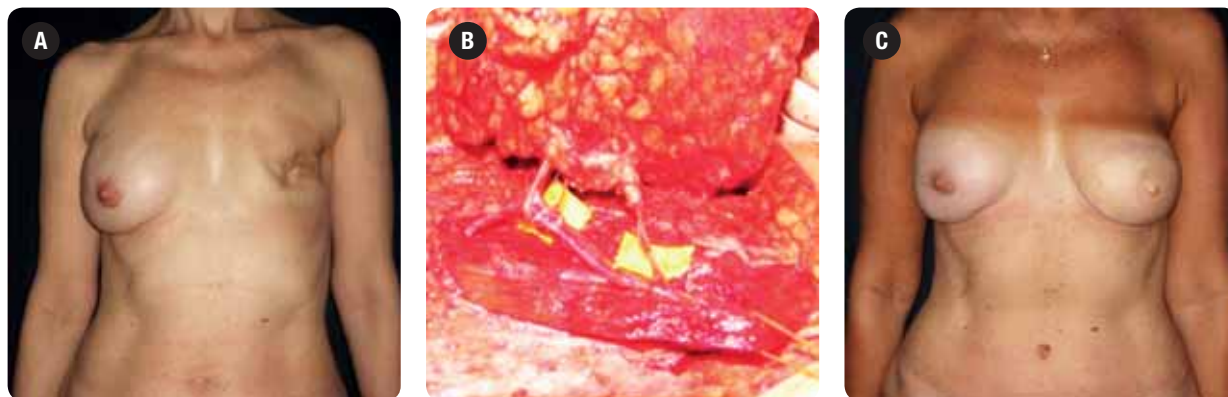
A. PreOp.: Paciente de 29 años con Ca ductal infiltrante multicéntrico en MI.

B. IntraOp.: Elevación del colgajo de TRAM, que es tunelizado y transpuesto a la región mamaria izquierda inmediatamente después de la mastectomía.

C. PosOp.: Resultado final a los 45 días.

Caso 4

Para abolir el riesgo de hernias o eventraciones descripto en la cirugía del TRAM, es necesario preservar completamente el músculo recto abdominal; entonces, podemos programar un colgajo que utilice el mismo panículo dermograso abdominal infraumbilical, pero sin comprometer los grandes músculos de la pared abdominal, este se denomina Colgajo DIEP (*Deep Inferior Epigastric Perforator*). Bajo magnificación con lupas, podemos elevar el colgajo disecando su pedículo vascular por entre las fibras del recto abdominal; el colgajo es “desprendido” del abdomen y llevado de manera “libre” a formar la nueva mama utilizando técnicas de microcirugía (colgajo libre). Estas técnicas bajo microscopio anastomosan arteria y venas epigástricas inferiores profundas del colgajo a los pedículos tóracodorsal o mamaria interna de la región mamaria.



A. PreOp.: Paciente de 48 años con secuela de mastectomía izquierda por Ca intraductal.

B. IntraOp.: Elevación del colgajo de DIEP preservando el músculo recto abdominal; luego será llevado en forma libre al tórax y anastomosado a los vasos de la región mamaria izquierda.

C. PosOp.: Resultado final a los 3 meses.

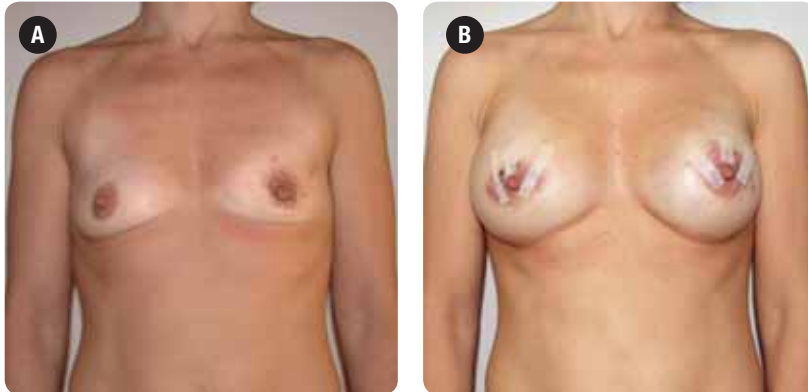
Como parte de nuestro quehacer profesional y a la vanguardia de lo que se realiza en las grandes escuelas quirúrgicas del mundo, nos reunimos periódicamente en ateneo para la evaluación y decisión de cada caso en particular; en esas ocasiones, adaptamos los protocolos de trabajo, estudiamos y actualizamos los criterios y las técnicas para darle a las pacientes nuevas mejores opciones terapéuticas.

Hoy en día, es común observar dos tendencias que se repiten en la gran mayoría de las pacientes: por un lado, las exigencias de forma, tamaño, textura y simetría son cada vez mayores; por el otro, la demanda por acortar los tiempos y volver rápido a las actividades habituales. Esto, en cierta forma, nos ha llevado a buscar no solo la seguridad oncológica, sino también resultados estéticos más satisfactorios en un solo procedimiento quirúrgico.

De esta manera, las técnicas y procedimientos de la cirugía oncológica se han integrado con las opciones de reconstrucción formando así lo que hoy conocemos como Oncoplastia Mamaria, una alternativa que nos permite reducir el impacto que crea en las pacientes la amputación, mutilación o deformación en su imagen corporal tras ser sometidas a una mastectomía o cirugía conservadora. Utilizamos las técnicas de mastectomía con preservación del complejo areola-pezones en aquellos casos donde los protocolos y criterios lo permiten, mastectomía con conservación de piel, mastectomía con reducción de piel o mastectomía parcial con remodelación del remanente dermoglandular.

Caso 5

En algunos casos seleccionados, puede aplicarse la técnica conocida con el nombre de Nipple Sparing Mastectomy o mastectomía con conservación del complejo aréola-pezón. La mastectomía radical modificada puede realizarse a través de una incisión periareolar o submamaria; más tarde, efectuando previamente múltiples biopsias por congelación de la zona retroareolar, se puede conservar el complejo aréola-pezón y reconstruir la mama con un implante protésico definitivo.



A. PreOp.: Paciente de 36 años con Ca intraducta extensivo retroareolar en MI.

B. PosOp.: *Nipple Sparing Mastectomy* bilateral con reconstrucción inmediata con implantes. Resultado final a los 10 días.

