



# Revista Argentina de **Cancerología**

Organo de la Sociedad Argentina de Cancerología, Asociación Civil

---

## **Consideraciones en el tratamiento de la metástasis cerebral**

Marcos Vinícius Calfat Maldaun, Paulo Henrique Pires Aguiar

---

## **Cuidados Paliativos: cuando la demanda supera la oferta**

Alejandro Burtaccio

---

## **Uso combinado de Pertuzumab, Trastuzumab y Docetaxel en el Cáncer de Mama Avanzado**

Luis Fein, Francisco Tellechea

---

## **Difusión tisular por resonancia magnética para oncología en estudios corporales**

Martín Eleta

---

## **Actualización - Tumores genitourinarios ASCO GU - Orlando 2013**

Guillermo Streich

---

## **La empatía en la consulta. Un recorrido desde la Filosofía hasta las Neurociencias**

María del Carmen Vidal y Benito

---

## **Estilos de afrontamiento en pacientes que realizan tratamiento quimioterápico y sustitutivo renal**

Noel Falcon y Gabriela Boso

---



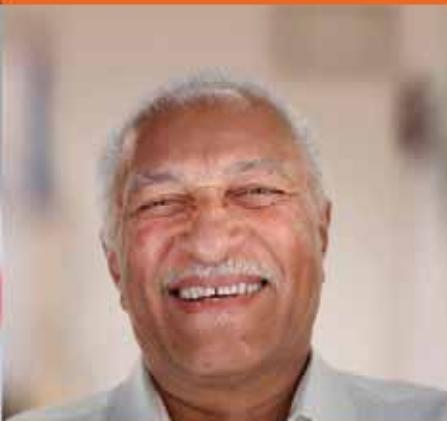
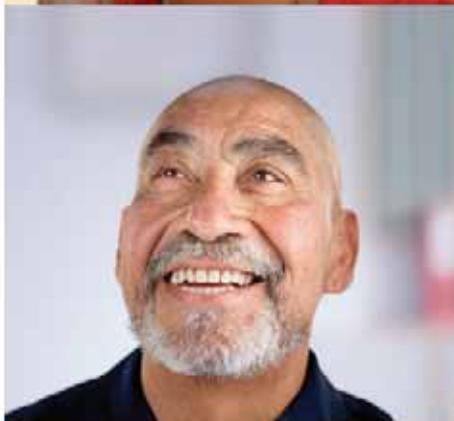


**ERBITUX<sup>®</sup>**  
**CETUXIMAB**

Ve a la diferencia



La combinación  
es la clave de nuestro  
enfoque.



Merck Serono Oncología se centra en el desarrollo de nuevos tratamientos específicos para el cáncer que proporcionan resultados terapéuticos beneficiosos y en crear nuevas opciones para los pacientes con cáncer.

Merck Serono Oncología | *La combinación es clave*

**Merck Serono**



# NUEVA DOSIS MEJORES RESULTADOS

Preservando la calidad de vida de las pacientes



AstraZeneca   
La salud nos conecta a todos

**FASLODEX**<sup>TM</sup>  
fulvestrant  
**500**<sub>MG</sub>



# FASLODEX™ 500<sub>MG</sub>

fulvestrant

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



# Revista Argentina de Cancerología

Organo 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

Dra. Mónica Liliana López

### Vicepresidente

Dr. Marcelo Blanco Villalba

### Secretario General

Dra. Clelia Vico

### Secretario de Actas

Dra. Marina Bramajo

### Tesorero

Dr. Mario Félix Bruno

### Director de Publicaciones

Dr. Guillermo Streich

### Vocales titulares

1ª Dra. Luisa Rafailovici

2ª Dr. Ricardo Santos

3ª Dra. Liliana González

4ª Dr. Jorge Ramón Puyol

### Organo de Fiscalización

Dra. Rosa Woscoboinik de Levin

Dr. Osvaldo Guillermo Sánchez

### Capítulo de Psicooncología y Cuidados Paliativos

Dra. Luisina Onganía

### Capítulo de Neurooncología

Dra. Alejandra Rabadán

### Capítulo de Oncopediatría

Dra. Guadalupe Rey

### Past-Presidents

Dr. Norberto Brocato (1996-1997)

Dr. Antonio Guardo (1998-1999)

Dra. Silvia L. Jovtis (2000-2001) † Dra.

Stella Maris Espora (2002-2003) Dra. Clelia Vico (2004-2005)

Dra. Silvia L. Jovtis (2006-2007) † Dra.

Clelia Vico (2008-2009)

Dr. Marcelo Blanco Villalba (2010-2011)

### Miembros Honorarios Nacionales

Dr. Carlos Reussi †

Dr. Roberto A. Garriz †

Dr. Juan J. Fontana †

Dr. Federico Pilheu

Dr. José J. Mayo

Dr. Juan J. Corbelle

Dr. Emilio Etala †

Dr. Bernardo Dosoretz

Dra. Ofelia T. de Estévez

Dr. Diego L. Perazzo

Dr. José Schavelzon

Dr. Salomón Barg †

Dr. José R. Pereira Quintana

Dr. Roberto A. Votta †

Dr. Roberto A. Estévez †

Dr. Mario F. Bruno

Dr. Amadeo Espeche

Dr. Silvio De Marco

Dr. Héctor La Ruffa

Dr. Armando Motto †

Dr. Juan Carlos Ahumada

Dr. Eleodoro Grato Bur †

Dr. Angel N. Braco †

### Miembros Correspondientes Extranjeros

Dr. Claudio Prieto (Paraguay)

Dr. Miguel Torres (Uruguay)

Dr. Hiram Silveira Lucas (Brasil)

Dr. Gabriel Hortobagyi (Estados Unidos) Dr.

Diego Noreña (Colombia)

Dr. Natale Cascinelli (Italia)

Dr. Peter Boyle (Gran Bretaña)

Dr. Martin Mihm (Estados Unidos)

Dr. Emilio García Giralte (Francia)

Dr. Michael Katin (Estados Unidos) Dr. Andre

Murad (Brasil)

Dra. Judith Carro (Uruguay)

Dr. Adalberto Broecker Neto (Brasil) Dr.

Juvenal Oliveira Filho (Brasil)

Dr. Guillermo Ramirez (EE.UU.)

Dr. John Horton (EE.UU.)

Dra. Graciela Garton (EE.UU.)

Lic. Enf. Judith Villagra (Uruguay)



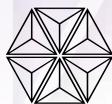


**YERVOY**<sup>®</sup>  
(ipilimumab)  
Para infusión intravenosa

**SPRYCEL**<sup>®</sup>  
dasatinib



**IXEMPRA**<sup>®</sup>  
(ixabepilona) para infusión IV



**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](http://www.b-ms.com.ar)

## Editorial

- Federación de Sociedades de Cancerología de América del Sur (FESCAS). Su historia** 9  
Mario Bruno
- Consideraciones en el tratamiento de la metástasis cerebral** 11  
Marcos Vinicius Calfat Maldaun, Paulo Henrique Pires Aguiar
- Cuidados Paliativos: cuando la demanda supera la oferta** 17  
Alejandro Burtaccio
- Uso combinado de Pertuzumab, Trastuzumab y Docetaxel en el Cáncer de Mama Avanzado** 22  
Luis Fein, Francisco Tellechea
- Difusión tisular por resonancia magnética para oncología en estudios corporales** 38  
Martín Eleta
- Actualización - Tumores genitourinarios ASCO GU - Orlando 2013** 52  
Guillermo Streich
- La empatía en la consulta. Un recorrido desde la Filosofía hasta las Neurociencias** 63  
María del Carmen Vidal y Benito
- Estilos de afrontamiento en pacientes que realizan tratamiento quimioterápico y sustitutivo renal** 71  
Noel Falcon y Gabriela Boso

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](mailto: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](http://www.socargcancer.org.ar)



## EDITORIAL

### Federación de Sociedades de Cancerología de América del Sur (FESCAS). Su historia

En 1993, y con el objeto de incrementar con los países vecinos del Cono Sur, los esfuerzos de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Cancerología (FLASCA), la Sociedad Argentina de Cancerología propuso la creación de la **Federación de Sociedades de Cancerología del MERCOSUR y Chile**, integrada por la Sociedad Argentina de Cancerología, la Sociedad Brasileira de Cancerología, la Sociedad Chilena de Cancerología, la Sociedad de Oncología Clínica de Paraguay y la Sociedad de Oncología Médica y Pediátrica del Uruguay. Los fundadores fueron **Ignacio Musé**, por la Sociedad de Oncología Médica y Pediátrica del Uruguay; **Claudio Prieto**, por la Sociedad de Oncología Clínica de Paraguay; **Carlos Ferrada**, por la Sociedad Chilena de Cancerología; **Hiram Silveira Lucas**, por la Sociedad Brasileira de Cancerología; y **Mario Bruno**, por la Sociedad Argentina de Cancerología. La primera comisión estuvo integrada por los presidentes de cada una de las entidades, siendo designado **Mario Bruno** (Argentina) como Presidente y como miembros los doctores **Hiram Silveira Lucas** (Brasil), **Carlos Ferrada** (Chile), **Claudio Prieto** (Paraguay) e **Ignacio Musé** (Uruguay). Como representante de FLASCA, fue designado su expresidente, el **Dr. Diego Noreña**, de Colombia.

La Presidencia fue ocupada rotativamente por el presidente o representante de la Sociedad de cada país, y la Secretaría Permanente quedó en la Argentina a cargo del Dr. Mario Bruno. **En el 2003, se incorpora a la Federación la Sociedad Boliviana de Cancerología**. Las presidencias, cada dos años rotativas, por orden alfabético de cada país fueron: Mario Bruno (Argentina), Hiram Silveira Lucas (Brasil), Francisco Orlandi (Chile), Silvia Sforza Tucci (Paraguay), Mario Varangot (Uruguay). Aquí se incorporó Bolivia, por lo que luego de Uruguay y antes de empezar la nueva ronda, el Dr. Pablo Sitic Vargas (Bolivia) ocupó la presidencia. Se inició la segunda ronda con Silvia Jovtis por la Argentina (por fallecimiento completó el período Luisa Rafailovicci); nuevamente Pablo Sitic Vargas, por Bolivia; luego Roberto Gomes, por Brasil; y actualmente Mauricio Camus, por Chile.

La Federación lleva realizados quince encuentros y participa de los congresos locales de las entidades miembros. Los temas de los distintos encuentros estuvieron relacionados con la accesibilidad a los diagnósticos, a los tratamientos y a la enseñanza de la Oncología en el Cono Sur de América. Desde 1995 se estableció el primer sábado de septiembre la conmemoración del Día Internacional del Paciente Oncológico en los seis países miembros. Cada año el lema estuvo destinado a destacar distintos aspectos de la prevención, el tratamiento y la rehabilitación del paciente con cáncer. En este marco, el 5 de septiembre de 1998, bajo la presidencia del Dr. Francisco Orlandi, de Chile, se llevó a cabo, por tercer año consecutivo, el Día Internacional del Paciente Oncológico. En este acto, y gracias al excelente trabajo realizado por los pacientes asistentes a la reunión, con la coordinación a cargo de un representante de cada una de las diez entidades, se confeccionó el Decálogo de los Derechos del

Paciente Oncológico, vigente desde ese momento y para futuras generaciones, en los cuatro países del MERCOSUR, Chile y Bolivia.

**La Federación de Sociedades de Cancerología del MERCOSUR, Chile y Bolivia cambia de nombre y pasa a llamarse, a partir de 2010, Federación de Sociedades de Cancerología de América del Sur (FESCAS).** En la reunión de la Comisión Directiva de la Federación de Sociedades de Cancerología del MERCOSUR, Chile y Bolivia, realizada en Buenos Aires el 6 de agosto del 2010, con la presencia del **Dr. Marcelo Blanco Villalba**, presidente de la Sociedad Argentina de Cancerología, el **Dr. Roberto Gomes**, representante de la Sociedad Brasileira de Cancerología, el **Dr. Pablo Sitic Vargas**, representante de la Sociedad Boliviana de Cancerología, el **Dr. Mauricio Camus**, presidente de la Sociedad Chilena de Cancerología, la **Dra. Silvia Sforza Tucci**, representante de la Sociedad de Cancerología del Paraguay, la **Dra. Marisa Fazzino**, presidente de la Sociedad de Oncología Médica y Pediátrica del Uruguay, y el **Dr. Mario Bruno**, secretario permanente de la entidad, se decide, por iniciativa del representante de Brasil, el Dr. Roberto Gomes, ampliar las entidades miembros de la Federación de Sociedades de Cancerología del MERCOSUR, Chile y Bolivia al resto de las Sociedades de Cancerología de América del Sur. La primera incorporación ha sido la Sociedad Peruana de Cancerología.

El primer Simposio de FESCAS se realizó en mayo de 2011 en Vittoria, Brasil. La siguiente reunión se llevó adelante en agosto del 2012 en Buenos Aires, donde asumió la presidencia el Dr. Mauricio Camus, de Chile. Luego se realizó un encuentro en septiembre de 2012, en Viña del Mar, Chile y la tercera reunión se produjo en octubre de 2012 en Fortaleza, Brasil. En marzo de 2013, se realizó el último encuentro en Asunción, Paraguay.

**Dr. Mario Bruno**  
Secretario Permanente de FESCAS  
[www.fescas.com](http://www.fescas.com)

**FESCAS 2013.**  
Reunión Asunción, Paraguay.  
**Dra. Clelia Vicco (Argentina),**  
**Dr. Marcelo Blanco Villalba (Argentina),**  
**Dr. Mauricio Camus (Chile),**  
**Dr. Roberto Gomes (Brasil),**  
**Dra. Silvia Sforza Tucci (Paraguay),**  
**Dr. Pablo Sitic Vargas (Bolivia),**  
**Dr. Mario Bruno (Argentina),**  
**Dra. Mónica López (Argentina).**



# Consideraciones en el tratamiento de la metástasis cerebral

Marcos Vinícius Calfat Maldaun\*, Paulo Henrique Pires Aguiar\*\*

\* Coordinador del Centro de Neurología y Neurocirugía del Hospital Sirio Libanés, San Pablo, Brasil. Clínica de Neurología y Neurocirugía Pinheiros.

\*\* Neurocirujano del Hospital Oswaldo Cruz, San Pablo, Brasil. Director de la Clínica de Neurología y Neurocirugía Pinheiros.

Definitivamente, el tratamiento de la metástasis cerebral (BM) es una situación desafiante que se ha discutido por muchos años y, aún hoy, existen muchas dudas y preocupaciones. Considerando el aumento en la población de la tercera edad, las mejoras en las técnicas de diagnóstico y en el tratamiento del cáncer, tenemos pacientes más sobrevividores, y se observa que la incidencia de la metástasis cerebral está aumentando. Fox *et al.* revisó la bibliografía y presentó que la incidencia de la metástasis cerebral aumentaba a un índice anual del 2,8 por cada 100.000 personas en 1960 hasta 14 casos por año en la actualidad, y que todo tipo de cáncer podía desarrollar una metástasis cerebral (1,2,3).

A manera de ejemplo, analizamos el caso siguiente: paciente con melanoma que fue diagnosticado 1 año antes que se presentó con cefaleas y en imágenes de cerebro se observa lesión en un área elocuente del cerebro. Por tal motivo, inicio tratamiento de quimioterapia.

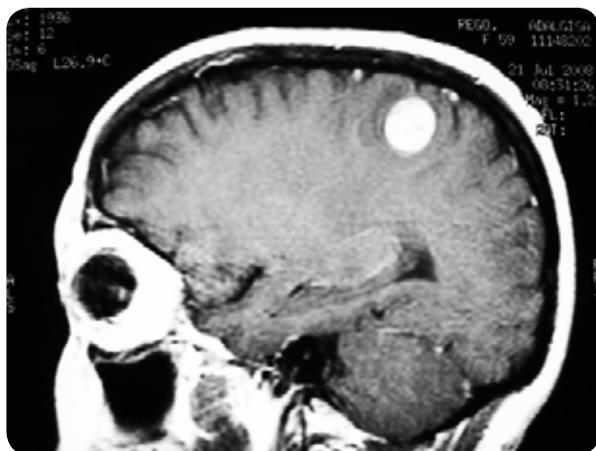


Figura 1. Resonancia magnética Sagital T1 Gadolinium que presenta un melanoma con metástasis cerebral relacionado con el área motora-sensorial.

Podemos discutir algunas cuestiones sobre este caso: 1- ¿Debemos tratar el cerebro ahora? 2- ¿Qué características del paciente son importantes en relación con la decisión del tratamiento? 3- ¿Debemos realizar radioterapia, cirugía, radiocirugía (SRS), cirugía más SRS con cama quirúrgica, cirugía más radioterapia o SRS más radioterapia? 4- ¿Cuál es el índice de morbilidad real para esta modalidad de tratamiento? 5- ¿Existe alguna diferencia entre una resección en partes y una resección en bloque? 6- ¿El tratamiento sería igual si este tumor fuera una metástasis de cáncer de mama? 7- ¿La quimioterapia posee una función para el cerebro? 8- En caso de dos o más lesiones, ¿podemos sugerir el mismo tratamiento? 9- ¿El comportamiento biológico de las lesiones ubicadas en la cavidad posterior es el mismo que en las supratentoriales? 10- ¿El estado de la enfermedad primaria puede determinar el tratamiento de la enfermedad cerebral?

Se pueden formular muchas otras preguntas en un caso “simple” como el que se presentó. Más adelante discutiremos estas consideraciones.

## Estratificación de pacientes

Cuando tratamos a un paciente con metástasis cerebral, se deben tener en cuenta muchas consideraciones en relación con las características clínicas de estos pacientes. Antes de 1997, no existía una valuación específica sobre los pacientes a quienes pudieran afectarles el tratamiento de la metástasis cerebral, pero Gaspar *et al.* (4) publicó un análisis de particionamiento recursivo que estratificaba pacientes en RPA I, II o III en cuanto a la edad, el índice de Karnofsky, la presencia de la enfermedad en otros órganos y el estado de la enfermedad primaria. Posteriormente, muchas publicaciones utilizaron esta clasificación al intentar determinar la mejor opción de tratamiento y la supervivencia para cada RPA. La Tabla 1 resume algunas de estas publicaciones (4-9).

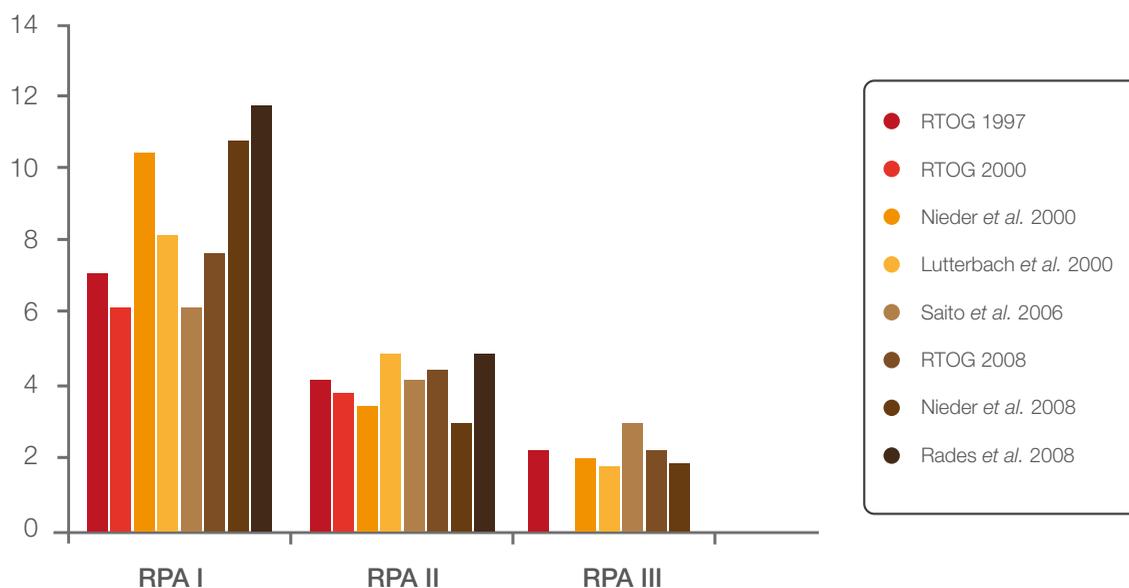


Tabla 1. Aplicación de RPA por supervivencia en meses en varias publicaciones de diferentes opciones de tratamiento. RPA: Análisis de particionamiento recursivo.

Seguro que faltan muchas otras consideraciones importantes en la clasificación de RPA, lo que causa el desarrollo de otras clas-

ificaciones que abordan otras características clínicas importantes que resumimos a continuación en la Tabla 2.

Puntaje	N	KPS	Edad	Metástasis más allá de SNC	Estado primario	Uso de esteroides	Cantidad de metástasis cerebral	Volumen de la lesión	Intervalo hasta BM
RPA	1,200	X	X	X	X				
Rotterdam	1,292	X		X	X	X			
SIR	65	X	X	X	X		X	X	
BSBM	110	X		X	X				
GPA	1,960	X	X	X			X		
Rades	1,085	X	X	X					X

**Tabla 2. N:** cantidad de casos; **KPS:** Índice de Karnofsky; **Mets:** metástasis; **SNC:** sistema nervioso central; **BM:** metástasis cerebral; **RPA:** análisis de particionamiento recursivo; **SIR:** puntaje para radiocirugía; **BSBM:** nota de base para la metástasis cerebral; **GPA:** puntaje promedio.

Al observar con cuidado todas las clasificaciones y al revisar toda la bibliografía, advertimos que RPA es el índice más común presentado en los documentos de metástasis cerebral, básicamente, porque fue el más extenso que se publicó y sencillo para clasificar a los pacientes. Deberíamos criticar el hecho de que ninguna de las publicaciones, incluso el RPA, considera la histología de la metástasis cerebral. En definitiva, el pronóstico y la supervivencia global cambian según la histología, así como la respuesta al tratamiento cerebral. Otras publicaciones deberían incluir análisis de histología para definir la mejor opción de tratamiento para los pacientes y no solo para agrupar todos los tipos de metástasis cerebral como una sola patología.

## ¿Cuál es la mejor opción de tratamiento para una sola metástasis cerebral?

Después de la publicación del ensayo randomizado de Patchell *et al.* (3), muchos centros de neurooncología definieron a la cirugía seguida de radioterapia como el me-

jor tratamiento para la metástasis cerebral. Al considerar la mejora de las técnicas de SRS y los buenos resultados del control local, el SRS se incluyó como una opción de tratamiento, seguido o no por radioterapia. Algunas publicaciones intentaron identificar la mejor opción de tratamiento para la cirugía de metástasis cerebral o SRS. No existe una clase que pueda evidenciar para cuál es el mejor y se deben tener en cuenta varias consideraciones.

El tipo de cirugía (en bloque o en partes) se relaciona con la recurrencia local o la carcinomatosis meníngea en lesiones operadas en la cavidad posterior. El “número mágico” de 63 cm para la opción de tratamiento SRS con máxima efectividad y seguridad que describe Shaw *et al.* (5) y todavía utilizada para varios centros, creó un umbral, pero otras publicaciones probaron que las lesiones menores se relacionan con un mejor control local y menos complicaciones. Teniendo en cuenta que la recurrencia local después de la cirugía es del 6% y que la recurrencia de distancia es del 21% (10), crean la posibili-

dad de demorar la radioterapia para nuevas metástasis cerebrales, o de incrementar el control local con SRS para la cama quirúrgica con control efectivo (11).

Esto es lo que estamos tratando de realizar en la mayoría de los casos. En función de la ubicación de la metástasis cerebral y en relación con el área elocuente del cerebro, el tratamiento y la tasa de efectividad cambian. Pero una vez más, nos preguntamos si se puede abordar toda la histología con esta opción de tratamiento o si deberíamos separar cada una como una categoría. Publicaciones recientes presentan la quimioterapia como una opción de tratamiento, que incluye fotomustina o temozolamida, pero se requieren más publicaciones con un mayor seguimiento y con una mayor cantidad de pacientes (2). Resulta esencial llevar a cabo una discusión multidisciplinaria para todos los casos y que no se incluya a los pacientes en un diagrama de flujo del tratamiento.

## ¿Cuál es la morbilidad real de la cirugía y la radiocirugía?

En las últimas décadas, ha disminuido la mortalidad por cirugía. En la actualidad, se acepta una tasa del 1% en los centros de neurooncología (10). Teniendo en cuenta la calidad de vida como regla para los pacientes de neurooncología, existe una preocupación por la morbilidad de la cirugía y SRS, especialmente para lesiones ubicadas en las áreas elocuentes o cerca de ellas. Luego de todas las herramientas de la neurocirugía, como la microcirugía, ecografía intraoperatoria, neuronavegación y monitoreo funcional intraoperatorio, la morbilidad de la cirugía para una sola metástasis cerebral es

de 1% para lesiones ubicadas en áreas no elocuentes del cerebro y 10% para lesiones ubicadas en áreas elocuentes del cerebro o cerca de ellas (10).

En nuestro grupo realizamos 56 resecciones de lesiones relacionadas en áreas elocuentes del cerebro con 11% de complicaciones. Llegamos a la conclusión de que la cirugía es efectiva y segura en el tratamiento de la metástasis cerebral, ya que permite una rápida disminución de los esteroides con una sencilla interpretación radiológica posoperatoria, facilitando de esta manera los tratamientos posteriores contra el cáncer. Las figuras 2 y 3 ejemplifican los casos presentados anteriormente con buenas herramientas quirúrgicas y buenos resultados.

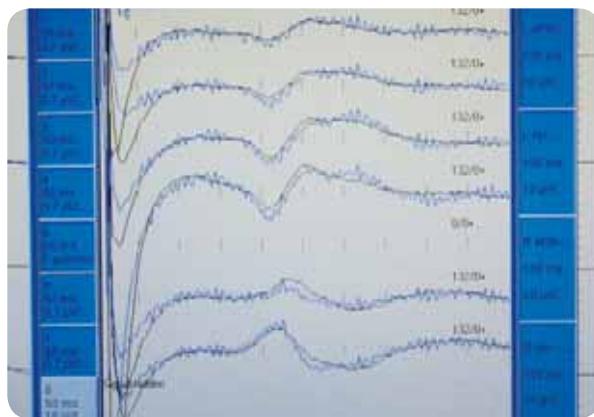


Figura 2. Cirugía del caso presentado anteriormente con una resección transulcal bajo monitoreo intraoperatorio continuo e identificación de la inversión de fase (áreas motora y sensorial).

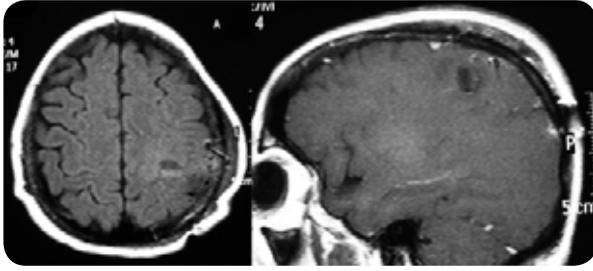


Figura 3. Resonancia magnética posoperatoria con resección completa de la lesión ubicada en el área elocuente del cerebro.

La SRS también es una opción efectiva de tratamiento (9-12). Se basa en una dosis única y elevada de radiación en el área seleccionada, protegiendo de la radiación al cerebro normal lindante. Pero teniendo en cuenta que, al comienzo, el tumor tratado eliminará factores de tumor necrótico, interleuquinas y otros agentes inflamatorios que interactuarán en la matriz extracelular que podría causar un incremento de la lesión con edema (14-16), debemos cuestionar este proceso en el área elocuente del cerebro, así como preguntarnos si afectaría la calidad de vida de los pacientes.

Chang *et al.* (13) publicó la relación entre efectividad y complicación dependiendo del tamaño de la lesión. Bindal *et al.* (10) descubrió una tasa de control local de 86% durante los primeros 6 meses que disminuye a 69% después de un año de seguimiento, y esto lo podemos notar en nuestra práctica.

Estudiamos la tasa de complicaciones de SRS según la ubicación del tumor y descubrimos un 25% de complicaciones para lesiones ubicadas en el área elocuente del cerebro. La mayoría de los casos con complicaciones estaban asociados a enfermedades sistémicas progresivas y el volumen del tumor > 1,45 cm (3). Además, estudiamos casos tratados con SRS que tuvieron cirugía por supuesta radionecrosis sintomática y descubrimos

1/3 de casos con progresión tumoral y tasas similares de radionecrosis real así como tumor y necrosis (14-16). Basados en esto, llegamos a la conclusión de que la radiocirugía resulta un tratamiento efectivo, pero deberíamos considerar las diferencias en la tasa de efectividad y complicaciones según el tamaño, la ubicación de la lesión y el tiempo de seguimiento.

## Conclusiones

- Se deberían analizar varios aspectos de un paciente con metástasis cerebral antes de definir cuál es la mejor opción de tratamiento. Seguimos el índice RPA, pero discutimos todos los casos relativos a la histología del tumor. El estado de la enfermedad primaria es el factor más importante relacionado con el control cerebral.
- No utilizamos un diagrama de flujo del tratamiento, pero seguimos la dirección del tratamiento; lesiones menores a 1,5 cm deberían tratarse con SRS y las mayores de 1,5 cm requieren cirugía; la SRS en cama quirúrgica o radioterapia no debería seguir a la resección en bloque, y la SRS en cama quirúrgica o radioterapia tiende a seguir a la resección por partes.
- Se deben discutir todos los casos con un grupo multidisciplinario integrado por neurocirujanos, radioterapeuta, oncólogos y neuroradiólogos.

## Referencias

1. Fox, BD, Cheung VJ, Patel AJ, Suki D, Rae G. Epidemiology of Metastatic Brain Tumors. In management of brain metastasis. *North America Clinics of Neurosurgery*, 1-6, 2011.
2. Bhangoo, SS, Linskey ME, Kalkanis SN. Evidence-Based Guidelines for the management of brain metastases. In management of brain metastases. *North America Clinics of Neurosurgery*, 53-60, 2011.
3. Patchell RA. The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev* 2003;29(6):533e40.
4. Gaspar L, Scott C, Rotman M, *et al*. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37: 745-51.
5. Shaw E, Kline R, Gillin M, *et al*. Radiation Therapy Oncology Group: radiosurgery quality assurance guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27: 1231-9.
6. Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, *et al*. Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46: 1155-61.
7. Lorenzoni J, Devriendt D, Massager N, *et al*. Radiosurgery for treatment of brain metastases: estimation of patient eligibility using three stratification systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60: 218-24.
8. Sperduto CM, Watanabe Y, Mullan J, *et al*. A validation study of a new prognostic index for patients with brain metastases: the graded prognostic assessment. *J Neurosurg* 2008;109(Suppl): 87-9.
9. Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, *et al*. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96(1): 45-68.
10. Bindal AK, Bindal RK, Hess KR, *et al*. Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastasis. *J Neurosurg* 1996;84: 748-54.
11. Jagannathan J, Yen CP, Ray DK, *et al*. Gamma knife radiosurgery to the surgical cavity following resection of brain metastases. *J Neurosurg* 111: 431-438, 2009.
12. Rades D, Kueter JD, Veninga T, *et al*. Whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery versus surgery plus whole brain radiotherapy. *European Journal of Cancer* 45: 400-404, 2009.
13. Chang EL, Hassenbusch SJ, Shiu AS, *et al*. The role of tumor size in the radiosurgical management of patients with ambiguous brain metastases. *Neurosurgery* 53: 272-281, 2003.
14. Williams BJ, Suki D, Fox BD, *et al*. Stereotactic radiosurgery for metastatic brain tumors: a comprehensive review of complications. *J Neurosurg* 111(3) 439-48, 2009.
15. Maldaun MVC, Aguiar PH, Lang FF, *et al*. Radiosurgery in the treatment of brain metastases: critical review regarding complications. *Neurosurg Rev* 24, 2007.
16. Vecil GG, Suki D, Maldaun MVC, *et al*. Resection of brain metastases previously treated with stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg* 102:209-215, 2005.

# Cuidados Paliativos: cuando la demanda supera la oferta

Dr. Alejandro Burtaccio

Jefe de Servicio Cuidados Paliativos, Hospital Militar Central

---

Recientemente se publicó en NEJM<sup>1</sup> una revisión sobre la necesidad de crear un modelo más sustentable para la aplicación de los Cuidados Paliativos en diferentes áreas asistenciales.

Lo interesante de dicho artículo, a mi entender, radica, por un lado, en el planteo de tres problemas que a continuación detallaré, y por otro lado, en la similitud de las complicaciones con las que se encuentran los médicos norteamericanos en la práctica asistencial a pesar de las diferencias presupuestarias y organizativas, entre otras, que nos separan.

Uno de los problemas que enfrentamos y en coincidencia con los planteados en el artículo en cuestión es la creciente demanda de los servicios de paliativos por parte no solo de los oncólogos, sino también de otros servicios como geriatría, cirugía y cardiología. Teniendo en cuenta que la sobrevida de la población en general, y en particular, la de geriatría, y que los cuidados paliativos gozan en la actualidad de una mayor difusión, es esperable que encontremos un incremento en el número de consultas. En tres años de existencia como Servicio en el Hospital Militar Central, hemos duplicado el número de interconsultas e internaciones de pacientes no oncológicos, siendo las enfermedades neurodegenerativas y la desnutrición las principales entidades que motivaron este aumento. No obstante, considero importante remarcar que el factor socioeconómico en nuestro medio funciona muchas veces como disparador de la consulta y da lugar a la internación, factor que ha cobrado mayor importancia en los últimos años. En segundo lugar, como describe el artículo, muchos elementos de los cuidados paliativos, como la comunicación de malas noticias y la rotación de opioides, entre otros, pueden ser proporcionados por diferentes especialistas médicos (clínicos, geriatras, cirujanos), pudiendo interferir en las relaciones terapéuticas existentes. El trabajo de los paliativistas no implica la supresión de una terapéutica convencional, sino solamente el retiro de

---

1 N Engl J Med 2013; 368: 1175 March 28.

medidas fútiles previo consenso con la unidad familia-paciente. Además, no se puede concebir una correcta actividad asistencial de cuidados paliativos sin la presencia de un equipo interdisciplinario.

