



# Revista Argentina de Cancerología

Organo de la Sociedad Argentina de Cancerología, Asociación Civil

---

## **La medicina de precisión... ¿Es suficiente para el control global del cáncer?**

Marcelo Blanco Villalba

---

## **Efectividad comparativa de axitinib versus sorafenib en carcinoma de células renales avanzado (estudio AXIS): Un ensayo randomizado fase 3**

Guillermo Streich

---

## **Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo tratadas con pertuzumab, trastuzumab y docetaxel**

Ernesto Korbenfeld y Francisco Tellechea

---

## **Utilidad de la resonancia magnética en el cáncer de próstata**

María Florencia Bambaci y Constanza Montenegro

---

## **Supervivencia a largo plazo en un ensayo fase III aleatorizado de vinflunina vs sólo mejor soporte, en pacientes con carcinoma urotelial avanzado, luego de la progresión a quimioterapia basada en cisplatino**

J. Bellmunt, R. Fougery, J. E. Rosenberg, H. Von der Maase, F. A. Schultz, Y. Salhi, S. Culine y T. K. Choueiri

---

## **Elogio al soliloquio**

Guillermo Marín

---

## **El emperador de todos los males: una biografía del cáncer**

Rosa Levin

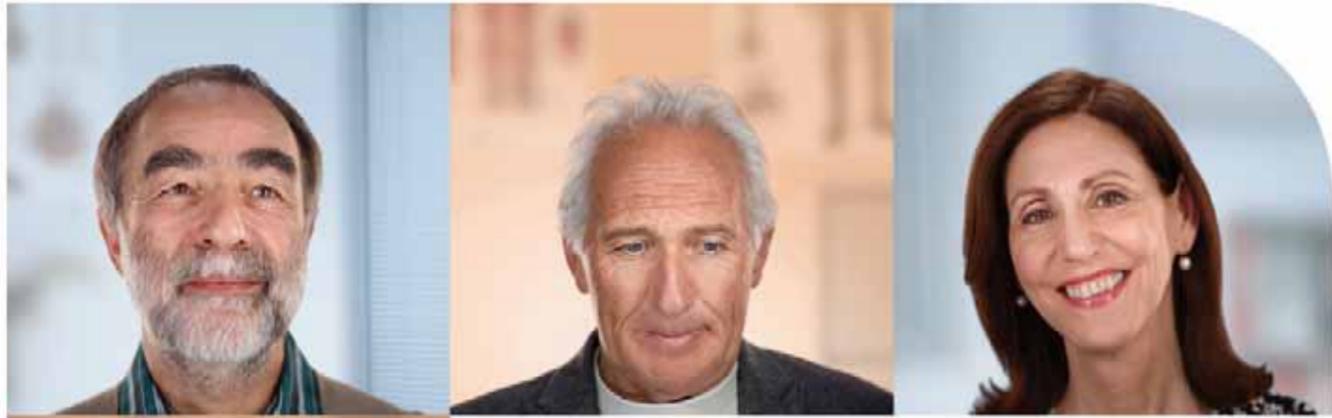
---

## **Calendario de eventos oncológicos**

Segundo semestre 2013 - Enero 2014

---



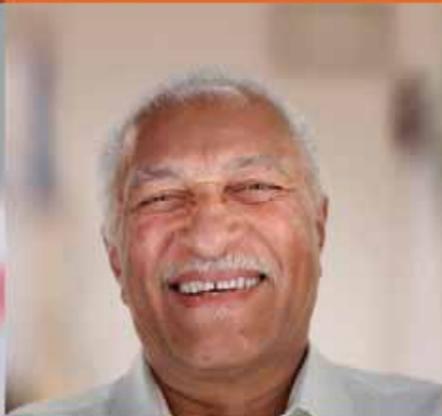
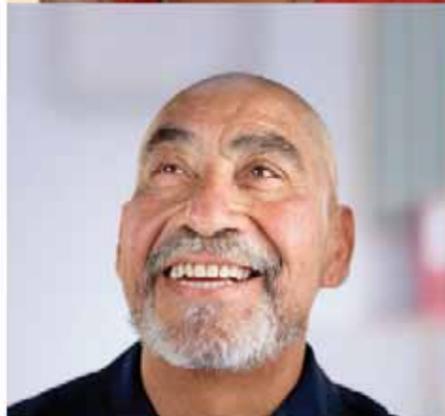


**ERBITUX<sup>®</sup>**  
**CETUXIMAB**

Vea 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



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

**AstraZeneca**  
La salud nos conecta a todos

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N° 50.438



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

## Comisión directiva 2012-2013

### Presidente

Dra. Mónica Liliana López

### Vicepresidente

Dr. Marcelo Blanco Villalba

### Secretario General

Dra. Clelia Vico

### Secretario de Actas

Dra. Marina Bramajo

### Tesorero

Dr. Mario Félix Bruno

### Director de Publicaciones

Dr. Guillermo Streich

### Director de Publicaciones Asociado

Dr. Marcelo Blanco Villalba

### Vocales titulares

1ª Dra. Luisa Rafailovici

2ª Dr. Ricardo Santos

3ª Dra. Liliana González

4ª Dr. Jorge Ramón Puyol

### Órgano de fiscalización

Dra. Rosa Woscoboinik de Levin

Dr. Osvaldo Guillermo Sánchez

### Capítulo de Gestión Institucional

Dr. Juan Pablo Re

### Capítulo del Interior

Dr. Guillermo Streich

### Capítulo de Neurooncología

Dra. Alejandra Rabadán

### Capítulo de Oncopediatría

Dra. Guadalupe Rey

### Capítulo de Prevención

Dra. Rosa Woscoboinik de Levin

Dr. Daniel Rampa

### Capítulo de Psicooncología y Cuidados Paliativos

Dra. Luisina Onganía

### Past-Presidents

Dr. Norberto Brocato (1996-1997)