Caso 6

La *Skin Sparing Mastectomy* o mastectomía con conservación de piel puede involucrar el complejo de aréola-pezón según los criterios oncológicos impuestos por el tamaño, tipo y localización del tumor. No obstante, la posibilidad de conservar la cubierta cutánea aporta un beneficio invaluable al momento de la reconstrucción, y permite conservar los límites, curvas y surcos.

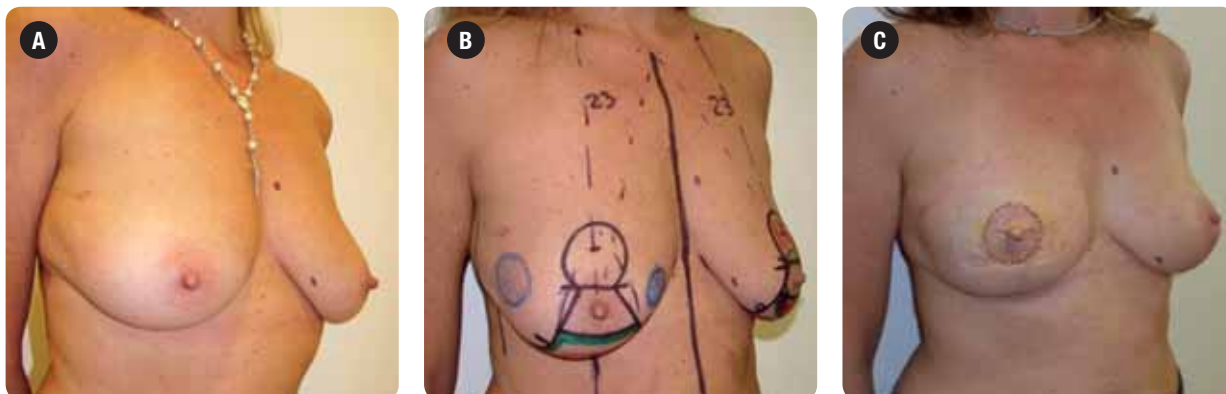


A. PreOp.: Paciente de 43 años con Ca ductal infiltrante localmente avanzado de MD.

B. PosOp.: *Skin Sparing Mastectomy* del lado derecho. *Nipple Sparing Mastectomy* del lado izquierdo, de reducción de riesgo. Ambos lados con reconstrucción inmediata con implantes. Resultado final a los 3 meses.

Caso 7

Muchas veces nos enfrentamos a mamas grandes, voluminosas, con cierto grado de ptosis (descenso o caída de la mama). Si un tumor, por sus características, obliga a una mastectomía radical en estos casos, podemos realizar una Skin Reducing Mastectomy aprovechando que el excedente cutáneo quedará redundante luego de la mastectomía. Diseñamos una reconstrucción con los patrones de las técnicas de reducción y pexia mamaria.



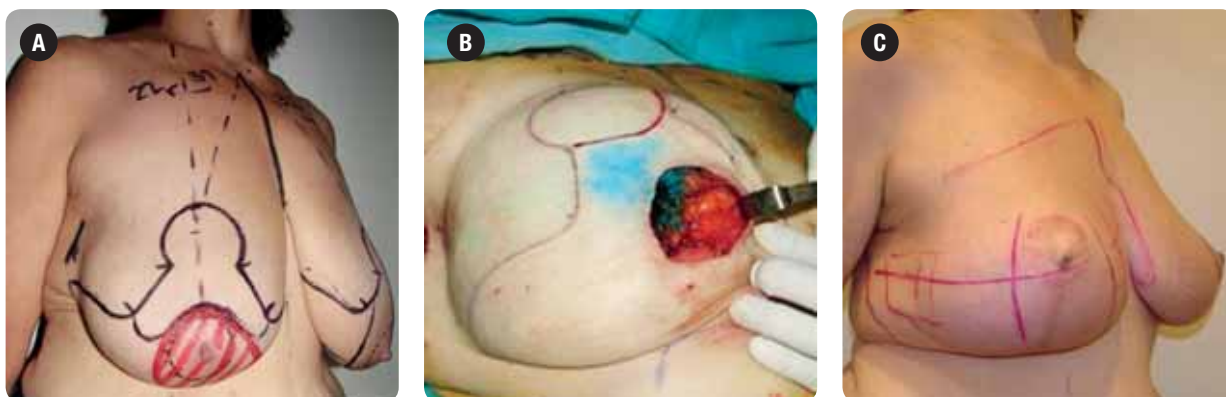
A. PreOp.: Paciente de 44 años con Ca ductal infiltrante multifocal de MD.

B. Planeamiento: *Skin Reducing Mastectomy* del lado derecho y reconstrucción inmediata con implante definitivo. Mastopexia izquierda para simetrización.

C. PosOp.: Resultado final a los 3 meses, luego de la reconstrucción del complejo areola-pezones.

Caso 8

En aquellos casos donde el criterio oncológico permite realizar solo una tumorectomía, cuadrantectomía o cualquier tipo de cirugía conservadora, es posible diseñar un tipo de reconstrucción puramente oncoplástica. Basados en el conocimiento de la anatomía mamaria y sus pedículos vasculares y dependiendo de la ubicación del tumor, podemos realizar un extenso número de procedimientos cuyo objetivo es el remodelamiento del tejido dermoglandular remanente. Si bien es lógico entender que la cirugía conservadora reducirá el volumen mamario original, con el remodelamiento, devolvemos la forma, suavidad, curvas y dimensiones.



A. PreOp.: Paciente de 52 años con Ca ductal en región central retroareolar de MD. Diseño y planificación.

B. IntraOp.: Cuadrantectomía central que incluye el complejo areola-pezones (CAP).

C. PosOp.: Remodelamiento dermoglandular y reconstrucción inmediata del CAP en mama derecha. Mastopexia en "T" invertida para simetrizar en MI. Resultado final a los 3 meses.

Conclusión

Claramente y como es habitual, es fundamental en el desarrollo efectivo de nuestra práctica el trabajo de un equipo multi e interdisciplinario: mastólogos, cirujanos plásticos, ginecólogos, oncólogos, radioterapeutas, clínicos, terapeutas ocupacionales, kinesiólogas, psicólogas, y hasta un taller donde las pacientes comparten e intercambian vivencias y experiencias frente a esta situación que las une. Este equipo debe trabajar en el desarrollo de protocolos y guías de procedimiento flexibles, adaptables a cada caso en particular.