Por último, el hecho de que los paliativistas asumamos todas las tareas que conciernen a la especialidad da lugar a que otros médicos generalistas comiencen a creer que dicho manejo debe ser exclusivo de nuestra disciplina desligándose de sus obligaciones. Dicha situación puede llegar a alterar la relación médico-paciente y deteriorar la calidad de vida de estos últimos. Un ejemplo claro de nuestra práctica diaria lo encontramos cuando un médico generalista no modifica un esquema analgésico de opioides en un paciente con dolor in crescendo, dado que considera que dicha función es exclusiva del especialista. Si priorizamos la calidad de vida del enfermo, lo cual se logra alcanzando un beneficio del síntoma, debemos tener en cuenta que un médico generalista se encuentra capacitado para realizar mínimas modificaciones en el tratamiento.

Es interesante analizar que los tres problemas planteados tienen clara vigencia y coincidencia con nuestra práctica asistencial. Sin embargo, en nuestro medio se plantea el problema presupuestario que agrava la situación y entorpece la propuesta de soluciones.

Muchas veces, los médicos ponemos en práctica, en forma inapropiada, tareas que nos sobrepasan y asumimos roles que no nos competen debido precisamente a la imposibilidad de contar con un equipo interdisciplinario efectivo. No obstante, quisiera remarcar que desde hace tres años la Dirección del Hospital Militar Central respondió

a la necesidad de implementar un Servicio de Cuidados Paliativos y nombró dos médicos, dos psicólogas y diez enfermeros, con un área de internación con seis camas, una sala de reuniones y un consultorio. De esta manera, se concretó el proyecto que actualmente está en vigencia. Lejos estamos todavía de alcanzar un ideal, con un mayor número de camas, residencias médicas, de enfermería y terapias complementarias. Sin embargo, creo que hemos dado los primeros pasos para obtener una base sólida.

Por último, otro punto en cuestión que detalla el artículo es el de la necesidad de crear un modelo con mayor sustento para poder aplicar los cuidados paliativos a diferentes niveles de atención sin que esto implique un costo excesivo. Por tal motivo, el autor plantea la importancia de elaborar un modelo de cuidado coordinado paliativo donde el médico de primer nivel inicie una consulta a los paliativistas para aquellos problemas complejos o refractarios. De esta manera, se alcanzará un mayor acceso a la consulta de especialidad en paliativos al generar una interacción desde el primer momento, que redundará en beneficio de todos los implicados. Este modelo también permitiría simplificar el sistema de cuidado de la salud y reforzar las relaciones existentes. Además de mejorar las habilidades de todos los médicos al incrementar su capacidad para hacer frente a las necesidades básicas de los cuidados paliativos, como el adecuado manejo del dolor y la atención a los detalles, entre otros conceptos. De esta forma, se lograría controlar los costos al reducir el número de interconsultas solicitadas.

Desde luego que el principal objetivo por cumplir es el de incorporar los cuidados

paliativos no solo a la carrera de Medicina, sino también a la carrera de Enfermería y en la facultad de Psicología. Este cambio permitiría alcanzar los beneficios anteriormente detallados. En la Argentina hay un creciente número de cursos y posgrados en la especialidad, pero es necesario concientizar a las autoridades sanitarias sobre la necesidad de implementar las residencias en la mayor cantidad de hospitales posibles. Debemos tener en cuenta, como mencioné previamente, el aumento de la longevidad de nuestra población y el incremento de la sobrevida de enfermedades oncológicas en comparación con décadas pasadas. Está claro que falta mucho por recorrer y que incluso dentro del área médica, hay quienes creen que los cuidados paliativos se destinan exclusivamente al manejo de dos o tres drogas. De esta manera, se minimiza el objetivo principal de nuestra labor. La misma no se reduce solo al manejo de los síntomas ni a la labor médica, sino que es un conjunto de profesionales y de conocimientos necesarios para alcanzar el bienestar de la unidad paciente-familia.

Sería prudente que recordemos que la Ley 26529, en su artículo 11, detalla las Directivas Anticipadas, en la cual un paciente puede disponer a través de su autonomía de la posibilidad de aceptar o rechazar un determinado tratamiento o procedimiento diagnóstico siempre y cuando esto no implique una práctica eutanásica, y hace referencia a los cuidados paliativos como la especialidad tratante en casos de denegación de tratamiento para brindar confort y por ende, calidad de vida. Esta ley se encuentra publicada en el Boletín Oficial desde el 6 de julio de 2012.

Está claro que los cuidados paliativos son necesarios y deben ser aplicados no solo en enfermedades oncológicas, sino también en aquellas situaciones que pongan en peligro o afecten la calidad de vida de quienes la padecen en cualquier momento de la vida, ya que comprometen al paciente y a su familia, y que sin el esfuerzo de todos los que estamos involucrados directa o indirectamente en el cuidados de la salud, no podremos garantizar un final justo y digno.

# 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 pacientes<sup>1</sup>**

**SUTENT: Aprobado por el Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE) para el tratamiento de CCR avanzado<sup>2</sup>**

**SUTENT: Recomendado por la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN)<sup>3</sup>**

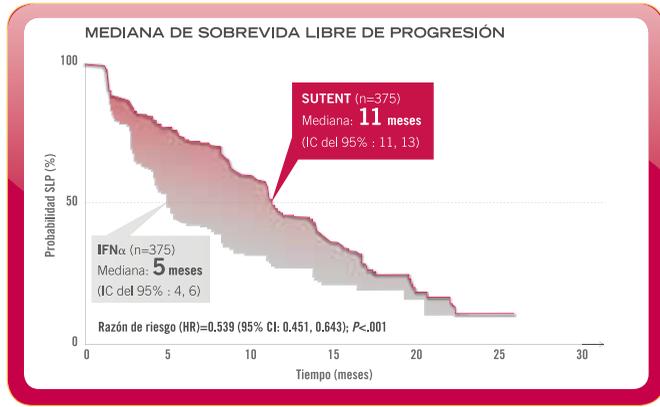
**SUTENT: Primera terapia sistémica para CCR avanzado en alcanzar una tasa de sobrevida global (SG) de 2 años en una población por intención de tratar (ITT) en un estudio clínico fase 3 aleatorizado<sup>4</sup>**

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

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

## SUTENT reportó una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de más del doble vs IFN $\alpha$ <sup>4,5</sup>

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

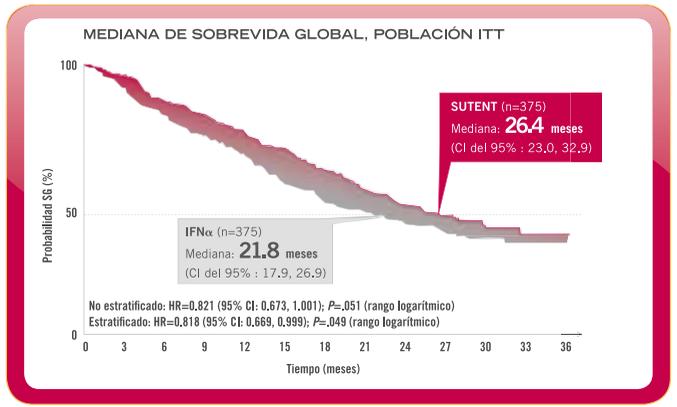


SUTENT demostró un riesgo 46% menor de progresión o muerte vs IFN $\alpha$ <sup>4</sup>

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

## SUTENT fue el primer agente en mostrar una mediana de SG mayor de 2 años<sup>4</sup>

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 $\alpha$  (HR=0.647, P=.003)<sup>4</sup>

28.1 meses con SUTENT (n=193) vs 14.1 meses con IFN $\alpha$  (n=162)

## SUTENT demostró una tasa de respuesta objetiva 4 veces mayor vs IFN $\alpha$ <sup>4</sup>

47% con SUTENT vs 12% con IFN $\alpha$  (P<.001)

## SUTENT tiene un perfil de seguridad establecido<sup>4</sup>

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 $\alpha$ ) fueron diarrea (61% vs 15%), fatiga (54% vs 52%), náuseas (52% vs 35%), disgeusia (46% vs 15%), anorexia (34% vs 28%), dispepsia (31% vs 5%), vómitos (31% vs 12%), hipertensión (30% vs 4%), estomatitis (30% vs 4%), síndrome mano-pie (29% vs 3%), decoloración cutánea (27% vs 1%), inflamación de la mucosa (26% vs 3%), rash (24% vs 8%), piel seca (21% vs 6%), astenia (20% vs 19%), y cambios en el color del cabello (20% vs 1%)

CCR=carcinoma de células renales.

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



Hace que Cada Día Cuenté

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

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

# Uso combinado de Pertuzumab, Trastuzumab y Docetaxel en el Cáncer de Mama Avanzado

Luis Fein\*, Francisco Tellechea\*\*

\* Director de investigaciones clínicas Instituto de Oncología de Rosario (IOR).

\*\* Gerente Médico Asociado en Productos Roche SAQel.

---

Aproximadamente el 20% de los tumores malignos de mama se caracteriza por poseer amplificación, sobreexpresión, o ambas, del receptor para el factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2)(1). Estudios recientes reportan cifras cercanas al 15% de positividad y algunos datos locales confirman este valor, al menos en nuestra población.

Estas anomalías se asocian a un fenotipo más agresivo del tumor con el consiguiente empeoramiento del pronóstico. El agregado de trastuzumab (un anticuerpo monoclonal contra el HER2) al tratamiento quimioterápico aumenta significativamente la supervivencia global (SG) tanto en los tumores tempranos como en enfermedad avanzada. El trastuzumab se une al subdominio IV del dominio extracelular del HER2 impidiendo su activación, e impide el clivaje del dominio extracelular que resulta en una inhibición de la vía de señalización independiente de ligando de HER2. Finalmente, esta capacidad de unirse al receptor HER2 estimula la citotoxicidad mediada por células. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con patología mamaria HER2 positiva muestran una progresión de enfermedad al cabo de un tiempo, lo que evidencia la necesidad de nuevas alternativas terapéuticas.

La familia HER de receptores consta de 4 receptores íntimamente relacionados: el receptor para el factor de crecimiento epidérmico (*EGFR por epidermal growth factor receptor*) o HER1, HER2, HER3 y HER4.

Cada receptor está constituido por un dominio extracelular, donde se unen los ligandos, y un dominio intracelular con actividad tirosina-quinasa.

La dimerización es un proceso por el cual dos receptores se unen y sus dominios tirosina-quinasa se activan mutuamente. Puede existir dimerización entre receptores iguales (homodimerización) o distintos (heterodimerización) dentro de la familia.

El HER2 no posee ligando conocido y el HER3 no posee actividad tirosina-quinasa por lo que la dimerización es un proceso fundamental para el funcionamiento de estos receptores. Si bien existen varias combinaciones, se cree que las señales generadas por el heterodímero HER2-HER3 son las de mayor potencia para estimular la proliferación de las células malignas en los tumores HER2 positivos.

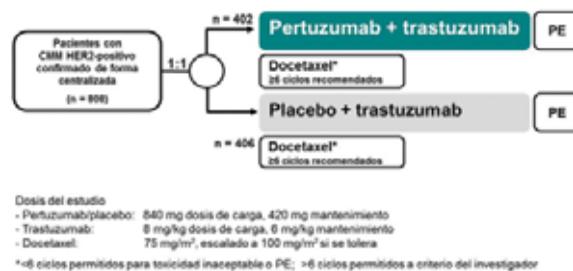
Al unirse el HER3 a su ligando, se produce la dimerización con HER2 y la consecuente activación de la vía fosfoinositol quinasa 3 (PI3K).

El pertuzumab es un anticuerpo monoclonal que logra su beneficio clínico dadas las características de la familia HER de receptores se une al HER2 a través de un epítipo diferente al que se une trastuzumab: el subdominio II. El pertuzumab evita la dimerización del HER2 con otros receptores de la familia HER que se activan mediante un ligando (principalmente el HER3). Dado que trastuzumab y pertuzumab tienen mecanismos de acción que son complementarios, al administrarse conjuntamente se produce un bloqueo más completo de la vía de señalización, generando una actividad anti-tumoral mayor que la que se obtiene cuando son provistos por separado.

Figura 1. Diseño del estudio clínico CLEOPATRA.

## CLEOPATRA

Ensayo clínico fase III de pertuzumab, trastuzumab más docetaxel



En estudios de Fase 2 la combinación de pertuzumab y trastuzumab mostró actividad en pacientes con cáncer de mama metastásico (CMm) y temprano HER2 positivo.

En el estudio clínico *The Clinical Evaluation of Pertuzumab and Trastuzumab (CLEOPATRA)* se evaluó la eficacia y la seguridad del tratamiento con pertuzumab junto a trastuzumab y docetaxel en comparación a un esquema terapéutico de placebo junto a trastuzumab y docetaxel, en primera línea de pacientes con CMm HER2 positivo.

## Diseño del estudio

Se realizó un estudio de fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo en el que fueron seleccionados pacientes con CMm HER2 positivo que no hubiesen recibido quimioterapia o tratamiento biológico para la enfermedad metastásica.

Los pacientes fueron aleatorizados en una relación 1:1 para ser tratados con placebo, trastuzumab y docetaxel o pertuzumab, trastuzumab y docetaxel. Ambas ramas fueron estratificadas durante la aleatorización de acuerdo a la región geográfica y al tratamiento previo (neoadyuvancia o adyuvancia previa).

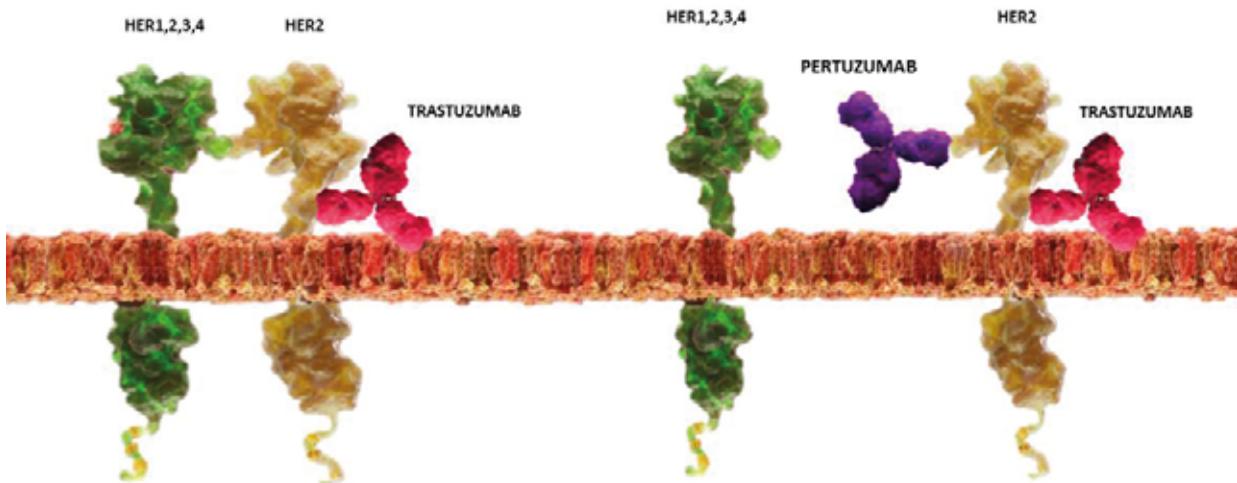


Imagen 1. Sitios de unión de Pertuzumab y Trastuzumab.

La supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por revisión independiente fue establecida como criterio primario de valoración. La misma fue definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera evidencia radiológica de progresión de acuerdo a los criterios RECIST, realizada por evaluadores independientes o la muerte del individuo dentro de una ventana de 18 meses desde la última evaluación.

Entre los criterios secundarios se tuvieron en cuenta: la SG, la SLP evaluada por el investigador, la tasa de respuesta objetiva, la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud (*HRQoL; health related quality of life*) y la seguridad.

Para la evaluación de la HRQoL las pacientes completaron el cuestionario FACT-B y se tuvo en cuenta el Índice de Resultados de las subescalas de Estado Físico/Funcional/Mama (TOI-PFB; PWB+FWB+BCS)(2).

## Pacientes

Fueron seleccionados pacientes con CMm HER2 positivo (confirmado centralmente por Inmunohistoquímica [IHQ] o Hibridación fluorescente *in situ* [FISH]), localmente recurrente irresecable o metastásico. Los pacientes eran mayores de 18 años y debían poseer al momento de la aleatorización, una fracción de eyección mayor al 50% y un *performance status* ECOG 0 ó 1. Los pacientes no debían haber recibido tratamiento para el cáncer de mama metastásico, sin embargo fueron considerados seleccionables los individuos que hubieran realizado hasta una línea de terapia hormonal y también los que hubieran finalizado un tratamiento adyuvante o neoadyuvante al menos 12 meses antes de la aleatorización.

Fueron excluidos los individuos con metástasis en sistema nervioso central, los que habiendo recibido doxorubicina la dosis acumulada excediera los 360 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal y los pacientes con antecedente de fracción de eyección ventricular izquierda (FEV) menor al 50%.

## Procedimientos

Los pacientes recibieron una dosis de carga de 8 mg/kg de trastuzumab, seguido por una fase de mantenimiento en la que recibieron dosis de 6 mg/kg cada 3 semanas hasta la progresión o aparición de toxicidad no controlable. El docetaxel fue administrado también cada 3 semanas, con una dosis inicial de 75 mg/m<sup>2</sup> con la posibilidad de subir a 100 mg/m<sup>2</sup> si el investigador lo consideraba oportuno. La dosis también pudo ser reducida hasta los 55 mg/m<sup>2</sup> para el manejo de toxicidad. La recomendación del protocolo fue que los pacientes reciban al menos 6 ciclos de docetaxel. Pertuzumab o placebo fueron suministrados a una dosis fija de carga de 840 mg, seguido por una dosis de mantenimiento de 420 mg cada tres semanas hasta la progresión o la aparición de toxicidad no controlable. En los casos en que la quimioterapia fue discontinuada debido a toxicidad de la misma, el investigador pudo continuar el tratamiento con los anticuerpos monoclonales si lo creía conveniente.

La respuesta de la enfermedad fue evaluada cada 8 semanas de acuerdo a los criterios RECIST. También la FEV y otros valores de laboratorio fueron evaluados periódicamente durante el estudio y en el caso de la FEV, hasta 3 años de discontinuada la droga.

Los pacientes con eventos adversos (EA) cardíacos o eventos adversos serios (EAS) al momento de la discontinuación de la medicación fueron seguidos hasta la estabilización o hasta un año luego de la última dosis.

## Análisis Estadístico

Tanto la SLP como la SG y la tasa de respuesta objetiva fueron analizados por la intención de tratar en la que se incluyeron todos los pacientes aleatorizados. El método Kaplan-Meier fue utilizado para la estimación de la mediana de la SLP en cada una de las ramas. Un modelo de riesgo proporcional de Cox, con estratificación por tratamiento previo y región fue utilizado al momento de estimar las distintas tasas de riesgo [*hazard ratio (HR)*] y los intervalos de confianza del 95 %.

Se realizaron diferentes análisis de SLP en subgrupos predeterminados de acuerdo a si recibieron adyuvancia o neoadyuvancia previa, región de origen del paciente, grupo étnico, raza, presencia de enfermedad visceral, expresión o no de receptores hormonales y el método utilizado para la identificación del HER2 (IHQ o FISH).

Para la evaluación de la HRQoL, se estableció que la diferencia mínimamente importante (DMI) sería la más pequeña en el puntaje del dominio de interés que las pacientes percibieran como importante, y que obligaría a los investigadores a considerar un cambio en el manejo. Para FACT-B la DMI es de 7-8 puntos del total, 5-6 puntos para TOI-PFB, y 2-3 puntos para el dominio BCS.

Se definió como progresión de los síntomas a una reducción  $\geq 5$  puntos en la TOI-PFB. Utilizando el enfoque de Kaplan-Meier, se analizó el tiempo transcurrido hasta el evento. También se analizó el tiempo hasta el deterioro en la BCS  $\geq 2$  puntos.

## Resultados

808 pacientes fueron reclutados en 25 países; 406 fueron aleatorizados a la rama control y 402 a la rama que contenía pertuzumab.

Las características basales de ambos grupos fueron similares.

**Tabla 1: Características basales de los pacientes en ambas ramas de tratamiento**

	Placebo + trastuzumab + docetaxel (n = 406)	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel (n = 402)
<b>Edad mediana, años</b> (rango)	54.0 (27–89)	54.0 (22–82)
<b>Región, n (%)</b>		
Asia	128 (31.5)	125 (31.1)
Europa	152 (37.4)	154 (38.3)
Norte América	68 (16.7)	67 (16.7)
Sud América	58 (14.3)	56 (13.9)
<b>ECOG PS, n (%)</b>		
0	248 (61.1)	274 (68.2)
1	157 (38.7)	125 (31.1)
≥2	1 (0.2)	3 (0.7)
<b>HER2 IHQ, n (%)</b>		
0 y 1+	2 (0.5)	4 (1.0)
2+	32 (7.9)	47 (11.7)
3+	371 (91.4)	350 (87.1)
No data	1 (0.2)	1 (0.2)
<b>HER2 FISH, n (%)</b>		
Positivo	383 (94.3)	384 (95.5)
Negativo	4 (1.0)	1 (0.2)
No data	19 (4.7)	17 (4.2)

ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status / ER, Receptor de estrógeno / FISH, Hibridación fluorescente in situ / IHC, inmunohistoquímica/ PgR, Receptor de progesterona.

**Tabla 2: Terapias previas en ambas ramas**

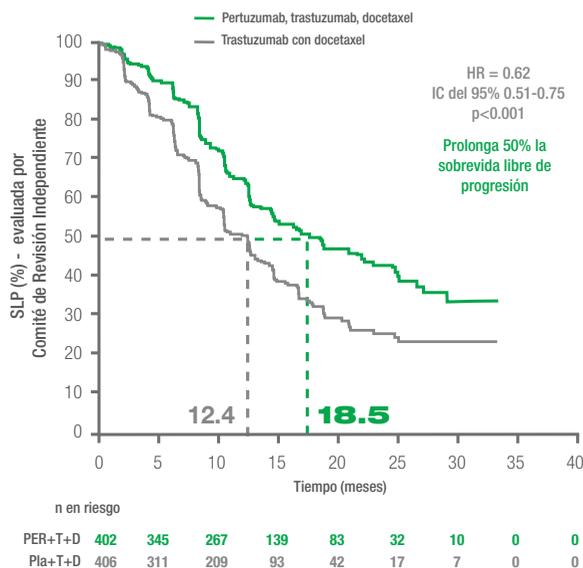
	Placebo + trastuzumab + docetaxel (n = 406)	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel (n = 402)
<b>Quimioterapia (neo)adyuvante previa, n (%)</b>		
Si	192 (47.3)	184 (45.8)
No	214 (52.7)	218 (54.2)
<b>Quimioterapia (neo)adyuvante previa recibida, n (%)</b>		
<b>Componentes de la terapia (neo)adyuvante*, n (%)</b>	192 (100)	184 (100)
Antraciclina	164 (85.4)	150 (81.5)
Hormonas	97 (50.5)	106 (57.6)
Taxano	94 (49.0)	91 (49.5)
Trastuzumab	41 (21.4)	47 (25.5)

\* Los porcentajes suman mas de 100% dado que los pacientes pudieron haber recibido más de una droga

## Supervivencia libre de progresión

Al ser comparado con el esquema de placebo, trastuzumab y docetaxel, el uso de pertuzumab junto con trastuzumab y docetaxel incrementó de forma estadísticamente significativa la supervivencia libre de progresión evaluada independientemente. La mediana de SLP fue incrementada en 6,1 meses, lo que representa un aumento del 50% (12,4 meses control vs 18,5 meses pertuzumab. HR: 0,62; IC 95%: 0,51 a 0,75; P<0.001). El beneficio del esquema pertuzumab- trastuzumab- docetaxel alcanzó todos los subgrupos.

Figura 2. Supervivencia libre de progresión en 1ra línea.



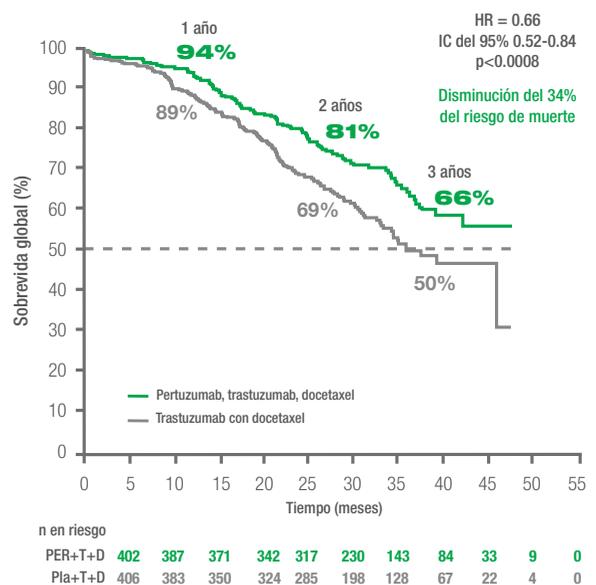
## Supervivencia Global

A diferencia del primer análisis de SG (realizado luego de 165 eventos, 43% del número previsto para el análisis final), el segundo consiguió cruzar el punto de corte de O'Brien- Fleming y fue considerado estadísticamente significativo y confirmatorio de la Supervivencia global.

Se realizó luego de 267 fallecimientos y con un 69% del número total de eventos pre-especificados de eventos para el análisis final.

La mediana de seguimiento fue de 30 meses en ambas ramas. Los resultados mostraron un incremento estadísticamente significativo de la SG (HR): 0.66; IC 95%: 0,52- 0,84; p= 0.0008)3 para el grupo tratado con pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel. Este valor de HR equivale a una reducción del 34% en el riesgo de muerte. La mediana de SG para la rama de placebo fue de 37.6 meses, no se alcanzó el número suficiente de muertes para obtener la mediana de SG para la rama tratada con pertuzumab.

Figura 3. Supervivencia global en 1ra línea.



## Calidad de vida relacionada con la salud

La proporción de pacientes que contestaron el cuestionario FACT-B fue mayor al 75% el 1er año en ambas ramas.

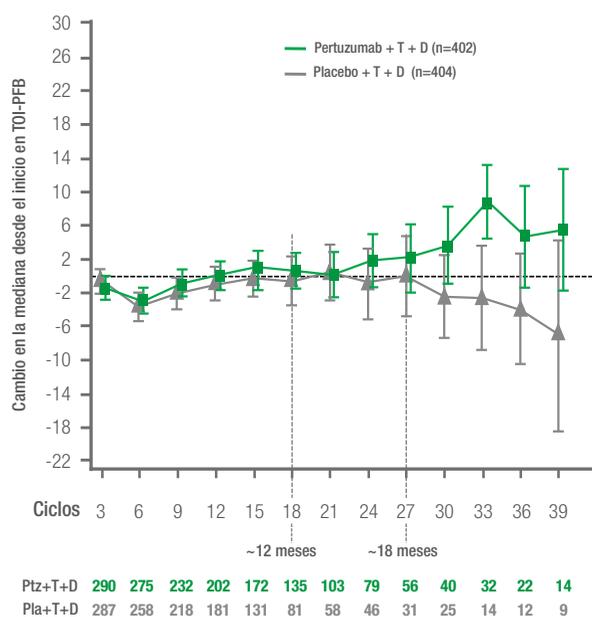
El 56,7% de las pacientes asignadas a placebo y el 59,5% de las asignadas a pertuzumab experimentaron una progresión de los síntomas en base al puntaje de TOI-PFB del FACT-B.

La mediana de tiempo hasta el evento fue similar en ambas ramas, 18,3 semanas para la rama de placebo y 18,4 semanas para la rama de pertuzumab (HR: 0.97; IC 95%: 0,81-1.16; p=0,7161). El análisis de sensibilidad realizado arrojó en ambas ramas una mediana de 18.1 semanas de supervivencia(2).

El puntaje TOI-PFB medio de inicio fue de 62,2 para las pacientes asignados a placebo y de 63.7 para las que recibieron pertuzumab.

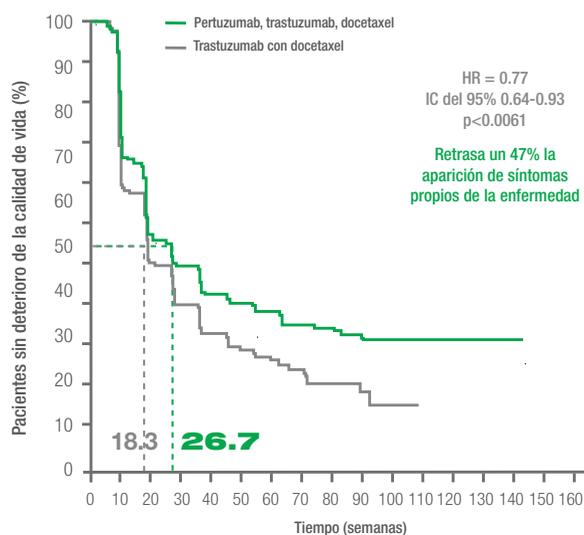
Entre el inicio del estudio y el ciclo 6, el TOI-PFB se redujo en promedio 3,5 puntos en la rama placebo y 3 puntos en la rama pertuzumab. Las reducciones en ciclos subsiguientes fueron menores lo que permite inferir que luego de esta caída inicial, los puntajes fueron mejorando. Se evidenciaron, en general, solamente cambios pequeños y similares en ambas ramas hasta el ciclo 21. A partir de este punto las curvas se separan y se ven mejorías en la rama pertuzumab y empeoramiento en la rama placebo.

**Figura 4. Calidad de vida 1ra Línea. Cambio medio TOI-PFB a lo largo del tiempo**



El análisis exploratorio que investigó el tiempo hasta el deterioro en los síntomas de cáncer de mama y en funcionalidad a través del dominio BCS (definido el evento como la caída en la escala  $\geq 2$  puntos desde el inicio, reportada en la literatura como clínicamente significativa). Se observa en la curva de Kaplan-Meier una tendencia a separarse luego de 20 a 30 semanas aproximadamente. La mediana de tiempo hasta la caída en la BSC fue de 18.3 semanas para la rama placebo y de 26,7 semanas para la rama de pertuzumab (HR=0,77; IC 95%: 0,64-0.93 p=0.0061). Esta información sugiere una mejoría en el tiempo hasta el deterioro en la BCS cuando los pacientes son tratados con pertuzumab. El HR fue de 0.80 (IC95%: 0.66-0.96 p=0.0156) de acuerdo al correspondiente análisis de Sensibilidad.

**Figura 5. Calidad de Vida en 1ra Línea. Tiempo hasta el deterioro en BCS ( $\geq 2$  puntos de reducción desde el inicio)**



Si se observa el cambio medio del puntaje del dominio BCS a lo largo del tiempo, se observan pequeñas oscilaciones similares hasta el ciclo 21 aproximadamente, cuando se ve que el puntaje de la rama de pertuzumab mejora a medida que el de la rama placebo decae.

## Tasa de Respuesta Objetiva

La tasa de respuesta fue de 69.3% en el grupo control y de 80.2% en el grupo que recibía pertuzumab con una diferencia de 10,8% (ver tabla 3).

La mediana de número de ciclos de tratamiento fue 15 (rango 1 a 50) en la rama control y 18 (rango 1 a 56) en rama tratada con pertuzumab. En ambos grupos se suministró docetaxel por una mediana de 8 meses. La mediana de intensidad de dosis para el docetaxel fue muy similar en ambos grupos.

## Seguridad

Los EA reportados fueron, en líneas generales, balanceados en ambos grupos. Las incidencias de diarrea, exantema, mucositis, neutropenia febril y xerodermia, de cualquier grado de severidad, fueron al menos 5% mayores en la rama de pertuzumab. Las incidencias de neutropenia febril y diarrea de grado 3 o mayor fueron al menos 2% mayores en el grupo tratado con la droga de estudio(4) (ver tablas 4-5).

Con respecto a los eventos de origen cardíaco, la incidencia de los trastornos cardíacos (de cualquier grado) fue de 16,4 % para la rama de placebo y 14,5% para la de pertuzumab(5). La disfunción sistólica ventricular izquierda (DSVI) fue más frecuente en el grupo control que en el grupo tratado con pertuzumab (8,3% vs 4,4%). A su vez, la incidencia de DSVI grado 3 o mayor también fue más alta en la rama control que en la tratada con pertuzumab (2.8% vs. 1.2%). El análisis de tiempo hasta el primer evento de DSVI indicó un 58% menos riesgo para los pacientes

tratados con pertuzumab (HR: 0,42; IC 95% 0,24-0,76; p=0,0036) (ver tabla 6).

Se examinó la presencia de potenciales factores de riesgo cardíaco al inicio del estudio entre los pacientes en general y los que desarrollaron una DSVI sintomática. (ver tabla 7).

El antecedente de radioterapia no fue utilizado al momento de la aleatorización como un factor de estratificación, sin embargo no hubo desequilibrio entre ambas ramas ya que el 43% de los pacientes de ambas ramas había recibido radioterapia.

La cantidad de EA de todos los grados fue mayor en el grupo tratado con pertuzumab (10.475) que en el grupo control (8927). Si se ajustan estos valores por el tiempo transcurrido de tratamiento en cada rama, la tasa de EA por año de tratamiento fue ligeramente menor en la rama de pertuzumab (16.9 vs 18,7).

La mayor parte de las muertes fueron atribuidas a progresión de la enfermedad: 81 (20.4%) en el grupo control y 57 (14%) en el grupo tratado con pertuzumab. Las otras causas de muerte fueron balanceadas en ambos grupos, con una incidencia similar de muertes relacionadas a EA, siendo las infecciones el más frecuente.