Dr. Antonio Guardo (1998-1999)

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

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

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

Clelia Vico (2008-2009)

Dr. Marcelo Blanco Villalba (2010-2011)

### Miembros honorarios nacionales

Dr. Carlos Reussi †

Dr. Roberto A. Garriz †

Dr. Juan J. Fontana †

Dr. Federico Pilheu

Dr. José J. Mayo

Dr. Juan J. Corbelle

Dr. Emilio Etala †

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)



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 antiestrógeno. **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:** Mujeres adultas (incluyendo ancianas): La dosis recomendada es 500 mg una vez al mes, con una dosis adicional de 500 mg administrada dos semanas luego de la dosis inicial. Población especial Insuficiencia renal: no se recomiendan ajustes de la dosis para las pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (clearance de creatinina > 30 ml/min). No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/min), por lo que se recomienda precaución en estas pacientes (ver Advertencias). Insuficiencia hepática: no se recomiendan ajustes de la dosis para las pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Falsodex® debe utilizarse con precaución al tratar estas pacientes ya que puede aumentar la exposición a fulvestrant. No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática severa. (ver Contraindicaciones, Advertencias y Propiedades farmacocinéticas). Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en niños de 0 a 18 años. Los datos actualmente disponibles se incluyen en Propiedades Farmacológicas, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica. **CONTRAINDICACIONES:** Falsodex® está contraindicado en: Pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes; El embarazo y la lactancia; Insuficiencia hepática severa. **ADVERTENCIAS:** Emplear Falsodex® con precaución en pacientes con Insuficiencia hepática leve a moderada. Usar Falsodex® con precaución en pacientes con Insuficiencia renal grave (clearance de creatinina inferior a 30 ml/min). Dada la vía de administración intramuscular, utilizar Falsodex® con precaución cuando se trate a pacientes con diátesis hemorrágica, trombocitopenia, o en tratamientos con anticoagulantes. En mujeres con cáncer de mama avanzado se observan frecuentemente eventos tromboembólicos, como se ha demostrado en los ensayos clínicos con Falsodex®. Deberá considerarse este hecho cuando se prescriba Falsodex® a pacientes de riesgo. No existen datos a largo plazo del efecto de Fulvestrant sobre el hueso. Debido al mecanismo de acción de este fármaco, existe un riesgo potencial de osteoporosis. Población pediátrica: Falsodex® no está recomendado para uso en niños y adolescentes puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia en este grupo de pacientes. **REACCIONES ADVERSAS:** Esta sección aporta información basada en todas las reacciones adversas de ensayos clínicos, estudios post-comercialización o reportes espontáneos. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas son reacciones en el sitio de inyección, astenia, náuseas, e incremento de enzimas hepáticas [ALT, AST, ALP]. Las siguientes categorías de frecuencia para reacciones adversas del fármaco (RADs) fueron calculadas basándose en el grupo de tratamiento de Falsodex® 500 mg en análisis de seguridad conjuntos de los estudios CONFIRM (Estudio D6997C00002), FINDER 1 (Estudio D6997C00004), FINDER 2 (Estudio D6997C00006), y NEWEST (Estudio D6997C00003) que comparan Falsodex® 500 mg con Falsodex® 250 mg. Las frecuencias en la siguiente tabla se basan en todas las reacciones adversas a los fármacos, cualquiera sea la evaluación de causalidad por parte del investigador. Las reacciones adversas que figuran a continuación se clasifican de acuerdo a la frecuencia y a la Clase de Sistema Orgánico (COS). Los agrupamientos por frecuencia se definen de acuerdo a la siguiente convención: Muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100). Dentro de cada grupo de frecuencia, se reportan reacciones adversas en orden de seriedad decreciente. **PRESENTACIÓN:** Envases conteniendo 1 ó 2 jeringas prellenadas de vidrio neutro transparente (Tipo 1) de 5 ml con émbolo de poliestireno que contienen 250 mg de Fulvestrant para inyección intramuscular. La jeringa está equipada con un cierre a prueba de manipulación. Se proporciona además una aguja con sistema de seguridad (SafetyGlide) para su conexión al cuerpo de la jeringa. Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50.438. Venta bajo receta. **AstraZeneca S.A.** Argerich 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**

## ÍNDICE

<b>Editorial. Dr. José R. Pereira Quintana: Precursor de la oncología Argentina</b> Mario Bruno	<b>9</b>
<b>La medicina de precisión... ¿Es suficiente para el control global del cáncer?</b> Marcelo Blanco Villalba	<b>11</b>
<b>Efectividad comparativa de axitinib versus sorafenib en carcinoma de células renales avanzado (estudio AXIS): Un ensayo randomizado fase 3</b> Guillermo Streich	<b>18</b>
<b>Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo tratadas con pertuzumab, trastuzumab y docetaxel</b> Ernesto Korbenfeld y Francisco Tellechea	<b>25</b>
<b>Utilidad de la resonancia magnética en el cáncer de próstata</b> María Florencia Bambaci y Constanza Montenegro	<b>34</b>
<b>Supervivencia a largo plazo en un ensayo fase III aleatorizado de vinflunina vs sólo mejor soporte, en pacientes con carcinoma urotelial avanzado, luego de la progresión a quimioterapia basada en cisplatino</b> J. Bellmunt, R. Fougerey, J. E. Rosenberg, H. Von der Maase, F. A. Schultz, Y. Salhi, S. Culine y T. K. Choueiri	<b>39</b>
<b>Elogio al soliloquio</b> Guillermo Marín	<b>42</b>
<b>El emperador de todos los males: una biografía del cáncer</b> Rosa Levin	<b>47</b>
<b>Calendario de eventos oncológicos</b> Segundo semestre 2013 - Enero 2014	<b>49</b>