No debemos privar a la paciente de un determinado tipo de tratamiento y/o reconstrucción por el hecho de que ese procedimiento no se encuentre disponible en el hospital o medio en el que nos desenvolvemos, como así tampoco si la limitación está en la capacidad del equipo de trabajo.

Es nuestra tarea facilitarles el acceso a una información actualizada, fiable y equilibrada sobre todas las opciones terapéuticas disponibles, incluso, las posibles complicaciones y riesgos asociados con cada opción, la recuperación a largo plazo y el número de procedimientos que puedan ser necesarios para lograr el resultado esperado.

Es necesario tener en cuenta el tipo y momento de la reconstrucción según el impacto que podrán tener los tratamientos adicionales, como radioterapia o quimioterapia. Estos no pueden ni deben verse afectados por la reconstrucción.

Bibliografía

1. Cordeiro, P. y col. (2006). A Single Surgeon's 12 years. Experience with Tissue Expander / Implant Breast Reconstructive. *Plast. Reconstr. Surg.* 118: 825.
2. Gonzalez, E., Rancati, A. y col. (2014). Cirugía Oncoplástica de Mama. Buenos Aires. Ediciones Journal.
3. Gonzalez Zimmermann, A. y col. (2010). Factores de riesgo de recidiva local luego del tratamiento conservador en cáncer de mama. *Rev Arg Mastol*, 29 (103): 101-114.
4. Guidelines for Oncoplastic Breast Reconstruction. (2013).
5. Horton, G. y col. (2011). Carcinoma localmente avanzado y tratamiento conservador de la mama postquimioterapia neoadyuvante. *Rev Arg Mastol*, 30 (106): 37-52.
6. Hulvat, M. C. y col. (2009). Multidisciplinary care for patients with breast cancer. *Surg Clin North Am*, 89 (1): 133-76.
7. Moran, M. S. y col. (2014). Society of Surgical Oncology - American Society for Radiation Oncology Consensus Guideline on Margins. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 3 (88): 553-564.
8. Nuñez De Pierro, A. y col. (2010). Tratamiento conservador del cáncer de mama - evaluación de los resultados en 1306 casos. *Rev Arg Mastol*, 29 (103).
9. Spears, S. y col. (2008). Cirugía de la Mama. Segunda Edición.
10. Thomson, H. y col. (2008). A Prospective Longitudinal Study of Cosmetic Outcome in Immediate Latissimus Dorsi Breast Reconstruction and the Influence of Radiotherapy. *Ann Surg Oncol*, 15 (4): 1081-1091.
11. Uriburu, J. L. y col. (2004). Recidiva local de cáncer de mama en mastectomías ahorradoras de piel posterior a biopsia por punción. *Rev Arg Mastol*, 23 (78).
12. Wei, F. C., Mardini, S. y col. (2009). Flaps and Reconstructive Surgery. *Elsevier*, 3 (35): 501-522.

Tratamiento sistémico de las metástasis cerebrales de cáncer de mama

Federico Esteso

Oncólogo Clínico. Médico de planta en Instituto Alexander Fleming, CABA.

Introducción

El cáncer de mama es el segundo tumor, luego del de pulmón, en número de casos que desarrollan metástasis cerebrales (1). Como los pacientes logran una sobrevida más prolongada, la incidencia ha ido aumentando; este fenómeno se acompaña, también, con una mayor sensibilidad de las imágenes que se utilizan para detectarlas. Se estima que, aproximadamente del 10% al 16% de los pacientes, las presentan a lo largo de la evolución de la enfermedad (2).

Varios estudios indican que las metástasis cerebrales de cáncer de mama son más frecuentes en pacientes jóvenes con tumores más grandes y con subtipos histológicos más agresivos, como los triples negativos y los Her2 positivos (3, 5).

El pronóstico es malo, sobrevida estimada a 1 y 2 años del 20% y del 2%, respectivamente (6, 7).

Tratamiento

Las estrategias de tratamiento consisten clásicamente en medidas sintomáticas, como el uso de corticoides para disminuir el edema vasogénico asociado a las lesiones y el uso de anticonvulsivantes para controlar las convulsiones en pacientes que hayan presentado crisis previas; además, combinaciones de radioterapia holo-craneana, radiocirugía, cirugía y tratamientos sistémicos.

El manejo apropiado debe considerar los siguientes factores (8):

- Estado de desempeño y expectativa de vida.
- Tamaño, número y localización de las lesiones.
- Presencia o ausencia de síntomas.
- Situación extracraneal de la enfermedad.
- Toxicidades esperadas del tratamiento.

Tratamiento sistémico

En la actualidad, no hay ningún agente con aprobación específica para uso en metástasis cerebrales de cáncer de mama. Tradicionalmente, el uso de quimioterapia tuvo un rol limitado, porque se creía que la barrera hematoencefálica (BHE) no permitía el paso de los agentes al cerebro; hoy, se sabe que se encuentra, al menos en parte, más permeable y que sería la explicación para los reportes de respuestas observados (9, 11).

Como ejemplo, Boogerd y colaboradores reportaron 115 pacientes con sobrevida mayor a 1 año con metástasis de cáncer cerebrales de mama (12), con tasas de respuesta del 70% en un subgrupo de 20 pacientes que solo recibieron quimioterapia (FAC, CMF, taxanos y capecitabina) (Tabla 1).

Tabla 1. Serie Boogerd y colaboradores. Con tratamientos recibidos por sobrevivientes a más de un año.

Tratamiento	Número de pacientes (n°)	Tasa de respuesta (%)
Cirugía	30	100
Radioterapia	26	85
Rt +tto. sistémico	33	87
Quimioterapia	20	70
Hormonoterapia	7	14

Algunas series evaluaron las tasas de respuesta en cerebro luego de radioterapia holocraneana con valores de hasta el 40% (13). Hay que remarcar que las tasas de respuesta con temozolomida, un agente con buena penetración en sistema nervioso central (SNC), han sido muy bajas, y subrayar el concepto de que es más importante la sensibilidad del tumor a la quimioterapia que su permeabilidad a la BHE.