Tabla 3. Tasa de Respuesta por revisión independiente. *En pacientes con enfermedad medible basal*

	Placebo + trastuzumab + docetaxel (n = 336)	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel (n = 343)
<b>Tasa de respuesta objetiva, n (%)</b>	233 (69.3)	275 (80.2)
Respuesta completa, n (%)	14 (4.2)	19 (5.5)
Respuesta parcial, n (%)	219 (65.2)	256 (74.6)
<b>p = 0.0011*</b>		
<b>Quimioterapia (neo)adyuvante previa recibida, n (%)</b>	70 (20.8)	50 (14.6)
<b>Enfermedad progresiva, n (%)</b>	28 (8.3)	13 (3.8)
<b>No evaluable o no evaluada, n (%)</b>	5 (1.5)	5 (1.5)

\* Resultado de caracter exploratorio

Tabla 4. Eventos adversos (todos los grados) antes y después de la discontinuación de docetaxel con incidencia  $\geq 25\%$  y/o diferencia  $\geq 5\%$  entre los brazos de tratamiento antes de la discontinuación de docetaxel.

n (%)	Placebo + trastuzumab + docetaxel		Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel	
	Global (n=397)	Post docetaxel (n=255)	Global (n=407)	Post docetaxel (n=298)
<b>Alopecia</b>	240 (60.5)	4 (1.6)	248 (60.9)	2 (0.7)
<b>Neutropenia</b>	197 (49.6)	9 (3.5)	215 (52.8)	5 (1.7)
<b>Náuseas</b>	165 (41.6)	25 (9.8)	172 (42.3)	22 (7.4)
<b>Fatiga</b>	146 (36.8)	22 (8.6)	153 (37.6)	33 (11.1)
<b>Rash</b>	96 (24.2)	16 (6.3)	137 (33.7)	35 (11.7)
<b>Apetito reducido</b>	105 (26.4)	7 (2.7)	119 (29.2)	19 (6.4)
<b>Mucositis</b>	79 (19.9)	4 (1.6)	113 (27.8)	9 (3.0)
<b>Astenia</b>	120 (30.2)	20 (7.8)	106 (26.0)	29 (9.7)
<b>Edema Periférico</b>	119 (30.0)	26 (10.2)	94 (23.1)	22 (7.4)
<b>Constipación</b>	99 (24.9)	15 (5.9)	61 (15.0)	11 (3.7)
<b>Neutropenia Febril</b>	30 (7.6)	0 (0.0)	56 (13.8)	0 (0.0)
<b>Piel seca</b>	17 (4.3)	2 (0.8)	43 (10.6)	7 (2.3)

Tabla 5. Eventos adversos grado  $\geq 3$  posteriores a la discontinuación de docetaxel (incidencia  $\geq 1\%$ ).

Pacientes con EA, n (%)	Placebo + trastuzumab (n=255)	Pertuzumab + trastuzumab (n=298)
<b>Hipertensión</b>	3 (1.2)	5 (1.7)
<b>Diarrea</b>	0 (0.0)	3 (1.0)
<b>DSVI</b>	5 (2.0)	2 (0.7)
<b>Fatiga</b>	3 (1.2)	2 (0.7)
<b>Neutropenia</b>	4 (1.6)	0 (0.0)

Tabla 6. Eventos adversos cardíacos . *FEVI, Fracción de eyección ventricular izquierda; DSVI, Disfunción sistólica ventricular izquierda.*

n (%)	Placebo + trastuzumab + docetaxel		Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel	
	Mayo 2011 (n=397)	Mayo 2012 (n=396)	Mayo 2011 (n=407)	Mayo 2012 (n=408)
<b>DSVI (todos los grados)</b>	33 (8.3)	34 (8.6)	18 (4.4)	22 (5.4)
<b>DSVI Sintomática</b>	7 (1.8)	7 (1.8)	4 (1.0)	5 (1.2)
<b>Caída de FEVI a &lt;50% y <math>\geq 10\%</math> puntos desde basal*</b>	25/379 (6.6)	28/378 (7.4)	15/393 (3.8)	18/394 (4.6)
<b>Recuperación de FEVI a <math>\geq 50\%</math>*</b>	18/25 (72.0)	25/28 (89.3)	13/15 (86.7)	16/18 (88.9)

**Tabla 7. Comparación de factores de riesgo entre pacientes que desarrollaron DSVI sintomática y el global.**

	Pacientes con DSVI sintomática (ambas ramas, n=11)	Toda la población del estudio (ambas ramas, n=808)
<b>Edad, años</b> Mediana (rango) >75 años, n (%)	55.0 (38–82) 1 (9.1)	54.0 (22–89) 19 (2.4)
<b>Peso, kg</b> Mediana (rango)	72.0 (60–85)	64.9 (39–142)
<b>FEVI basal, %</b> Mediana (rango)	64.0 (50–85)	65.0 (50–88)
<b>Tabaquista actual o previo, n (%)</b>	3 (27.3)	179 (22.2)
<b>Hipertensión, n (%)</b>	3 (27.3)	207 (25.6)
<b>Diabetes mellitus, n (%)</b>	0 (0.0)	52 (6.4)
<b>Antraciclinas previas, n (%)</b>	8 (72.7)	314 (38.9)
<b>RT previa, n (%)</b>	8 (72.7)	346 (42.8)

## Conclusiones

Los autores concluyeron que la combinación de docetaxel y ambos anticuerpos monoclonales (pertuzumab y trastuzumab) administrada como terapia de primera línea de CMMHER2 positivo, prolonga la supervivencia libre de progresión (redujo el riesgo de progresión en un 38% (HR: 0.62) y aumentó en 6.1 meses la mediana de supervivencia libre de progresión).

El segundo análisis preliminar demostró una mejora estadísticamente significativa de la SG en la rama de pertuzumab. Los datos obtenidos son consistentes con el análisis preliminar que ya mostraban una tendencia clara.

De manera exploratoria, se realizará un análisis final sobre la SG al llegar a un total de 385 eventos.

Los resultados de la evaluación de las subescalas TOI-PFB del cuestionario FACT-B permiten concluir que además de beneficio clínico, el tratamiento con pertuzumab, trastuzumab y docetaxel mejoran la calidad de vida medida por el HRQoL.

Exploratoriamente se demostró que el tratamiento estudiado retrasa el inicio de los síntomas específicos de cáncer de mama.

Comparativamente, la supervivencia libre de progresión del grupo control fue similar a la obtenida en otros dos estudios aleatorizados en los que se estudiaron la combinación de trastuzumab y docetaxel (12,4 meses; 11.7 meses y 11.1 meses respectivamente).

Por otro lado, el agregado de pertuzumab no incrementó la tasa de disfunción sistólica ventricular izquierda sintomática o asintomática.

Si bien la diarrea, el exantema, la mucositis, la neutropenia febril y la xerodermia fueron más frecuentes en rama de pertuzumab, la mayoría de los EA fueron grado 1 y 2 y aparecieron durante la administración concomitante con docetaxel.

Los hallazgos de este estudio demuestran que el tratamiento de pacientes con tumores de mama HER2 positivos con dos anticuerpos monoclonales dirigidos al HER2 y cuyos mecanismos de acción son complementarios, disminuye al máximo la vía de señalización y

genera una inhibición más completa del receptor, que se traduce en mejoría de la SLP, SG y calidad de vida para los pacientes.

Finalmente los autores sugieren el estudio de pertuzumab y trastuzumab en estadios más tempranos de la enfermedad como los estudios fase II NEOSPHERE y TRIPHAENA en neoadyuvancia, cuyos resultados ya fueron publicados y el estudio de fase III APHINITY en adyuvancia, actualmente en curso.

El estudio CLEOPATRA fue financiado por F. Hoffmann-La Roche, Ltd., Basilea, Suiza.

## Modo de uso de pertuzumab

### INDICACIONES

#### INDICACIÓN TERAPÉUTICA

1era. línea de tratamiento en pacientes con cáncer de la mama metastásico HER2 positivo en combinación con trastuzumab y docetaxel (Estudio Clínico CLEOPATRA)

#### MECANISMO DE ACCIÓN

Inhibe la dimerización de HER2 con otros receptores HER activados por ligandos, impidiendo la activación de la vía de señalización relacionadas con la proliferación y supervivencia celular. Estimula el ADCC.

#### VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Infusión endovenosa

#### FORMA DE PRESENTACIÓN

Vial de 420 mg -14ml (30mg/ml)

#### DOSIS

Dosis de ataque 840 mg  
Dosis de mantenimiento 420mg cada 3 semanas

#### EFFECTOS ADVERSOS EN > 5%

Diarrea, astenia, sequedad de piel, *rash*, neutropenia febril, mucositis

## Referencias

1. Baselga J, *et al.*; Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:109-19.
2. Cortes, J., *et al.*, Quality of life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 598^).
3. Swain, S., *et al.*, Confirmatory overall survival (OS) analysis of CLEOPATRA: a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III study with pertuzumab (P), trastuzumab (T), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive first-line (1L) metastatic breast cancer (MBC) *Cancer Res* 72, 2012 (Suppl 24; abstr P5-18-26^).
4. Baselga, J., *et al.*, Adverse events with pertuzumab and trastuzumab: Evolution during treatment with and without docetaxel in CLEOPATRA. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 597^)
5. Ewer, M., *et al.*, Cardiac tolerability of pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer in the CLEOPATRA study. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 533^)

# FORTALECE LA PROTECCIÓN HER

PERJETA® (pertuzumab) está indicado en combinación con Herceptin® (trastuzumab) y docetaxel para pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o localmente recurrente, irreseccable, que no han recibido tratamiento previo anti-HER2 o quimioterapia para enfermedad metastásica, o cuya enfermedad ha recurrido luego de administrar terapia adyuvante.

- Aumento de la supervivencia libre de progresión de 12,4 a 18,5 meses en cáncer de mama metastásico HER2 positivo con el régimen basado en PERJETA<sup>1</sup>
- Análisis confirmatorio de mejoría de la sobrevida global por sobre el régimen basado solamente en Herceptin + docetaxel, con una disminución del 34% del riesgo de muerte con el régimen basado en PERJETA<sup>2</sup>
- Sin aumento en la frecuencia de eventos cardiovasculares<sup>3</sup>
- 88% de los EAs fueron grado 1-2<sup>2</sup>

1. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:109-119.  
 2. Swain SM, Kim S-B, Cortes J, et al. Confirmatory overall survival (OS) analysis of CLEOPATRA: a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III study with pertuzumab (P), trastuzumab (T), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive firstline (1L) metastatic breast cancer (CMm). Presentado en: San Antonio Breast Cancer Symposium; December 4-8, 2012; San Antonio, TX. P5-18-26.  
 3. Ewer MS, Baselga J, Clark E, Benyunes MC, Ross G, Swain SM. Cardiac tolerability of pertuzumab + trastuzumab + docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer in the CLEOPATRA study. Poster Presentado en: 2012 ASCO Annual Meeting; June 1-5, 2012; Chicago, IL. Poster 533.18

**PERJETA®  
PERTUZUMAB  
CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN  
INDUSTRIA ALEMANA**

Expendio bajo receta archivada

**COMPOSICIÓN:** Cada vial de 20 ml, con 14 ml de concentrado para solución para infusión, contiene 420 mg de pertuzumab (30 mg/ml), en un excipiente compuesto por L-histidina 43,5 mg, ácido acético glacial 9,2 mg, sacarosa 575,1 mg, polisorbato 20: 2,8 mg y agua para inyectables c.s.p. 14 ml. Un vial contiene 420 mg de pertuzumab en total. La concentración de la solución final de Perjeta® debe ser aproximadamente de 3,36 mg/ml (840 mg/250 ml) para la dosis inicial y de 1,68 mg/ml (420 mg/250 ml) para la dosis de mantenimiento (véase Observaciones particulares, Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones).

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal, inhibidor de la dimerización de HER2.

**INDICACIONES:** Perjeta® está indicado en combinación con Herceptin® y docetaxel en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o localmente recurrente irresecable, que no han recibido tratamiento previo, o cuya enfermedad ha recurrido después de administrar terapia adyuvante.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – PROPIEDADES:** Código ATC: L01XC13. Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal, inhibidor de la dimerización de HER2.

**Propiedades farmacodinámicas: Mecanismo de acción:** Perjeta® es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se dirige específicamente al dominio de dimerización extracelular (subdominio II) de la proteína del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y, de este modo, bloquea la heterodimerización dependiente de ligando de HER2 con otros miembros de la familia HER, entre ellos EGFR, HER3 y HER4. Como consecuencia, Perjeta® inhibe la señalización intracelular iniciada por ligando a través de dos vías de señalización principales, la proteína quinasa activada por mitógeno (MAP) y la fosfoinositida 3-quinasa (PI3K). La inhibición de estas vías de señalización puede inducir el arresto del crecimiento celular y apoptosis, respectivamente. Además, Perjeta® interviene en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC).

Mientras que Perjeta® en monoterapia inhibió la proliferación de las células tumorales humanas, la administración de Perjeta® como tratamiento combinado con Herceptin® aumentó significativamente la actividad antitumoral en los modelos de xenoinjertos que sobreexpresan HER2.

**Eficacia y seguridad clínica:** La eficacia de Perjeta® en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo se demostró en un ensayo comparativo aleatorizado Fase III en pacientes con cáncer de mama metastásico y en dos estudios Fase II (un ensayo de rama única en pacientes con cáncer de mama metastásico y un ensayo comparativo aleatorizado en el que se administró tratamiento neoadyuvante).

**Cáncer de mama metastásico - Perjeta® en combinación con Herceptin® y docetaxel. W020698 (CLEOPATRA):** es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, a doble-ciego, controlado con placebo, Fase III que incorporó a 808 pacientes con cáncer de mama HER2 metastásico o localmente recurrente irresecable. Las muestras tumorales extraídas de la mama debían exhibir una sobreexpresión de HER2 definida como un índice de 3+ por IHC o un ratio de amplificación ISH  $\geq 2,0$  de acuerdo con las pruebas realizadas en laboratorio central. Los pacientes fueron distribuidos en forma aleatoria en una proporción de 1:1 para recibir placebo + Herceptin® + docetaxel o Perjeta® + Herceptin® + docetaxel. La distribución aleatoria se estratificó en función del tratamiento previo (tratamiento de novo o adyuvante/neoadyuvante) y por región geográfica (Europa, Norteamérica, Sudamérica y Asia). Los pacientes con tratamiento adyuvante o neoadyuvante previo debían presentar un intervalo libre de enfermedad de al menos 12 meses antes de la incorporación en el ensayo.

Perjeta® se administró en una dosis inicial de 840 mg por vía intravenosa, seguida por una dosis de 420 mg cada tres semanas. Herceptin® se administró por vía intravenosa en una dosis inicial de 8 mg/kg, seguida por una dosis de 6 mg/kg cada tres semanas. Los pacientes recibieron tratamiento con Perjeta® y Herceptin® hasta la progresión de la enfermedad, retro de consentimiento o toxicidad no controlable. Docetaxel se administró en una dosis inicial de 75 mg/m<sup>2</sup> como infusión intravenosa cada 3 semanas durante al menos 6 ciclos. La dosis de docetaxel podía incrementarse a 100 mg/m<sup>2</sup> según el criterio del Investigador si se observaba buena tolerancia de la dosis inicial.

Al momento de realizar el análisis primario de eficacia, el grupo tratado con placebo había recibido un promedio de 16,2 ciclos del tratamiento del estudio, mientras que el grupo tratado con Perjeta® un promedio de 19,9 ciclos.

El criterio de valoración primario del estudio fue la sobrevida libre de progresión, de acuerdo con la evaluación de un Centro de revisión independiente y definida como el periodo de tiempo transcurrido desde la distribución aleatoria de los pacientes hasta la fecha de la progresión de la enfermedad o muerte (por cualquier causa) que hubiere ocurrido en las 18 semanas posteriores a la última evaluación tumoral. Los criterios de valoración secundarios de eficacia fueron la sobrevida global, la sobrevida libre de progresión (evaluada por el Investigador), la tasa de respuesta global, la duración de la respuesta, y el tiempo transcurrido hasta la progresión de los síntomas, según el Cuestionario para la calidad de vida (FACT B).

Las características demográficas fueron uniformes (la mediana de la edad fue 54 años, la mayoría de los pacientes eran caucásicos [59%] y todos eran mujeres con excepción de 2). Aproximadamente la mitad de los pacientes de cada grupo de tratamiento había desarrollado enfermedad positiva para receptores hormonales (definida como receptor de estrógenos positivo y/o receptor de progesterona positivo) y aproximadamente la mitad de los pacientes en cada grupo de tratamiento había recibido tratamiento adyuvante o neoadyuvante previo (192 [47,3%] en el tratado con placebo comparado con 184 [45,8%] en el que recibió Perjeta®).

Al momento de realizar el análisis primario de eficacia, un total de 242 pacientes (59%) en el grupo tratado con placebo y 191 (47,3%) en el grupo tratado con Perjeta® habían presentado enfermedad progresiva confirmada por un Centro de revisión independiente o habían fallecido.

El estudio W020698 (CLEOPATRA) demostró una mejora estadísticamente significativa en la sobrevida libre de progresión evaluada por un Centro de revisión independiente (hazard ratio [HR] = 0,62, IC 95% = 0,51, 0,75,  $p < 0,0001$ ) en el grupo tratado con Perjeta® en comparación con el grupo tratado con placebo, y un incremento en la mediana de la sobrevida libre de progresión de 6,1 meses (mediana de la sobrevida libre de progresión de 12,4 meses en el grupo tratado con placebo en comparación con 18,5 meses en el grupo tratado con Perjeta®) (véase Figura 1).

Los resultados de la sobrevida libre de progresión evaluada por el Investigador fueron similares a los obtenidos por el Centro de revisión independiente (12,4 meses para el grupo tratado con placebo comparado con 18,5 meses en el grupo tratado con Perjeta®) (véase Tabla 2). Se observaron resultados similares en los subgrupos preespecificados, incluso en los subgrupos estratificados por región geográfica y tratamiento de novo para cáncer de mama metastásico o adyuvante/neoadyuvante previo (véase Figura 2).

Tabla 1. Análisis de eficacia en el estudio W020698 (CLEOPATRA)

Parámetro	Placebo + Herceptin® + docetaxel N=406	Perjeta® + Herceptin® + docetaxel N=402	HR (IC 95%)	Valor de p
<b>Criterio de valoración primario</b>				
<b>Sobrevida libre de progresión (revisión independiente)</b>				
N° de pacientes con un evento	242 (59%)	191 (47,5%)	0,62	< 0,0001
Mediana (meses)	12,4	18,5	[0,51;0,75]	
<b>Criterios de valoración secundarios</b>				
<b>Sobrevida global</b>				
N° de pacientes con un evento*	96 (23,6%)	69 (17,2%)	0,64	0,0053, NS*
			[0,47;0,88]	
<b>Sobrevida libre de progresión (evaluación del Investigador)</b>				
N° de pacientes con un evento	250 (61,6%)	201 (50,0%)	0,65 [0,54;0,78]	< 0,0001
Mediana (meses)	12,4	18,5		

Tasa de respuesta objetiva <sup>a</sup>	336	343
N° de pacientes con un evento	336 (69,3%)	275 (80,2%)
Pacientes respondedores**	[64,1; 74,2]	[75,6; 84,3]
IC 95% para tasa de respuesta objetiva		
Respuesta completa	14 (4,2%)	19 (5,5%)
Respuesta parcial	219 (65,2%)	256 (74,6%)
Enfermedad estable	70 (20,8%)	50 (14,6%)
Enfermedad progresiva	28 (8,3%)	13 (3,8%)
<b>Duración de la respuesta<sup>††</sup></b>		
N=	233	275
Mediana (semanas)	54,1	87,6
IC 95% para la mediana	[46;54]	[71;106]

\* NS: No significativo – El HR y el valor de p no cumplieron con el límite de detención O'Brien Fleming de la función alfa de LanDeMets en el análisis interino de la sobrevida global (HR  $\leq 0,603$ ,  $p \leq 0,0012$ ). Por lo tanto, el resultado no fue estadísticamente significativo y únicamente se consideró como exploratorio.

\*\* Pacientes con mejor respuesta global confirmada (respuesta completa o respuesta parcial) por RECIST.

†† Evaluada en pacientes con mejor respuesta global (respuesta completa o respuesta parcial).

<sup>a</sup> Tasa de respuesta objetiva y duración de la respuesta según las evaluaciones tumorales de una revisión independiente.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de la sobrevida libre de progresión evaluada por una revisión independiente

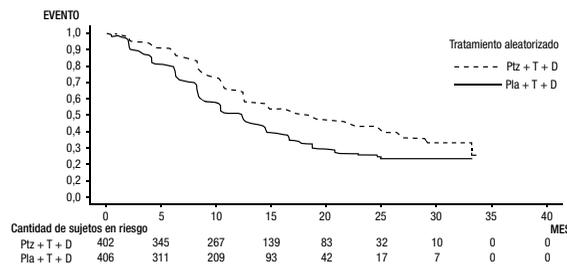
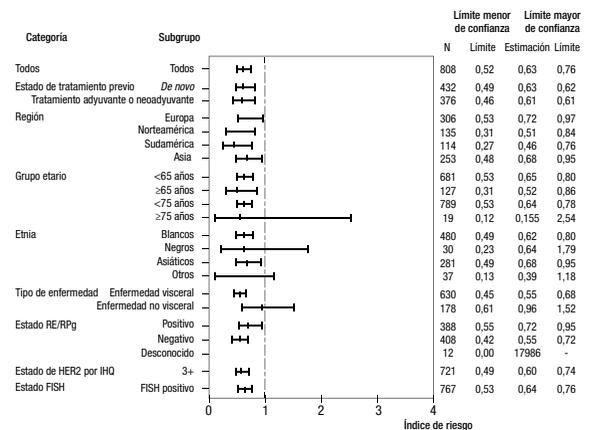
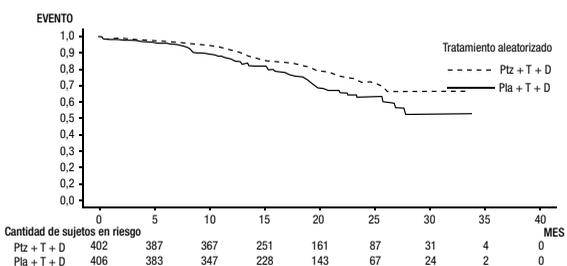


Figura 2. Sobrevida libre de progresión evaluada por un Centro de revisión independiente por subgrupos de pacientes



Al momento del análisis primario de eficacia, 165 pacientes habían fallecido, registrando un número mayor de muertes en el grupo tratado con placebo en comparación con el grupo tratado con Perjeta® (96 muertes [23,6%] comparado con 69 muertes [17,2%], respectivamente). El hazard ratio (0,64,  $p = 0,0053$  prueba de log-rank) para la sobrevida global no cumplió con el límite de detención preespecificado para el análisis interino y, por lo tanto, no se consideró estadísticamente significativo. La mediana del tiempo hasta la muerte no se había alcanzado al momento del análisis (véase Tabla 1). La información parcial referente a la sobrevida global demostró una tendencia sólida indicativa del beneficio de la sobrevida a favor del grupo tratado con Perjeta® (véase Figura 3). No se registraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento en la calidad de vida relacionada con la salud, de acuerdo con los índices FACT-B TOI-PFB. No obstante, los pacientes del grupo tratado con Perjeta® experimentaron un deterioro menor en el índice de la subescala de cáncer de mama en comparación con aquellos tratados sólo con Herceptin® y docetaxel (HR = 0,78, IC 95% = 0,65; 0,94).

Figura 3. Curva Kaplan-Meier de la sobrevida global



**Perjeta® en combinación con Herceptin® – Estudio de rama única para cáncer de mama metastásico.**

**B017929:** es un estudio de rama única, no aleatorizado, Fase II con Perjeta® en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo que progresó durante el tratamiento previo con Herceptin®. El ensayo incluyó 3 cohortes.

**Cohortes 1 y 2:** 66 pacientes de las cohortes 1 y 2 recibieron por lo menos una dosis de Perjeta® y Herceptin®, y todos los pacientes habían recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica. El 71% fue tratado con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante. En el momento del análisis primario, la mediana de la duración del tratamiento en el estudio fue de nueve ciclos (27 semanas).

**Cohorte 3:** 29 pacientes recibieron por lo menos un ciclo de Perjeta®. De éstos, 12 sólo participaron en la fase con Servicio

agente único, y 17 continuaron para recibir Perjeta® y Herceptin® una vez que se hubiere documentado la progresión de la enfermedad con Perjeta® en monoterapia. Los 29 pacientes habían recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica. A los pacientes tratados con Perjeta® y Herceptin® se administró una mediana de doce ciclos (36 semanas) en total.

La Tabla 2 presenta los datos de eficacia del estudio B017929.  
Tabla 2. Datos de eficacia del estudio B017929

Respuesta n (%)	Cohortes 1 y 2 Perjeta® + Herceptin® (n = 66)	Cohorte 3 Perjeta® (n = 29)	Cohorte 3 Perjeta® + Herceptin® (n = 17)
Tasa de respuesta objetiva	16 (24,2)	1 (3,4)	3 (17,6)
Tasa de respuesta de beneficio clínico (RC + RP + EE > 6 meses)	33 (50,0)	3 (10,3)	6 (35,3)
Respuesta completa (RC)	4 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Respuesta parcial (RP)	12 (18,2)	1 (3,4)	3 (17,6)
Enfermedad estable (EE) > 6 meses	17 (25,8)	2 (6,9)	3 (17,6)
Enfermedad progresiva (PD)	33 (50,0)	26 (89,7)	9 (52,9)
Ausente (sin evaluación de la respuesta)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (11,8)

Nota: > 6 meses = 8 ciclos de tratamiento.

**Perjeta® en combinación con Herceptin® y docetaxel - Ensayo aleatorizado comparativo con tratamiento neoadyuvante: W020697 (NEOSPHERE):** es un estudio multicéntrico, multinacional, Fase II con Perjeta® que incorporó a 417 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo diagnosticado recientemente, en el estadio temprano, inflamatorio, localmente avanzado, quienes no habían recibido tratamiento previo con Herceptin®. Antes de la cirugía, los pacientes fueron aleatorizados en uno de los cuatro grupos de tratamiento, como indica la Tabla 3. El criterio de valoración primario del estudio fue la tasa de respuesta completa patológica después de administrar tratamiento neoadyuvante. La Tabla 3 enumera los resultados de eficacia.

Tabla 3. Análisis primario de eficacia - Tasa de respuesta completa patológica (Población con intención de tratar) del estudio W020697

	Grupo A Perjeta® + docetaxel <sup>1</sup> (N=107)	Grupo B Perjeta® + Herceptin® + docetaxel <sup>1</sup> (N=107)	Grupo C Perjeta® + Herceptin® <sup>1</sup> (N=107)	Grupo D Perjeta® + docetaxel <sup>1</sup> (N=96)
Evaluación de respuesta completa patológica disponible	103 (96,3%)	101 (94,4%)	96 (89,7%)	92 (95,8%)
Sujetos que presentaron respuesta <sup>2</sup>	31 (29,0%)	49 (45,8%)	18 (16,8%)	23 (24,0%)
Sujetos que no presentaron respuesta	76 (71,0%)	58 (54,2%)	89 (83,2%)	73 (76,0%)
IC 95% para tasas de respuesta <sup>3</sup>	[20,6; 38,5]	[36,1; 55,7]	[10,3; 25,3]	[15,8; 33,7]
Diferencias en las tasas de respuesta <sup>4</sup>		+16,8 %	-12,2 %	-21,8 %
IC 95% para la diferencia en las tasas de respuesta <sup>5</sup>		[3,5; 30,1]	[-23,8; -0,5]	[-35,1; -8,5]
Valor de p en CMH <sup>6</sup>		0,0094	0,0198	0,0010
Valor de p (Sims Corr. para prueba CMH) <sup>7</sup>		0,0141	0,0198	0,0030

<sup>1</sup> Herceptin®: dosis de carga de 8 mg/kg por vía i.v., luego 6 mg/kg cada 3 semanas durante 4 ciclos de tratamiento neoadyuvante y hasta 1 año entero después de la cirugía. Docetaxel: incrementar la dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> a 100 mg/m<sup>2</sup> por vía i.v. en caso de observar tolerancia y administrar cada 3 semanas durante 4 ciclos. Perjeta®: dosis de carga de 840 mg por vía i.v., luego 420 mg i.v. cada 3 semanas durante 4 ciclos.

<sup>2</sup> Se considera como sujetos que presentan respuesta a los pacientes que alcanzaron respuesta completa patológica y como sujetos que no presentan respuesta a los pacientes que no alcanzaron respuesta completa patológica o cuya evaluación es inválida o no se ha realizado.

<sup>3</sup> IC 95% para un binomio de muestra utilizando el método *Pearson-Clopper*.

<sup>4</sup> Se compara al Grupo B de tratamiento con el Grupo A y al Grupo D con el Grupo B.

<sup>5</sup> IC 95% aproximado para la diferencia de dos tasas de respuesta utilizando el método de *Hauck-Anderson*.

<sup>6</sup> Valor de p de la prueba *Cochran-Mantel-Haenszel* estratificado según tipo de cáncer de mama (operable, localmente avanzado o inflamatorio) y estrógenos y/o progesterona positivos (positivo o ambos negativos).

<sup>7</sup> Valor de p de la prueba *Cochran-Mantel-Haenszel*, con ajuste por multiplicidad de *Simes*.

**Inmunogenicidad:** Se evaluó a los pacientes en el ensayo pivotal W020698 (CLEOPATRA) en múltiples intervalos de tiempo para detectar anticuerpos antiterapéuticos contra Perjeta®. Estos se detectaron en aproximadamente el 6,2% (23/372) de los pacientes tratados con placebo y el 2,8% (11/386) de aquellos tratados con Perjeta®. Ninguno de estos 34 pacientes experimentó reacciones anafilácticas/hipersensibilidad relacionadas con los anticuerpos antiterapéuticos.

Los resultados del ensayo de inmunogenicidad son altamente dependientes de múltiples factores, incluyendo la sensibilidad y la especificidad del ensayo, la metodología del mismo, la manipulación de las muestras, el cronograma de recolección de muestras, la administración de medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por lo expuesto, la comparación entre la incidencia de los anticuerpos contra Perjeta® y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser inexacta.

**Población pediátrica:** La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con Perjeta® en todos los subgrupos de pacientes pediátricos en cáncer de mama (véase *Posología y formas de administración*).

**Propiedades farmacocinéticas:** En múltiples ensayos clínicos con diferentes indicaciones, no se registraron cambios en el clearance de Perjeta® con dosis de 2 - 25 mg/kg. De acuerdo con el análisis farmacocinético de la población que incluyó a 444 pacientes, la mediana del clearance de Perjeta® fue 0,239 l/día y la mediana de la vida media fue 17,2 días. El análisis farmacocinético de la población no registró diferencias farmacocinéticas según edad, sexo y etnia (japoneses comparados con no japoneses). Los valores iniciales de albúmina y peso corporal magro fueron las covariables más significativas que influyeron sobre el clearance. Este se redujo en los pacientes con concentraciones iniciales de albúmina superiores y se incrementó en aquellos con mayor peso corporal magro. No obstante, los análisis de sensibilidad realizados con la dosis recomendada y el cronograma para Perjeta® demostraron que con los valores extremos de estas dos covariables, no se produjo un impacto significativo en la posibilidad de alcanzar el objetivo de las concentraciones en estado estacionario identificadas en los modelos preclínicos de xenoinjertos tumorales. Por lo tanto, de acuerdo con estas covariables, no es necesario ajustar la dosis de Perjeta®.

**Absorción:** Perjeta® se administró por vía intravenosa. No se llevaron a cabo ensayos con otras vías de administración. **Distribución:** Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución del compartimento central (3,07 litros), se aproxima al volumen sérico. Los valores del volumen del compartimento central y del volumen del estado estacionario indican que la distribución está restringida al compartimento sérico.

**Metabolismo:** El metabolismo de Perjeta® no ha sido estudiado directamente. Los anticuerpos se eliminan principalmente por catabolismo.

**Eliminación:** El clearance de Perjeta® es aproximadamente 0,239 l/día con una eliminación t<sub>1/2</sub> de aproximadamente 17,2 días.

**Farmacocinética en poblaciones especiales: Pacientes pediátricos:** No se han llevado a cabo estudios para investigar la farmacocinética de Perjeta® en pacientes pediátricos.

**Pacientes de edad avanzada:** No se han efectuado estudios específicos de Perjeta® en pacientes de edad avanzada. En un análisis farmacocinético de población, se encontró que la edad no afecta de manera significativa la farmacocinética de Perjeta®. En el análisis farmacocinético de población, el 32,5% (n = 143) fueron pacientes > 65 años de edad y el 9,1% (n = 40) > 75 años de edad.

**Pacientes con insuficiencia renal:** No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos específicos en pacientes con insuficiencia renal. Basado en el análisis farmacocinético de población, no se espera que la insuficiencia renal influya sobre la exposición a Perjeta®; sin embargo, se incluyeron en el análisis de población datos limitados de pacientes con insuficiencia renal moderada y grave.

**Datos preclínicos sobre seguridad:** No se han efectuado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de Perjeta®.

No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico de Perjeta®. Tampoco se han llevado a cabo estudios específicos para evaluar el efecto de Perjeta® en la fertilidad de los animales. En los estudios de toxicidad con dosis repetidas de hasta seis meses de duración realizados en *monos cynomolgus*, no se observaron eventos adversos en los aparatos reproductivos de machos y hembras.

Se han realizado estudios de toxicología reproductiva en *monos cynomolgus* con dosis iniciales de 30 a 50 mg/kg y dosis de mantenimiento de 10 a 100 mg/kg, alcanzando dosis clínicamente relevantes. Se ha demostrado que la administración intravenosa de Perjeta® a partir del día 19 de gestación hasta el día 50 (período de organogénesis) era embriotóxica, con un incremento dependiente de dosis en las muertes embrionario-fetales entre el día 25 de gestación y el día 70. Se detectó retraso en el desarrollo renal y oligohidramnios en el día 100 de gestación.

En general, se registró buena tolerancia de los *monos cynomolgus* a la administración por vía intravenosa de Perjeta® todas las semanas, con dosis de hasta 150 mg/kg/dosis. Con dosis de 15 mg/kg y superiores, se observaron eventos de diarrea intermitente leve asociados con el tratamiento. En un subgrupo de monos, la dosis crónica (7 a 26 dosis por semana) indujo deshidratación relacionada con diarrea que se controló mediante una terapia de reemplazo de líquido por vía intravenosa.

**POSOLÓGIA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN:** Perjeta® está supeditado a prescripción médica limitada. El tratamiento con Perjeta® debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un médico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos.

Los pacientes que reciben tratamiento con Perjeta® deben presentar tumor HER2 positivo, definido como un índice de 3+ por inmunohistoquímica (IHC) y/o una proporción > 2,0 por hibridación *in situ* (ISH) evaluada mediante un ensayo validado.

**Posología:** La dosis inicial recomendada de Perjeta® es 840 mg administrada como infusión intravenosa durante 60 minutos, seguida posteriormente por una dosis de 420 en un período de 30 - 60 minutos cada 3 semanas.

Si se emplea en combinación con Perjeta®, se recomienda administrar Herceptin® en un régimen de 3 semanas en infusión intravenosa a una dosis inicial de 8 mg/kg, seguida por una dosis de 6 mg/kg posteriormente cada 3 semanas.

Si se administra en combinación con Perjeta®, la dosis inicial recomendada de docetaxel es 75 mg/m<sup>2</sup>, administrada posteriormente en un régimen cada 3 semanas. La dosis de docetaxel puede incrementarse a 100 mg/m<sup>2</sup> en los siguientes ciclos si se observa buena tolerancia de la dosis inicial.