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)

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

**SPRYCEL<sup>®</sup>**  
dasatinib

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

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

*Seguimiento a mis pacientes  
Atención telefónica todos los días*  
**0800-362-4876**  
[www.comunidadpasos.com](http://www.comunidadpasos.com)

 **Bristol-Myers Squibb**

Para mayor información acerca de nuestros productos sirvase contactar a nuestro representante o al departamento médico de Bristol-Myers Squibb Argentina SRL  
Monroe 801 (C1248BK) Tel.: 0800 666 1179. Fax: (54 11) 4789-8559  
[www.b-ms.com.ar](http://www.b-ms.com.ar)

## EDITORIAL

### Dr. José R. Pereira Quintana: Precursor de la oncología Argentina

El pasado 5 de Junio, víctima de un accidente automovilístico, falleció el Profesor Dr. José R. Pereira Quintana, una de las más destacadas figuras de la oncología argentina. Junto con Roberto Estévez, Diego Perazzo y Rosa Levín, constituyeron un núcleo de médicos precursores en el uso de los nuevos tratamientos contra el cáncer, surgidos en la década de los años 60: los agentes quimioterápicos.

Pereira Quintana realizó en forma brillante su carrera médica, pese a que debía trabajar para cubrir sus estudios, a causa del prematuro fallecimiento de sus padres. Se graduó en 1947, abrazando en primera instancia la cirugía, fundamentalmente, de los pacientes con cáncer. Hacia fines de la década de los años 50 e inicio de los 60, se vislumbraba una nueva terapéutica contra las enfermedades oncológicas, a través del tratamiento con drogas antitumorales.

Avizorando esta nueva alternativa, el Dr. Pereira Quintana se especializó en Oncología Clínica, y en este carácter, fue miembro fundador de la Sociedad Argentina de Medicina Nuclear. Se incorporó a dos nuevas sociedades médicas: la Sociedad Argentina de Cancerología, fundada en 1947, de la que ocupó la presidencia en los años 1978-1979; y la Asociación Argentina de Quimioterapia Antineoplásica (actualmente denominada Asociación Argentina de Oncología Clínica) de la que fue miembro fundador en 1964, y presidente en el período 1972-1973. La Asociación Médica Argentina (AMA) lo designó miembro de honor, y la Universidad del Salvador (USAL), Profesor Adjunto de Cirugía.

A lo largo de su fructífera carrera fue Jefe del Servicio de Oncología del Hospital Bernardino Rivadavia, Director del Programa Nacional del Control del Cáncer, Director del Banco Nacional de Drogas Antineoplásicas, Codirector-Interventor del Instituto Nacional de Farmacología y Bromatología, y Asesor de la Secretaría de Planeamiento de la Subsecretaría de Ciencia y Técnica de la Presidencia de la Nación.

Con la muerte del Dr. Pereira Quintana, se pierde a uno de los más destacados maestros de la oncología argentina y a uno de los últimos eslabones que enlazan la oncología del siglo XX con la del siglo XXI. Sus discípulos le rendimos este sentido homenaje.

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



pobres durante 15 años, y demostró que “el cribado bienal de cáncer cervical por personal no médico capacitado, utilizando ácido acético (inspección visual con ácido acético, IVAA) reduce la mortalidad por cáncer de cuello uterino en un 31%, y podría prevenir 22.000 muertes atribuibles a este cáncer en India y 72.000 muertes en el mundo/año”, si se considera que “el Papanicolaou redujo la incidencia de cáncer cervicouterino y la mortalidad en un 80% en países de ingresos altos” (3), el control de la enfermedad estaría en el camino de realización.

Asimismo, un artículo publicado en el periódico de ASCO, aborda esta problemática. El Dr. Eduardo Cazap resume las acciones desarrolladas a partir de la Cumbre de Alto Nivel de las Naciones Unidas (septiembre de 2011) sobre Enfermedades no Transmisibles (ENT), entre ellas el cáncer. En noviembre de 2012, los estados miembros de la OMS, acordaron el **Primer Marco Integral de Seguimiento para la Prevención y el Control de las ENT**, cuya ambición es reducir las muertes prematuras por ENT en un 25% para el año 2025 (4), siendo el principal obstáculo para el logro de este objetivo la “falta de leyes sanitarias internacionales” (la única existente en la actualidad es el Convenio Marco-OMS para el Control del Tabaco).

Además, las proyecciones sobre el cáncer nos informan que habrá 20 millones de casos nuevos y 10 millones de muertes hacia el año 2020, lo que constituye el reto **más importante en el campo de los derechos humanos en salud**. El cáncer provoca la muerte de más seres humanos cada año que la tuberculosis, el SIDA y la malaria en conjunto, y el 75% de estas muertes ocurrirá en países que juntos producen hoy menos del 5% del Producto Interno Bruto (PIB) mundial (4\*)

Así fue que, casi sin proponérmelo, en esta reunión anual de ASCO me interesé en tres presentaciones en particular que quiero compartir con ustedes:

- 1. **Plan Nacional para la Prevención, Detección Temprana y Control del Cáncer en Perú**, por el Carlos Vallejos, MD(5).
- 2. **Planes Nacionales de Cáncer: La experiencia francesa**, por David Khayat, MD6.

- 3. **Reducción de las desigualdades del cáncer: ¿Qué funciona?**, por Nina A. Bickell, MD, MPH, y Electra D. Paskett, PhD7.