Un subgrupo de particular interés lo constituyen los pacientes con tumores Her2 positivos que desarrollan metástasis cerebrales; para este grupo, aún no se ha definido el rol específico que podrían tener el trastuzumab, el lapatinib y las nuevas moléculas, como pertuzumab, TDM 1 y everolimus.

Los resultados de los estudios de adyuvancia con trastuzumab demostraron un mayor riesgo de recaídas en SNC, lo que podría deberse a la menor penetración a través de la BHE por tratarse de una molécula grande. Constituye así un “santuario” sin

los beneficios demostrados a nivel sistémico en disminución del riesgo de recaídas (14-15).

Esa fue la hipótesis que se utilizó para intentar el uso de lapatinib solo o en combinación con capecitabina. Se esperaba que, por tratarse de una molécula pequeña, la penetrancia fuera mejor y, por tanto, que la efectividad aumentara.

Dos estudios fase II prospectivos, realizados en pacientes con metástasis cerebrales de tumores Her2 positivos con progresión a radioterapia holocraneana, mostraron tasas de respuesta objetivas con lapatinib del 2,6% al 6% y sobrevida libre de progresión de 2,6 y 3 meses (16, 17).

En diversos estudios, la combinación de lapatinib y capecitabina ha manifestado tasas de respuesta con diferentes criterios de evaluación entre el 18% y el 52% (18, 22).

En una estrategia innovadora, el uso de capecitabina y lapatinib antes del tratamiento local con radioterapia demostró una tasa de respuesta del 65,9% con un tiempo a la progresión en SNC de 5,5 meses (23). Sin embargo, el tratamiento se asoció con tasas de toxicidad grado 3-4 del 49%. La mayoría de los pacientes fueron tratados con radioterapia a la progresión. La sobrevida global fue de 17 meses, lo que sugiere que retrasar el uso de radioterapia no sería deletéreo. Sin embargo, aún se necesitan más estudios para validar el uso de esta estrategia.

Recientemente, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) publicó las guías de tratamiento para pacientes con cáncer de mama HER2+ y metástasis cerebrales (24). Las opciones sistémicas de tratamiento se sugieren solo para pacientes con progresión a los tratamientos locales, sin ensayos de fase III que permitan determinar la mejor opción; para este grupo, se debe considerar las opciones de capecitabina más lapatinib, capecitabina sola, antraciclinas o platinos.

A modo de otra recomendación importante, en estas guías, se desaconseja el uso de la resonancia nuclear magnética como rastreo de metástasis cerebrales en pacientes asintomáticas, pero tener un bajo umbral para solicitarla ante la presencia de cefalea de recién

te comienzo, náuseas o vómitos inexplicados, o cambios motores o sensitivos.

Se espera que en los próximos años se pueda definir mejor el rol del tratamiento sistémico y de cada una de las drogas en este escenario, como así también el potencial rol profiláctico que pudieran tener.

Bibliografía

1. Barnholtz-Sloan, J. S., Sloan, A. E., Davis, F. G., *et ál.* (2004). Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol*, 22: 2865.
2. Lin, N. U., Bellon, J. R., Winer, E. P. (2004). CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol*, 22: 3608-3617.
3. Stark, A. M., Stohring, C., Hedderich, J., *et ál.* (2011). Surgical treatment for brain metastases: Prognostic factors and survival in 309 patients with regard to patient age. *J Clin Neurosci*, 18: 34-38.
4. González-Angulo, A. M., Cristofanilli, M., Strom, E. A., *et ál.* (2004). Central nervous system metastases in patients with high-risk breast carcinoma after multimodality treatment. *Cancer*, 101: 1760-1766.
5. Dawood, S., Broglio, K., Esteva, F. J., *et ál.* (2009). Survival of women with triple-receptor negative breast cancer and brain metastases. *Ann Oncol*, 20: 621-627.
6. Patanaphan, V., Salazar, O. M., Risco, R. (1988). Breast cancer: Metastatic pattern and their prognosis. *South Med J*, 81: 1109-1112.
7. Harputluoglu, H., Dizdar, O., Aksoy, S., *et ál.* (2008). Characteristics of breast cancer patients with central nervous system metastases: A single-center experience. *J Natl Med Assoc*, 100: 521-526.
8. Lin, N. U., Ramakrishna, N. R. (2009). Brain Metastases. In: Harris, J. R., Lippman, M. E., Morrow, M., Osborne, C. K. (Eds.), *Disease of the Breast*. Lippincott Williams & Wilkins, p. 979.
9. Rosner, D., Nemoto, T., Lane, W. W. (1986). Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. *Cancer*, 58: 832-839.
10. Boogerd, W., Vos, V. W., Hart, A. A., *et ál.* (1993). Brain metastases in breast cancer; natural history, prognostic factors and outcome. *J Neurooncol*, 15: 165-174.
11. Ekenel, M., Hormigo, A. M., Peak, S., *et ál.* (2007). Capecitabine therapy of central nervous system metastases from breast cancer. *J Neurooncol*, 85: 223-227.
12. Boogerd, W., Groenveld, F., Linn, S., *et ál.* (2012). Chemotherapy as primary treatment for brain metastases from breast cancer: Analysis of 115 one-year survivors. *J Cancer Res Clin Oncol*, 138: 1395-1403.
13. Lim, E., Lin, N. U. (2012). New insights and emerging therapies for breast cancer brain metastases. *Oncology (Williston Park)*, 26: 652-659, 663.
14. Le Scodan, R., Jouanneau, L., Massard, C., *et ál.* (2011). Brain metastases from breast cancer: Prognostic significance of HER-2 overexpression, effect of trastuzumab and cause of death. *BMC Cancer*, 11: 395.
15. Olson, E. M., Abdel-Rasoul, M., Maly, J., *et ál.* (2013). Incidence and risk of central nervous system metastases as site of first recurrence in patients with HER2-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab. *Ann Oncol*, 24(6): 1526-1533.
16. Lin, N. U., Dièras, V., Paul, D., *et ál.* (2009). Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*, 15: 1452-1459.
17. Lin, N. U., Carey, L. A., Liu, M. C., *et ál.* (2008). Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*, 26: 1993-1999.
18. Boccardo, F., Kaufman, B., Baselga, J., *et ál.* (2008). Evaluation of lapatinib (Lap) plus capecitabine (Cap) in patients with brain metastases (BM) from HER2 breast cancer (BC) enrolled in the Lapatinib Expanded Access Program (LEAP) and French Authorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). *J Clin Oncol*, 26(suppl): 1094.
19. Sutherland, S., Ashley, S., Miles, D., *et ál.* (2010). Treatment of HER2-positive metastatic breast cancer with lapatinib and capecitabine in the lapatinib expanded access programme, including efficacy in brain metastases the UK experience. *Br J Cancer*, 102: 995-1002.
21. Metro, G., Foglietta, J., Russillo, M. *et ál.* (2011). Clinical outcome of patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer treated with lapatinib and capecitabine. *Ann Oncol*, 22: 625-630.
21. Lin, N. U., Eierman, W., Greil, R., *et ál.* (2011). Randomized phase II study of lapatinib plus capecitabine or lapatinib plus topotecan for patients with HER2-positive breast cancer brain metastases. *J Neurooncol*, 105: 613-620.
23. Ro, J., Park, S., Kim, S., *et ál.* (2012). Clinical outcomes of HER2-positive metastatic breast cancer patients with brain metastasis treated with lapatinib and capecitabine: An open-label expanded access study in Korea. *BMC Cancer*, 12: 322.
24. Bachelot, T., Romieu, G., Campone, M., *et ál.* (2013). Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): A single-group phase 2 study. *Lancet Oncol*, 14: 64-71.
24. Ramakrishna N, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, Esteva FJ, *et ál.* Recommendations on Disease Management for Patients with Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2014 May 5.