Los pacientes deben recibir tratamiento con Perjeta® hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad no controlable. **Retraso u omisión de dosis:** Si el período de tiempo entre dos infusiones secuenciales es inferior a 6 semanas, la dosis de 420 mg de Perjeta® deberá administrarse tan pronto como sea posible. No debe esperarse hasta la próxima dosis programada.

Si el período de tiempo entre las dos infusiones secuenciales es de 6 o más semanas, la dosis inicial de 840 mg de Perjeta® deberá readministrarse como infusión por vía intravenosa durante 60 minutos, seguida posteriormente por una dosis de 420 mg durante 30 - 60 minutos cada 3 semanas.

**Ajustes de la posología:** No se recomienda reducir la dosis de Perjeta®. Deberá interrumpirse el tratamiento con Perjeta® en caso de discontinuar el tratamiento con Herceptin®.

Si se discontinúa el tratamiento con docetaxel, deberá continuarse administrando el tratamiento con Perjeta® y Herceptin® hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad no controlable.

En el caso de Herceptin®, no se recomienda reducir la dosis (véase *prospecto de envase del producto Herceptin®*).

Para mayor información sobre los ajustes de la dosis de docetaxel, véase *prospecto de envase del producto docetaxel*.

**Insuficiencia ventricular izquierda:** Deberá interrumpirse la dosis de Perjeta® y Herceptin® durante por lo menos 3 semanas en caso de:  
• Una disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) a un valor inferior a 40%.  
• Una FEVI de 40% - 45% asociada con una reducción > 10% por debajo de los valores pretratamiento o incluso inferior.

Podrá reiniciarse la dosis de Perjeta® y Herceptin® si la FEVI se ha restablecido a > 45% ó 40 - 45% asociado con < 10% de los puntos por debajo de los valores previos al inicio del tratamiento.

Si después de una evaluación repetida aproximadamente dentro de 3 semanas no se ha observado una mejoría en la FEVI, o si ha disminuido nuevamente, deberá considerarse seriamente la posibilidad de discontinuar el tratamiento con Perjeta® y Herceptin®, a excepción que los beneficios que produce para el paciente sean superiores a los riesgos derivados (véase *Precauciones y advertencias*).

**Reacciones relacionadas con la infusión:** La velocidad de la infusión podrá reducirse o interrumpirse si el paciente experimenta una reacción relacionada con la infusión. La infusión deberá interrumpirse de inmediato si el paciente desarrolla una reacción seria de hipersensibilidad (véase *Precauciones y advertencias*).

**Poblaciones especiales:** No se ha demostrado la seguridad y eficacia de Perjeta® en la población de niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

No se identificaron diferencias en la seguridad y la eficacia de Perjeta® entre pacientes adultos > 65 y < 65 años de edad. No es necesario ajustar la dosis en la población de pacientes de edad avanzada.

No se han realizado estudios sobre la seguridad y la eficacia de Perjeta® en pacientes con insuficiencia renal.

No se han llevado a cabo estudios sobre la seguridad y la eficacia de Perjeta® en pacientes con insuficiencia hepática.

**Formas de administración:** Perjeta® se administra como infusión por vía intravenosa. Perjeta® no debe administrarse como pulso o bolo por vía intravenosa. Para mayor información sobre las instrucciones referentes a la preparación y el almacenamiento de Perjeta® antes de su administración, se recomienda administrar la primera dosis durante 60 minutos. Si se observa buena tolerancia a la primera infusión, las infusiones siguientes podrán administrarse durante un período de 30 - 60 minutos.

**CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

**PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:** Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre del producto, Perjeta®, deberá escribirse legiblemente en la historia clínica del paciente. El reemplazo del nombre por cualquier otro medicamento biológico está supeditado a la aprobación del médico que prescribe el tratamiento, y deberá procederse al registro pertinente del nombre del nuevo medicamento en la historia clínica del paciente. La información incluida en este prospecto corresponde únicamente a Perjeta®.

**Insuficiencia del ventrículo izquierdo:** Se han notificado reducciones en la FEVI con medicamentos que bloquean la acción de HER2, entre ellos, Perjeta®. En el ensayo pivotal W020698 (CLEOPATRA), la administración combinada de Perjeta® con Herceptin® y docetaxel no se asoció con un aumento de la incidencia de insuficiencia sistólica del ventrículo izquierdo sintomática (ISVIS) o con reducciones en FEVI en comparación con placebo y Herceptin® y docetaxel (véase *Reacciones adversas*). No obstante, el riesgo de desarrollar FEVI es mayor en aquellos pacientes que recibieron tratamiento previo con antraciclinas o radioterapia en el área del tórax.

No se ha estudiado Perjeta® en pacientes con un valor de FEVI pretratamiento ≤ 50%; antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); reducciones en FEVI < 50% durante la administración de un tratamiento adyuvante previo con Herceptin®; afecciones que podrían incidir sobre la función del ventrículo izquierdo, tales como hipertensión no controlada, infarto de miocardio reciente, arritmia cardíaca grave que requirió tratamiento, o exposición acumulada a un tratamiento previo con antraciclinas > 360 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina o su equivalente.

Debe evaluarse FEVI antes de iniciar el tratamiento con Perjeta® en intervalos regulares de tiempo (por ejemplo, cada tres meses) durante el tratamiento, a fin de garantizar que FEVI se encuentre dentro del rango normal de la institución. Si FEVI es < 40% ó 40 - 45% y se asocia con una reducción > 10% del valor pretratamiento, deberá interrumpirse la dosis de Perjeta® y Herceptin® y realizar una evaluación repetida de FEVI dentro de aproximadamente 3 semanas. Si no se observó mejoría de FEVI o si ha disminuido aún más, deberá considerarse seriamente la posibilidad de discontinuar el tratamiento con Perjeta® y Herceptin®, a menos que los beneficios que produce para el paciente sean mayores a los riesgos derivados (véase *Posología y formas de administración*).

**Reacciones asociadas con la infusión, reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia:** Se ha asociado el tratamiento con Perjeta® a las reacciones a la infusión y a las reacciones de hipersensibilidad (véase *Reacciones adversas*) Se recomienda mantener en observación al paciente durante la primera infusión y en los próximos 60 minutos, y durante las infusiones siguientes y en los próximos 30 minutos después de administrar Perjeta®. Si el paciente experimenta una reacción significativa relacionada con la infusión, deberá reducirse la velocidad o interrumpir la infusión y deberá establecerse un tratamiento médico adecuado. Deberá evaluarse y controlarse estrictamente a los pacientes hasta observar la resolución completa de los signos y síntomas. Debe considerarse

la posibilidad de interrumpir permanentemente el tratamiento en pacientes que hubieren desarrollado reacciones graves a la infusión. Esta evaluación clínica deberá realizarse en función de la gravedad de la reacción anterior y de la respuesta al tratamiento administrado para la reacción adversa (véase *Reacciones adversas*).

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

**Fertilidad, embarazo y lactancia:**

**Fertilidad:** No se han realizado estudios específicos de fertilidad en animales para evaluar el efecto de Perjeta®. No se observaron eventos adversos en los órganos reproductores masculinos y femeninos en los estudios de toxicidad con dosis repetidas de hasta 6 meses de duración en monos cynomolgus.

**Embarazo:** El tratamiento con Perjeta® no debe administrarse durante el embarazo, a menos que el posible beneficio para la madre justifique el riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil y las parejas mujeres de los pacientes hombres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Perjeta® y durante los 6 meses posteriores a la última dosis de Perjeta®.

No se han realizado estudios sobre Perjeta® en mujeres embarazadas. El tratamiento con Perjeta® administrado a monos cynomolgus durante la organogénesis indujo oligohidramnios, retraso en el desarrollo renal y muerte embrionaria-fetal (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*).

**Lactancia:** Debido a que la IgG humana se secreta en la leche humana y a que se desconoce el potencial de absorción y de riesgo para el feto, deberá decidirse si es necesario discontinuar la lactancia o el tratamiento, en virtud del beneficio de la lactancia para el niño y de las ventajas del tratamiento con Perjeta® para la madre (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

**INTERACCIONES:** Un subestudio realizado en 37 pacientes en el ensayo pivotal W020698 (CLEOPATRA), demostró la ausencia de interacción farmacológica entre Perjeta® y Herceptin® y entre Perjeta® y docetaxel. Además, no se observó interacción farmacológica relevante entre docetaxel o Herceptin® y Perjeta® de acuerdo con el análisis farmacocinético de la población.

Cuatro estudios evaluaron los efectos de Perjeta® en las propiedades farmacocinéticas de los agentes citotóxicos concomitantes, docetaxel, gemcitabina, erlotinib y capecitabina, respectivamente. No existió evidencia de ninguna interacción farmacocinética entre Perjeta® y cualquiera de estos agentes. Las propiedades farmacocinéticas de Perjeta® fueron similares a las observadas en estudios realizados con agente único.

**REACCIONES ADVERSAS: Resumen del perfil de seguridad:** La seguridad de Perjeta® se ha evaluado en más de 1.400 pacientes tanto en el ensayo pivotal W020698 (CLEOPATRA) como en los ensayos de Fases I y II realizados en pacientes con diferentes tumores malignos y que en su mayoría habían recibido tratamiento combinado con Perjeta® y otros agentes antineoplásicos.

En el ensayo clínico pivotal W020698 (CLEOPATRA), 407 pacientes recibieron al menos una dosis de Perjeta®. Las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes (> 50%) observadas en el tratamiento combinado con Perjeta® y Herceptin® y docetaxel fueron diarrea, alopecia y neutropenia. Las reacciones adversas medicamentosas Grados 3 - 4 (> 10%) según NCI-CTCAE (versión 3) más frecuentes fueron neutropenia, neutropenia febril y leucopenia. La reacción adversa medicamentosas más grave y clínicamente relevante observada en el ensayo clínico pivotal W020698 (CLEOPATRA) con una frecuencia < 10% fue la insuficiencia ventricular izquierda (8,3% en el grupo tratado con placebo y 4,4% en el grupo tratado con Perjeta®), que incluye insuficiencia sistólica del ventrículo izquierdo sintomática (insuficiencia cardíaca congestiva; 1,8% en el grupo placebo y 1,0% en el grupo Perjeta®).

**Enumeración de las reacciones adversas:** La Tabla 4 presenta las reacciones adversas medicamentosas observadas en el ensayo clínico pivotal W020698 (CLEOPATRA), en el que se administró Perjeta® como tratamiento combinado con docetaxel y Herceptin®. Debido a que Perjeta® se administra con Herceptin® y docetaxel, es difícil determinar si la causa del evento adverso se relaciona con un medicamento específico. En general, la seguridad de Perjeta® en los estudios Fases I y II fue similar a la del ensayo W020698 (CLEOPATRA), aunque la incidencia y las reacciones adversas medicamentosas más comunes difieren en función de la forma de administración de Perjeta®, ya seen monoterapia o como tratamiento combinado con agentes antineoplásicos.

A continuación se enumeran las reacciones adversas medicamentosas relacionadas con el tratamiento según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y las categorías correspondientes a la frecuencia: muy comunes (≥ 1/10) y comunes (≥ 1/100 a < 1/10).

**Tabla 4.** Enumeración de las reacciones adversas medicamentosas clínicamente relevantes observadas en el ensayo clínico pivotal W020698 (CLEOPATRA)

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas medicamentosas (término preferido por MedDRA)	Clasificación según la frecuencia Perjeta® + Herceptin® + docetaxel
Infecciones e infestaciones	Infección en las vías respiratorias superiores	Muy común
	Nasofaringitis	Muy común
	Paroniquia	Común
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia	Muy común
	Anemia	Muy común
	Leucopenia	Muy común
Trastornos del sistema inmunológico	Neutropenia febril*	Muy común
	Hipersensibilidad	Común
Trastornos del metabolismo y alimenticios	Hipersensibilidad a los medicamentos	Común
	Pérdida de apetito	Muy común
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy común
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica	Muy común
	Cefalea	Muy común
	Disgeusia	Muy común
	Neuropatía periférica sensorial	Muy común
Trastornos oculares	Mareos	Muy común
	Aumento del lagrimeo	Muy común
Trastornos cardíacos	Insuficiencia ventricular izquierda	Común
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Disnea	Muy común
	Efusión pleural	Común
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy común
	Náusea	Muy común
	Vómitos	Muy común
	Constipación	Muy común
	Estomatitis	Muy común

Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo	Alopecia	Muy común
	Erupción cutánea	Muy común
	Trastorno en las uñas	Muy común
	Prurito	Muy común
	Piel seca	Muy común
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo	Mialgia	Muy común
	Artralgia	Muy común
	Fatiga	Muy común
Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración	Astenia	Muy común
	Edema periférico	Muy común
	Inflamación de la mucosa	Muy común
	Pirexia	Muy común

\* En esta tabla, este símbolo hace referencia a una reacción adversa considerada fatal.

**Reacciones adversas medicamentosas experimentadas por pacientes que recibieron Perjeta® y Herceptin® después de discontinuar el tratamiento con docetaxel:** En el ensayo pivotal W020698 (CLEOPATRA), los pacientes experimentaron reacciones adversas medicamentosas con menor frecuencia después de discontinuar el tratamiento con docetaxel. A partir de ese momento, todas las reacciones adversas medicamentosas observadas en el grupo que recibió tratamiento con Perjeta® y Herceptin® ocurrieron en < 10% de los pacientes con la excepción de aquellos que experimentaron diarrea (19,1%), infección en las vías respiratorias superiores (12,8%), erupción cutánea (11,7%), cefaleas (11,4%) y fatiga (11,1%).

**Descripción de reacciones adversas seleccionadas:**

**Reacciones relacionadas con la infusión, reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia:** En el ensayo pivotal se consideró como reacción asociada con la infusión a cualquier reacción adversa medicamentosas experimentada por un paciente durante una infusión o en el transcurso del mismo día de su administración. En el ensayo pivotal W020698 (CLEOPATRA), la dosis inicial de Perjeta® se administró el día previo a la dosis de Herceptin® y docetaxel a fin de poder evaluar las reacciones asociadas con Perjeta®. El primer día en que sólo se administró Perjeta®, la frecuencia global de las reacciones asociadas a la infusión fue 14,2% en el grupo tratado con placebo y 19,2% en el grupo tratado con Perjeta®, en donde la mayoría de estos episodios fueron leves o moderados. Las reacciones más comunes relacionadas con la infusión (> 1,5%) en el grupo tratado con Perjeta® fueron náuseas, pirexia, diarrea, escalofríos, fatiga y cefaleas. Durante el segundo ciclo en el que se administraron todos los medicamentos en el mismo día, las reacciones más comunes relacionadas con la infusión (> 1,5%) en el grupo tratado con Perjeta® fueron alopecia, náuseas, pérdida de apetito, fatiga, constipación, diarrea, estomatitis e hipersensibilidad al medicamento.

En el ensayo pivotal W020698 (CLEOPATRA), la frecuencia global de eventos de hipersensibilidad/anafilaxia fue 9,1% en el grupo de pacientes tratados con placebo y 10,8% en el grupo tratado con Perjeta®, de los cuales el 2,5% y el 2% fueron eventos Grados 3 - 4 según NCI-CTCAE, respectivamente. En general, 2 pacientes del grupo tratado con placebo y 4 del grupo tratado con Perjeta® experimentaron anafilaxia (véase *Precauciones y advertencias*).

En general, la intensidad de la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad fue leve o moderada y estas manifestaciones se resolvieron al administrar tratamiento. En función de las modificaciones realizadas en el tratamiento del estudio, se determinó que la mayoría de las reacciones eran secundarias a las infusiones de docetaxel.

**Anomalias de laboratorio:** La incidencia de reducciones en el recuento de neutrófilos Grados 3 - 4, NCI-CTCAE (versión 3), fue similar entre los dos grupos que recibieron tratamiento.

**SOBREDOSIFICACIÓN:** Se desconoce cuál es la dosis máxima tolerada de Perjeta®. En los ensayos clínicos, no se evaluaron dosis únicas superiores a 25 mg/kg (1.727 mg).

En caso de sobredosis, deberá controlarse estrictamente a los pacientes para detectar signos o síntomas de reacciones adversas y deberá administrarse tratamiento sintomático apropiado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648; (011) 4658-7777.

**OBSERVACIONES PARTICULARES: Incompatibilidades:** No se registraron incompatibilidades entre Perjeta® y las bolsas de cloruro de polivinilo (PVC), polietileno o de poliolefinas sin PVC. No debe utilizarse una solución con dextrosa (5%) para diluir Perjeta®, debido a que es química y físicamente inestable en estas soluciones.

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los mencionados en

**Periodo de validez:** 36 meses.

Perjeta® no contiene conservantes antimicrobianos. Por lo tanto, debe garantizarse la esterilidad de las soluciones para infusión.

Se recomienda que la solución para infusión de Perjeta® diluida en una bolsa de PVC o en bolsas de poliolefinas sin PVC con una inyección de 0,9% de cloruro sódico sea utilizada de inmediato.

Se ha demostrado una estabilidad química y física de 24 horas a una temperatura de 30° C una vez abierto el envase. Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe administrarse de inmediato. En caso de no administrarse de inmediato, la persona que administre el medicamento será responsable de los tiempos y las condiciones de almacenamiento del medicamento una vez abierto que, en general, no deberían exceder las 24 horas a una temperatura de 2° C a 8° C, a menos que el procedimiento de reconstitución/dilución se realice mediante técnicas asepticas controladas y aprobadas.

**Precauciones especiales de conservación:** Los viales deben conservarse en heladera entre 2° C a 8° C.

Conservar el vial en el embalaje exterior para proteger su contenido de la luz.

No congelar. No agitar.

Para las condiciones de conservación del medicamento después de su dilución, véase "Periodo de validez".

**Naturaleza y contenido del envase:** Cada vial de 20 ml de vidrio clase I y tapa (caucho butilo), con 14 ml de concentrado para solución para infusión contiene 420 mg de pertuzumab.

Envase para 1 vial.

**Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Perjeta® debe ser preparado por un profesional de la salud empleando técnicas asepticas para asegurar la esterilidad de la disolución preparada.

Retirar el concentrado líquido de Perjeta® del vial y diluir en 250 ml de una bolsa para infusión de PVC o poliolefinas sin PVC con 0,9% de cloruro sódico. La concentración de la solución final de Perjeta® debe mantenerse a aproximadamente 3,36 mg/ml (840 mg/250 ml) para la dosis inicial y 1,68 mg/ml (420 mg/250 ml) para la dosis de mantenimiento.

La bolsa debe invertirse cuidadosamente para mezclar la solución a fin de evitar la formación de espuma. Deberá procederse a la inspección ocular de los productos farmacológicos parenterales para detectar la presencia de partículas o alteraciones en el color antes de su administración. Una vez preparada la infusión, la misma deberá administrarse de inmediato. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

**PRESENTACIÓN:** Vial de 20 ml con 14 ml de concentrado para solución para infusión con 420 mg (30 mg/ml). Envase con 1 Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

**FABRICADO PARA:** F. Hoffmann-La Roche S.A. Basilea, Suiza

**POR:** Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Alemania

**IMPORTADO POR:** Productos Roche S.A.O. e I. Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre, Provincia de Buenos Aires, Argentina Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

## de Atención al Cliente (Argentina):

0800-77-ROCHE (76243)

Edición: octubre de 2012 (NP + CDS: 1.0C)

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### PERJETA®

### PERTUZUMAB

#### Concentrado para solución para infusión

Lea toda la información para el paciente detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento. Esta información puede ser importante para usted.

- Conserve esta información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Informe a su médico si experimenta algún efecto adverso mencionado o no en esta información para el paciente.

#### Contenido de la Información para el paciente

1. ¿Qué es Perjeta® y para qué se utiliza?
2. ¿Qué información necesita saber antes de recibir Perjeta®?
3. ¿Cómo es el tratamiento con Perjeta®?
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de Perjeta®.
6. Contenido del envase e información adicional.

#### 1. ¿QUÉ ES PERJETA® Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

**¿Qué es Perjeta®?** Perjeta® contiene el principio activo pertuzumab.

**¿Para qué se utiliza Perjeta®?** Perjeta® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama cuando: el cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo (metástasis) o ha recurrido.

• Existe una gran cantidad de células cancerosas HER2 positivas – el médico realizará una evaluación para identificarlas. Además de Perjeta®, usted recibirá Herceptin® y el quimioterápico docetaxel. La información sobre estos medicamentos se encuentra en otros prospectos de envase. Para mayor información sobre los mismos, consulte con su médico.

**¿Cuál es el mecanismo de acción de Perjeta®?** Perjeta® es un tipo de medicamento conocido como “anticuerpo monoclonal” que se une a objetivos específicos en su cuerpo.

Perjeta® reconoce y se une a un objetivo en su cuerpo que se denomina “factor del crecimiento epidérmico humano 2” o HER2. HER2 se encuentra en la mayoría de las células cancerosas en donde estimula su crecimiento. Cuando Perjeta® se une al HER2 en las células cancerosas, puede retrasar o impedir el crecimiento de las células cancerosas, e incluso puede eliminarlas.

#### 2. ¿QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR PERJETA®?

**No debe administrarse Perjeta® si:**

• Usted es alérgico (hipersensible) a pertuzumab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento. Si usted desconoce si es alérgico, consulte con su médico antes de iniciar el tratamiento con Perjeta®.

#### Precauciones y advertencias:

Consulte con su médico antes de iniciar el tratamiento con Perjeta® si:

• Usted padece problemas cardíacos (tales como insuficiencia cardíaca, tratamiento para ritmo cardíaco irregular grave, presión arterial elevada no controlada, por cardíaco reciente) – su médico le realizará exámenes para verificar el funcionamiento adecuado de su corazón.

• Usted ha padecido afecciones cardíacas durante el tratamiento previo con Herceptin®.

• Usted ha recibido quimioterápicos que se conocen con el nombre de antraciclinas, por ejemplo doxorubicina. Estos medicamentos pueden dañar el músculo cardíaco e incrementar el riesgo de afecciones cardíacas con Perjeta®.

En caso de padecer alguno de los anteriores (o si no está seguro), consulte con su médico antes de recibir Perjeta®.

**Reacciones relacionadas con la infusión:** Usted podría experimentar reacciones relacionadas con la infusión (incluso las reacciones alérgicas o anafilácticas). Su médico lo controlará para detectar efectos adversos durante la infusión y en los próximos 30 a 60 minutos. Para mayor información sobre las reacciones relacionadas con la infusión durante y después de la infusión, consulte en la Sección 4.

**Problemas cardíacos:** El tratamiento con Perjeta® puede afectar el corazón. Por lo tanto, se controlará la función cardíaca antes y durante el tratamiento con Perjeta®. Para mayor información sobre los signos de las afecciones cardíacas, consulte en la Sección 4. *Posibles efectos adversos.*

**Uso en la población de pacientes pediátricos:** No se recomienda administrar Perjeta® a menores de 18 años de edad, ya que no existen datos suficientes sobre este medicamento en este grupo etario.

**Interacción farmacológica entre otros medicamentos y Perjeta®:** Informe a su médico si usted está recibiendo, ha recibido recientemente o podría recibir otros medicamentos en el futuro. Ello incluye los fármacos de venta libre y las hierbas medicinales.

Perjeta® puede tardar hasta 6 meses en eliminarse. Por lo tanto, usted debe informar a su médico que ha recibido Perjeta® si inicia tratamiento con un medicamento nuevo en los 6 meses posteriores a su interrupción.

**Embarazo, lactancia y métodos anticonceptivos:** Antes de iniciar el tratamiento, usted deberá informar a su médico si está embarazada o si se encuentra en período de lactancia, si cree que podría estar embarazada o si tiene la intención de estarlo. El médico le proporcionará información sobre los beneficios y riesgos que el tratamiento con Perjeta® puede producir para usted y para su bebé durante el embarazo.

• Informe a su médico de inmediato si queda embarazada durante el tratamiento con Perjeta® o en los 6 meses posteriores a la finalización del mismo.

• Consulte con su médico si puede amamantar durante o después del tratamiento con Perjeta®.

Perjeta® puede producir un daño al feto en crecimiento. Usted debe utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Perjeta® y en los 6 meses posteriores a la finalización del mismo. Consulte con su médico sobre los métodos anticonceptivos adecuados para usted.

**Conducción y uso de máquinas:** Se desconoce si Perjeta® incide sobre su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

#### 3. ¿CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON PERJETA®?

**Al recibir el tratamiento:** Su médico le administrará Perjeta® en un Centro de salud (hospital, clínica, etc.)

• El medicamento se administra por goteo en una vena (infusión intravenosa) una vez cada tres semanas.

• La cantidad de medicamento que recibirá y la duración de la infusión serán diferentes para la primera y la segunda dosis, y para las dosis posteriores.

• La cantidad de infusiones dependerá de su respuesta al tratamiento.

• Perjeta® se administra junto con otros tratamientos para el cáncer (Herceptin® y docetaxel).

#### En la primera infusión:

• Usted recibirá 840 mg de Perjeta® durante 60 minutos.

• Usted recibirá además Herceptin® y docetaxel.

**En las infusiones posteriores: si se observó buena tolerancia de la primera infusión:**

• Usted recibirá 420 mg de Perjeta® durante 30 a 60 minutos.

• Usted también recibirá Herceptin® y docetaxel.

Para mayor información sobre el uso de Herceptin® y docetaxel (ambos también pueden causar efectos adversos), por favor consulte los prospectos de envase de estos medicamentos. En caso de duda sobre los mismos, por favor consulte con su médico.

**Si usted omite la dosis de Perjeta®:** Si usted se olvida u omite la visita programada para recibir Perjeta®, programe otra visita tan pronto como sea posible. Si han transcurrido 6 o más semanas desde la última visita:

• Recibirá una dosis superior de Perjeta® de 840 mg.

• También recibirá Herceptin® y docetaxel.

**Si interrumpe el tratamiento con Perjeta®:** Informe a su médico antes de interrumpir el tratamiento.

Si tiene alguna duda acerca del uso de este medicamento, consulte con su médico.

#### 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS:

Al igual que todos los medicamentos, Perjeta® puede producir efectos adversos, aunque no todos los pacientes los experimentan.

**Efectos adversos serios:** En caso de experimentar alguno de los efectos adversos que se enumeran a continuación, informe a su médico de inmediato:

• Los efectos adversos más comunes son: diarrea, pérdida de cabello y reducción en la cantidad de glóbulos blancos con o sin fiebre (detectados en un análisis de sangre).

• Usted puede experimentar reacciones relacionadas con la infusión, reacciones alérgicas y anafilácticas. Estas incluyen inflamación de rostro y garganta con dificultad para respirar, sensación de mareo (náuseas), fiebre, escalofríos, cansancio, cefaleas, pérdida de apetito, constipación y úlceras bucales.

• Los síntomas de problemas cardíacos (insuficiencia cardíaca) pueden incluir tos, insuficiencia respiratoria al dormir en posición horizontal e inflamación (retención de líquidos) en piernas o brazos.

• En caso de experimentar alguno de los efectos adversos mencionados, informe a su médico de inmediato.

#### Otros efectos adversos:

**Muy comunes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):**

- Mareos.
- Fiebre (sola).
- Insuficiencia respiratoria.
- Aumento de lagrimeo.
- Trastornos del sueño.
- Disminución en la cantidad de glóbulos rojos – detectada en un análisis de sangre.
- Dolor de garganta, inflamación de la mucosa nasal, síntomas similares a la gripe y fiebre.
- Debilidad, sensación de hormigueo, escozor o pinchazos, principalmente en pies y piernas.
- Problemas en las uñas.
- Pérdida o alteración del gusto.
- Sensación de malestar o náuseas.
- Pérdida de apetito.
- Erupción cutánea, resequeidad, prurito o piel similar al acné.
- Dolor articular o muscular, debilidad muscular.
- Inflamación de la mucosa que reviste el intestino (estomatitis).
- Inflamación en tobillos y otras partes del cuerpo por retención de líquidos.

**Comunes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):**

- Líquido en los pulmones que dificultan la respiración.
- Inflamación de la cutícula donde se produce la unión de la uña y la piel.
- Afección que produce la insuficiencia del ventrículo izquierdo del corazón con o sin síntomas.
- Si usted experimenta algún efecto adverso, informe a su médico, incluso si se trata de algún efecto adverso que no se hubiere incluido en esta información para el paciente.

Si sufre alguno de los síntomas mencionados después de interrumpir el tratamiento con Perjeta®, debe consultar con su médico de inmediato y explicarle que ha recibido tratamiento previo con Perjeta®.

Algunos de los efectos adversos que usted podría experimentar pueden originarse como consecuencia del cáncer de mama. Si usted recibe tratamiento combinado con Perjeta® y Herceptin® y docetaxel, usted puede padecer algunos efectos adversos como consecuencia de la administración de estos medicamentos.

#### 5. CONSERVACIÓN DE PERJETA®:

Un profesional de la salud será el responsable de conservar Perjeta® en el Centro de salud (hospital, clínica, etc.). A continuación se presentan las instrucciones para su conservación:

- Mantener este medicamento fuera del alcance de la vista de los niños.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en la etiqueta, después de “VEN”. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.
- Conservar los viales en heladera a una temperatura entre 2°C a 8°C.
- Conservar el vial en el embalaje exterior para proteger su contenido de la luz.
- No congelar o agitar Perjeta®.
- No utilizar este medicamento si observa partículas en el líquido o alteraciones en el color (*por favor, consulte Contenido del envase e información adicional*).
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

#### 6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

##### ¿Qué contiene Perjeta®?

• El principio activo es pertuzumab. Cada vial contiene un total de 420 mg de pertuzumab.

• Los otros ingredientes son L-histidina, ácido acético glicil, sacarosa, polisorbato 20 y agua para inyectables.

##### Aspecto de Perjeta® y contenido del envase

Perjeta® es un líquido estéril, claro a levemente perlado (opalescente), incoloro a amarillo pálido para infusión intravenosa (i.v.). Se suministra en un vial de dosis única con un concentrado para solución para infusión de 14 ml sin conservantes, con una concentración de 30 mg/ml.

Edición: octubre de 2012 (NP + CDS: 1.0C)



# Difusión tisular por resonancia magnética para oncología en estudios corporales

Dr. Martín Eleta

Director Médico de IMAXE

---

En oncología los estudios de Resonancia Magnética (RM) son de gran utilidad para identificar tumores de mama y recto, evaluar adenopatías, caracterizar lesiones en órganos sólidos y partes blandas, detectar tumores musculoesqueléticos y evaluar la médula ósea.

Este estudio se destaca para evaluar lesiones tumorales del sistema nervioso central, tumores de recto, próstata, páncreas, hígado, tumores ginecológicos, y es el mejor método diagnóstico por imagen para la detección, caracterización, estadificación y seguimiento de los tumores óseos y de partes blandas.

La RM es un método de corte (multiplanar) que permite, al mismo tiempo, el estudio de las alteraciones morfológicas con excelente resolución y discriminación entre los diferentes tejidos, y la realización de técnicas funcionales que brindan información metabólica (RM espectroscópica) de la perfusión de los tejidos, o que evalúan el movimiento tisular del agua a través de la técnica de difusión, que puede verse alterada por diversas patologías como los infartos, procesos infecciosos organizados o bien, por lesiones oncológicas, que es lo que revisaremos en este artículo.

## Difusión tisular por RM: ¿qué es?

Se llama difusión (DW) al movimiento de las moléculas de agua dentro de los tejidos. Esto ocurre tanto en el espacio extracelular como entre los compartimientos extra e intracelular. La secuencia de difusión tisular por RM (DW-RM) es capaz de mostrar una señal en condiciones normales y otra diferente cuando, por diversos motivos, hay en los tejidos *in vivo* una restricción al libre movimiento de las partículas de agua (restricción en la difusión). Se trata de una técnica que nos muestra una alteración funcional y no morfológica.

En los tumores, la principal causa para esta restricción es la hiper celularidad, lo que contribuye a caracterizar una lesión. Puede servir como guía de biopsias o ser de utilidad en la valoración de la respuesta a los tratamientos.

Es una técnica funcional que debe analizarse en conjunto con las secuencias morfológicas de RM y es complementaria con otros métodos funcionales/morfológicos en oncología como el PET-TC. En la mayoría de las secuencias de DW utilizadas en la práctica clínica, se muestra la medición de la difusión del agua en el espacio extracelular, aunque también otros fenómenos contribuyen a la intensidad de señal como la perfusión capilar y los movimientos intracelulares de agua.

## DW: bases biológicas

El movimiento de las moléculas de agua en los tejidos es al azar (movimiento browniano) y se relaciona con la longitud recorrida en un lapso determinado. El movimiento de agua entre los tejidos se modifica por el flujo entre los vasos sanguíneos, la arquitectura de los tejidos a nivel molecular, las membranas celulares, organelas intracelulares, macromoléculas, etc.

El movimiento del agua está relativamente más impedido en tejidos con alta celularidad y tortuosidad del espacio extracelular. Por este motivo, la anatomía normal del mapa de difusión por RM varía según las características de los órganos y tejidos, observándose grados crecientes de restricción al movimiento del agua en forma creciente desde el agua libre, luego en tejidos glandulares como la próstata, glándulas salivales o páncreas y más aún en los tejidos que mues-

tran la estructura celular altamente ordenada o mayor densidad celular, como el hígado, el cerebro, la médula espinal, el bazo y el tejido linfático (amígdalas, ganglios, etc.).

Los efectos de la DW son muy pequeños para poder verlos en la RM convencional.

Las áreas con tiempos de relajación T2 prolongados (agua libre, edema, etc.) tienen alta señal y se pueden confundir con sectores de restricción de la difusión, a lo que se llama "efecto brillo por T2" (T2 shine-through effect). Las secuencias de DW-RM pueden tener, desde el punto de vista técnico, diferentes configuraciones como el TE (tiempo de eco) o el valor "b" que es el pulso de gradiente de la secuencia, en el que, de acuerdo a la fuerza y duración de los mismos, se determina la señal en la imagen. A medida que este valor b es mayor, se reduce el efecto brillo por T2, es decir que cuanto más alto sea este valor, es menos brillante en la imagen y ocurre lo contrario con las lesiones con verdadera restricción a la difusión. El grado de pérdida de señal con valores b crecientes, es proporcional al grado del movimiento del agua.

Por tratarse de tejidos hiper celulares, las lesiones tumorales tienen en su mayoría restricción de la difusión del agua, y este fenómeno funcional es posible verlo en forma no invasiva por RM.