En Perú, durante el año 2006 e intentando unificar los registros, se crea el Sistema de Vigilancia Epidemiológica del Cáncer, que permitió obtener y confrontar datos (ver Tablas 1, 2 y 3). Desde 1985, la entidad rectora es denominada Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y su finalidad consiste en formular, regular y asesorar el desarrollo de la política de salud en el campo del cáncer. En 2002, se desarrolla el Programa para la Promoción de la Salud y Control del Cáncer, que desembocará en el 2003 con el **“Plan Estratégico 2006-2016”**, con sus metas para el 2016: **un país libre de cáncer avanzado, con educación sanitaria y acceso a servicios de calidad en el control del cáncer**. En enero del 2007, se pone en marcha el Primer Plan Integral de Control del Cáncer de América Latina (ver Tabla 4).

Actualmente, dicho plan incluye el “Presupuesto por Resultados”, que en su origen contempla costos de nuevos equipos médicos en centros seleccionados, mamógrafos digitales, endoscopia gastrointestinal, microscopios, equipamiento multimedia, recursos humanos, material didáctico, talleres y reuniones de capacitación y prevención del cáncer. El programa resultó exitoso, y se aumentó en un 164% el presupuesto estimado para el 2012.

Las dificultades anteriores al 2002 en el INEN fueron el diagnóstico en etapas avanzadas, la falta de adherencia al tratamiento o el retraso en el inicio y el seguimiento inadecuado, que llevaron a adquirir un nuevo objetivo: **descentralizar la atención del cáncer**, con el desarrollo de los Institutos Regionales del Norte y del Sur, lo que significó nuevas oportunidades de trabajo para especialistas en la atención de la enfermedad(8).

El 30% de los pacientes con cáncer viven en la pobreza o pobreza extrema. El presidente Alan García creó un Programa de Seguro Universal. Hoy, el 70% de los pacientes que utilizan dicho seguro residen en las regiones más pobres. Durante el 2011, han sido tratados en INEN 62.979 pacientes cubiertos por este seguro(9).

Tabla 1.

Incidencia*: 39.305 nuevos casos de cáncer:			
Mujeres 58%		Hombres 42%	
Perú	Sudamérica	Perú	Sudamérica
Cuello uterino 19,5%	<b>Cuello uterino 14,40%</b>	Próstata 25,1%	<b>Próstata 26,50%</b>
Mama 18,9%	<b>Mama 26,60%</b>	Estómago 15,7%	<b>Estómago 9,20%</b>
Estómago 11,5%	-	Linfoma No Hodgkin 5,8%	-
Colon/Recto 5,1%	<b>Colon/Recto 7,60%</b>	Pulmón 5,4%	<b>Pulmón 10,60%</b>

Mortalidad: 24.828 muertes por cáncer.

\*GLOBOCAN 2008 - La Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC).

Tabla 2: Estadios al diagnóstico:

<b>Público</b>	<b>56,3% avanzados*</b>
<b>Organización privada</b>	<b>80% iniciales**</b>

Fuente: \*Agreda F, Alarcón E. Epidemiología descriptiva de las neoplasias malignas en el INEN (Período 1997-2001). Boletín del INEN. 2004; 26: 11-32.

\*\*Datos ONCOSALUD.

Tabla 3: Presupuesto de salud pública en el Perú\*.

- 5,1% del PIB.
- El crecimiento de la economía: 0,4 en las últimas dos décadas.
- Aumento de la esperanza de vida, de 66,7 años en 1995 a 74,1 en 2010\*\*.
- 2004, el cáncer representó una pérdida de ajustados por discapacidad años de vida (AVAD), 4,1% del PIB en Perú.

\* World Health Organization National Health Account database. Health expenditure, total (% of GDP). <http://data.worldbank.org/indicator/SH.XPD.TOTL.ZS>. 20 de febrero de 2013.

\*\* Perú: Estimaciones y Proyecciones de la Población Total, por Años Calendario y Edades Simples, 1950-2050. Instituto Nacional de Estadística e Informática. 2009.

Tabla 4. Lineamientos Estratégicos del Plan Nacional de Control del Cáncer.

Áreas estratégicas	Objetivos
<b>Promoción y Fortalecimiento</b>	Prevención primaria, secundaria y terciaria con énfasis en la detección temprana y el tratamiento de lesiones.
<b>Regulación</b>	Velar por el cumplimiento de la normativa y generar regulaciones necesarias para alcanzar objetivos y metas nacionales.

Áreas estratégicas	Objetivos
<b>Accesibilidad</b>	Fortalecer el proceso de descentralización de la atención del cáncer.
<b>Vigilancia Epidemiológica</b>	Implementar la vigilancia activa del cáncer, con la participación del Ministerio de Salud, Fuerzas Armadas.
<b>Investigación</b>	Policía y sector privado, que permite informes semanales.
<b>Grupos Organizados</b>	Fomentar la formación, asociaciones de sobrevivientes del cáncer.
<b>Voluntariado</b>	Acciones institucionales de apoyo.
<b>Desarrollo de Recursos</b>	Buscar y obtener recursos financieros, desarrollar y optimizar el potencial de los recursos humanos. Mejorar el uso de la infraestructura y los servicios.
<b>Información y Comunicación Crear un Programa Nacional de Educación y</b>	Comunicación del cáncer que involucra a medios de comunicación, con la participación multisectorial de la sociedad civil.

El segundo trabajo: **“Planes Nacionales de Cáncer: La experiencia francesa”** del Dr. David Khayat, comenta la experiencia de dicho país con el desarrollo del Plan Nacional, durante el 2002. Comienza con audiencias oficiales, con todas las partes interesadas, culminando en el 2003 con la creación del Instituto Nacional del Cáncer Francés<sup>10</sup>. El presupuesto inicial fue de 1,7 mil millones para 4 años, lo que generó 3.900 nuevos puestos de trabajo. Entre las medidas llevadas adelante cabe destacar:

- Regulación antitabaco, prohibición de fumar en lugares públicos, prohibición de venta a menores de 16 años, y aumento (menos de 2 años) del precio de los cigarrillos. Es la primera vez que se observa una disminución en el número de fumadores en Francia (8).
- Mujeres de 49 años a 74 años, **invitación cada 2 años para obtener una mamografía de control en centros con una doble lectura**.
- Hombres y mujeres de 49 años a 74 años, invitación a realizar un test de sangre oculta en materia fecal, cuyos resultados serán interpretados por el médico de familia, que en caso de positividad, prescribirá una colonoscopia.