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

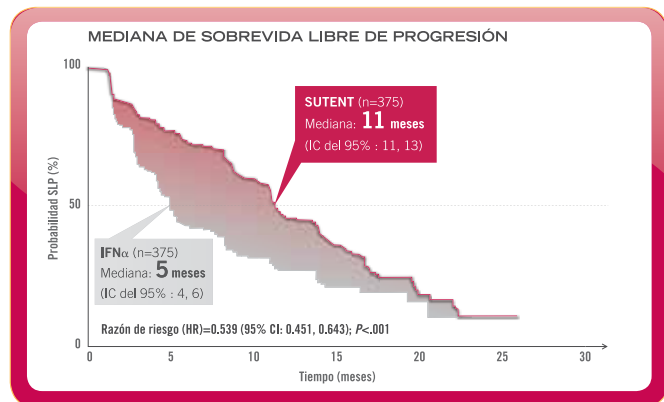
SUTENT: Primera terapia sistémica para CCR avanzado en alcanzar una tasa de sobrevida global (SG) de 2 años en una población por intención de tratar (ITT) en un estudio clínico fase 3 aleatorizado⁴

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 Network®. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Kidney cancer. V.2.2012. <http://www.nccn.org>. Accessed July 6, 2012. 4. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results Sunitinib in advanced renal cell carcinoma: clinical evidence. Eur Urol Suppl. 2008;7(9):585-592. 6. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N

SUTENT - 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 al mismo. Tratamiento del carcinoma de células renales avanzado y/o metastásico. Tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) bien diferenciados, no reseables, localmente avanzados o metastásicos, metastásico 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 un ciclo completo de 6 semanas. En 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, en base a la seguridad y tolerancia individual. La 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 y MRCC ó 62,5 mg diarios en pNET, si debe ser co-administrado con no ha sido estudiado en sujetos con deterioro severo de la función hepática (Clase C de Child- Pugh). No es necesario un ajuste de la dosis inicial cuando se administra SUTENT a pacientes con deterioro de la función renal la exposición al sunitinib es 47% menor en sujetos con ERET en hemodialisis. Por lo tanto, las dosis subsecuentes pueden aumentarse gradualmente hasta dos veces, en base a la seguridad y tolerancia individual. **USO:** Hepatotoxicidad: SUTENT ha sido asociado con hepatotoxicidad, que podría causar insuficiencia hepática o la muerte. Monitorear las pruebas de la función hepática (ALAT, ASAT, bilirrubina) antes del comienzo del caso de que no se resuelvan, discontinuar el tratamiento. No se debe reiniciar la administración de SUTENT si los pacientes sufren posteriormente cambios severos en las pruebas de la función hepática o presentan signos discontinuar SUTENT ante la presencia de manifestaciones clínicas 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% periódicas e iniciales de la FEVI también deben considerarse mientras el paciente está recibiendo SUTENT. En los pacientes sin factores de riesgo cardíaco, debe considerarse una evaluación inicial de la fracción de incluyendo Torsade de Pointes. La 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 electrocardiogramas y determinaciones de electrolitos (magnesio, potasio) durante el tratamiento. Eventos hemorrágicos: El evento adverso hemorrágico más comúnmente informado fue epistaxis. Eventos menos frecuentes serias y a veces fatales incluyendo perforación gastrointestinal, rara vez ocurrieron en pacientes con tumores malignos intraabdominales tratados con SUTENT. Los eventos hemorrágicos reportados durante la experiencia 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 de pulmón 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 casos de SLT, algunos con 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, se recomienda la suspensión temporaria de tratados conforme a las prácticas médicas habituales antes del inicio del tratamiento con SUTENT. A los pacientes con signos y síntomas sugestivos de disfunción tiroidea se les debe realizar un monitoreo de laboratorio de la interrupción temporaria del tratamiento con SUTENT en pacientes que deban someterse a procedimientos de cirugía mayor. La decisión del momento de reiniciar la terapia con SUTENT después de una cirugía mayor experimenten estrés tal como cirugía, traumatismo o infección severa. **INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:** La administración concomitante de SUTENT con inhibidores sunitinib. El pomelo puede aumentar las concentraciones plasmáticas de SUTENT. Se deberá considerar una reducción de la dosis de SUTENT cuando el mismo deba ser administrado concomitantemente con inhibidores John's Wort (hipérico) puede disminuir las concentraciones de sunitinib. Los pacientes que reciben SUTENT no deben ingerir St. John's Wort (hipérico) en forma concomitante. Se deberá considerar un aumento de la dosis que la angiogénesis es un componente crucial del desarrollo embrionario y fetal, la inhibición de la angiogénesis causada por la administración de SUTENT puede producir efectos adversos sobre la gestación. No se cuenta acerca del riesgo potencial para el feto. 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 la lactancia o discontinuar la droga, a causa del potencial de reacciones adversas serias en los niños en período de lactancia. Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la fertilidad: Se ha evaluado el potencial carcinogénico incidencia de hemangiosarcomas de fondo. En ratas se observó carcinoma duodenal, tumores duodenales, hiperplasia de las células de la mucosa gástrica, feocromocitoma y hiperplasia suprarrenal. Sunitinib no causó afectar la fertilidad en los humanos. **USO EN PEDIATRÍA:** La seguridad y eficacia de SUTENT en pacientes pediátricos no ha sido establecida. No se recomienda el uso de SUTENT en esta población. **REACCIONES** constipación, flatulencias, dolor abdominal, esofagitis por reflujo, dolor oral, sequedad bucal, hemorroides. Cardiovasculares: hipertensión, edema periférico, disminución de la FEVI/disfunción del ventrículo izquierdo, alteraciones del gusto, cefaleas, mareos. Oculares: edema de párpado. Músculo-esqueléticas: artralgias, dolor de espalda, mialgias, dolor/molestias en los miembros. Respiratorias: disnea, tos, infección del tracto respiratorio anormalidades en los niveles de ASAT, ALAT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total e indirecta, amilasa, lipasa, creatinina, creatininasas, fósforo, calcio, glucosa, albúmina, sodio, potasio, ácido úrico, hemoglobina, (<1%), algunos fatales, de sujetos que presentaron convulsiones y del tejido conectivo: formación de fístulas, algunas veces asociadas con necrosis tumoral y/o regresión*, miopatía y/o rhabdomiólisis con o sin falla renal aguda*. Los pacientes con signos o síntomas de toxicidad muscular deben manejarse según la práctica médica estándar. Trastornos renales el desarrollo o empeoramiento de la proteinuria. No se han evaluado de manera sistemática la seguridad del tratamiento continuo con SUTENT en pacientes con proteinuria moderada a severa. Descontinúe SUTENT en de la droga; eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson. Trastornos vasculares: eventos tromboembólicos arteriales*. Los eventos más frecuentes incluyeron accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio de SUTENT. Si fuera pertinente, la droga no absorbida puede eliminarse mediante emesis o lavado gástrico. **CONSERVACION:** Conservar a 25° C; variación admitida entre 15 - 30° C. Almacenar en su envase original, repetirse sin nueva receta médica. **PRESENTACIONES:** SUTENT 12,5 mg, SUTENT 25 mg, SUTENT 50 mg; envases con 28 cápsulas. EMAMS Cert. N° 52.933. Industria Italiana. Importado por Pfizer S.R.L. Virrey