El mapa aparente del coeficiente de difusión, llamado por su sigla en inglés ADC-MAP, es un posproceso de la DW sobre la base de secuencias de DW con diferentes valores b (al menos dos). Se calcula voxel por voxel y se expresa en  $\text{mm}^2/\text{seg.}$ , siendo a la vez un parámetro cualitativo, pero agregándole a la difusión un parámetro cuantitativo, lo que

permite objetivar la modificación de este aspecto funcional, resultando útil, por ejemplo, para control de respuesta a los tratamientos. Al no haberse determinado un valor para los tejidos normales o patológicos, hay que ser cuidadosos en la interpretación y para poder utilizarlo se debe contar con el estudio basal.

El ADC-MAP puede resolver los errores de interpretación de la difusión. Los tejidos con restricción de la difusión aparecen brillantes en DW y oscuros en ADC-MAP, a diferencia de las áreas con simple prolongación de T2 (edema o fluidos), que aparecen brillantes en DW y también en ADC-MAP.

Se ha publicado que el valor del ADC-MAP en las lesiones benignas es significativamente mayor que en las malignas, y que en los tumores malignos, los valores de ADC son inversamente proporcionales al grado tumoral (1,2).

Se ha mostrado que la DW es superior al T2 en la detección de nuevas lesiones. Se menciona una sensibilidad general de lesiones (malignas y benignas) de la secuencia T2 de 70.1% vs. la de la DW de 87.7%, y de las lesiones malignas: 86.4% vs. 62.9% ( $P < .001$ ). Los valores altos de b son mejores para caracterizar las lesiones (3).

## **Aplicaciones oncológicas**

La DW fue utilizada inicialmente en SNC para la detección precoz de infartos cerebrales y luego, para la diferenciación y caracterización de otras lesiones como tumores o abscesos.

La DW en todo el cuerpo empezó a utilizarse en oncología para detección de enferme-

dad, caracterización de lesiones, así como la evaluación de respuesta al tratamiento.

Es posible hacer esta secuencia gracias al desarrollo en los equipos de alto campo magnético de mayores gradientes y bobinas con múltiples canales, y otras técnicas que aceleran la adquisición de la imagen y reducen los artefactos, movimientos (4).

Se ha desarrollado el estudio corporal total con RM, que es una técnica volumétrica que incluye la técnica de DW. Las imágenes obtenidas permiten determinar la presencia de ciertas lesiones de difícil evaluación con otros métodos de imágenes (rayos X, ultrasonido, centellogramas o TC). Debe tenerse en cuenta que la DW es una técnica de baja resolución anatómica y en los estudios de todo el cuerpo, aunque se realicen junto con secuencias morfológicas, cuando se trata de imágenes pequeñas pueden pasar inadvertidas en el conjunto de la normal anatomía. En nuestra experiencia, resulta mejor como un método complementario del PET-TC, que ayuda a evaluar imágenes dudosas o por fuera del límite de resolución de este método, sobre todo en órganos sólidos (hígado en particular) y en médula ósea.

Hay que tener cuidado en la interpretación de las imágenes, ya que los tumores pueden tener restricción o aumento de la difusión, dependiendo de la micro-arquitectura celular. Las lesiones hipercelulares tienen mayor concentración de membranas por unidad de volumen con restricción de la DW. El fallo de la Na/k ATPasa en la muerte celular (igual que en un infarto) también es causa de restricción.

La pérdida de la integridad de las membranas y la pérdida de celularidad debido a ne-

crosis o apoptosis, puede generar un incremento de la DW.

El edema tumoral, por el aumento de contenido acuoso, puede causar un falso positivo, con aumento en la DW utilizando bajos valores de b, lo que puede resolverse con valores altos y ADC-MAP.

Si bien se pueden detectar lesiones pequeñas (3 a 4 mm), debido al alto índice señal/ruido, hay que tener en cuenta las dificultades propias de la técnica, como la baja resolución anatómica que, en ocasiones, aumenta la señal de fondo, artefactos por inhomogeneidad del campo magnético (metal, aire, sangrado, etc.). Los sectores con movimiento, como las regiones cercanas al corazón o el diafragma, suelen tener mayor dificultad, y es indispensable la colaboración del paciente en la realización del estudio.

Los valores de ADC no son constantes y menos en órganos móviles (5,6,7).

### **Adenopatías**

Hay tejidos que tienen normalmente mayor concentración celular, como los ganglios, lo que agrega un grado de dificultad en la caracterización de las adenopatías, debiendo utilizarse en conjunto los criterios morfológicos (tamaño, forma, bordes, intensidad). Por este motivo, los ganglios normales tienen un grado de restricción en la DW. Aunque los ganglios metastásicos suelen tener mayor celularidad (y mayor restricción en DW), pueden presentar necrosis con aumento de la DW. Es difícil para este método diferenciar adenopatías benignas de tumorales o de ganglios normales.

### **Lesiones hepáticas**

La RM es una de las técnicas más sensibles y específicas para la detección y caracterización de lesiones hepáticas. La DW incrementa sus posibilidades diagnósticas y se ha propuesto como alternativa al contraste en la detección de lesiones primarias o secundarias hepáticas.

Se ha equiparado la sensibilidad de la DW a los nuevos contrastes ferrosos (super-paramagnéticos, hepáticos específicos captados por las células de Kupffer), y por encima del gadolinio, aunque en la práctica el contraste resulta complementario (8).

Un estudio de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal mostró que al sumar la secuencia de DW a la RM con contraste hepático específico, se incrementó significativamente la certeza diagnóstica (9,10).

Los falsos positivos pueden darse en las lesiones benignas con alta celularidad (adenomas, HNF, absceso) o por artefacto por brillo T2 en los hemangiomas. Para caracterizar mejor estas imágenes, son de gran utilidad las secuencias de DW con valores progresivos de b y ADC-MAP (11).

Los falsos negativos se dan en los hepatocarcinomas bien diferenciados o en lesiones quísticas o necróticas como los adenocarcinomas mucinosos que no muestran restricción.

Se ha publicado que la DW es de gran utilidad en la valoración de la respuesta al tratamiento quimioterápico en lesiones hepáticas, detectándose un cambio de señal en DW, con aumento de los valores de ADC-MAP.

## **Médula ósea**

La RM es un método altamente sensible en la detección de lesiones ocupantes de la médula ósea (MO). La DW también en este sector mejora las posibilidades diagnósticas del método, siendo posible en un solo examen la valoración de la médula ósea corporal total.

La respuesta de estas lesiones suele resultar en un aumento de la difusión del agua, lo que se manifiesta en DW en un incremento de los valores de ADC-MAP.

La señal de las lesiones de la MO, con valores crecientes de  $b$  es más variable (sobre todo en los valores altos) que en los tejidos blandos (la señal de las lesiones puede aumentar, mantenerse o decrecer), por lo que en necesario una evaluación seriada de las mismas.

Ante el éxito del tratamiento, bajan la señal de DW y el valor de ADC-MAP por la muerte celular tumoral, luego se genera esclerosis ósea, aparición de MO amarilla, pérdida de agua tisular, mielofibrosis secundaria y pérdida de perfusión (12,13).

Ante un tratamiento exitoso de las lesiones extensas ocupantes de la médula ósea, puede verse licuefacción con necrosis masiva de las mismas. En estos casos, la señal en DW con altos valores  $b$  puede persistir alta por el brillo por T2, pero si se mira cuidadosamente el borde de las lesiones o en ocasiones adentro, se observan valores bajos de ADC-MAP (14,15,16).

La combinación de alta señal en DW, pero con altos valores de ADC es sugestiva de enfermedad inactiva. Por estas variantes, enfatizamos que la DW-RM debe correlacionarse

siempre con el mapa correspondiente de ADC y otras imágenes morfológicas de RM.

## **Lesiones ginecológicas**

La técnica mostró utilidad para diferenciar lesiones ginecológicas benignas de malignas, aunque se superponen los valores de ADC-MAP.

El endometrio y el cáncer de endometrio son hiperintensos en la DW. Sin embargo, se ha mostrado que los valores de ADC en el tumor fueron de  $0.88 \pm 0.16 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{seg}$ , lo que es significativamente más bajo que el endometrio normal ( $1.53 \pm 0.10 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ ). La adición de la DW a la RM convencional ha demostrado ser beneficiosa para el diagnóstico y estadificación (17).

En la estadificación de los tumores de cérvix, la RM ha demostrado ser superior que el examen clínico y otros métodos de imágenes como la TC o la ecografía ginecológica (18).

El cáncer de cérvix ha mostrado tener menores valores de ADC que los tejidos normales, demostrando su utilidad en la estadificación N, combinando el tamaño y el valor de ADC, y siendo superior a la caracterización de las adenopatías con RM convencional (S: 83% vs. 25%), con similar especificidad (98% vs. 99%) (19).

Es más controversial la utilidad en cáncer de ovario, en la detección del tumor primario. Puede ser útil en la estadificación, sobre todo de los implantes peritoneales en conjunto con la RM convencional con contraste EV. Los implantes tienen restricción en la difusión y bajos valores de ADC. La presencia de ascitis facilita la detección.

## **Cáncer de próstata**

Diversos reportes muestran la viabilidad de la DW para la detección de los tumores prostáticos. Los valores de ADC son más bajos que los tejidos benignos, aunque con superposición.

Debe tenerse cuidado con los artefactos por inhomogeneidad producidos por la hemorragia posbiopsia y la pobre resolución anatómica de la DW.

La DW ha demostrado ventajas para detección de metástasis óseas con respecto de la RM convencional (12).

## **Cáncer de vejiga**

Aunque hay pocos reportes publicados, uno de ellos muestra en 17 casos diferencias significativas en la elevada intensidad de señal de DW y bajos valores de ADC, en comparación con los tejidos circundantes, que incluyen pared vesical normal, próstata y vesículas seminales (20).

## **Lesiones de páncreas**

Las lesiones sólidas son mejor visualizadas en DW por el mayor contraste con el fondo (restricción/NO restricción). Identifica mejor las lesiones pequeñas que la RM convencional. Este estudio no es de gran utilidad para diferenciar los tumores quísticos de los quistes benignos.

Es dificultosa la caracterización de las lesiones sólidas entre neoplásicas o inflamatorias, por la superposición de la señal y los valores de ADC, debiendo sumarse al análisis la clínica, la RM convencional y eventualmente, TC (calcificaciones, tinción). Es útil para caracterizar lesiones sospechosas de metástasis ganglionares, hepáticas, etc. (21).

## **Cáncer de recto.**

### **Aplicaciones potenciales**

En un trabajo inicial con pocos pacientes, se observó un incremento de los valores de ADC durante la primera semana de tratamiento (N=8), detectando respuesta tempranamente.

En otro trabajo se evalúa con DW la respuesta al tratamiento neoadyuvante con QRT en 40 pacientes, mostrando valores de corte significativos de ADC, diferenciando los pacientes respondedores, con valores estadísticamente significativos.

Otros trabajos muestran un alto valor predictivo negativo, pero un bajo valor predictivo positivo en relación con el valor de corte establecido en la cuantificación con ADC-MAP.

Con DW, la respuesta al tratamiento con QT en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal y cáncer gástrico, muestran que los valores de ADC se incrementan tempranamente (3-7 días) después del primer ciclo y con la respuesta al tratamiento.

Estudios clínicos han señalado que la falta de aumento de los valores de ADC en respuesta a la QRT determina una respuesta más pobre a la terapia (22,23,24,25,26).

### **Caracterización de lesiones renales**

En los quistes observados en la DW con b progresivos cae la señal, como en la mayoría de las lesiones benignas. Estas tienen hipersintetia de señal en ADC-MAP.

Si presentan contenido hemático o proteináceo, comparado con los quistes simples, muestran menor señal en T2 y en DW con valores b bajos. Los valores de ADC son altos

en los quistes simples o complicados, a diferencia de las lesiones sólidas que son bajos.

Puede haber superposición con bajos valores de ADC entre los quistes complicados y los tumores quísticos. Las diferencias pueden estar en la DW de los bordes o septos, aunque en estos casos sigue siendo determinante para decidir la conducta, la tinción de paredes, septos o nódulos murales.

Las lesiones sólidas renales con valores b crecientes presentan incremento de la señal, lo que es indicativo de lesión maligna o tejido viable hipercelular.

El grado de restricción de la difusión en un tejido tiene una relación inversa a la celularidad del tejido y a la integridad de las membranas celulares.

La difusión es más restringida en las porciones del tumor con alta concentración celular, debido a la reducción del espacio extracelular.

La DW es menos restrictiva en los tumores hipocelulares, con necrosis, hemorragia o componentes quísticos (2,27,28,29).

La DW puede ayudar a diferenciar porciones sólidas de necróticas en los tumores, siendo útil para orientar el sitio de biopsias. Las áreas necróticas incrementan los valores de ADC, mientras que en el tumor viable los disminuye (2,30,31,32,33,34).

### **Lesiones adrenales**

La RM tiene una alta sensibilidad y especificidad para caracterizar lesiones adrenales con las secuencias convencionales en equipos de alto campo, incluyendo la secuencia

de corrida química en fase y en fase opuesta. A esto se agrega la DW. Las lesiones benignas suelen ser más brillantes en DW con b bajo, su señal disminuye con los b progresivos y es intenso en ADC -MAP.

Sin embargo, en DW hay superposición con lesiones malignas, no pudiendo establecer claramente la diferencia entre benignas y malignas (35).

### **Cáncer de mama**

La ventaja de la DW es que tiene alta sensibilidad en la detección de cambios en el ambiente microscópico celular, sin la necesidad de inyectar material de contraste EV.

Los datos se interpretan en conjunto con las secuencias morfológicas y el análisis de ADC-MAP. Estas secuencias en conjunto tienen el potencial de mejorar la especificidad.

La difusión en el examen de las lesiones mamarias tiene desafíos técnicos que deben ser bien resueltos para obtener imágenes confiables de buena calidad. Se deben usar valores b altos (1000 mm<sup>2</sup>/seg) para suprimir la señal del tejido mamario normal. Las lesiones tumorales mamarias son suficientemente hiperintensas para su diagnóstico. De todos modos, deben estandarizarse los parámetros de esta técnica en el estudio mamario, para que puedan ser comparativos entre diferentes centros y para determinar la utilidad clínica en esta región.

La mayoría de los carcinomas ductales invasivos son hipercelulares, demostrándose alta intensidad de señal en difusión y bajos valores de ADC. Se debe tener cuidado cuando el tumor presenta necrosis o fibrosis,

ya que puede verse con señal baja en DW. Debe tenerse cuidado con las lesiones mucinosas, ya que si el contenido es homogéneo puede ser difícil la diferenciación de lesiones quísticas o de fibroadenomas. La sangre en la lesión puede alterar las características de la DW por tener señal paramagnética.

Diversos estudios muestran la utilidad potencial de la DW para predecir tempranamente la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, observándose cambios entre 2-4 días del inicio de la quimioterapia, con disminución de la señal en DW y aumento de los valores de ADC. Estos cambios son más tempranos que las modificaciones de tamaño, pudiendo constituir un marcador biológico-funcional temprano de respuesta, siendo posible con esta información optimizar el mejor protocolo terapéutico.

Otra utilidad potencial es la detección de lesiones residuales al finalizar el tratamiento neoadyuvante para orientar la resección de la lesión residual. Diferentes publicaciones demuestran que puede detectar lesiones no evidenciadas en el estudio dinámico post-contraste (36,37,38,39,40,41).

## Conclusiones

La técnica de DW-RM es una herramienta que brinda importante información tisular, en forma no invasiva. Se realiza en el contexto de exámenes específicos de RM, con las secuencias morfológicas convencionales, técnicas de alta resolución u otros estudios funcionales por RM como perfusión o espectroscopia.

Se consolida el hecho de que es insuficiente la valoración de la respuesta a los tratamientos oncológicos solo sobre la base de

las imágenes anatómicas, sobre todo en la era de las nuevas terapias biológicas. Las técnicas funcionales, combinadas con otras morfológicas como el PET-TC o con RM, las técnicas de DW o perfusión, tienen la habilidad de predecir la respuesta metabólica o de evaluar la celularidad o vascularización de las lesiones tumorales. Estos cambios suelen preceder las modificaciones de tamaño.

La DW es un método promisorio y puede detectar cambios tempranos en las lesiones primarias o secundarias, pudiendo aportar información importante sobre la respuesta y contribuyendo a determinar tratamientos personalizados.

La alteración de la angiogénesis, la proliferación celular descontrolada y el metabolismo desregulado de glucosa en los tumores, puede ser realmente mostrado al usar imágenes funcionales como tinción dinámica con contraste o perfusión, DW y PET-TC (con distintos radiofármacos), respectivamente (42).

También se ha reportado una relación inversa entre el porcentaje de reducción del tamaño y los valores de ADC pretratamiento en las metástasis hepáticas ( $r = -0.58$ ;  $P = 0.03$ ) (42).

Los tratamientos que causan disrupción vascular y necrosis tumoral se ven favorecidos por valores altos de ADC pretratamiento (43).

## PET-TC-RM

La RM con DW es superior al PET en cerebro y puede complementar información en hígado y hueso, donde resultan métodos complementarios.

Aporta información sobre todo en melanoma, linfomas, mieloma múltiple, cáncer de próstata y pulmón (aunque es mejor en cerebro e hígado).

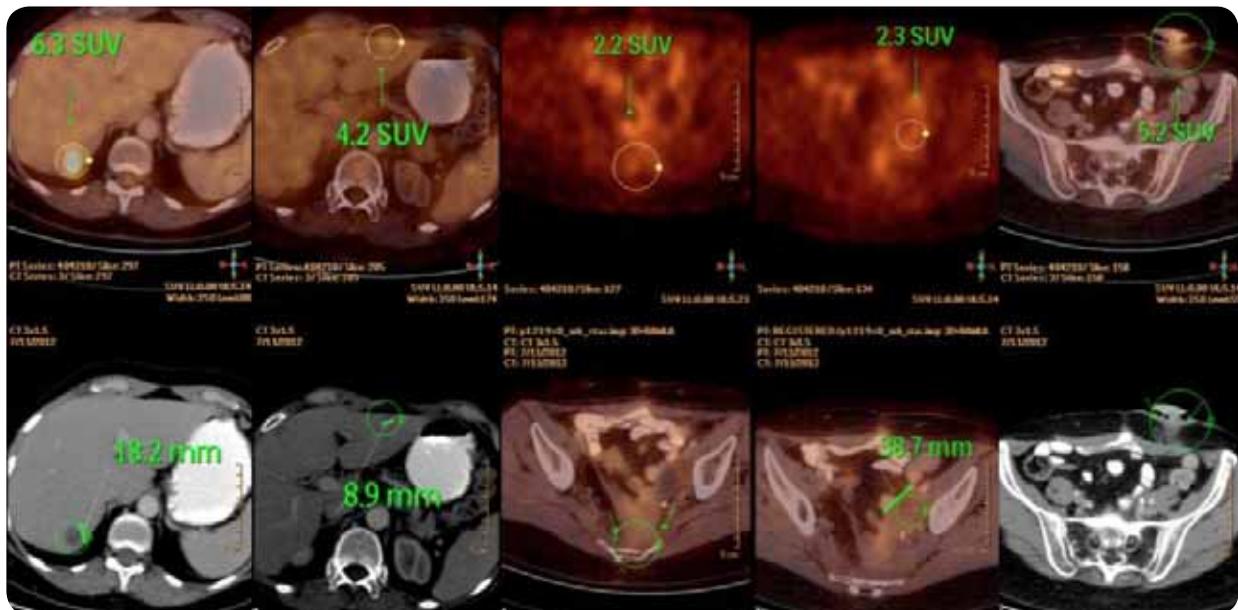
La RM corporal total agrega mejor resolución espacial, mayor contraste de los tejidos blandos y la evaluación dinámica con contraste.

La RM incorpora otras evaluaciones funcionales para determinar la viabilidad tumoral en la valoración de la respuesta a la terapia oncológica (44,45,46,47,48).

## Caso clínico 1

Paciente con antecedentes de cáncer de ano operado (Miles). En TC de control, se detecta un nuevo nódulo en segmento VII, por lo que se solicita un PET-TC.

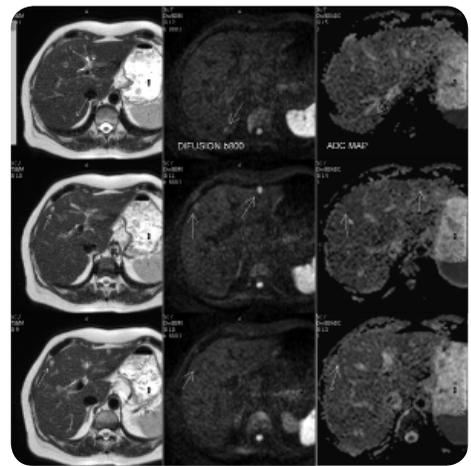
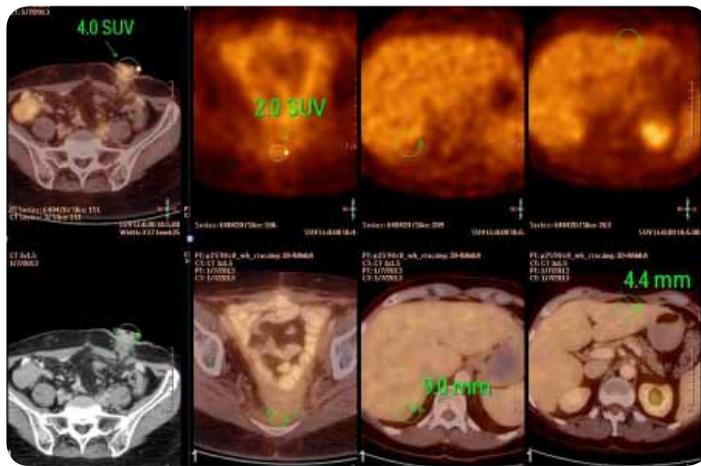
Primer PET-TC con FDG: 2 nódulos hipermetabólicos en segmentos VII y III.



Se realiza tratamiento con quimioterapia y se solicita nuevo PET-TC para evaluar respuesta.

PET-TC: control posquimioterapia: Los dos nódulos conocidos ya no son hipercaptantes (respuesta metabólica).

Se realizó también una RM hepática incluyendo técnica de DW y ADC-MAP, que muestran restricción en la difusión (hiperintensidad de señal con valores b altos y bajos valores en ADC-MAP).



Conclusión: Los nódulos observados en los segmentos III y VII hepáticos presentan signos de restricción en la difusión, lo que indica hiper celularidad de los mismos. Se habían negativizado desde el punto de vista metabólico con respecto al PET-TC anterior. Esta evolución indica respuesta a trata-

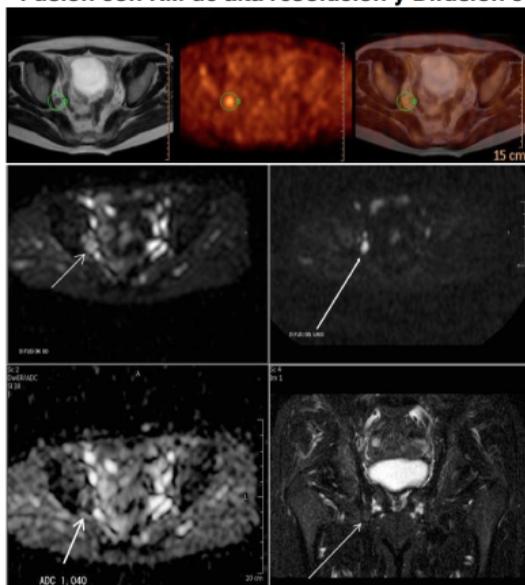
miento sistémico aplicado aunque examen de RM es sugestivo de respuesta parcial con persistencia de lesiones secundarias hiper celulares en estas dos localizaciones, lo que muestra que son métodos complementarios, sobre todo en localizaciones como el hígado.

## Caso clínico 2

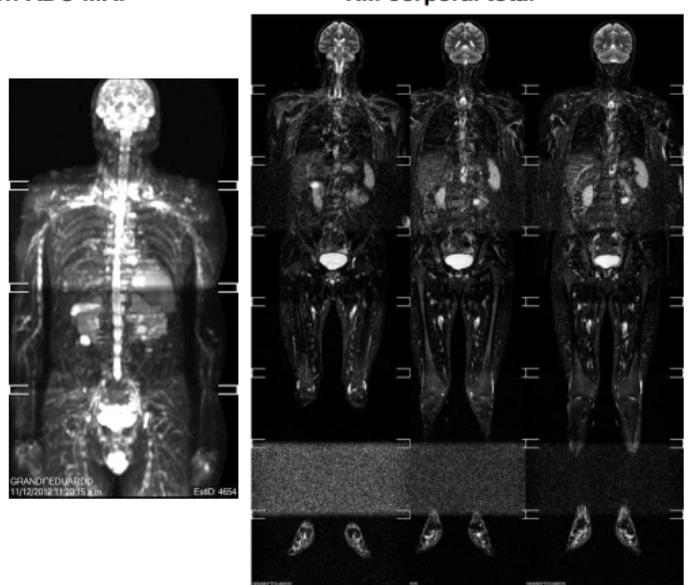
Paciente con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata. Prostatectomía radical. PSA

en aumento progresivo. Último: 5.8ng/ml. Hormonoterapia: No. Radioterapia: No. Se solicita PET-TC con F Colina.

Fusión con RM de alta resolución y Difusión con ADC-MAP



RM corporal total



Se observa una adenopatía hipermetabólica en la cadena obturatriz derecha, que en la RM realizada conjuntamente (PET-TC-RM) muestra hiperintensidad en la difusión con valores b progresivos y es hipointenso en el ADC-MAP, con bajos valores (1040mm<sup>2</sup>/seg), lo que traduce restricción de la difusión por hiper celularidad y corresponde a una adenopatía secundaria.

## Referencias

1. Costantini M, Belli P, Rinaldi P, Bufi E, Giardina G, Franceschini G, Petrone G, Bonomo L. Diffusion-weighted imaging in breast cancer: relationship between apparent diffusion coefficient and tumour aggressiveness. *Clin Radiol* 2010;65(12):1005-1012
2. Saremi F, Knoll AN, Bendavid OJ, Schultze-Haakh H, Narula N, Sarlati F. Characterization of genitourinary lesions with diffusion-weighted imaging. *Radiographics*. 2009 Sep-Oct ; 29(5): 1295-317
3. Parikh T, Drew SJ, Lee VS, Wong S, Hecht EM, Babb JS, Taouli B. Focal liver lesion detection and characterization with diffusion-weighted MR imaging: comparison with standard breath-hold T2-weighted imaging. *Radiology* 2008; 246(3):812-822
4. Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188(6): 1622-1635
5. Provenzale JM, Mukundan S, Barboriak DP. Diffusion-weighted and perfusion MR imaging for brain tumor characterization and assessment of treatment response. *Radiology*. 2006 Jun;239(3):632-49.
6. Thoeny HC, De Keyzer F. Extracranial applications of diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. 2007 Jun;17(6):1385-93.
7. Malayeri AA, El Khouli RH, Zaheer A, Jacobs MA, Corona-Villalobos CP, Kamel IR, Macura KJ. Principles and applications of diffusion-weighted imaging in cancer detection, staging, and treatment follow-up. *Radiographics*. 2011 Oct;31(6):1773-91.
8. Nishie A, Tajima T, Ishigami K, Ushijima Y, Okamoto D, Hirakawa M, Nishihara Y, Taketomi A, Hatakenaka M, Irie H, Yoshimitsu K, Honda H. Detection of hepatocellular carcinoma (HCC) using super paramagnetic iron oxide (SPIO)-enhanced MRI: Added value of diffusion-weighted imaging (DWI). *JJ Magn Reson Imaging*. 2010 Feb;31(2):373-82.
9. Tamai K, Koyama T, Saga T, Umeoka S, Mikami Y, Fujii S, Togashi K. Diffusion-weighted MR imaging of uterine endometrial cancer. *J Magn Reson Imaging*. 2007 Sep;26(3):682-7.
10. Lin G, Ng KK, Chang CJ, Wang JJ, Ho KC, Yen TC, Wu TI, Wang CC, Chen YR, Huang YT, Ng SH, Jung SM, Chang TC, Lai CH. Myometrial invasion in endometrial cancer: diagnostic accuracy of diffusion-weighted 3.0-T MR imaging--initial experience. *Radiology*. 2009 Mar;250(3):784-92
11. Punwani S. Diffusion weighted imaging of female pelvic cancers: concepts and clinical applications. *Eur J Radiol*. 2011 Apr;78(1):21-9.

12. Naganawa S, Sato C, Kumada H, Ishigaki T, Miura S, Takizawa O. Apparent diffusion coefficient in cervical cancer of the uterus: comparison with the normal uterine cervix. *Eur Radiol*. 2005 Jan;15(1):71-8.
13. Lin G, Ho KC, Wang JJ, Ng KK, Wai YY, Chen YT, Chang CJ, Ng SH, Lai CH, Yen TC. Detection of lymph node metastasis in cervical and uterine cancers by diffusion-weighted magnetic resonance imaging at 3T. *J Magn Reson Imaging*. 2008 Jul;28(1):128-35.
14. Kim CK, Park BK, Lee HM, Kwon GY. Value of diffusion-weighted imaging for the prediction of prostate cancer location at 3T using a phased-array coil: preliminary results. *Invest Radiol*. 2007 Dec;42(12):842-7.
15. Luboldt W, Küfer R, Blumstein N, Toussaint TL, Kluge A, Seemann MD, Luboldt HJ. Prostate carcinoma: diffusion-weighted imaging as potential alternative to conventional MR and 11C-choline PET/CT for detection of bone metastases. *Radiology*. 2008 Dec;249(3):1017-25.
16. Choi YJ, Kim JK, Kim N, Kim KW, Choi EK, Cho KS. Functional MR imaging of prostate cancer. *Radiographics*. 2007 Jan-Feb;27(1):63-75.
17. Koh DM, Brown G, Riddell AM, Scurr E, Collins DJ, Allen SD, Chau I, Cunningham D, deSouza NM, Leach MO, Husband JE. Detection of colorectal hepatic metastases using MnDPDP MR imaging and diffusion-weighted imaging (DWI) alone and in combination. *Eur Radiol*. 2008 May;18(5):903-10.
18. Miller FH, Hammond N, Siddiqi AJ, Shroff S, Khatri G, Wang Y, Merrick LB, Nikolaidis P. Utility of diffusion-weighted MRI in distinguishing benign and malignant hepatic lesions. *J Magn Reson Imaging*. 2010 Jul;32(1):138-47.
19. Padhani AR, Koh DM. Diffusion MR imaging for monitoring of treatment response. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2011 Feb;19(1):181-209.
20. Matsuki M, Inada Y, Tatsugami F, Tanikake M, Narabayashi I, Katsuoka Y. Diffusion-weighted MR imaging for urinary bladder carcinoma: initial results. *Eur Radiol*. 2007 Jan;17(1):201-4.
21. Wang Y, Miller FH, Chen ZE, Merrick L, Mortelet KJ, Hoff FL, Hammond NA, Yaghami V, Nikolaidis P. Diffusion-weighted MR imaging of solid and cystic lesions of the pancreas. *Radiographics*. 2011 May-Jun;31(3):E47-64.
22. Hamstra DA, Galbán CJ, Meyer CR, Johnson TD, Sundgren PC, Tsien C, Lawrence TS, Junck L, Ross DJ, Rehemtulla A, Ross BD, Chenevert TL. Functional diffusion map as an early imaging biomarker for high-grade glioma: correlation with conventional radiologic response and overall survival. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 10;26(20):3387-94.
23. Galbán CJ, Mukherji SK, Chenevert TL, Meyer CR, Hamstra DA, Bland PH, Johnson TD, Moffat BA, Rehemtulla A, Eisbruch A, Ross BD. A feasibility study of parametric response map analysis of diffusion-weighted magnetic resonance imaging scans of head and neck cancer patients for providing early detection of therapeutic efficacy. *Transl Oncol*. 2009 Aug 18;2(3):184-90.
24. Koh DM, Scurr E, Collins D, Kanber B, Norman A, Leach MO, Husband JE. Predicting response of colorectal hepatic metastasis: value of pretreatment apparent diffusion coefficients. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Apr;188(4):1001-8.
25. Hein PA, Kremser C, Judmaier W, Griebel J, Pfeiffer KP, Kreczy A, Hug EB, Lukas P, DeVries AF. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for monitoring diffusion changes in rectal carcinoma during combined, preoperative chemoradiation: preliminary results of a prospective study. *Eur J Radiol*. 2003 Mar;45(3):214-22.
26. Kim SH, Lee JM, Hong SH, Kim GH, Lee JY, Han JK, Choi BI. Locally advanced rectal cancer: added value of diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of tumor response to neoadjuvant chemo- and radiation therapy. *Radiology*. 2009 Oct;253(1):116-25.
27. Manenti G, Di Roma M, Mancino S, Bartolucci DA, Palmieri G, Mastrangeli R, Miano R, Squillaci E, Simonetti G. Malignant renal neoplasms: correlation between ADC values and cellularity in diffusion weighted magnetic resonance imaging at 3 T. *Radiol Med*. 2008 Mar;113(2):199-213.
28. Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, Ikushima I, Shigematu Y, Hirai T, Okuda T, Liang L, Ge Y, Komohara Y, Ushio Y, Takahashi M. Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *J Magn Reson Imaging*. 1999 Jan;9(1):53-60.
29. Guo AC, Cummings TJ, Dash RC, Provenzale JM. Lymphomas and high-grade astrocytomas: comparison of water diffusibility and histologic characteristics. *Radiology*. 2002 Jul;224(1):177-83.
30. Christian W. A. Pfirrmann. Can MR Imaging Be Used to Predict the Degree and Prognosis of Peripheral Nerve Injuries?. *Radiology* May 2008 247:301-302
31. Lyng H, Haraldseth O, Rofstad EK. Measurement of cell density and necrotic fraction in human melanoma xenografts by diffusion weighted magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*. 2000 Jun;43(6):828-36.
32. Razek AA, Megahed AS, Denewer A, Motamed A, Tawfik A, Nada N. Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in differentiation

between the viable and necrotic parts of head and neck tumors. *Acta Radiol.* 2008 Apr;49(3):364-70.

33. Buijs M, Kamel IR, Vossen JA, Georgiades CS, Hong K, Geschwind JF. Assessment of metastatic breast cancer response to chemoembolization with contrast agent enhanced and diffusion-weighted MR imaging. *J Vasc Interv Radiol.* 2007 Aug;18(8):957-63.