- Cambios organizativos:
  - Obligatoriedad de equipo multidisciplinario en la asistencia:** las decisiones terapéuticas deben ser explicadas al paciente e informado en un sistema computarizado. Hospitales remotos fueron equipados con videoconferencia.
  - Las unidades de investigación se vieron obligadas a fusionarse.
  - Ley estatal:** las instituciones que tratan a pacientes con cáncer debieron solicitar una autorización renovable cada 4 años sobre la base de un mínimo número de cada tipo de cáncer, para poder tratar dicha patología.

En tratamientos innovadores durante el 2003, Francia gastó 335 millones. El gobierno decidió, en 2004, cubrir los gastos de estos fármacos, aumentando el presupuesto a 1.038 millones en 2009, y garantizando la accesibilidad.

El tercer trabajo: "Reducción de las desigualdades del cáncer: ¿Qué funciona?" de las Dras. Nina A. Bickell y Electra D. Paskett, quizás sea el que conduce al núcleo del problema. Se observa que ciertos subgrupos no experimentan los avances en la reducción de la incidencia y mortalidad de cáncer. Las causas son disparidades de raza, origen étnico, estado socioeconómico (SES), género y aspectos geográficos (11-12).

Para ejemplificar las doctoras refieren:

- El cáncer de mama en mujeres de raza negra presenta menor incidencia de aparición de la enfermedad, pero posee una tasa de mortalidad más alta (13).
- Las tasas de tabaquismo e incidencia de cáncer de pulmón son elevadas entre los residentes de los estados de la región de Apalaches 14-15.
- La colonoscopia de detección no es tan frecuente en poblaciones de bajo estado socioeconómico o en mujeres (16-17).

En la década de 1990, el Dr. Harold Freeman creó un programa navegador para el sistema de atención de la salud a partir de la utilización del mismo. La supervivencia de las pacientes con cáncer de mama a 5 años en el Hospital de Harlem mejoró de un 39% a un 70% con su utilización.

En 2005, el Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU. realizó un Programa de Navegación para pacientes en varios sitios: Ohio, Tampa, Chicago, Denver, Rochester, Nueva York, Boston, San Antonio y Washington, DC. En Boston, las "tasas de resolución de diagnóstico de mamografías anormales, en sitios navegados, aumentó del 89,7% al 92,6%"<sup>18</sup>, y "las pruebas de cribado anormales parece ser más eficaces entre los grupos más vulnerables"<sup>19</sup>. La navegación no tendría impacto en las tasas de tratamiento del cáncer o la calidad de vida. Los análisis de costo-efectividad, podrán informar al hospital y la empresa de seguros de la utilidad de los navegadores.

**Lo más efectivo de estas intervenciones** es un cambio en la organización. El seguimiento y la retroalimentación focalizan la causa de la falla del sistema y la infrautilización<sup>20</sup>.

En 2001, el Consejo Asesor del Cáncer del estado de Delaware observó disparidades en la incidencia, cribado y tasas de mortalidad en CRC entre negros y blancos; desarrolló un programa de control a nivel estatal. Los datos muestran que las tasas de detección, incidencia, mortalidad y diagnóstico tardío han sido eliminadas, desde 2009, a un costo de \$7 millones de dólares por año, con un ahorro anual estimado en \$8,5 millones<sup>21</sup>.

Finalmente, despertó mi atención la reunión realizada el domingo 2 de junio (11:30 AM-12:45 PM, Sala S404) "Debate Comunidad Oncología y Parlamento: proporcionar información vital sobre el reembolso y la crisis de la reforma de salud en general". Ante los recortes (a grandes rasgos, constituye una disminución en el porcentaje de reembolso por los servicios asistenciales del 6% al 4,3%), ASCO propone como respuesta una serie de iniciativas para ayudar a sus miembros a navegar por el "nuevo paisaje". A partir de una encuesta (entre el 23 abril al 1° de mayo de 2013, a más 500 miembros) un 80% indicó que los recortes han afectado su práctica y un 50% informó no poder seguir cuidando a los pacientes de Medicare a menos que tengan un seguro complementario. ASCO reconoce fundamentalmente que los médicos desempeñan un papel de liderazgo. "ASCO considera que este tema es lo suficientemente importante para ser desarrollado solamente durante este período extraordinario de sesiones", según afirma el Dr. Ward<sup>(22)</sup>.

## Comentarios finales

En la "era de la medicina de precisión", donde los caminos académicos- científicos parecen aportar cada vez mayor información para la comprensión y solución del problema oncológico, el tema de accesibilidad emerge como el futuro gran obstáculo. La puesta en marcha de Planes Nacionales Estratégicos bajo la dirección de Institutos Nacionales del Cáncer parecen ser el camino a seguir para disminuir estas disparidades (tanto en países de bajos recursos como de altos recursos). Es de destacar cómo, en la puesta en marcha de estos Planes, se remarca la importancia de la creación de "nuevas oportunidades laborales" y la disminución de los costos en atención del cáncer, siendo éste un punto interesante para debatir en los desarrollos presupuestarios. Como herramienta se subraya la centralización de la organización y la des-centralización de la asistencia.

Pero también se desprende de estas presentaciones, la importancia y el rol de liderazgo que deben tener las distintas sociedades relacionadas con la problemática del cáncer, siendo fundamental el aporte de todos nosotros desde las diferentes instituciones.