SUTENT reportó una mediana de sobrevida 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.

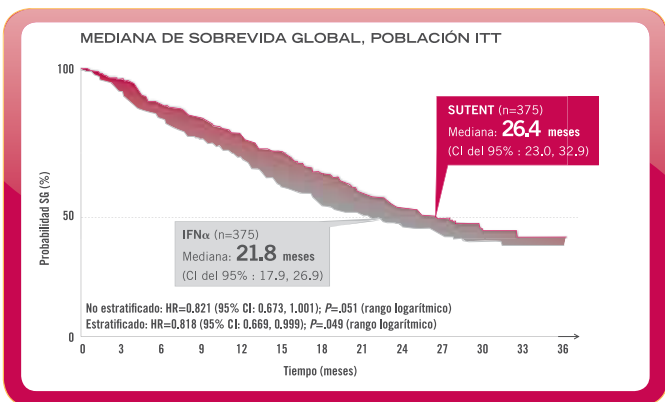


SUTENT demostró un riesgo 46% menor de progresión o muerte vs IFN α ⁴

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=cáncer 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.



metastatic renal cell carcinoma. London, UK: NICE; 2009. 3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). National Comprehensive Cancer for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2009;27(22):3584-3590. 5. Bellmunt J. Engl J Med. 2007;356(2):115-124.