34. Paudyal B, Paudyal P, Tsushima Y, Oriuchi N, Amanuma M, Miyazaki M, Taketomi-Takahashi A, Nakazato Y, Endo K. The role of the ADC value in the characterisation of renal carcinoma by diffusion-weighted MRI. *Br J Radiol.* 2010 Apr;83(988):336-43.

35. Woodhams R, Ramadan S, Stanwell P, Sakamoto S, Hata H, Ozaki M, Kan S, Inoue Y. Diffusion-weighted imaging of the breast: principles and clinical applications. *Radiographics.* 2011 Jul-Aug;31(4):1059-84.

36. Reiko Woodhams, MD, PhD, Satoko Kakita, MD, Hirofumi Hata, RT, Keiichi Iwabuchi, MD, PhD, Masaru Kuranami, MD, PhD, Shiva Gautam, PhD, Hiroto Hatabu, MD, PhD, Shinichi Kan, MD, PhD and Carolyn Mountford, DPhil. Identification of Residual Breast Carcinoma Following Neoadjuvant Chemotherapy: Diffusion-weighted Imaging—Comparison with Contrast-enhanced MR Imaging and Pathologic Findings. *Radiology* 2010;254(2):357-366

37. Yankeelov TE, Lepage M, Chakravarthy A, Broome EE, Niermann KJ, Kelley MC, Meszoely I, Mayer IA, Herman CR, McManus K, Price RR, Gore JC. Integration of quantitative DCE-MRI and ADC mapping to monitor treatment response in human breast cancer: initial results. *Magn Reson Imaging.* 2007 Jan;25(1):1-13.

39. Manton DJ, Chaturvedi A, Hubbard A, Lind MJ, Lowry M, Maraveyas A, Pickles MD, Tozer DJ, Turnbull LW. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: early response prediction with quantitative MR imaging and spectroscopy. *Br J Cancer.* 2006 Feb 13;94(3):427-35.

39. Sharma U, Danishad KK, Seenu V, Jagannathan NR. Longitudinal study of the assessment by MRI and diffusion-weighted imaging of tumor response in patients with locally advanced breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *NMR Biomed.* 2009 Jan;22(1):104-13.

40. Galons JP, Altbach MI, Paine-Murrieta GD, Taylor CW, Gillies RJ. Early increases in breast tumor xenograft water mobility in response to paclitaxel therapy detected by non-invasive diffusion magnetic resonance imaging. *Neoplasia.* 1999 Jun;1(2):113-7.

41. Lee KC, Moffat BA, Schott AF, Layman R, Ellingworth S, Juliar R, Khan AP, Helvie M, Meyer CR, Chenevert TL, Rehemtulla A, Ross BD. Prospective early response imaging biomarker for neoadjuvant

breast cancer chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2007 Jan 15;13(2 Pt 1):443-50.

42. Li SP, Padhani AR. Tumor response assessments with diffusion and perfusion MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2012 Apr;35(4).

43. Harriet C. Thoeny, MD, Frederik De Keyzer, MSc, Vincent Vandecaveye, MD, Feng Chen, MD, Xihe Sun, MD, Hilde Bosmans, PhD, Robert Hermans, MD, PhD, Eric K. Verbeken, MD, PhD, Chris Boesch, MD, PhD, Guy Marchal, MD, PhD, Willy Landuyt, PhD and Yicheng Ni, MD, PhD. Radiology 2005;237: 492-499. Effect of Vascular Targeting Agent in Rat Tumor Model: Dynamic Contrast-enhanced versus Diffusion-weighted MR Imaging. *Radiology* 2005;237: 492-499

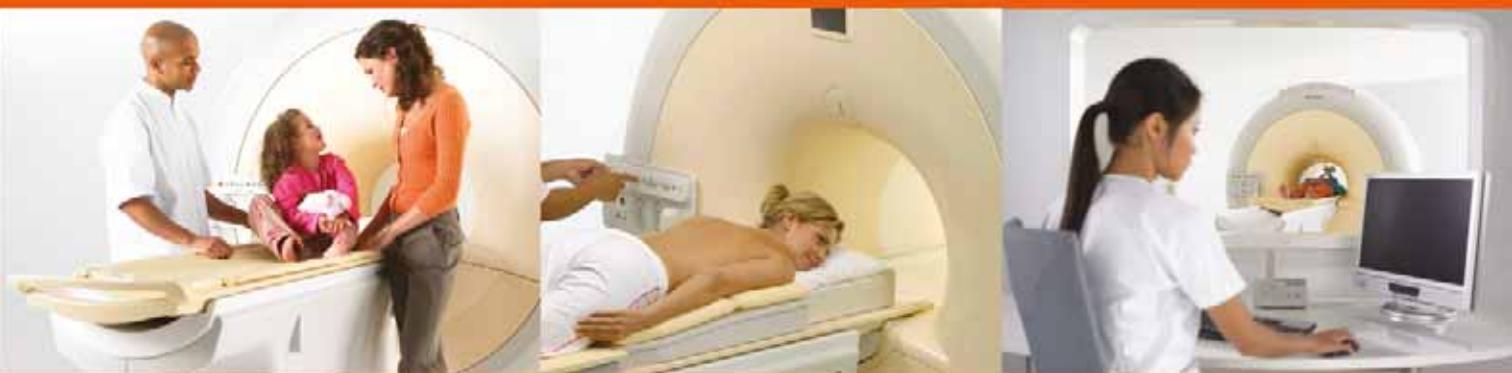
44. Kitajima K, Nakamoto Y, Okizuka H, Onishi Y, Senda M, Suganuma N, Sugimura K. Accuracy of whole-body FDG-PET/CT for detecting brain metastases from non-central nervous system tumors. *Ann Nucl Med.* 2008 Aug;22(7):595-602.

45. Aukema TS, Olmos RA, Korse CM, Kroon BB, Wouters MW, Vogel WV, Bonfrer JM, Nieweg OE. Utility of FDG PET/CT and brain MRI in melanoma patients with increased serum S-100B level during follow-up. *Ann Surg Oncol.* 2010 Jun;17(6):1657-61.

46. Dellestable P, Granel-Brocard F, Rat AC, Olivier P, Régent D, Schmutz JL. Impact of whole body magnetic resonance imaging (MRI) in the management of melanoma patients, in comparison with positron emission tomography/computed tomography (TEP/CT) and CT]. *Ann Dermatol Venerol.* 2011 May;138(5):377-83.

47. Pfannenbergen C, Aschoff P, Schanz S, Eschmann SM, Plathow C, Eigentler TK, Garbe C, Brechtel K, Vonthein R, Bares R, Claussen CD, Schlemmer HP. Prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and whole-body magnetic resonance imaging in staging of advanced malignant melanoma. *Eur J Cancer.* 2007 Feb;43(3):557-64.

48. Yi CA, Shin KM, Lee KS, Kim BT, Kim H, Kwon OJ, Choi JY, Chung MJ. Non-small cell lung cancer staging: efficacy comparison of integrated PET/CT versus 3.0-T whole-body MR imaging. *Radiology.* 2008 Aug;248(2):632-42



# Imágenes en Oncología

ESPECIALISTAS EN PET - TC

# IMAXE

## NUEVOS SERVICIOS

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



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

# Tumores genitourinarios ASCO GU - Orlando 2013

Dr. Guillermo Streich

Director de Publicaciones SAC

---

## Introducción

La American Society of Clinical Oncology (conocido como ASCO GU-GUCS), con la colaboración de la Sociedad Americana de Radioterapia (SATRO) y la Sociedad de Urología Oncológica (SUO), bajo el lema “Un enfoque multidisciplinario transformador”, llevaron adelante el evento que se desarrolló en el pasado febrero en la ciudad de Orlando, Estados Unidos de América, lugar de reunión anual. El Simposio tuvo su presentación en el Rosen Shingle Creek, moderno centro de convenciones, con todas las comodidades necesarias para este tipo de reunión. Concurrieron, con una importante participación, expertos mundiales de todas las especialidades relacionadas con la patología uro-oncológica.

De las presentaciones realizadas, se extrajeron para este informe las de mayor trascendencia y significancia para la especialidad.

## Cáncer de Vejiga

En cáncer de vejiga superficial T1 (alto grado), se continuó haciendo hincapié en evaluar la potencialidad de la quimioradioterapia con la preservación de la vejiga, ya que presenta desafíos para el equipo multidisciplinario de oncología urológica. Después de la resección transuretral del tumor de vejiga (RTU), el riesgo de recurrencia es de casi un 90% a los 5 años, y la progresión a enfermedad músculo invasiva es común. Metaanálisis de Cochrane en ensayos aleatorios publicados muestran que la inmunoterapia adyuvante intravesical con terapia de Bacilo Calmette-Guerin (BCG), luego de RTU, reduce la recurrencia tumoral en tumores T1 en un 55% y mejora la supervivencia en comparación de RTU sola (1). Por lo que RTU más BCG adyuvante intravesical es ahora el tratamiento estándar, y el inicio del tratamiento con BCG es realizado por el urólogo de manera inmediata posterior a la RTU (1° do-

sis intraquirófono). La cistectomía es el estándar de tratamiento de segunda línea para los pacientes que han progresado después de la terapia intravesical con BCG.

La justificación de la quimiorradioterapia a la progresión es doble: en primer lugar, RTU a T1 se asocia con subestadificación, hasta el 45% de los pacientes tiene enfermedad músculo invasivo y hasta un 30% de los pT2 tiene compromiso linfopelvicano, por tal motivo la quimiorradioterapia puede esterilizar la enfermedad oculta en el músculo de la vejiga y en los ganglios pélvicos (2,3). En segundo lugar, la RT basó sus resultados en una gran serie de principios de la década de 1980 y se ha demostrado en un estudio aleatorizado la falta de prueba de eficacia en comparación con BCG intravesical. (4,5)

La quimiorradioterapia en cáncer de vejiga T1 de alto riesgo fue explorado por Weiss *et al.* en un gran serie de las Universidades de Erlangen y Lubeck. (6) Se trataron 141 pacientes (la mayoría era T1, grado 3 con radioterapia o quimioterapia basada en platino que implica RTU máxima seguida de radioterapia a mediana dosis de 55,8 Gy, la mayoría con cisplatino concurrente) mediana de seguimiento 5 años, respuesta completa en 121 pacientes (88%) y progresión tumoral en el 19% de los pacientes a 5 años. La tasa de supervivencia a 5 años fue del 83% (más del 80% de los sobrevivientes conservó sus vejigas). Cabe destacar que más del 70% de los pacientes con su vejiga conservada estaban “encantados” o “satisfechos” con su función urinaria, esto basado por el Internacional Prostate Symptom Score. Estos resultados se comparan favorablemente para la terapia intravesical de BCG. El papel de la quimiorradioterapia (preservación de órga-

no) para pacientes cuya terapia adyuvante intravesical ha fallado, parece promisorio.

**El RTOG 0926** inició un Protocolo fase II en Julio/12 para pacientes con cáncer de vejiga estadio T1. Evalúa la preservación selectiva de la vejiga en tratamiento de radioterapia concurrente más quimioterapia radiosensibilizante seguida de re-estadificación transuretral” En este protocolo, los pacientes con estadio T1, grado 2/3 del cáncer de vejiga, que fallaron a la intravesical BCG y a la cistectomía (solo de rescate) se les realiza RTU visiblemente completa, seguido de 10 semanas de radioterapia a toda la vejiga, a una dosis de 61,2 Gy en fracciones de 1,8 cGy con quimioterapia concurrente (Cisplatino 3 días/semana durante las semanas 1, 3, y 5 días o Mitomicina y 5FU semanas 1 y 4 por intolerancia al Platino). La citoscopia control vigilancia se llevará a cabo en las semanas 8 a 10 después de finalizar la quimiorradioterapia.

En pacientes con Tis, se recomienda proceder con cistectomía mientras que aquellos con enfermedad recurrente deben recibir cistectomía o seguimiento conservador. El objetivo primario es evaluar el índice de ausencia de cistectomía radical a los 3 años.

En conjunto, la evidencia sugiere que la quimiorradioterapia para la preservación de la vejiga en cáncer de vejiga T1 de alto riesgo es factible y bien tolerada asociada con el control excelente de la enfermedad y funcionalidad de la vejiga. Aunque está claro que la cistectomía de rescate debe ser realizada si la recurrencia o progresión se observa después de quimioterapia, los estudios hasta la fecha indican que la quimiorradioterapia reduce la recurrencia y la progresión tumoral en tasas

comparables a la BCG intravesical y que la cistectomía de rescate raramente es requerida.

Los estudios futuros deberán comparar a largo plazo la calidad de vida después de la BCG intravesical en comparación con quimiorradioterapia.

## Cáncer de Próstata

En lo que respecta a novedades más destacadas en cáncer de próstata, hubo trabajos y exposiciones en enfermedad avanzada metastásica hormonorefractaria, con la presentación de diferentes trabajos Fase III con nuevas moléculas, la combinación de ellas con lo nuevo y con lo conocido.

El uso de corticoides fue muy comentado a lo largo de las diferentes presentaciones, teniendo en cuenta sus antecedentes acompañando a los diferentes esquemas quimioterápicos con Docetaxel y Mitoxantrona.

En esta oportunidad se presentó un trabajo interesante en el que se combinaba Enzalutamida con Corticosteroides. Recordemos que la Enzalutamida (ENZA) es un bloqueante del receptor andrógeno y se utiliza como monodroga (160mg/día/VO) en pacientes con cáncer de próstata avanzado recaídos a Docetaxel (Aprobado en EE.UU. y aún no en la Argentina). El estudio AFFIRM (7) (fue un multicéntrico fase III y midió el impacto en eficacia y seguridad teniendo en cuenta que los corticoesteroides pueden activar la señalización de los AR (receptores andrógenos) en modelos no clínicos.). En datos iniciales el uso de corticoesteroides (CS) se asoció con una reducción de OS (Sobrevida Global) (8).

El impacto del uso de CS durante el tratamiento en estudio AFFIRM fue evaluado para comprobar si el uso concomitante de CS también se asociaba con resultados inferiores. Métodos: Pts fueron aleatorizados 02:01 ENZA a 160 mg/día o PBO (Placebo). Pts podían, pero no era necesario tomar CS. SG fue el principal punto final. Concluyó este análisis que el uso de CS se asoció con una reducción de OS (sobrevida global) y mayores tasas de acontecimientos adversos de grado 3-4 puntos en mCRPC pos-docetaxel. Aunque con el uso de CS, los pacientes tuvieron peores resultados, el tratamiento con ENZA fue consistentemente superior al Placebo sin importar en estudio el uso de CS. Los resultados inferiores en pacientes con CS pueden ser debido a factores de confusión no medidos o a propiedades biológicas de los CS.

## Receptores de Andrógenos (AR) y sus mecanismos de resistencia

Durante el desarrollo del Simposio, se hizo hincapié en los Receptores de Andrógenos (AR) y sus mecanismos de resistencia. Fue presentado un trabajo de investigación molecular de la Universidad de Jefferson, Filadelfia, que relaciona nuevas estrategias para la orientación del eje del receptor de andrógenos: PARP1 como un mediador del receptor de andrógeno-dependiente y su control de la transcripción. Es sabido que la recaída es común, y que los tumores recurrentes en el 20% a 30% de los pacientes dentro de 3 años, y en 40% a 50% de los pacientes después de 6 años. Por lo tanto, hay una necesidad significativa de desarrollar nuevos medios y dirigir tratamientos para la enfermedad recurrente, tanto en el localmente

avanzado como en el agresivo resistente a la castración (CaP), teniendo en cuenta que la supervivencia celular y la proliferación dependen de la acción del receptor de andrógenos (AR).

PARP1 es una enzima que modifica las proteínas nucleares y juega un papel crítico en la reparación del ADN. Esta función de PARP1 se desarrolló como un agente terapéutico objetivo para los tumores con alteraciones en la enzima reparadora de ADN. (9-11). Recientemente, se ha puesto de manifiesto que PARP1 tiene una segunda función importante en la cromatina celular como un corregulador transcripcional, capaz de modular la cromatina, la estructura y la actividad seleccionada por el factor de transcripción.

Las observaciones permitieron identificar inhibidores de la PARP1 como para amortiguar simultáneamente la actividad de AR y sensibilizar células de cáncer de próstata (12). Esto se basa en varias observaciones. PARP1 es reclutado para los sitios de actividad de AR en la cromatina y sirve como un cofactor requerido para la actividad de AR. La dependencia del AR y la actividad PARP1 se conserva en células que fracasaron al Bloqueo Hormonal (ADT), por lo que indica que el requisito para PARP1 se mantiene o mejora en la progresión tumoral.

Nuevos datos *in vivo* apoyan firmemente esto, descubriendo que los AR son un efector importante de la reparación del ADN, y el PARP1 se requiere para este proceso.

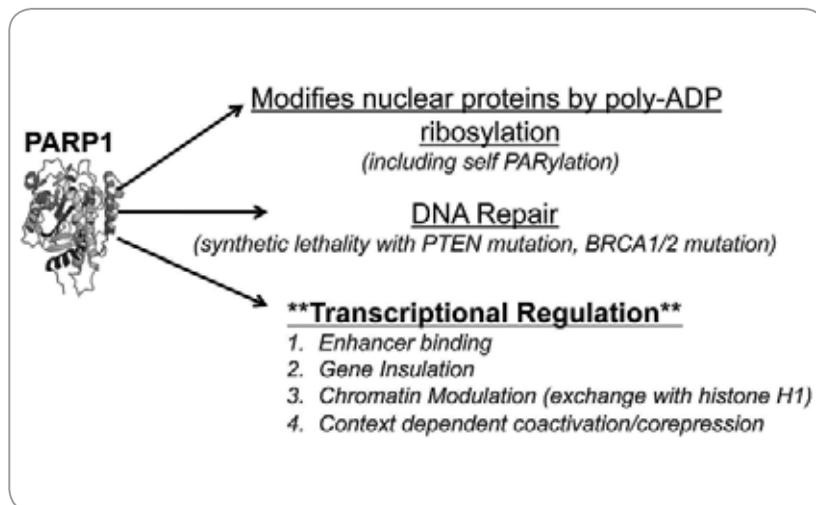


Figura 1. PARP1 función. PARP1 ejerce funciones pleiotrópicas en la reparación del ADN (incluyendo la reparación por escisión de base) y como un coregulador transcripcional.

La actividad de PARP1 aumenta como una función de la progresión del tumor en sistemas modelo de cáncer de próstata humano, lo que sugiere que el aumento de la actividad PARP1 puede promover la resistencia al bloqueo hormonal solo o con RT. También se observó que la cooperación observada entre bloqueo hormonal e inhibidores PARP1

*in vivo* sugiere que la focalización PARP1 no solo aumenta la eficacia de la castración sola, sino también la duración de tiempo para la hormono-resistencia. En conjunto, estos datos apoyan firmemente el concepto de la doble función de PARP1 en el control de la actividad de AR y del DNA.

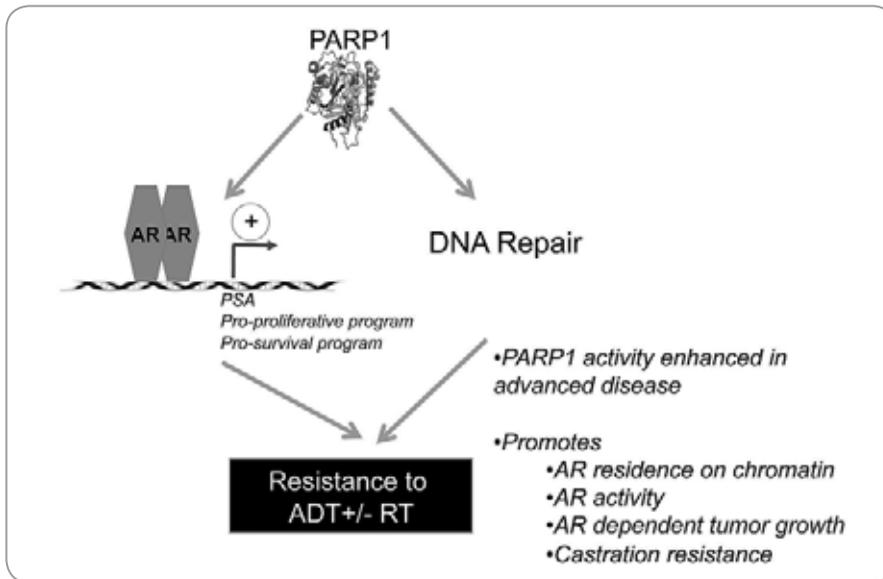


Figura 2. PARP1 modula la función AR. Los nuevos datos revelan que la actividad de AR se encuentra bajo un estricto control por PARP1. Como se muestra en las secciones posteriores Objetivos, las principales conclusiones ponen de manifiesto que: (i) PARP1 se reclutó a los sitios de actividad de AR; (ii) PARP1 se requiere para promover tanto el ligando-dependiente y resistente a la castración función AR, (iii) la ablación de PARP1 inhibe el crecimiento de células tumorales AR-dependiente, tanto in vitro como in vivo, y (iv) tumores humanos primarios que se muestran AR-positiva, tienen una respuesta significativa a PARP1 inhibidores. Teniendo en cuenta el requisito de PARP1 para la actividad de AR en tumores en etapa temprana y avanzada, estos hallazgos identifican PARP1 como un objetivo atractivo para el control de la actividad de AR en el entorno clínico. De acuerdo con este postulado, los datos a ser presentados demuestran además que la ablación de PARP1 mejora la respuesta a ADT solo y ADT\_RT combinada para CaP localmente avanzado. Nuestros hallazgos implican PARP1 como principal efector de la progresión tumoral, y sugieren que PARP1 debe desarrollarse como una diana terapéutica para ambos CaP localmente avanzado y CRPC.

Con base en estos resultados, la inhibición de PARP1 puede proporcionar un beneficio terapéutico en varios contextos:

1. Como medio para radiosensibilizar en la enfermedad primaria y en la radioterapia paliativa.
2. Como agente único en la enfermedad primaria.
3. En combinación con bloqueantes hormonales.
4. En combinación con Docetaxel u otro citostático efectivo en cáncer de próstata.

Actualmente, se están estudiando los mecanismos por los que se altera la actividad PARP1 y quiénes son los pacientes que más se beneficiarían con inhibidores PARP1 (13).

## Abiraterona

El estudio que confirma una vez más la eficacia de la Abiraterona fue presentado en esta oportunidad. Recordemos que la Abiraterona (AA), un inhibidor específico de CYP17, bloquea la biosíntesis de andrógenos y mejora la supervivencia global (SG) en mCRPC post-Docetaxel. La presentación del COU-AA-302 (14) evaluó el beneficio clínico de AA versus prednisona (P) en población ligeramente sintomática o asintomática con mCRPC sin quimioterapia previa.

Se enrolaron 1088 pacientes, según el Eastern Cooperative Oncology Group, estado funcional (ECOG-PS, 0 vs. 1) y aleatorizados 1:1 para AA 1000 mg + Prednisona 5mg BID vs. Placebo y Prednisona. End Point secundario: criterios de valoración radiográfica: supervi-

vencia libre de progresión (PRSA) y la SG. La mediana de tiempo con IC del 95% se calculó utilizando el método de Kaplan-Meier.

Todos los puntos finales secundarios favorecieron al grupo AA. La mediana de segui-

miento fue 27,1 meses. Un post hoc análisis de sensibilidad multivariante para el sistema operativo, utilizando los factores pronósticos conocidos, apoyó los resultados primarios

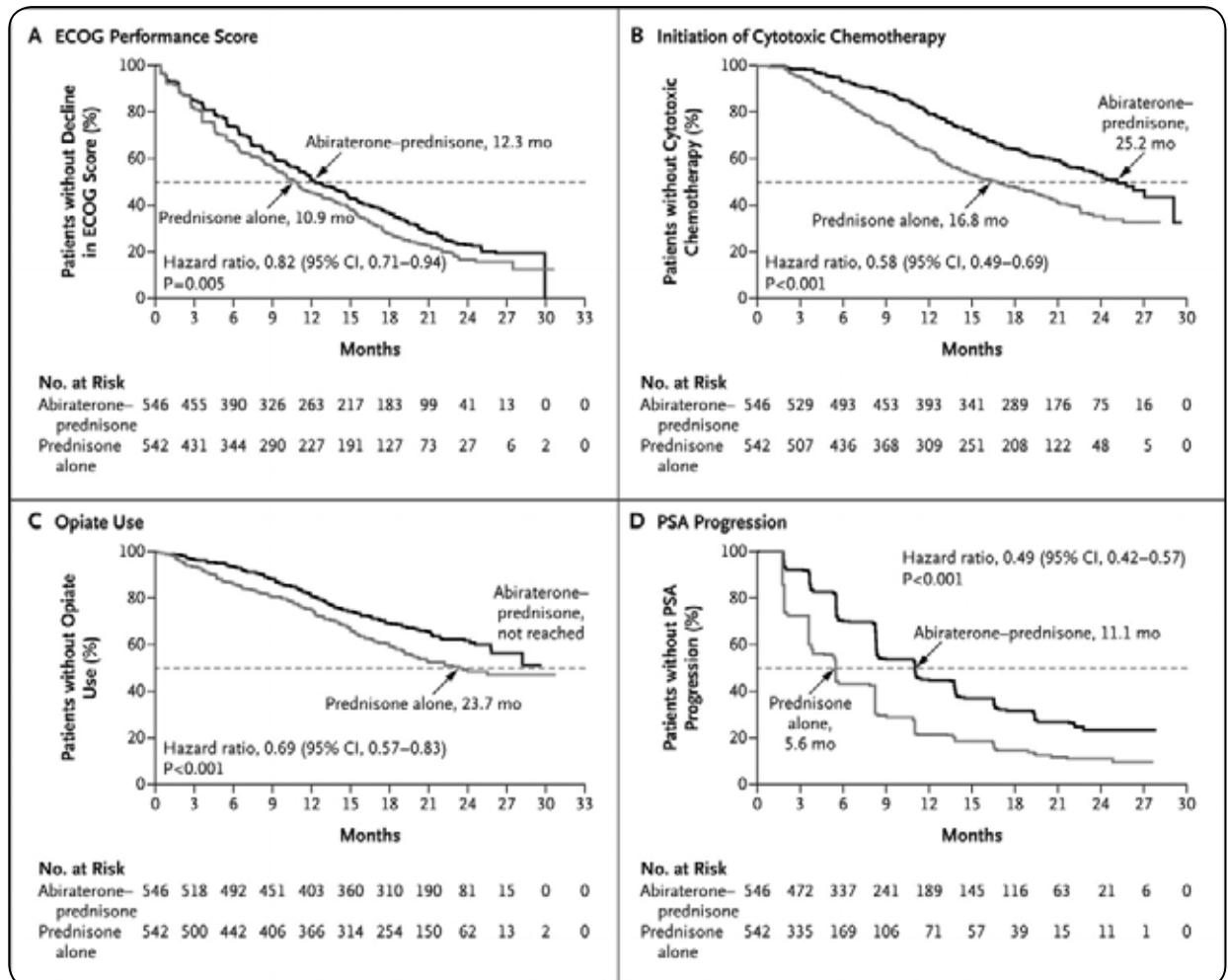


Figura 3. Eficacia Secundaria

Se muestra el descenso del ECOG en el tiempo (Grupo A), el tiempo hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica (Grupo B), el tiempo transcurrido hasta el uso de opiáceos para el dolor metastásico (Panel C), y el tiempo hasta la progresión del antígeno específico de la próstata (PSA).

Conclusiones: El análisis provisional actualizado de COU-AA-302 sugiere mejora

de la PRSA (reducción del riesgo del 47%) estadísticamente significativa. El riesgo de muerte disminuyó en un 21%. La mediana de SG para AA (35,3mos) es el más largo reportado para esta población mCRPC. Los objetivos secundarios fueron clínica y estadísticamente significativos, y el perfil de seguridad a pesar de una exposición más larga sigue siendo favorable. De lo presentado, el COU-AA-302 fue el que amplió y

confirmó a la Abiraterona asociada a Prednisona como la elección en mCRPC.

En EE.UU. la indicación continúa siendo en pacientes recaídos al esquema Docetaxel/Prednisona mientras que en la Argentina se encuentra disponible la aprobación dual (pre y pos-Docetaxel). Actualmente está en marcha un estudio fase III multicéntrico para evaluar eficacia en metastásicos previo al tratamiento hormonal.

## El papel de la inmunoterapia

El papel de la inmunoterapia, incluyendo el Sipuleucel-T (aprobado por FDA en 2010), es también una parte importante en el paradigma del tratamiento de cáncer de próstata. Es la primera terapia con vacuna contra el cáncer de próstata y aprobada por FDA para los pacientes con CRPC metastático. La fase III del estudio histórico de Sipuleucel-T mostró un beneficio en la supervivencia global de 4,1 meses, sin embargo, las tasas de respuesta tumoral fueron mínimas.

El estudio validó la eficacia de la inmunoterapia en el cáncer de próstata y ha dado lugar a una investigación adicional de los ensayos clínicos de Sipuleucel-T en el cáncer de próstata. Hay nuevos agentes prometedores en fase III de ensayos clínicos que incluyen anti-CTLA-4 y Prostavac-V / F.

Hoy la inmunoterapia comienza a tener relevancia tanto en cáncer de próstata como en cáncer de riñón avanzado. La adición de la inmunoterapia experimental AGS-003 (Argos Therapeutics) a la terapia estándar con Sunitinib demostró tiempo prolongado de supervivencia esperada en los pacientes con

cáncer renal avanzado. Este hallazgo proviene de un pequeño grupo fase II de pacientes con carcinoma metastásico de células renales (15). Los resultados fueron presentados por el doctor Asim Amin, codirector del Instituto del Cáncer Levine en Charlotte, Carolina del Norte. Los 21 pacientes tenían un pronóstico desfavorable. Para los pacientes de alto riesgo, la supervivencia global fue de alrededor de 8 meses y para pacientes con riesgo intermedio de 22 meses. Sin embargo, más de la mitad sobrevivieron más de 30 meses, y la tercera parte de los pacientes aún están vivos después de 4 años.

Esta “sorprendente” prolongación de la supervivencia ha llevado a un estudio fase III más grande, que ya ha comenzado a reclutar pacientes, de acuerdo con Therapeutics Argos.

La inmunoterapia totalmente personalizada AGS-003 se produce mediante la **extracción de ARN mensajero a partir de una muestra de tumor del paciente (obtenida en el momento de la nefrectomía) y su incorporación en las células dendríticas del paciente (obtenida durante un procedimiento de leucoféresis individual)**, siendo esta una inmunoterapia totalmente personalizada ya que las células dendríticas de cada paciente se programan con antígenos de su propio tumor. El problema con el cáncer de riñón es que no se han identificado antígenos principales, a diferencia del melanoma y del cáncer de próstata, por eso se tiene que utilizar tumor del propio paciente.

En este ensayo se demostró que la adición de la inmunoterapia a la terapia estándar aumenta la durabilidad de la respuesta, y AGS-003 no está asociado con ningún

evento tóxico más que reacciones en el sitio de inyección y eritema.

Los investigadores decidieron combinar AGS-003 con Sunitinib, ya que también tiene algunas propiedades inmunomoduladores (suprime las células supresoras T reguladoras). Otros inhibidores de la tirosina-quinasa utilizados en el tratamiento del cáncer de riñón como el Sorafenib no serían de interés en la combinación ya que inhiben la función de células dendríticas. En este estudio todos los pacientes fueron tratados con 6 semanas de Sunitinib (4/2) y AGS-003 se administró una vez cada 3 semanas, por 5 dosis, y después cada 12 semanas hasta que la enfermedad progresara. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 11,2 meses, y la mediana de supervivencia global definitiva fue de 30,2 meses.

Sin embargo, cuando los pacientes se subdividieron según el riesgo basal, los 11 pacientes con riesgo intermedio tuvieron una mediana de supervivencia libre de progresión de 19,4 meses y una mediana de supervivencia global de 39,5 meses. Los 10 pacientes de alto riesgo tuvieron una mediana de supervivencia libre de progresión de 5,8 meses y la mediana de supervivencia global de 9,1 meses. La incorporación de inmunoterapia a Sunitinib ha llevado a la casi duplicación de la supervivencia libre de progresión esperada.

La Sociedad Americana de Oncología Clínica, que copatrocinó GUCS, destacó este resumen en sus materiales de prensa (GUCS noticias), como observación de la supervivencia prolongada como “muy alentador”, pero tendrá que ser confirmado en un mayor número de pacientes. Un ensayo más

grande ya está en marcha. Se espera que la fase III, ADAPT estudio (16), un ensayo multicéntrico aleatorizado abierto, se inscribirán 450 pacientes, principalmente en los Estados Unidos. Se comparará la inmunoterapia más Sunitinib vs. Sunitinib solo. El plan consiste en administrar AGS-003 en 8 dosis durante los primeros 12 meses, seguida de inyecciones de refuerzo cada 3 meses para los pacientes que continúen beneficiándose. Se informó que los resultados del estudio de fase III probablemente no estarán disponibles hasta el año 2015.

## Permisividad de la vía del VEGF

De las presentaciones realizadas, la plenaria más significativa se relacionó con la permisividad de la vía del VEGF iniciándose con una pregunta de por qué las respuestas in vitro no se traducían a la clínica.

Sobre la base de importantes avances en la comprensión de la biología en el cáncer de riñón metastásico, se han desarrollado agentes dirigidos al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). La clase más amplia de estos agentes son las moléculas pequeñas que inhiben la tirosina-quinasa dominio del receptor de VEGF. Desde la primera generación de VEGF-tirosina-quinasa (inhibidores de VEGF-TKIs), ha habido un esfuerzo intensivo para aumentar la especificidad y potencia de estos agentes para el receptor VEGF. El fundamento teórico es simple: 1) la creciente especificidad limitará el alcance de la toxicidad generada por efectos fuera del objetivo. 2) aumentar la potencia aumentará el efecto antitumoral. Más recientemente se ha introducido VEGF-TKIs (Tivozanib y Axitinib) capaces de inhibir

los receptores de VEGF en concentraciones subnanomolares, en contraste con otros agentes (Sorafenib y Sunitinib).

Se presentaron datos del Cabozantinib (XL184), un inhibidor multiquinasa novedoso con actividad inhibitoria potente contra VEGFR2 y c-Met, además de un número de otros receptores tirosina-quinasa que son inhibidas a concentraciones nanomolares. En un reciente ensayo clínico de fase Ib realizado en 25 pacientes altamente pretratados mRCC (hasta seis líneas de tratamiento previo), Cabozantinib demostró una actividad impresionante, con siete PR confirmadas y una tasa de control global de la enfermedad de 72% a las 16 semanas; mediana PFS fue de 14,7 meses y la mediana de SG no se alcanzó en el momento de presentación de los informes.