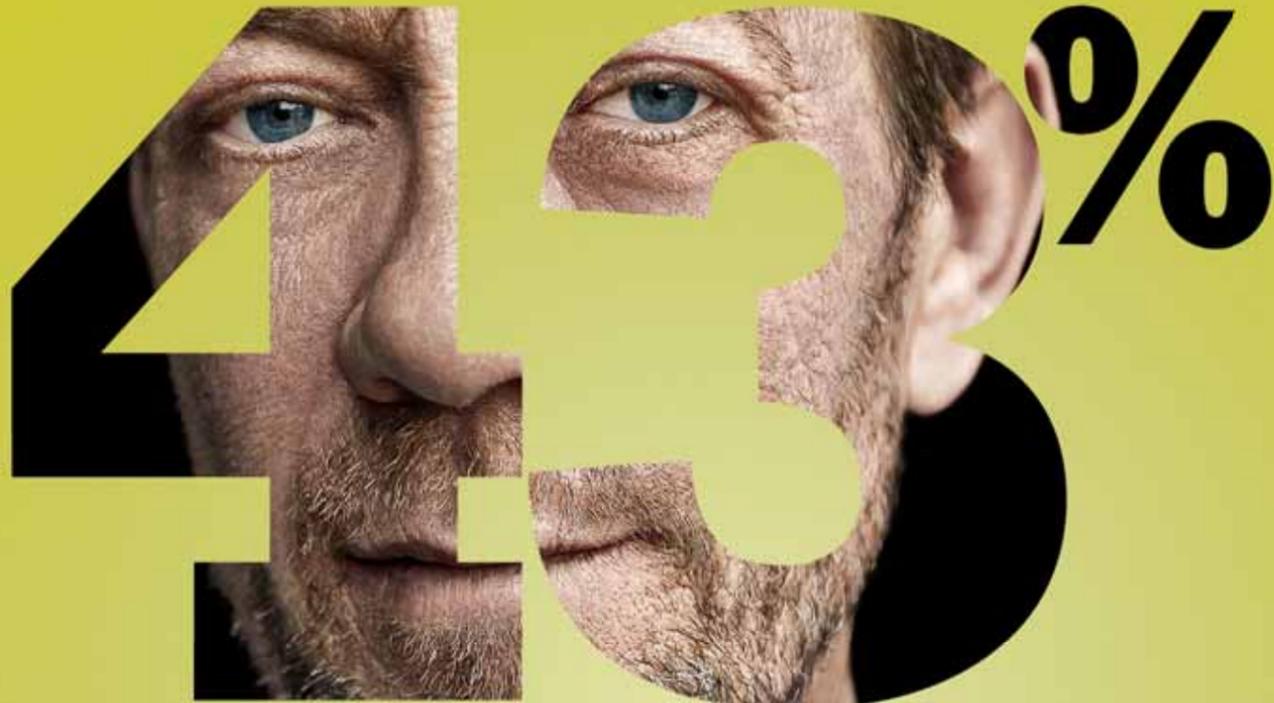
**Conflicto de intereses:** ninguno declarado

## Referencias

1. Zosia Chustecka. Lo más interesante en ASCO Annual Meeting Este Año. *Medcenter*. 23 de mayo de 2013.
2. Miller Kathy D., MD Univ. Indiana. *ASCO Sesión Plenaria*. 23 de mayo de 2013.
3. *ASCO Daily News*. 04 de junio de 2013.
4. Cazap Eduardo, MD, PhD. ¿Después de la Cumbre de Alto Nivel de las Naciones Unidas, está el mundo al día? *ASCO Daily News*. 02 de junio de 2013.
- 4\*. Brayand F, Møller B. Predicting the future burden of cancer. *Nat Rev Cancer*. 2006; 6: 63-74.  
Boyle P, Levin B, eds. *World Cancer Report 2008*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008.  
World Health Organization.- Health Systems: improving performance. [http://www.who.int/whr/2000/en/whr00\\_](http://www.who.int/whr/2000/en/whr00_). Enero 2013.
5. Vallejos Carlos. National Plan For Cancer Control In Peru 2013. ASCO Educational Book. e245-247 [asco.org/edbook](http://asco.org/edbook)

6. Khayat David, MD, PhD. National Cancer Plans: The French Experience, 2013 ASCO Educational Book. e242-244 [asco.org/edbook](http://asco.org/edbook)
7. Bickell Nina A., MD, MPH, Paskett Electra D., PhD: Reducing Inequalities in Cancer Outcomes: What Works? 2013 ASCO Educational Book. e250-254 [asco.org/edbook](http://asco.org/edbook)
8. Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte. <http://www.irennorte.gob.pe/> 6 de enero de 2012.
9. Seguro Integral de Salud. <http://www.sis.gob.pe/Portal/estadisticas/index.html>. Enero de 2012.
10. French National Cancer Institute. Mission interministérielle pour la Lutte contre le Cancer. Plan Cancer 2003-2007. <http://www.plancancer.gouv.fr/historique/plan-cancer-2003-2007.html>. Enero de 2013.
11. Weinberg AD, Jackson PM, DeCourtney CA, Cravatt K, Ogo J, Sanchez MM, Tortolero-Luna G, Rollins RL. Progress in addressing disparities through comprehensive cancer control. *Cancer Causes Control*. 2010; 21: 2015-21.
12. Krieger N. Defining and investigating social disparities in cancer: Critical issues. *Cancer Causes Control*. 2005;16:5.
13. Newman LA. Breast cancer in African-American women. *Oncologist*. 2005;10:1-14
14. Wingo PA, Tucker TC, Jamison PM, et al. Cancer in Appalachia, 2001- 2003. *Cancer*. 2008; 112: 181-92.
15. Borak J, Salipante-Zaidel C, Slade MD, et al. Mortality disparities in Appalachia: reassessment of major risk factors. *J Occup Environ Med*. 2012; 54: 146-56.
16. Singh R, Bourke MJ, Jayanna M, et al. Colon tumors and colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2012; 76: 525-30.
17. Morris S, Baio G, Kendall E, et al. Socioeconomic variation in uptake of colonoscopy following a positive faecal occult blood test result: a retrospective analysis of the NHS Bowel Cancer Screening Programme. *Br J Cancer*. 2012; 107: 765-71.
18. Dudley DJ, Drake J, Quinlan J, et al. Beneficial effects of a combined navigator/promotora approach for Hispanic women diagnosed with breast abnormalities. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012; 21: 1639-44.
19. Byers T. Assessing the value of patient navigation for completing cancer screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012; 21: 1618-9.
20. Bickell NA, Shastri K, Fei K, et al. A tracking and feedback registry to reduce racial disparities in breast cancer care. *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100: 1717-23.
21. Grubbs S, Polite BN, Carney Jr J, et al. Eliminating Racial Disparities in Colorectal Cancer in the Real World: It Took a Village. *J Clin Oncol*. En imprenta.
22. *ASCO Daily News*. 2 de junio de 2013.