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 intolerancia 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 de células renales avanzado y/o 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 recibir una dosis adicional. El paciente debe 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 37,5 mg diarios en GIST y MRCC ó 25 mg diarios en pNET si un inductor de la CYP3A4. No es necesario ajustar la dosis cuando se les administra sunitinib a pacientes con deterioro de la función hepática leve (Clase A de Child-Pugh) o moderado (Clase B de Child-Pugh). El sunitinib leve, moderado o severo. En pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERET) en hemodiálisis, no es necesario ajustar la dosis inicial. Sin embargo, cuando se compara con pacientes con función renal normal, CONTRAINDICACIONES: El uso de SUTENT está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al L-malato de sunitinib o a algún otro componente de SUTENT. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE tratamiento, durante cada ciclo de tratamiento y según esté clínicamente indicado. Interrumpir la administración de SUTENT en caso de eventos adversos hepáticos de grado 3 ó 4 relacionados con el medicamento y, en y síntomas de insuficiencia hepática. No se ha establecido la seguridad en los pacientes con ALAT o ASAT $>2,5 \times$ LSN o, en caso de metastasis hepáticas, $>5,0 \times$ LSN. Disfunción ventricular izquierda: Se recomienda y $> 20\%$ por debajo de la inicial. A los pacientes se los debe monitorear cuidadosamente en búsqueda de signos y síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) mientras reciben SUTENT. Las evaluaciones eyección. Prolongación del intervalo QT: Se ha 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, del intervalo QT, bajo tratamiento antiarrítmico, con enfermedad cardíaca preexistente relevante, bradicardia o alteraciones de los electrolitos. Al administrar SUTENT, debe considerarse un control periódico con incluirse sangrado rectal, gingival, gastrointestinal superior, genital y sangrado de heridas. Se ha observado hemorragia relacionada con el tumor en pacientes tratados con SUTENT. Las complicaciones gastrointestinales posterior 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 metastásico 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 sunitinib. La exposición desceñase 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 cerca y tratados en base a la clínica. SUTENT hasta que la hipertensión esté controlada. Disfunción tiroidea: Se recomienda efectuar determinaciones de laboratorio de la función tiroidea basal. Los pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo deben ser 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 cicatrización de heridas durante la terapia con SUTENT. Se recomienda debe estar basada en el criterio clínico de recuperación de la cirugía. Función suprarrenal: Se recomienda que los médicos que prescriben SUTENT monitoreen la aparición de insuficiencia suprarrenal en pacientes que potentes de la familia de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) puede aumentar las concentraciones de potentes de la CYP3A4. La administración conjunta de SUTENT con inductores de la familia de la CYP3A4 [por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, St. de SUTENT cuando deba ser co-administrado con inductores de la CYP3A4. EMBARAZO Y LACTANCIA: Embarazo Categoría D: SUTENT puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. Dado con estudios de SUTENT adecuados y bien 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 leche de las ratas. Se 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 de sunitinib en dos especies: ratones transgénicos rasH2 y ratas Sprague-Dawley. En los ratones transgénicos rasH2, se observaron carcinomas gastroduodenales, hiperplasia de la mucosa gástrica, y un aumento en la daños genéticos cuando fue testeado en ensayos in vitro (mutación bacteriana [Test de AMES], aberración cromosómica de linfocitos humanos) y en pruebas in vivo de micronúcleos de médula ósea de rata. SUTENT puede ADVERSAS: Constitucionales: fatiga, astenia, fiebre, disminución de peso, escalofríos, dolor de pecho, enfermedad tipo influenza. Gastrointestinales: diarrea, náuseas, mucositis, estomatitis, glosodinia, dispepsia, vómitos, prolongación del intervalo QT. Dermatológicas: rash, decoloración de la piel/piel amarillenta, síndrome mano-pie, piel seca, alopecia, alteraciones del color del cabello, eritema, prurito, trastornos en las uñas. Neurológicas: superior. Metabolismo/nutrición: anorexia, apetito disminuido. Endocrinos: hipotiroidismo. Hemorragia/sangrado: sangrado todos los sitios. Psiquiátricas: insomnio, depresión. Anormalidades de laboratorio: se han informado neutrófilos, plaquetas, linfocitos y leucocitos. Eventos tromboembólicos venosos: trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar. Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible: Se han informado casos luego de la resolución, el tratamiento puede continuarse a discreción del médico tratante. Funciones pancreática y hepática: Si los pacientes presentan síntomas de pancreatitis o de insuficiencia hepática, el tratamiento trombotica, hemorragia asociada con trombocitopenia*. Se recomienda la suspensión de SUTENT. Luego de la resolución del evento, el tratamiento puede ser reiniciado a criterio del médico tratante. Trastornos Infección seria (con o sin neutropenia)* fascitis necrotizante, incluso del perineo*. Las infecciones más comúnmente observadas con el tratamiento con sunitinib incluyen infecciones respiratorias, del tracto urinario, aguda*. Los pacientes con signos o síntomas de toxicidad muscular deben manejarse según la práctica médica estándar. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: formación de fistulas, algunas veces asociadas y urinarios: empeoramiento de la función renal/insuficiencia renal*, proteinuria y casos raros de síndrome nefrótico. Se recomienda un análisis de orina en el periodo inicial y debe monitorearse a los pacientes para detectar pacientes con síndrome nefrótico. Trastornos respiratorios: embolismo pulmonar*. Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo: piodermia gangrenosa, incluidos casos de mejoramiento de la reacción adversa ante el retiro e infarto cerebral. (*) Incluidos algunos casos fatales. SOBREDOSIS: El tratamiento de la sobredosisificación de SUTENT debe consistir en medidas de soporte generales. No existe un antídoto específico para la sobredosis 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 Loreto 2477, Buenos Aires, Argentina. DT: Farm. Sandra Maza. Para mayor información respecto al producto, comunicarse al teléfono (011) 4788-7000. Rev. Feb-2014 (1.0)

Hace que Cada Día Cuente

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 Argentina
de Cancerología

Asociación Civil

XVIº CONGRESO ARGENTINO DE CANCEROLOGÍA

9º Encuentro de la Federación de Sociedades de Cancerología de América del Sur

6ª Jornada de psico-oncología y cuidados paliativos

5º Simposio del capítulo de neuro-oncología

4ª Jornada de prevención en cáncer

2º Simposio del capítulo de gestión institucional

7, 8 y 9 de agosto de 2014

Abasto Hotel Bs. As. - Avda. Corrientes 3190

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

COMITÉ EJECUTIVO

Presidentes:

Dr. Marcelo Blanco Villalba

Dra. Mónica López

Vicepresidente:

Dr. Mario Bruno

Secretario General:

Dr. Guillermo Streich

Tesorero:

Dr. Jorge Puyol

Publicaciones:

Dra. Marina Bramajo

Trabajos Científicos:

Dra. Mónica López

COMITÉ CIENTÍFICO

Dr. Marcelo Blanco Villalba

Dra. Mónica López

Dr. Ricardo Santos

Dra. Marina Bramajo

Dra. Rosa Levin

Dr. Mario Bruno

Dra. Clelia Vico

Dra. Luisa Rafailovici

JURADO DE PREMIOS

Lic. Ester Giordano

Dr. Gonzalo Rubio

Dr. Mauricio Camus - FESCAS

Prof. Hurtado Hoyo

Dra. Rosa Levin

Dra. Clelia Vico

PROGRAMA CIENTÍFICO

Jueves 7 de Agosto de 2014

SALON DISCEPOLO

18:00hs.

ACREDITACIÓN

18:30hs.

REUNIÓN SAC – FESCAS

“Investigación clínica independiente y de fondos públicos en Latinoamérica”

Coordinadores: Dr. Eduardo Cazap (SLACOM) y Mario Bruno (FESCAS)

Disertante: Dr. Henry Gómez Moreno: Director de Medicina en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) en Lima

Panelistas: Pablo Sitic Vargas (Bolivia), Roberto Gomes (Brasil), Mauricio Camus (Chile), Silvia Sforza Tucci (Paraguay), Marcelo Blanco Villalba (Argentina).

20:00hs.

ACTO INAUGURAL - Dr. Marcelo Blanco Villalba, Dr. Mauricio Camus

SALON DISCEPOLO

10:15-11:00hs.

MESA:

Capítulo del Interior. Factibilidad del manejo multidisciplinario.

11:15-13:00hs.

SIMPOSIO:

Capítulo de Gestión Institucional. Recertificación del título de especialista en Oncología.

SALON MARIANO MORES

07:30hs.

Acreditación

08:30-09:30hs.