Al ver números tan significativos, se preguntaron cómo puede explicarse la discordancia entre la hipótesis y la realidad. Es posible que el efecto antitumoral de VEGF-TKIs no dependa únicamente de la afinidad de los drogas para el receptor tirosina-quinasa (RTK). Un detallado análisis reportado por McTigue *et al.* (17) sugirió que existen cambios conformacionales en el receptor de VEGF (en el dominio R-TK y en las regiones yuxtamembrana). Yuen *et al.* (18) sugirió que los efectos antitumorales del Sorafenib pueden deberse a efectos fuera de objetivo en la ciclina D1, ciclina B1, survivina y otras proteínas reguladoras clave. Finalmente, es cada vez más reconocido que el VEGF-TKIs ejerce un espectro de efectos más allá del alcance de la inhibición de la angiogénesis.

Como ejemplo, Sunitinib parece inhibir el reclutamiento de células mieloides supresoras (MDSCs) y reguladoras de las células

T (Treg) a tejido tumoral en modelos preclínicos; así potencialmente aumentaría la respuesta con inmunidad antitumoral (19). Este efecto no es consistente en todos los VEGF-TKIs, ya que estudios similares examinaron Sorafenib y no muestran ningún efecto sustancial sobre células T (Treg reclutamiento) y una disminución de antígeno T específicas.

Varios ensayos están en marcha con el par VEGF-TKIs y con distintas terapias inmunológicas (es decir, terapias con vacunas como IMA-901 y AGS-003, PD-1 e inhibidores como BMS-936558) (20, 21) y es de gran importancia clínica para entender las propiedades inmunológicas de VEGF-TKIs.

## Referencias

1. Shelley M, Court JB, Kynaston H, *et al.* Intravesical Bacillus Calmette-Guerin in Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;4:CD001986.
2. Svatek RS, Shariat SF, Novara G, *et al.* Discrepancy between clinical and pathological stage: external validation of the impact on prognosis in an international radical cystectomy cohort. *BJU Int.* 2011; 107:898-904.
3. Wiesner C, Pfitzenmaier J, Faldum A, *et al.* Lymph node metastases in nonmuscle invasive bladder cancer are correlated with the number of transurethral resections and tumour upstaging at radical cystectomy. *BJU Int.* 2005; 95:301-315.
4. Harland SJ, Kynaston H, Grigor K, *et al.* A randomized trial of radical radiotherapy for the management of pT1G3 NXM0 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 2007;178:807-813; discussion 813.
5. Quilty PM, Duncan W. Treatment of superficial (T1) tumours of the bladder by radical radiotherapy. *BR J Urol.* 1986;58:147-152.
6. Weiss C, Wolze C, Engehausen DG, *et al.* Radiochemotherapy after transurethral resection for high-risk T1 bladder cancer: an alternative to intravesical therapy or early cystectomy? *J Clin Oncol.* 2006;24:2318-2324.
7. Howard I. Scher, M.D., Karim Fizazi, M.D., Ph.D., Fred Saad, M.D., Mary-Ellen Taplin, M.D., Cora N.

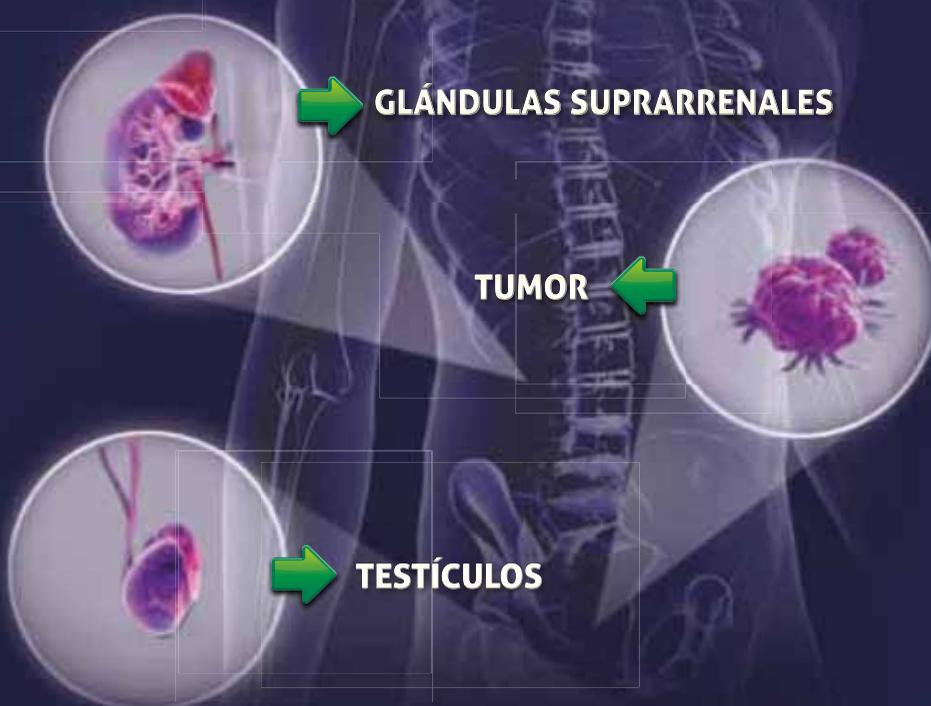
- Sternberg, M.D., for the AFFIRM Investigators\* Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after chemotherapy. *NEJM* 2012 367;13. 1187-97
8. Howard I. Scher, Karim Fizazi, Fred Saad, Kim N. Chi, Mary-Ellen Taplin, Cora N. Sternberg, Andrew J. Armstrong, Mohammad Hirmand, David Forer, Johann Sebastian De Bono; Sidney Kimmel Center for Prostate and Urologic Cancers, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Impact of on-study corticosteroid use on efficacy and safety in the phase III AFFIRM study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor inhibitor. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl 6; abstr 6)
  9. D'Amours D, Desnoyers S, D'Silva I, *et al.* Poly(ADP-ribosyl)ation reactions in the regulation of nuclear functions. *Biochem J.* 1999;342:249-268.
  10. El-Khamisy SF, Masutani M, Suzuki H, *et al.* A requirement for PARP1 for the assembly or stability of XRCC1 nuclear foci at sites of oxidative DNA damage. *Nucleic Acids Res.* 2003;31:5526-5533.
  11. Masson M, Niedergang C, Schreiber, V *et al.* XRCC1 is specifically associated with poly(ADP-ribose) polymerase and negatively regulates its activity following DNA damage. *Mol Cell Biol.* 2010;18:3563-3571.
  12. Schiewer MJ, Goodwin JF, Han S, *et al.* Dual roles of PARP-1 promote cancer growth and progression. *Cancer Discov.* Epub 2012 Sept 19.
  13. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, *et al.* Initial hormonal management of androgensensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol.* 2007;25:1596-1605.
  14. Charles J. Ryan, M.D., Matthew R. Smith, M.D., Ph.D., Johann S. de Bono, M.B., Ch.B., Ph.D., Arturo Molina, M.D., Christopher J. Logothetis, M.D., Paul de Souza, M.B., Ph.D., Karim Fizazi, M.D., Ph.D., Paul Mainwaring, M.D., Josep M. Piulats, M.D., Ph.D., Siobhan Ng, M.D., Joan Carles, Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy *N Engl J Med* 2013; 368:138-148.
  15. Amin A, Dudek A, Logan T, *et al.* A phase II study testing the safety and activity of AGS-003 as an immunotherapeutic in subjects with newly diagnosed advanced stage renal cell carcinoma in combination with sunitinib. *J Clin Oncol.* 2010;28 (suppl; abstr 4588).
  16. Figlin *et al.* *J Clin Oncol.* 2012;30 (suppl 5; abstr 348).
  17. McTigue M, Murray BW, Chen JH, *et al.* Feature Article: Molecular conformations, interactions, and properties associated with drug efficiency and clinical performance among VEGFR TK inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA.* Epub 2012 Sep 17
  18. Yuen JS, Sim MY, Siml HG, *et al.* Inhibition of angiogenic and non-angiogenic targets by sorafenib in renal cell carcinoma (RCC) in a RCC xenograft model. *Br J Cancer.* 2011;104:941-947.
  19. Xin H, Zhang C, Herrmann A, *et al.* Sunitinib inhibition of Stat3 induces renal cell carcinoma tumor cell apoptosis and reduces immunosuppressive cells. *Cancer Res.* 2009 15;69:2506-2513.
  20. NCT01472081: A Phase 1 Study of BMS-936558 Plus Sunitinib or Pazopanib in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma. Accessed October 22, 2012.
  21. NCT01265901: A Randomized, Controlled Phase III Study Investigating IMA901 Muropeptide Cancer Vaccine in Patients Receiving Sunitinib as First-line Therapy for Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma; Accessed October 22, 2012.

# 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<sup>(1)</sup>

**ZYTIGA INHIBE LA PRODUCCIÓN DE ANDRÓGENOS EN TRES FUENTES<sup>(2)</sup>**



GLÁNDULAS SUPRARRENALES

TUMOR

TESTÍCULOS

 **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 corticossuprarrenal. Se ha informado insuficiencia corticossuprarrenal 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, tioridazina). Evitar o usar con precaución fuertes inhibidores o inductores del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, nefazodona, saquinavir, telitromicina, ritonavir, indinavir, nelfinavir, voriconazol) o inductores del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital). **REACCIONES ADVERSAS:** Experiencia de los estudios clínicos: Las reacciones adversas más frecuentes (>5%) informadas en los estudios clínicos fueron inflamación o malestar de las articulaciones, hipocalcemia, edema, malestar muscular, sofocos, diarrea, infección de las vías urinarias, tos, hipertensión, arritmia, polaquiuuria, 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, ureopsepsia e insuficiencia cardíaca (cada una en <1% de los pacientes que recibieron ZYTIGA. Reacciones Adversas Cardiovasculares: La mayoría de las arritmias fueron de grado 1 o 2. Hubo una muerte asociada con arritmia en un paciente con muerte súbita del grupo de ZYTIGA. La isquemia cardíaca o infarto de miocardio produjo 2 muertes en el grupo de ZYTIGA. La insuficiencia cardíaca que provocó muerte tuvo lugar en 1 paciente. Hubo 7 muertes por paro cardio respiratorio. **SOBREDOSIFICACIÓN:** No ha habido informes de sobredosis de ZYTIGA durante los estudios clínicos. No existe un antídoto específico. En el caso de una sobredosis, detener la administración de ZYTIGA y tomar las medidas generales de respaldo, incluyendo el monitoreo por arritmias e insuficiencia cardíaca y la evaluación de la función hepática. **PRESENTACIÓN:** Los comprimidos ZYTIGA de 250 mg se encuentran disponibles en frascos con 120 comprimidos. Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires, ARGENTINA® Marca Registrada. CHILE: Importado por JOHNSON & JOHNSON DE CHILE S.A., Distribuido por Novofarma Service S. A., por cuenta de Johnson & Johnson de Chile, Av. Kennedy 5454 piso 12, Vitacura, Santiago, Chile. URUGUAY: Representante: JOHNSON & JOHNSON DE URUGUAY S.A. Camino Carrasco 5436, Montevideo. Sírvase consultar información completa para prescribir, ingresando a la página web: <http://www.janssen.com.ar>; o escribiendo al mail: [infojanssen@janar.jnj.com](mailto:infojanssen@janar.jnj.com) y en Chile al [infojanssen@janch.jnj.com](mailto: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**

# La empatía en la consulta. Un recorrido desde la Filosofía hasta las Neurociencias

María del Carmen Vidal y Benito

## Empatía como condición humana<sup>1</sup>

Si bien existen numerosas definiciones acerca de lo que la palabra “empatía” significa, no hay duda de que se trata de una capacidad humana que cuando tiene lugar en la relación profesional de la salud-paciente, forma parte de la competencia comunicacional que, a su vez, es parte integrante de la competencia clínica.

La empatía requiere de un primer paso que consiste en que el profesional de la salud, al escuchar atentamente lo que el paciente dice y al observar lo que expresa sin palabras, con los gestos, las actitudes, los tonos de voz, los énfasis, los silencios, etcétera, pueda sentir la emoción que el paciente está sintiendo. En este sentido, la empatía es claramente una actitud afectiva, en la que el estado emocional percibido por el profesional se ha generado en aquel al cual este escucha utilizando al máximo su capacidad

de concentración, sin prestar o prestando poca atención a los aspectos del mundo circundante, ni a las propias preocupaciones que en ese momento deben estar fuera del foco de la conciencia.

Pero “ponerse en los zapatos del otro”, la frase de Rogers que más utilizan los profesionales de la salud cuando se refieren a la empatía, requiere de un paso más, que consiste en tomar distancia, saliéndose del estado afectivo en el que se estaba inmerso hasta ese momento, para poder reflexionar y entender el mundo de creencias, vivencias, concepciones e ideas del paciente y por lo tanto, en este momento, la empatía es una actitud básicamente cognitiva.

Todas las observaciones, señalamientos, esclarecimientos, orientaciones y consejos que se brinden deberán hacerse desde ese mundo de creencias que es el mundo del paciente, porque de otra forma aquello que el profesional de la salud quiera transmitir no tendrá significado para dicho paciente,

<sup>1</sup> Vidal y Benito María del Carmen, *La empatía en la consulta. Un recorrido desde la Filosofía hasta las Neurociencias*, Buenos Aires, Polemos, 2012. Fragmento del capítulo 3.

le resultará extraño, ajeno, no lo comprenderá y por lo tanto, no producirá el efecto buscado.<sup>2</sup> Por otra parte, que el profesional de la salud “sienta lo que el paciente está sintiendo”, en el momento en que este nos cuenta una situación de su vida que a él le importa mucho, es fundamental para que dicho paciente se dé cuenta de que es escuchado y comprendido, y por ende, valorado como persona digna de ser el centro del interés del profesional-persona que lo está atendiendo.

La Oncología es una especialidad en la cual los pacientes, aun aquellos en los cuales los tratamientos son exitosos, padecen de un sufrimiento psíquico intenso, vinculado al enfrentamiento con la finitud. Empatizar con el pesar y el sufrimiento de los pacientes es imprescindible para que el paciente se sienta desobjetualizado, personalizado y comprendido, pero indudablemente la tarea médica se vuelve agotadora si el oncólogo no ha aprendido a tomar distancia de la subjetividad del paciente para poder pensar en él “científicamente”.

Entre el paciente y el médico se despliegan otras emociones además de las empáticas: contagio emocional, contratransferencia, compasión, congratulación, conmiseración, emoción imaginada, recordada, etcétera, que pueden darse simultáneamente y complejizan aún más la relación.

## La empatía en la consulta

### Rafael

Tenía 59 años cuando fue operado de cáncer de pulmón. Era soltero. Nunca había tenido

---

<sup>2</sup> Vidal y Benito, María del Carmen, *La relación médico paciente*. Bases para una comunicación a medida. Buenos Aires, Lugar, 2010.

hijos. En ese momento estaba en pareja desde hacía cinco años, sin convivencia.

Le indicaron quimioterapia que se llevó a cabo en los tiempos planificados con poca afectación de su estado general. Dejó de trabajar, pero siguió atendiendo sus asuntos desde la casa. Vendía agroquímicos, y sus clientes le tenían mucha confianza. Los había tratado toda la vida con suma corrección, de lo cual se sentía orgulloso. Solía decir que ellos eran su “capital de amigos”.

Ni bien terminó el tratamiento, reinició su vida habitual, que consistía en viajes al interior del país para visitar a sus clientes. No tenía ningún miedo, pensaba que la Medicina “había avanzado mucho” y estaba seguro de que se curaría.

En los siguientes tres años, él vivió como si nada le hubiera pasado, pero nunca falló a ningún control de la enfermedad y nunca dejó de ver a sus médicos.

Habían pasado tres años desde la finalización del tratamiento cuando comenzó a padecer un dolor en la cadera derecha que se fue incrementando. Le hicieron estudios diversos hasta que finalmente su oncólogo le diagnosticó metástasis óseas del cáncer de pulmón y le indicó radioterapia y tratamiento con quimioterápicos por vía oral. En este momento conocí a Rafael.

### Encuentro con Rafael

Rafael vino a verme por indicación de su médico oncólogo y no se opuso a ello. Era un hombre muy agradable, de trato educado y bastante formal, con un apellido tradicional aunque de una rama familiar de poca fortuna.

Me contó la historia de su enfermedad. Conocía su diagnóstico, podía decir “cáncer” con facilidad, pero en realidad, no le había dado demasiada importancia al asunto, lo cual era extraño ya que su tío favorito y padrino había fallecido por la misma enfermedad cuando Rafael tenía 30 años, y él fue quien lo acompañó hasta el final, porque era un “solterón sesentón”, sin hijos, y además, su madre, hermana de este tío, había fallecido de cáncer de ovario y tuvo que acompañarla en el proceso de tratamiento hasta su muerte, porque su padre ya no vivía.

Para él era como si las enfermedades de su tío y de su madre fueran completamente diferentes a lo que él padecía. Entendía que tenía metástasis, pero como había estado tres años sintiéndose “excelente”, estaba seguro de que un nuevo tratamiento lograría curarlo.

Venía puntualmente a la consulta. De entrada sentí que “nos entendíamos”. Podía hablar francamente de su vida, de sus ideas y pensamientos. No se sentía contento con él mismo. Se daba cuenta de que había procedido con el modelo de su padre, que era un “hombre de palabra” para sus amigos y negocios, pero que fallaba en su consideración sobre las mujeres. Reconocía que con esta última pareja había aprendido el valor de una compañera par y de los hijos a través de los hijos de ella. Se sentía agradecido. Deseaba vivir para ser mejor, porque “no se había portado del todo bien con ella”.

Rafael adelgazaba, estaba cada día más pálido y con menos fuerzas. Lo veía entrar a mi consultorio con su sonrisa amable, impecablemente arreglado en su estilo informal, como si no se diera cuenta de que el dolor no cedía y de que a pesar del tratamiento

que realizaba, el mismo se había extendido a la columna dorsal y a la zona escapular.

Venía todos los martes desde hacía tres meses. Yo me sentía preocupada, porque hasta ese momento no había podido introducir ni siquiera alguna incertidumbre en la seguridad que él tenía de que se curaría. Era como si no pudiera ver lo que todos veíamos.

Por eso, ese día, cuando entró al consultorio con los ojos húmedos y un gesto de sufrimiento intenso en el rostro, pensé que era por el dolor. Pero se sentó e irrumpió en sollozos espasmódicos, casi doblado en dos, abrazado a sí mismo, como intentando regresar a la posición fetal.

Comencé a sentir el pecho oprimido.

Bajé los ojos tratando de mantenerme serena.

Percibía el latir de mi propio corazón, calor en el rostro, zumbido en los oídos...

Rafael seguía llorando con desesperación.

Esperé...

Cuando se calmó y pudo hablar me dijo: “Hoy, cuando venía para acá, me acordé de golpe de que mi padrino vivía en este barrio, a pocas cuadras... Me vino la imagen de él, tan flaco, tan gris... Sufría mucho... Tenía dolor en la paletilla, el mismo dolor que yo tengo... Yo también tengo cáncer de pulmón, como él... Yo también estoy flaco... Me parece que yo me estoy muriendo como él”.

### **Encuentro con Rafael: Reflexiones**

Rafael era un paciente que me resultaba agradable. (Contratransferencia).

Era un hombre inteligente de conversación entretenida. No era demasiado culto, pero con una vida muy intensa, vinculada principalmente al goce, aunque también al compromiso.

Era amable, considerado.

A él le gustaba conversar conmigo.

A mí me complacía conversar con él.

Rafael era básicamente un buen vendedor.

En esos meses hablamos mucho de sus padres y de la concepción del mundo que había aprendido de ellos, que nunca había puesto en duda.

Recordó muchas veces la muerte intempestiva del padre, el proceso de la madre, que fue largo y tórpido, y sobre todo, la enfermedad de su tío y padrino con el que se sentía plenamente identificado.

A pesar de que el tema del cáncer estaba casi todo el tiempo sobre la mesa, Rafael se las ingeniaba para bloquear todas mis intervenciones dirigidas a debilitar la negación que venía implementando.

Yo estaba preocupada, porque era evidente que la enfermedad avanzaba rápidamente, y que el deterioro físico era notable ya semana a semana. Me preocupaba por él, me apenaba, me compadecía de él, todos afectos vinculados a la simpatía.

Sin embargo, el día que entró al consultorio y se puso a llorar, fue tan inesperado para mí, que me sentí inmersa corporalmente en la desesperación de Rafael.

Yo estaba callada, tratando de pensar, de salirme de la emoción empática que me había invadido.

Al mismo tiempo, sentía una especie de alivio, porque Rafael se había dado cuenta al fin de lo que pasaba, y esta emoción, como superpuesta a la otra, era claramente contratransferencial. Pero también seguía teniendo pena por él y compasión y deseos de ayudarlo, es decir, emociones Simpáticas.

El dolor, que hasta ese momento era una molestia, se había transformado en una señal de muerte.

Repentinamente, había podido armar el rompecabezas de su situación, había podido poner todas las piezas en su lugar.

Había hecho *insight* y se había dado cuenta de lo que estaba sucediendo, algo que había evitado y negado durante todo ese tiempo.

A partir de ese día trabajamos intensamente cada sesión. Pudo angustiarse, pudo sufrir, pudo despedirse de sus seres queridos y decirles expresamente lo agradecido que estaba de haberlos encontrado y cuánto los quería.

Dejó sus cosas materiales ordenadas, y finalmente murió como decidió hacerlo, en su casa, en su cama, mirando el balcón lleno de plantas, con su perro al lado, su mujer y los hijos de ella.

Al escribir este relato, siento que puedo decir sin temor a equivocarme que Rafael fue mi paciente y yo fui su médica porque ambos nos reconocimos como tales.



Centro de Mezclas  
Intravenosas

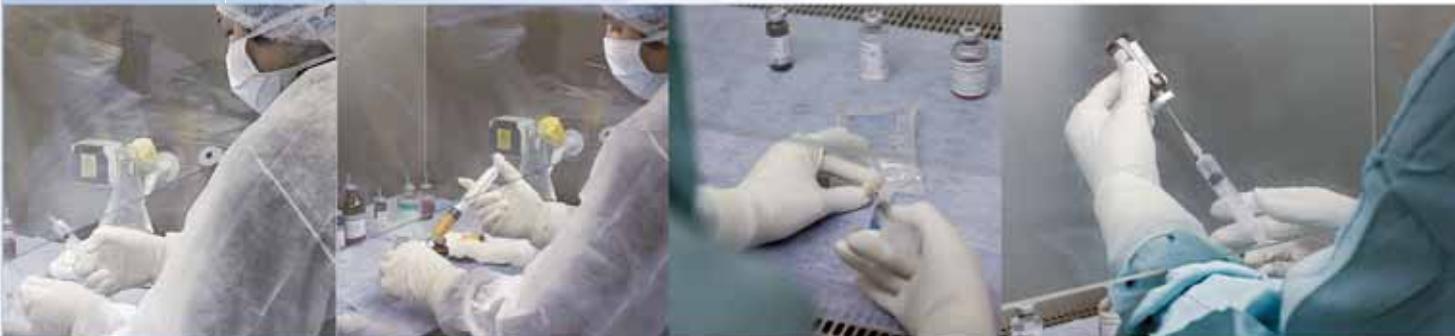
# Prestaciones en Oncología

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

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

## Servicios

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



Centro de Mezclas  
Intravenosas

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

[www.saludysoluciones.com.ar](http://www.saludysoluciones.com.ar)

Tel: 4776-8558 / 5197- 5552

Mail: [laboratoriocmi@saludysoluciones.com.ar](mailto:laboratoriocmi@saludysoluciones.com.ar)

GLN: 7798168960016 (Global Location Numbers)

ANMAT Disposición: 4761/11 – Cumple Normas GMP

Nº Certificación ISO 9001:2008: 01 10006 105429

# Gen distinto



# Terapia distintiva

**XALKORI es la primera terapia dirigida a la ALK, que ofrece una actividad antitumoral dirigida en pacientes con CPCNP avanzado, positivo para ALK<sup>1, 4</sup>**

**XALKORI aprobado como monoterapia sobre la base de datos convincentes de la eficacia en las primeras fases\*<sup>5</sup>**

PROFILE 1001 (ESTUDIO B, N=143)<sup>3</sup>

**60,8%**

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

**82,5%**

lograron controlar la enfermedad a las 8 semanas<sup>†</sup>  
(IC del 95%: 75,3-88,4%)

**9,7 meses**

sobrevida libre de progresión<sup>‡</sup>  
(IC del 95%: 7,7-12,8 meses)

➤ XALKORI es un novedoso inhibidor de molécula pequeña, el primero de su clase, de la tirosina quinasa del receptor ALK<sup>4</sup>

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

<sup>†</sup> Proporción de pacientes con una respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable a las 8 semanas, definido por RECIST.

<sup>‡</sup> Cálculo preliminar.

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

**Las reacciones adversas más frecuentes con XALKORI fueron leves o moderadas y controlables<sup>3, 5</sup>**

- Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) reportadas en 2 estudios clínicos multicéntricos de fase inicial (N=255) fueron: efectos visuales, náuseas, diarrea, vómitos, edema, constipación y fatiga<sup>5</sup>
- El 6% de los pacientes del estudio A y el 3% de los pacientes del estudio B suspendieron el tratamiento debido a los EA<sup>5</sup>

**La dosis recomendada de XALKORI es una cápsula de 250mg dos veces al día, con o sin alimentos<sup>5</sup>**

- El tratamiento debe continuarse por tanto tiempo como el paciente esté obteniendo beneficio clínico del tratamiento<sup>5</sup>

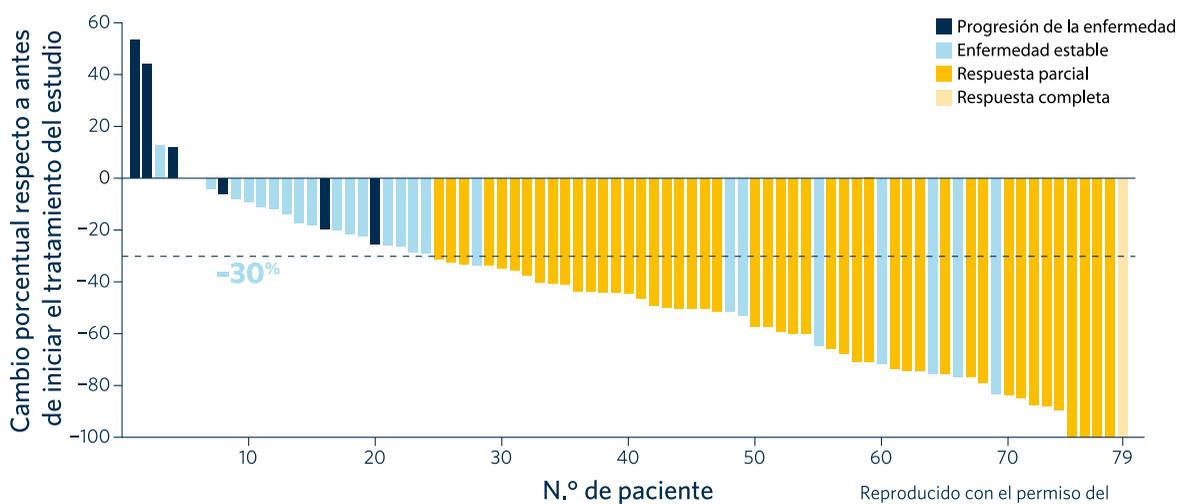
XALKORI (CRIZOTINIB). Cápsulas. Venta bajo receta archivada. Industria Alemana. COMPOSICIÓN: Cada cápsula de XALKORI 200 mg contiene: Crizotinib 200mg, Dióxido de silicio coloidal 2,00 mg, Celulosa microcristalina 83,00 mg, Fosfato de calcio dibásico anhidro 83,00 mg, Almidón sódico glicolato 20,00 mg,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

En el PROFILE 1001 (estudio B):

## XALKORI disminuyó la carga tumoral en casi todos los pacientes estudiados

Más del 90% de los pacientes logró una reducción del tumor con XALKORI<sup>1</sup>

### CAMBIO PORCENTUAL EN LA CARGA TUMORAL INDIVIDUAL<sup>2</sup>



Este gráfico muestra la mejor respuesta de los pacientes con tumores positivos para ALK, que recibieron tratamiento con XALKORI, en comparación con la carga tumoral al punto basal del estudio. Los números del eje de la abscisa indican los pacientes individuales, a los que se les asignó de modo arbitrario números de pacientes de 1 al 79. Las barras indican el cambio porcentual en la carga tumoral respecto a la carga previa al punto basal del estudio. La línea discontinua indica una reducción del tumor del 30% respecto a antes de iniciar el tratamiento del estudio, la disminución porcentual mínima que constituye una respuesta parcial<sup>2</sup>.

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

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

**XALKORI**  
CRIZOTINIB

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



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

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



IMAGE GUIDED RADIATION THERAPY

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

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



**VIDT CENTRO MEDICO**

Excelencia en Terapia Radiante

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



ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD  
BAJO NORMAS ISO 9001:2008  
CERT. N° 01-100-90105

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

# Estilos de afrontamiento en pacientes que realizan tratamiento quimioterápico y sustitutivo renal

Lic. Noel Falcon y Lic. Gabriela Boso

Complejo Médico "Churruca-Visca"

---

## Introducción

Padecer una enfermedad ocasiona, en cualquier caso, cambios o inseguridades claramente nocivas, que se añaden al sufrimiento propio de la enfermedad e intensidades muy diversas de estrés psicológico.(1)

Varias son las teorías sobre las distintas formas de afrontar el estrés psicológico(2-3), estas se han concentrado en los procesos de afrontamiento que ayudan a manejar o reducir los estados adversos o de tensión. Según Lazarus(4), el estrés psicológico es una relación particular entre el individuo y el entorno, que es evaluado por este como amenazante o desbordante para sus recursos y que pone en peligro su bienestar.

El fenómeno del estrés se sitúa en el centro de los mecanismos de adaptación humana. El concepto de adaptación, que podemos expresar también como el de ajustar, acomodar, acostumbrar, habituar, conectar o encajar, la biología lo define como la adecuación de los organismos a su medio natural y la Psicología, como las reacciones por medio de las cuales un individuo responde armónicamente a las diferentes condiciones que le plantea un determinado ambiente.(5)

En el transcurso de la vida, estamos sometidos permanentemente a exigencias ambientales —cambios, pérdidas, presiones ambientales, etc.— que nos provocan descompensaciones, desequilibrios a todos los niveles fisiológico, psicológico y social, frente a los cuales respondemos procurando reestablecer el equilibrio perdido. Este es el fenómeno de la homeostasis, es decir, la tendencia al mantenimiento del equilibrio.(6)

Cuando un individuo comienza a presentar síntomas que alteran su salud, realiza la consulta con el médico, inicia las exploraciones, los diagnósticos, los pronósticos y todo cuanto queda implicado en el curso de un proceso de salud enfermedad que puede entenderse como amenazador.(7)

El recibir un diagnóstico tiene consecuencias subjetivas para la gran mayoría de los pacientes. Tanto la enfermedad oncológica como la renal, traen consigo dolor, posibles alteraciones del esquema corporal, hospitalización, incertidumbre sobre la salud, incapacidad para cuidar de la familia, pérdida de la función sexual, todo lo cual es una gran fuente de estrés.

Ante tal experiencia los individuos ponen en marcha distintos tipos de defensas o estrategias de afrontamiento para intentar reducir el malestar provocado por dicha situación.

Las estrategias de afrontamiento son las respuestas cognitivas y comportamentales que los sujetos usan para manejar y tolerar el estrés.(8)

En una situación de enfermedad, la capacidad de afrontamiento permite manejar el estrés, mantener la dignidad personal y las relaciones significativas, así como recuperar e incrementar la función física.(9)

De los distintos tipos de estrategias utilizadas y con qué rapidez se pongan estas en marcha, depende mucho el curso de la enfermedad.

Los procesos de apreciación de la amenaza, junto con los de afrontamiento del estímulo o situación nocivos, constituyen los

componentes esenciales del estrés. El sistema adaptativo depende de la interrelación entre los acontecimientos potencialmente estresantes, la valoración-apreciación de daño, amenaza o desafío que el enfermo hace de estos y los recursos de afrontamiento de que el paciente dispone; todo ello en un momento dado. Por lo tanto, el sistema adaptativo que se desarrolle va a ser uno u otro según el tipo de interacción que el enfermo ejerza con su realidad.(10)

El diagnóstico de cáncer como el de IRCT (insuficiencia renal crónica terminal) y los tratamientos que los acompañan son, sin duda, elementos capaces de mermar el bienestar psicológico de los pacientes sometidos a esta experiencia. La literatura pone de manifiesto que este efecto pernicioso es relativamente breve, y que la mayoría de las pacientes alcanzan con el tiempo sus estándares previos de bienestar.

Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar complicaciones psicológicas a corto y largo plazo derivadas de su condición de pacientes crónicos.

A largo plazo, las complicaciones suelen tomar la forma de ansiedad, depresión o baja autoestima(11), o este malestar puede derivarse en el síndrome de Damocles(12) esto es la limitación que perciben los pacientes en desarrollar un proyecto vital a largo plazo y la conciencia de vulnerabilidad a la enfermedad [posibilidad de recaída].

A corto plazo, los pacientes suelen presentar incremento en los efectos colaterales del tratamiento y mayor percepción subjetiva del dolor.(13) Sean cuales fueren los componentes del malestar, es interesante desarrollar

procedimientos que permitan predecir qué pacientes presentarán mayor problemática psicosocial en el futuro a partir de la información disponible en los primeros momentos tras el diagnóstico(14), dado que algunos resultados sugieren que la problemática psicológica pasa desapercibida para el personal sanitario.(15). Por ello, Worden y Weisman (16) subrayan la importancia de contar con criterios de selección que en los momentos iniciales indicarán qué pacientes necesitarán ayuda externa para recuperarse.

Los resultados obtenidos de este trabajo permitirán también diseñar estrategias terapéuticas dirigidas a optimizar los recursos personales de los pacientes, a partir del conocimiento de los distintos estilos de afrontamiento de los mismos.