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



## MAYOR MEDIANA DE SLP\* VS SORAFENIB<sup>2</sup>

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

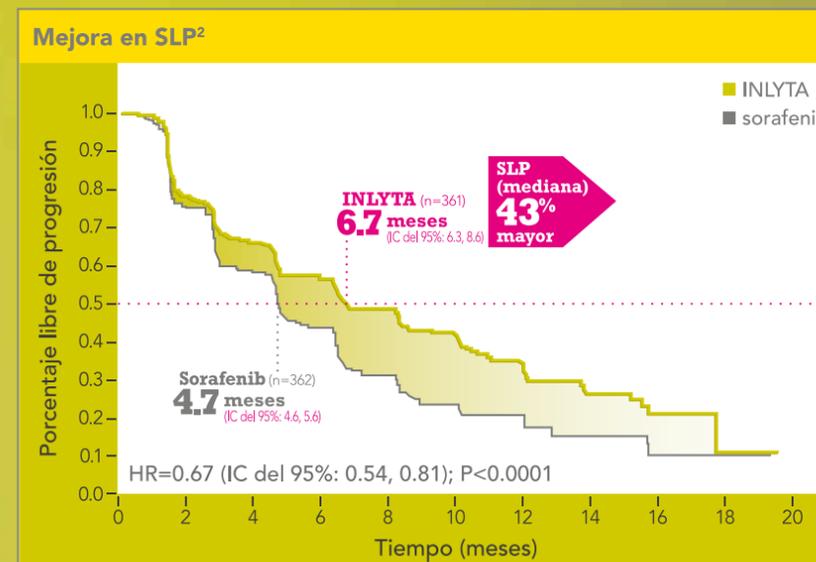
Demostrado en el estudio fase 3 AXIS como terapia de 2º línea para CCR avanzado (N=723): mediana de sobrevida libre de progresión (SLP) de **6.7 meses** con INLYTA vs **4.7 meses** con sorafenib (HR=0.67; 95% CI: 0.54, 0.81; P<0.0001)<sup>2</sup>

\*SLP: Sobrevida Libre de Progresión.

## PRESENTAMOS INLYTA<sup>®</sup>

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

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



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

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

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

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

Los EAs fueron generalmente manejables<sup>1</sup>

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

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

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

Pfizer Oncología

**Inlyta**<sup>®</sup>  
axitinib

# Efectividad comparativa de axitinib versus sorafenib en carcinoma de células renales avanzado (estudio AXIS): Un ensayo randomizado fase 3<sup>(1)\*</sup>

Guillermo Streich

Jefe de Oncología del Hospital Militar Central, Buenos Aires, Argentina.

## Resumen

El carcinoma de células renales es el tipo de tumor más frecuente de riñón, presentándose, en la mayoría de los casos, en un estadio avanzado y con recaídas en el 30% de los casos(2). Los tratamientos actuales con interleuquinas 2 o interferón- no han logrado los resultados deseados, pero con el avenimiento de las terapias dirigidas, el efecto terapéutico ha sido óptimo.

## Introducción

El gen de von Hippel-Lindau (VHL) es un gen supresor de tumores, y su pérdida, como ocurre en el carcinoma de células renales, desencadena la desregulación de la vía del factor de crecimiento endotelial (VEGF, de las siglas en inglés vascular endotelial growth factor), la sobreexpresión de la proteína VEGF, como así también el aumento de la angiogénesis tumoral, generando una ruta para los vasos sanguíneos en los tumores infiltrantes.

Hasta la fecha, los inhibidores del receptor VEGF, como sunitinib, sorafenib y pazopanib, y bevacizumab como neutralizador de la actividad biológica del VEGF, han sido comparados con citoquinas o placebo en estudios de fase 2(3-6).

## Resultados

En el estudio AXIS, de fase 3, multicéntrico, randomizado y controlado, se comparó la eficacia y la seguridad de axitinib versus sorafenib sobre un total de 723 pacientes con carcinoma de células renales y con progresión de la enfermedad después de la terapia sistémica inicial, siendo 361 de ellos asignados a axitinib y otros 362, asignados a sorafenib. Los pacientes presentaban diferentes características demográficas y clínicas desde la línea basal, estando bien equilibrado entre ambos grupos (ver Tabla 1).

\*Comentario basado en el artículo original Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 378: 1931-9.)