DESAYUNO CON EXPERTOS

Coordinadores: Dra. Mónica López, Dr. Daniel Rampa, Dra. Liliana González, Dr. Jorge Puyol

1. Prevención Primaria del Cáncer de Cuello uterino: Vacunas
2. Los pacientes oncológicos con dolor, son bien tratados?
3. Cáncer de mama triple negativo
4. Tratamiento multidisciplinario de Cáncer de vejiga
5. Manejo del tratamiento del Cáncer de mama en mujeres afeadas
6. Tumores neuroendocrinos: un desafío
7. Terapia antiangiogénica en cáncer
8. Indicaciones actuales de mastectomía. ¿Profilaxis?
9. Alto costo. Un tema central en la problemática del cáncer
10. Cáncer de ovario. Nueva nomenclatura histopatológica e implicancias terapéuticas
11. Prevención del cáncer en la práctica clínica

09:45-10:30hs.

CONFERENCIA:

Enfoque terapéutico en cáncer de mama

10:00-11:15hs.

CONFERENCIA:

Melanoma. Nuevos avances para un viejo enemigo

11:15-12:00hs.

MESA:

Cabeza y cuello

12:45-14:00hs. Break y Lunch

14:00-17:30hs.

**JORNADA CAPITULO PSICOONCOLOGIA
Y CUIDADOS PALIATIVOS**

14:00-15:00hs.

MESA: Implicaciones clínicas de los mecanismos moleculares en el desarrollo tumoral.

15:00-16:30hs.

SIMPOSIO DE NEURO ONCOLOGIA:

Controversias en Oligodendrogliomas y Glioblastomas

- ¿Quimioterapia y/o radioterapia para todos los oligodendrogliomas?
- ¿Existen alternativas de quimioterapia de 1ra línea para glioblastomas ?
- ¿Cómo definir la pseudoprogresión?
- ¿Qué hacer con los gliomas recurrentes en jóvenes y adultos ?
- Preguntas

16:30-16:50hs. Break

SALON DISCEPOLO**17:30-19:30hs.****ACTIVIDAD CON LA COMUNIDAD****SALON MARIANO MORES****16:50-17:50hs.****MESA:** Controversias de la radioterapia en cáncer de mama**18:00-19:30hs.****MESA:** Exposición de posters

Sábado 9 de Agosto de 2014

09:30-13:00hs.**JORNADA PREVENCIÓN:****Hacia un cambio de hábito**

- Epidemiología. La situación actual.
- Genética y prevención del cáncer.
- Cambios en los hábitos alimenticios.
- Tabaquismo
- La prevención desde la práctica oncológica. Situación actual y propuesta.
- Prevención de cáncer de mama.
- Prevención en cáncer colorrectal.
- Prevención en cáncer de cérvix uterino.
- Preguntas y conclusiones.

07:30hs.**Acreditación****08:30-09:30hs.****DESAYUNO CON EXPERTOS****Coordinadores:** Dra. Mónica López, Dr. Daniel Rampa, Dra. Liliana González, Dr. Jorge Puyol

1. Opciones de la terapia hormonal en mujeres jóvenes
2. Toxicidad de blancos moleculares
3. Melanoma. Actualización clínica
4. Manejo multidisciplinario de metástasis hepáticas
5. Modifican las imágenes la terapéutica del Cáncer de pulmón?
6. Manejo clínico de las metástasis óseas y sus complicaciones
7. Tratamiento multidisciplinario en la carcinomatosis peritoneal
8. Tratamiento diferido de cáncer de próstata
9. La farmacia y el hospital de día en la clínica
10. Update Linfoma

09:45-10:30hs.**CONFERENCIA:**

Actualización en cáncer colorrectal metastásico. Status ras.

10:30-10:45hs. Break

10:45-12:15hs.**MESA MULTIDISCIPLINARIA:****Tratamiento de cuello uterino avanzado.****12:15-13:00hs.****SIMPOSIO:****El médico oncólogo y salud mental:
honorarios y horarios.****13:00hs.****ACTO DE CALUSURA:** Entrega de premios y cierre.

1. Premio XVI Sociedad Argentina de Cancerología
2. Premio Prof. Dr. Roberto Estévez
3. Premio Prof. Dr. Manuel Levin (mejor trabajo de investigación en patología mamaria)
4. Premio Dra. Silvia Jovtis (mejor trabajo de investigación en oncología clínica para residentes)
5. Mención especial

ARANCELES DE INSCRIPCIÓN 2014**MIEMBROS DE SAC CON CUOTA AL DÍA:** \$ 300.-**NO MIEMBROS:** \$ 450.-**OTROS PROFESIONALES DE LA SALUD:** \$ 200.-**RESIDENTES Y ENFERMERAS:** \$ 200.-**Sociedad Argentina
de Cancerología**
Asociación Civil

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 subsecuentes. 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 carioipnótico 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 aromatasa. **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 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:

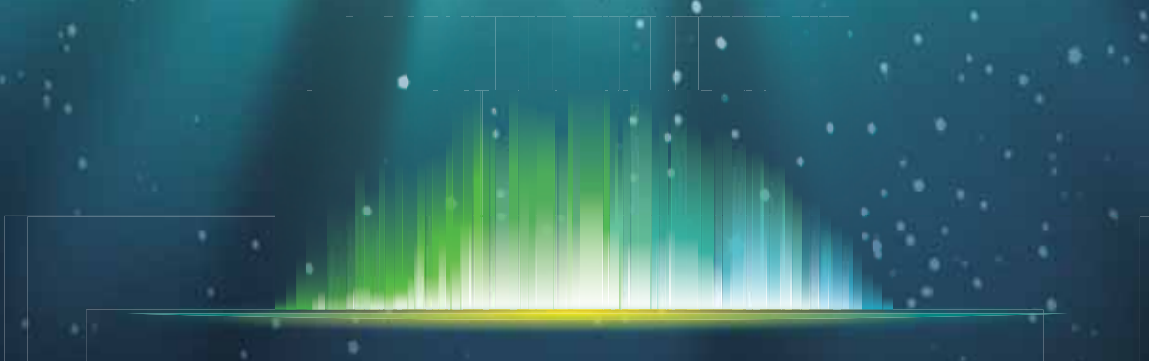


Tamoxifeno Gador: Envases conteniendo 30 comprimidos
Tamoxifeno Gador 20: Envases conteniendo 10 y 30 comprimidos
Anebol[®]: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos



*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.