## Estilos de afrontamientos y enfermedad crónica

Distintas investigaciones demuestran que son varias las estrategias de afrontamiento propuestas como posibles predictores, seleccionando tanto aspectos físico-médicos, demográficos y psicológicos.

Vinokur, Threat, Caplan y Zimmermann(17) refieren que es esperable encontrar más problemas psicológicos en los pacientes con peor pronóstico médico. Rowland y Holland(18) señalan que es posible que el tipo de intervenciones (extras al tratamiento) modifiquen cualitativamente el rango de problemas psicosociales que pueden surgir. Por otro lado, una mayor edad parece asociarse a mejores resultados psicológicos<sup>19</sup> y el apoyo social disponible se vincula a un mayor bienestar.

Las dimensiones del afrontamiento, que vienen definidas por una menor percepción de control y por mayores tasas de amenaza o pérdida evaluada en las dimensiones de desamparo, desesperanza y fatalismo, según la técnica aplicada, se asocian a peores resultados psicológicos. Mientras que las que implican sensación de control y de percepción de los eventos como un reto o espíritu de lucha dan lugar a mejores resultados psicológicos para el afrontamiento de la situación.(20)

La estrategia de negación se asocia también a mejores resultados psicológicos.(21) Estos autores señalan que esta puede ser una de las estrategias más eficaces para afrontar la enfermedad siempre y cuando no interfiera con la adherencia al tratamiento(22), situación en la que el paciente se vería muy complicado desde el punto de vista de la salud.

## Marco teórico

La Organización Mundial de la Salud en 1948 definió a la salud como “un estado completo de bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de enfermedad”. Su enunciado implicó un salto cualitativo, ya que desplazó el enfoque centrado en la enfermedad para pasar a uno que pone su atención en la salud positiva.

Como alternativa, la *psicología positiva* se encuadra dentro de la tradición del modelo de competencia orientado a la prevención primaria proactiva universal. Adopta una perspectiva constructivista, humanista y esperanzadora de la teoría y práctica del transcurrir existencial.(23)

La psicología positiva se halla relacionada con el impulso explicativo positivo y con-

estructivo del ser humano y la necesidad del sentimiento de competencia.

La psicología positiva estudia cuatro áreas de la “buena vida” psicológica: las experiencias positivas (la felicidad, el placer), los rasgos personales positivos (talentos, fortalezas de carácter), las relaciones interpersonales positivas (amistades, relaciones de pareja, etc.) y las organizaciones (escuelas, empresas, comunidades) que contribuyen a que las personas vivan plenamente.(24) Dentro de las experiencias positivas, se destacan dos fenómenos: el *fluir de la conciencia* o *flow* y la positividad.

Las experiencias óptimas o de *flow* tienen que ver con los momentos en los que ponemos en práctica nuestras habilidades de manera tal que estamos totalmente absortos en lo que hacemos. El Dr. Mihaly Csikszentmihalyi estudió las experiencias cotidianas de la gente y encontró que cuanto más frecuentemente realizamos actividades que implican una total concentración, que representan retos y que permiten que usemos y desarrollemos nuestras habilidades, más felices y satisfechos con la vida nos sentimos.

En 1998, la Dra. Fredrickson crea un modelo adecuado y específico para las emociones positivas con la intención de superar las limitaciones que implica estudiar las emociones positivas conjuntamente con las negativas. El nombre que recibe este modelo es el de *Modelo de ampliación y construcción de emociones positivas*(25), y su principal proposición es que las emociones positivas y los estados afectivos relacionados con ellas se vinculan a una ampliación de las posibilidades de la atención, la cognición y la ac-

ción, y a una mejora de los recursos físicos, intelectuales y sociales de la persona.

Las emociones tienen un claro impacto en la salud y no a través de un único mecanismo, sino que pueden ejercer su influencia de varias maneras distintas que, además de incidir en los diferentes momentos del proceso de enfermar, influyen en el bienestar de la persona. Fernández Castro(26) asegura que algunas tendencias emocionales permanentes pueden llegar a ser factores específicos de riesgo para enfermedades concretas. Aparte del riesgo en la aparición de enfermedades, el autor menciona que las emociones también pueden incidir en el curso de las enfermedades de manera en que puede llegar a ser decisiva, mencionando como ejemplos los diversos estudios realizados en referencia a las cefaleas, el asma o la diabetes, entre otras.

La primera implicancia refiere que la experimentación de emociones positivas puede reparar el daño que ciertas emociones negativas producen, sirviendo así a una mejor regulación emocional. Entonces, se podría pensar a las emociones positivas como antídotos eficaces contra las consecuencias fisiológicas y psicológicas tan específicas que acompañan a los estados emocionales negativos.

La segunda hace referencia a que cultivar las emociones positivas no solo contrarresta los efectos nocivos de las negativas, sino también permite que se den modos de pensar más allá de los habituales y que la persona construya recursos personales de afrontamiento, optimizando asimismo la salud física y el bienestar subjetivo y favoreciendo que las personas sean más positivas y las comunidades más prósperas.

Los aspectos psicológicos del enfermo deben ser tenidos especialmente en cuenta. Las peculiaridades de los enfermos con cáncer, así como las características específicas del proceso de esta enfermedad, hacen necesaria la presencia de psicólogos especializados.(27)

La psicología de la salud está dedicada al estudio científico del paciente que desarrolla una enfermedad, cuyo objetivo central es precisamente el cuidado psicosocial del paciente con el objetivo ayudar al equipo médico en el abordaje y manejo de los aspectos psicosociales que afectan al paciente y su familia.(28)

La atención de los factores psicosociales incluyen el manejo de la familia y de aspectos relativos al equipo médico [dimensión psicosocial], además de los factores psicológicos, conductuales y sociales que influyen en la aparición de la enfermedad y en su progresión [dimensión psicobiológica].(29)

En muchas oportunidades se indica un determinado tratamiento para la enfermedad que el paciente posee, sin tener en cuenta si este puede o no afrontar el tratamiento propuesto, lo que le genera más estrés y como consecuencia, el abandono de los tratamientos.

La conclusión genérica de diversos estudios(30) señala que el tipo de estrategias de afrontamiento utilizadas por los pacientes incide en el grado de ajuste que estos presentan ante su enfermedad.

Se ha reconocido que la dimensión psicosocial está involucrada en el cuidado de todos los pacientes en todos los estadios de la enfermedad.(31)

El reconocimiento del estrés psicosocial en oncología es fundamental, ya que incluye sentimientos normales de vulnerabilidad, tristeza y miedos, así como problemas más severos de depresión, ansiedad, pánico, aislamiento social y crisis espirituales. Por estas razones, el estrés debe ser detectado y tratado tempranamente.(32)

La adaptación al diagnóstico de cada paciente es influida por la sociedad, el paciente y la propia enfermedad. Los factores psicosociales son dinámicos y cambiantes.

Si se pudiese detectar qué mecanismos utilizan los pacientes al momento de enfrentar la enfermedad y los distintos tratamientos, se podría ayudarlos a superar mejor el impacto que la enfermedad produce. Esto nos permitiría intervenir de una manera más eficaz desde el rol del psicólogo.

Para el trabajo en equipo interdisciplinario, sería importante poder prever qué tipo de actitud tendrá el paciente hacia los problemas médicos y hacia el personal implicado, en su evaluación y tratamiento, como una forma de prevenir parte del desgaste emocional de atender este tipo de pacientes.

Las implicancias de los resultados y conclusiones de este proyecto de investigación serían relevantes debido a que nunca fueron estudiados en esta población (pacientes adultos que concurren a la obra social). Podría influir, también, en la optimización de los recursos institucionales para el mantenimiento y la utilidad de los tratamientos actuales.

Los datos arrojados por esta investigación brindarían al equipo asistencial la mejor manera de tratar y contener a cada paciente

según su propia estrategia de afrontamiento, lo que generaría una relación médico-paciente más sólida y más rápida.

Se hace hincapié en la cuestión temporal ya que estas patologías dan un lapso de tiempo prolongado para que el paciente elabora psíquicamente el impacto emocional que la enfermedad produce.

Para el equipo de salud, es sumamente valioso poder obtener índices pronósticos confiables, ya que esto permitiría poner en marcha todos los mecanismos disponibles para reducir en parte la vulnerabilidad futura que conlleva la enfermedad.

En relación a la práctica profesional, es de sumo interés poder contar con un marco teórico que sustente y afirme las competencias más positivas de las personas en una situación de enfermedad crónica, que aún este tiempo conlleva un estigma social y deja consecuencias psicológicas importantes tanto en la persona que lo padece como en su grupo familiar.

## Materia y Método

**Objetivo:** Relevar y comparar los estilos de afrontamiento de los pacientes oncológicos que realizan quimioterapia en el hospital de día y los pacientes con insuficiencia crónica en tratamiento sustitutivo renal que realizaron tratamiento entre octubre y noviembre de 2011.

**Instrumento:** Inventario de Conductas de Salud de Millon MBHI.(33-34)

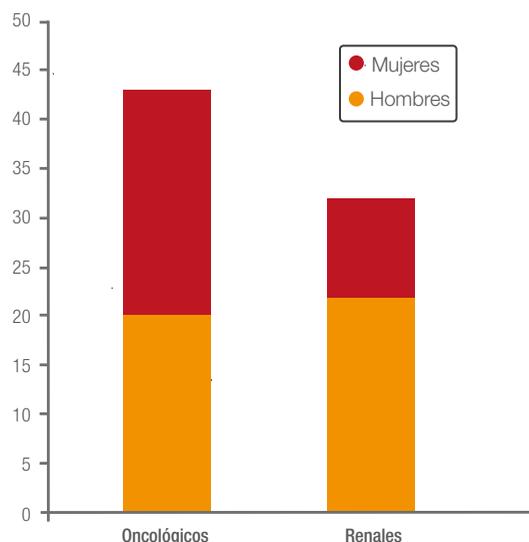
Este es un inventario que evalúa estilos de afrontamiento, actitudes psicógenas, cor-

relatos psicossomáticos, índices pronósticos y una escala de validez que consigna las respuestas dadas al azar. Su aplicación está indicada en pacientes con enfermedades médicas en el ámbito de la salud. Consta de 150 ítems, con un formato de respuesta verdadero/falso. Para esta investigación no se tomarán en cuenta los datos obtenidos de las escalas de actitudes psicógenas ni los de la escala correlatos psicossomáticos.

**Muestra:** Se evaluaron en total 85 pacientes:

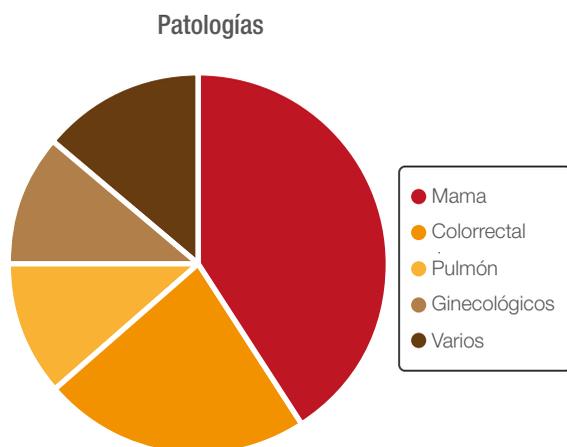
53 pacientes con enfermedad oncológica, 20 hombres y 23 mujeres, con edades comprendidas entre 39 a 76 años.

32 pacientes con enfermedad renal, 22 hombres y 10 mujeres, con edades comprendidas entre 25 a 80 años.



**Las patologías oncológicas evaluadas fueron:**

- 24 cáncer de mama
- 11 cáncer colorrectal (recto, colon y vejiga)
- 7 cáncer de pulmón
- 5 cáncer ginecológico (ovario, endometrio, cervix)
- 6 varios (3 cáncer de cabeza y cuello, 2 cáncer gástrico y 1 cáncer de páncreas)



**Las patologías renales evaluadas fueron:**

**Hereditarias:**

- 1 Síndrome de Allport
- 5 Poliquistosis renal.

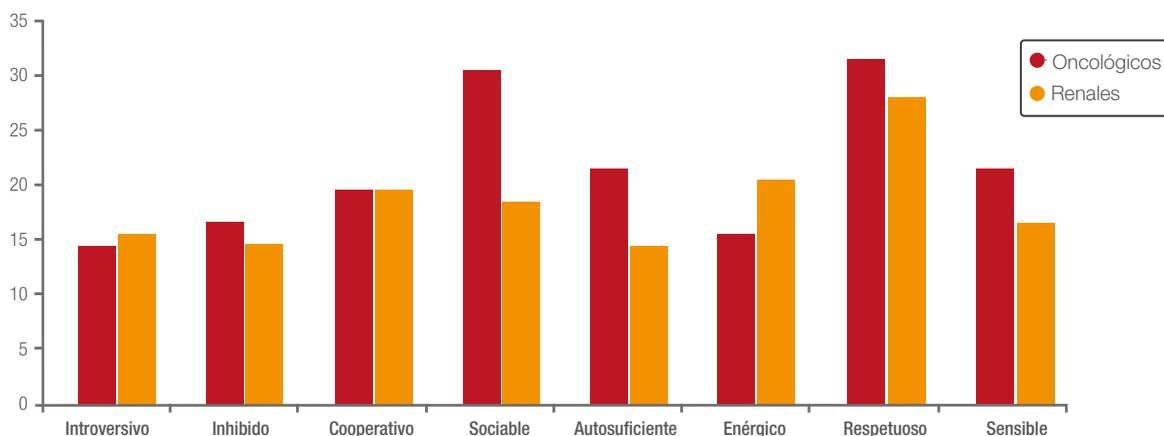
**No hereditarias:**

- 4 Nefropatía diabética
- 5 Glomerunofritis
- 2 Nefroangioesclerosis
- 1 Hipertensión
- 2 Esclerosis focal y segmentaria
- 2 Hipertensión maligna
- 1 síndrome nefrotico
- 1 Amiloidosis
- 1 Pan vascular

**Causa desconocida: 7 pacientes**

Los valores medios de estilos de afrontamientos obtenidos fueron:

Estilo	Introversivo	Inhibido	Cooperativo	Sociable	Autosuficiente	Enérgico	Respetuoso	Sensible
Oncológicos	14	16	19	30	21	15	31	21
Renales	15	14	19	18	14	20	27,5	16



Los valores más altos para los pacientes oncológicos son:

**Respetuoso, sociable y autosuficiente**

*Estilo respetuoso:* se refiere a pacientes que son responsables, adaptados y colaboradores. Guardan sus sentimientos para sí e intentan impresionar a los profesionales con autocontrol y severidad. Toman la medicación con cuidado y siguen las recomendaciones terapéuticas. Sin embargo, tienden a negar síntomas, por lo que pueden haber

esperado largo tiempo antes de buscar tratamiento. No les gusta estar enfermos, porque les significa ineficiencia y debilidad.

*Estilo sociable:* indica que estos pacientes tienden a ser extrovertidos, charlatanes y encantadores. No obstante, pueden ser variables en sus gustos y desagrados. Al principio del tratamiento, suelen ser colaboradores, pero esto puede durar poco tiempo. Están más preocupados por parecer amables y atractivos que por solucionar sus problemas.

Presentan baja probabilidad de concurrir a las consultas los días señalados y de tomar los medicamentos necesarios.

*Estilo autosuficiente:* muestra que estos pacientes son calmos y seguros. Sin embargo, temen a las enfermedades físicas. Es por ello que están motivados para seguir cualquier plan de tratamiento que les asegure su bienestar. Pueden esperar que se les proporcione un tratamiento diferencial. Suelen sacar provecho de los miembros del equipo de salud. Esta conducta puede ser molesta, pero deben ser tratados profesionalmente y recibir explicaciones completas del curso del tratamiento. Si se impactan por la seriedad de su problema de salud, seguirán cuidadosamente las indicaciones médicas.

Los valores mas altos obtenidos en pacientes renales son:

#### **Respetuoso, enérgico y cooperativo.**

*Estilo respetuoso:* Puntuaciones altas indican que estos pacientes son responsables, adaptados y colaboradores. Guardan sus sentimientos para sí e intentan impresionar a los profesionales con autocontrol y severidad. Toman la medicación con cuidado y siguen las recomendaciones terapéuticas. Sin embargo, tienden a negar síntomas, por lo que pueden haber esperado largo tiempo antes de buscar tratamiento. No les gusta estar enfermos, porque les significa ineficiencia y debilidad.

*Estilo enérgico:* altas puntuaciones indican que estos pacientes son algo dominantes y duros. Los profesionales deben tener cuidado de no sentirse intimidados o provocados. El abordaje debe ser directivo, pero sin entrar en discusiones. Son pacientes desconfiados. Pueden no seguir el plan de tratamiento. Es

necesario trabajar duro para conseguir que sigan el plan prescrito.

*Estilo cooperativo:* puntuaciones altas indican que estos pacientes están ansiosos por vincularse con los profesionales. Siguen fielmente sus consejos. Sin embargo, no toman la iniciativa de buscar tratamiento por sí mismos. Esperan que se les diga exactamente lo que tienen que hacer. Pueden negar la existencia de problemas reales. Los profesionales de la salud tienen que investigar la negación, formulando preguntas de forma explícita. Son pacientes muy dependientes y suelen oponerse a cualquier derivación a otro profesional.

## **Conclusiones**

En una situación de enfermedad, la capacidad de afrontamiento permite manejar el estrés, mantener la dignidad personal y las relaciones significativas, así como recuperar e incrementar la función física.(35)

De los distintos tipos de estrategias utilizadas y con qué rapidez se pongan estas en marcha, depende mucho el curso de la enfermedad.

Se evaluaron en total 85 pacientes, 53 pacientes con enfermedad oncológica, 20 hombres y 23 mujeres, con edades comprendidas entre 39 a 76 años. Y 32 pacientes con enfermedad renal, 22 hombres y 10 mujeres, con edades comprendidas entre 25 a 80 años.

El estilo de afrontamiento en común que tienen ambas patologías describe a personas responsables, adaptadas y colaboradoras. Guardan sus sentimientos para sí e intentan impresionar a los profesionales con autocontrol y severidad. Toman la medicación

con cuidado y siguen las recomendaciones terapéuticas. Sin embargo, tienden a negar síntomas, por lo que pueden haber esperado largo tiempo antes de buscar tratamiento. No les gusta estar enfermos, porque les significa ineficiencia y debilidad.

Para nosotros, este estilo de afrontamiento estaría fuertemente influido por el entrenamiento recibido dentro de la institución.

En relación a los pacientes oncológicos, los dos estilos de afrontamiento restantes refieren pacientes que suelen ser colaboradores al principio del tratamiento, pero esto puede durar poco tiempo. Están más preocupados por parecer amables y atractivos que por solucionar sus problemas. Presentan baja probabilidad de concurrir a las consultas los días señalados y de tomar los medicamentos necesarios. Además de intentar manipular al equipo de salud para obtener preferencias. Todas estas implicancias son difíciles de manejar en alta demanda, lo que seguramente generará roces entre el equipo de salud y el paciente. Estos estilos de afrontamiento requieren de un profesional que pueda explicar, que mantenga una relación cordial y firme al mismo tiempo.

En cuanto a los pacientes renales, los estilos de afrontamiento enérgico y cooperativo, tal como mencionamos anteriormente, nos describirían a pacientes dominantes y duros que no pueden seguir el plan de tratamiento y generan cierta provocación e intimidación en los profesionales, trabajando estos principalmente en el logro del cumplimiento adecuado de indicaciones. También nos hablan —enfocados básicamente en el estilo cooperativo— de pacientes con interés y ansiedad en vincularse con el equipo de salud, que

siguen sin inconvenientes las indicaciones prescriptas, pero con una gran dificultad en la toma de iniciativas, lo que genera dependencia hacia su equipo tratante y oposición ante la derivación a otros profesionales.

Dentro de lo esperable estaba la puntuación elevada en la escala del estilo introversivo, porque es común en pacientes que padecen enfermedades crónicas debilitantes de cualquier género. Paradójicamente, esta es la escala que ha tenido las puntuaciones más bajas en la evaluación general. Posiblemente, esto pueda deberse a que los pacientes evaluados no contaron con el tiempo suficiente para terminar de procesar el impacto que produce el diagnóstico y seguidamente comenzar con el tratamiento.

La asistencia psicoterapéutica en forma conjunta y cooperativa con el equipo médico contribuye a una mejor adaptación a la enfermedad crónica y sus tratamientos.

Los datos arrojados por esta investigación brindarían al equipo asistencial la mejor manera de tratar y contener a cada paciente según su propia estrategia de afrontamiento, lo que generaría una relación médico paciente más sólida y más rápida, y que previene también el desgaste emocional que resulta de atender este tipo de pacientes.

Esta investigación tuvo por objetivo describir los estilos de afrontamiento más relevantes en esta población. Igualmente debemos señalar que es una muestra pequeña y no totalmente representativa de ambas patologías que consultan. Para las futuras investigaciones sobre el tema, deberemos tener en cuenta si los pacientes consultan por primera vez o no el servicio, ya que no se

pudo en esta ocasión. Quizá esto sea lo que marca la diferencia entre media y mediana dentro del mismo estilo de afrontamiento.

## Referencias

1. Comas, M.D., Schöeder, M. (1996). Proceso de adaptación a la enfermedad avanzada y terminal. En Gomes Batiste, X., Planas Domingo, J. Roca Casas, J, Valadiu Quemadura, P. (1996) Cuidados paliativos en oncología. Barcelona: Jims pp. 249-261.
2. Lazarus, R y Folkman, S (1984). Stress. appraisal and coping. New York: Springer.
3. Pearling, L y Shooler, C (1978). The structure of coping. Journal of Health and Social Behavior. 19 2-2.
4. Lazarus, R S (1966). Psychological stress and the coping process. Nueva York: Mc Graw Hill.
5. Selye, H (1976). The stress of life. (rev.ed). Nueva York: Mc Graw Hill.
6. Lazarus, R y Folkman, S., op citada.
7. Toro, J. (1983). "Estrés y enfermedad". En Psicobiología. Interrelación de aspectos experimentales y clínicos. Barcelona: falta editorial
8. Omar, A (1995). Estrés y Coping. Las estrategias de coping y sus interrelaciones con los niveles biológicos y psicológicos. Buenos Aires: Lumen.
9. Hamburg, Adams, 1967
10. Toro, J. Op. Citada.
11. Morris, T (1979). Psychological adjustment to mastectomy. Cancer treatments Reviews, 6 41-46.
12. Koocher, G y O'Malley, J (1981). The Damocles Syndrome: Psychosocial consequences of surviving childhood cancer. New York: Mc Graw Hill.
13. (Anderson, Keefe & Bradley, 1988)
14. Ferrero Berlanga, J.; Toledo Aliaga, M. y Barreto Martín, M. (1995). Evaluación cognitiva y afrontamiento como predictores del bienestar futuro de las pacientes con cáncer de mama. Revista Latinoamericana de Psicología, 27 (Nº 1) pp. 87-102.
15. Cunningham, A (1988). From neglect to support to coping: The evolution of psychosocial intervention for cancer patients. En Cooper (ed) Stress and breast cancer. Chichester: Wiley.
16. Worden, J y Weisman, A (1984). Preventive psychosocial intervention with newly diagnosed cancer patients. General Hospital Psychiatry, 6.243-249.
17. Vinokur, A, Threatt, B, Caplan, R y Zimmerman, B. (1989). Physical and psychosocial functioning and adjustment to breast cancer. Cancer 63. 394-405.
18. Rowland y Holland
19. Meyerowitz, 1980
20. Friedman, Nelson, Baer y otros, 1990
21. Matt; Sementilli y Burish 1988
22. Lazarus, R y Folkman, S . Op. Citada
23. Seligman, MEP & Csikszentmihalyi, M (2000). Positive psychology. An introduction. American Psychologist, 55 (1), 5-14.
24. Peterson, falta inicial nombre (2006). El "Flow", la Positividad y el Florecimiento Humano. En Aguilar, G. & Oblitas, L. (2009). Sentirse bien. Cengage Learning: México.
25. Fredrickson, B L (1998). What good are positive emotions? Review of General Psychology, 2 (3) 300-319.
26. Fernández Castro
27. Estapé, T. (1995). Psicooncología en Oncología. Neoplasia 6 (12) 189-191.
28. Greer, S. (1994). Psycho-oncology, its aims, achievements and future task. Psychooncology 3: 87-101.
29. Holland, 1992
30. (Deadman, Dewey, Owens, Leinster & Síade; 1989; Friedman, Nelson, Baer, Lane, Smith, & Dworkin 1992; Gerdenio, Roth, Keefe & Brantley, 1987; Schetter, Feinstein, Taylo & Falke, 1992; Stanton y Snider, 1993; Steimberg, Juliano y Wise, 1985
31. (American Pain Society Quality of Care Comité, 1995; Holland, 1999)
32. (Fichett y Handozo, 1998)
33. Millon, T, Green, C y Meagher R (1976, 1981). MBHI. Millon Behavioral Health Inventory. Minneapolis: National Computer Systems.
34. Millon, T, Green, C y Meagher R (1979). The MBHI: A new Inventory for the Psychodiagnostician in Medical Settings. Profesional Psychology 529-539.
35. Hamburg, Adams, 1967
36. Almanza-Muñoz J y Holland. (2000). Psicooncología: estado actual y perspectivas futuras. Psicooncología Vol. 46, Num3 Julio - Septiembre. Pp 196-206.
37. Berger, A. R., & Janoff-Bulman, R. (2006). Costs and satisfaction in close relationships: The role of loss-gain framing. Personal Relationships, 13, 53-68.
- De Vitta Jr V, Hellmans, Rosemberg, A (5th Ed.) (1997). Cancer principles & Practice of oncology. Philadelphia JB Lippincott.
38. Seligman, M.E.P. (2003). La auténtica felicidad. Barcelona: Vergara.



# Tamoxifeno Gador

*Gold standard* para  
quimio-prevención<sup>(1)</sup>

## Anebol<sup>®</sup>

anastrozol 1 mg

La continuidad  
terapéutica en  
cáncer de mama<sup>(1)</sup>

 **Hormonoterapia  
en cáncer de mama con RE\* +<sup>(2,3)</sup>**

 **Mayor sobrevida y menor recurrencia<sup>(1,4,5)</sup>**

### PRESENTACIONES:



**Tamoxifeno Gador:** Envases conteniendo 30 comprimidos  
**Tamoxifeno Gador 20:** Envases conteniendo 10 y 30 comprimidos  
**Anebol<sup>®</sup>:** 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<sup>®</sup>. 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- Gangadhar S, Bertelli G. Long-term efficacy and safety of anastrozole for adjuvant treatment of early breast cancer in postmenopausal women. *The Clin Risk Manag* 2009; 5:291-300.



**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/mm<sup>3</sup> -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 T<sub>4</sub> sin manifestaciones clínicas de hipertiroidismo, variaciones en el índice cariopícnótico del moco vaginal e infrecuentes efectos estrogénicos en el Papanicolau. **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 oligosérmicos; 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](http://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 aromataasa. **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<sub>CR</sub> < 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<sub>CR</sub> < 20 ml/min). **PRECAUCIONES:** Las mujeres con osteoporosis o con riesgo de padecerla deben tener una evaluación formal de su densidad mineral ósea al comienzo del tratamiento y luego a intervalos regulares, iniciando la terapia o profilaxis para la osteoporosis según con corresponda. No existen datos disponibles aún para el uso de anastrozol con los análogos de LHRH. Este producto contiene lactosa, por lo tanto no deben tomar este medicamento los pacientes con alteraciones hereditarias como intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa. Dado que se han informado casos de somnolencia y astenia con el uso de anastrozol, se debe tener extrema precaución al conducir u operar maquinarias. **Empleo en pediatría:** No se recomienda la administración de ANEBOL® en niños. **Interacciones medicamentosas:** En estudios de interacción clínica con antipirina y cimetidina no se evidenciaron interacciones clínicamente significativas mediadas por el complejo enzimático hepático del citocromo P450. El tratamiento concomitante de anastrozol con medicación que contenga estrógenos reduce o puede anular su actividad farmacológica. No se debe coadministrar tamoxifeno con ANEBOL® ya que puede disminuir su acción farmacológica. No se han observado en estudios clínicos interacciones significativas con otras drogas comúnmente prescritas. No se han presentado interacciones clínicamente significativas con los bisfosfonatos. No hay información clínica disponible sobre el uso de anastrozol en combinación con otros agentes anticancerígenos. **REACCIONES ADVERSAS:** Los eventos adversos habitualmente son leves a moderados y raramente requieren la suspensión de la medicación. Frecuentes: astenia; sofocos; náuseas; cefalea; dolor/rigidez de las articulaciones; erupción cutánea. Ocasionales: diarrea y vómitos, aumento de la fosfatasa alcalina, ALT y AST; anorexia, hipercolesterolemia; somnolencia, síndrome del túnel carpiano; sequedad vaginal, sangrado vaginal; afinamiento del cabello, alopecia, rash. Raras: aumento de la gamma GT y bilirrubina, hepatitis; dedo en gatillo; eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, urticaria y anafilaxia. No ha sido establecida una relación causal entre anastrozol y eventos tromboembólicos a las dosis habituales. **PRESENTACIONES:** Envases con 28 comprimidos recubiertos. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. **Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar). Fecha de última revisión ANMAT: Ene-2012.**



# CheckMate

CHECKpoint pathway and nivolumAb clinical Trial Evaluation

Esta abierto el reclutamiento en **ARGENTINA**  
de los siguientes estudios clínicos en fase 3  
con **Nivolumab (antiPD1)**:

NSCLC Escamoso	Cáncer renal de células claras	NSCLC No escamoso	Melanoma avanzado
2 <sup>da</sup> Línea luego de tratamiento con Platino	2 <sup>da</sup> /3 <sup>ra</sup> Línea luego de terapia anti-angiogenica	2 <sup>da</sup> Línea luego de tratamiento con Platino	1 <sup>ra</sup> Línea BRAF no mutado
<b>NCT01642004</b>	<b>NCT01668784</b>	<b>NCT01673867</b>	<b>NCT01721772</b>

Para mayor detalle sobre requisitos o diseño de los estudios ver :

**[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)**

(en *search* ingresar el número correspondiente NCT de identificación específico del estudio)

**[www.anmat.gov.ar](http://www.anmat.gov.ar)**

**<https://sis.ms.gov.ar/sisa/#sisa>**

Para obtener información de un contacto local contactar a:

**[mg-investigacion-oncologia@bms.com](mailto:mg-investigacion-oncologia@bms.com)**



Bristol-Myers Squibb



# Nexavar®

(sorafenib)

Vivir más  
y mejor

● El Primer y Único  
tratamiento sistémico  
aprobado para el  
Carcinoma hepatocelular  
no operable

**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. **GRADO 3:** Descamación, ulceración, ampollas o dolores severos en manos y pies, o falta de confort severo que provoca que el paciente esté inhabilitado de trabajar o de realizar las actividades diarias. 1° o 2° aparición: Interrumpir el tratamiento con NEXAVAR hasta que la toxicidad disminuya a grado 0 o 1. Luego de reanudar el tratamiento con NEXAVAR, disminuir la dosis 1 nivel (400 mg diarios o 400mg cada segundo día). 3° aparición: Discontinuar el tratamiento con NEXAVAR. **CONTRAINDICACIONES NEXAVAR** está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave conocida a sorafenib o a cualquiera de sus excipientes. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO** Embarazo: El sorafenib puede causar daño cuando es administrado a una mujer embarazada. Lactancia: no se sabe si el sorafenib es excretado por la leche humana. Hipertensión: en los pacientes tratados con sorafenib, se ha observado un incremento de la incidencia de hipertensión. En general la hipertensión fue de leve a moderada, se produjo al inicio del tratamiento y fue controlable con una terapia antihipertensiva estándar. La presión sanguínea deberá controlarse durante las primeras seis semanas de la terapia con NEXAVAR y luego controlarse y tratarse en caso necesario, según las prácticas médicas estándar. En caso de hipertensión grave o persistente, o de crisis hipertensivas a pesar de un tratamiento antihipertensivo adecuado, debe ser considerada la interrupción temporaria o permanente de NEXAVAR. Isquemia cardíaca y/o infarto: Se sopesará la interrupción temporal o permanente de NEXAVAR si el paciente presenta isquemia cardíaca o infarto de miocardio Prolongación del intervalo QT: NEXAVAR ha demostrado prolongar el intervalo QT / QTc que puede conducir a un mayor riesgo de arritmias ventriculares. Cuando se utiliza NEXAVAR en estos pacientes debe ser considerado el control periódico con electrocardiogramas y electrolitos (magnesio, potasio, calcio) durante el tratamiento. Hemorragia: puede producirse un incremento del riesgo de sangrado después de la administración de sorafenib. Si un evento hemorrágico precisa de intervención médica, es recomendable considerar la interrupción permanente de NEXAVAR Perforación gastrointestinal: la perforación gastrointestinal es un evento adverso poco frecuente informado en menos del 1% de los pacientes medicados con NEXAVAR. Complicaciones en la cicatrización de heridas: no se han realizado estudios formales sobre el efecto de NEXAVAR en la cicatrización de heridas. En pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas mayores, se recomienda una interrupción transitoria del tratamiento con NEXAVAR como medida de precaución. **REACCIONES ADVERSAS.** Las reacciones adversas más frecuentes (≥20%) entre los pacientes con carcinoma hepatocelular o carcinoma de células renales, que se consideraron relacionadas con NEXAVAR, comprenden fatiga, pérdida de peso, erupción o descamación, reacción cutánea en manos y pies, alopecia, diarrea, anorexia, náuseas y dolor abdominal. Datos adicionales de varios ensayos clínicos. Los demás acontecimientos adversos y anomalías de laboratorio relacionados con la medicación, que se exponen seguidamente, se notificaron en ensayos clínicos (muy frecuentes: 10% o más; frecuentes: desde el 1% hasta menos del 10%; poco frecuentes: del 0,1% hasta menos del 1%): Cardiovasculares: frecuentes: insuficiencia cardíaca congestiva\*, isquemia o infarto de miocardio\*, poco frecuentes: crisis hipertensiva\*. Raro: prolongación del intervalo QT. Dermatológicos: muy frecuentes: eritema; frecuentes: dermatitis exfoliativa, acné, rubefacción; poco frecuentes: 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, colestitis, 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: ronquera; poco frecuentes: rinores, 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 anafiláctica a radioterapia, síndrome de Stevens-Johnson. Hipersensibilidad: angioedema, reacción anafiláctica. Trastornos hepatobiliares: hepatitis inducida por drogas (se han observado casos potencialmente mortales y mortales). PRESENTACION: 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

L-AR-SM.05.2012.0049