Tabla 1: Características demográficas y clínicas

	Axitinib (n=361)	Sorafenib (n=362)
<b>Edad (años)</b>		
Mediana (rango)	61 (20-82)	61 (22-80)
<b>Sexo</b>		
Masculino	265 (73%)	258 (71%)
Femenino	96 (27%)	104 (29%)
<b>Origen étnico</b>		
Blanco	278 (77%)	269 (74%)
Negro	1 (<1%)	4 (1%)
Asiático	77 (21%)	81 (22%)
Otro	5 (1%)	8 (2%)
<b>Subgrupo de riesgo MSKCC</b>		
Favorable	100 (28%)	101 (28%)
Intermedio	134 (37%)	130 (36%)
Pobre	118 (33%)	120 (33%)
ND	9 (2%)	11 (3%)
<b>Estatus de performance ECOG</b>		
0	195 (54%)	200 (55%)
1	162 (45%)	160 (44%)
>1	1 (<1%)	0
<b>Factores de riesgo de Heng, et al.</b>		
Favorable	66 (18%)	79 (22%)
Intermedio	236 (65%)	225 (62%)
Pobre	37 (10%)	34 (9%)
ND	22 (6%)	24 (7%)
<b>Terapia sistémica previa</b>		
Sunitinib	194 (54%)	195 (54%)
Citoquinas	126 (35%)	125 (35%)
Bevacizumab	29 (8%)	30 (8%)
Temsirolimus	12 (3%)	12 (3%)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; ND: no disponible.

Los grupos de riesgo de MSKCC se conformaron con tres factores: hemoglobina, calico corregido y status de performance de ECOG. Los grupos de riesgo de MSKCC fueron definidos como favorable (sin factores), intermedio (1 factor) y pobre (2-3 factores). Los grupos de riesgo de Heng fueron definidos como favorable (sin factores), intermedio (1-2 factores) y pobre ( $\geq 3$  factores).

Los criterios de inclusión fueron 2 semanas o más desde la finalización del tratamiento sistémico previo, siendo de 4 semanas en el caso de bevacizumab e interferón-, un status de performance ECOG

(Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 o 1; una expectativa de vida de 12 semanas o más, y una función renal, hepática o hemática adecuada.

Fueron excluidos aquellos pacientes con antecedentes neoplásicos diferentes al carcinoma de células renales; utilización de fármacos que influyeran sobre el sistema del citocromo P450; HIV positivo o enfermedad relacionada; metástasis en sistema nervioso central (SNC); hipertensión no controlada; infarto de miocardio, angina no controlada, insuficiencia cardíaca descompensada o accidente cerebrovascular (ACV) en los últimos 12 meses, como así también trombosis venosa profunda o tromboembolismo de pulmón en los últimos 6 meses.

La sobrevida libre de progresión (PFS, progression-free survival), entendiéndose como tal al tiempo desde la randomización hasta la primera documentación de progresión de la enfermedad o el fallecimiento, fue el objetivo primario del estudio. Los objetivos secundarios fueron la sobrevida global, la tasa de respuesta objetiva, la duración de la respuesta y el tiempo hasta el deterioro sintomático, considerado el mismo como la disminución de 5 puntos a partir de valores basales en la escala FKSI-15 (*Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index*).

Las herramientas utilizadas para la evaluación final de este estudio incluyeron estudios por imágenes a ciegas, el procedimiento de Lan-DeMets y la regla de interrupción de O'Brien-Fleming para el análisis de eficacia, el *test long-rank* en el análisis de la sobrevida global y el deterioro sintomático con cuestionario de FKSI. Asimismo, para el análisis de sobrevida se utilizaron los gráficos de Kaplan-Meier y *test long-rank*, y el cálculo del tamaño de la muestra y los límites de interrupción fueron evaluados por el programa EAST.

Axitinib, uno de los dos fármacos elegidos en este estudio, es un inhibidor de segunda generación de VEGFR 1, 2 y 3, que actúa bloqueando los VEGFR(7), siendo su potencia mayor que los inhibidores de primera generación, que bloquean otras dianas como los receptores del factor de crecimiento, b-RAF, KIT y FLT-3, receptores que no son inhibidos por axitinib(8-10).

El procedimiento incluyó la administración de axitinib en dosis de 5 mg dos veces por día, pudiendo ser aumentada hasta un máximo de 10 mg dos veces por

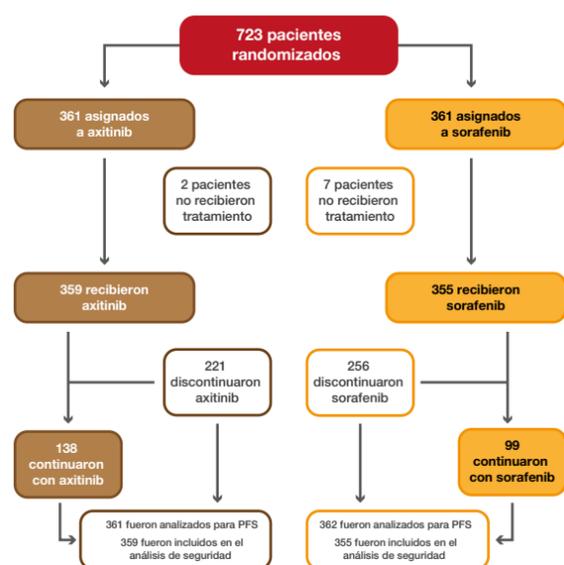
día, de acuerdo con la tolerancia. Sin embargo, de ser necesario, la dosis podría ser reducida hasta 2 mg dos veces por día.

Sorafenib fue administrado con una dosis de 400 mg dos veces por día y, considerando la presencia de efectos adversos, podía ser disminuida a 400 mg una vez por día o a 400 mg en días alternos. El tratamiento se realizó hasta la progresión de la enfermedad, aparición de efectos tóxicos, fallecimiento o suspensión por decisión del paciente.

En las semanas 2 y 4, y cada 4 semanas, se realizaron las evaluaciones clínicas de seguridad como antecedentes clínicos, examen físico, laboratorio y estado de PS. Después de 6 y 12 semanas, se evaluó el estado tumoral mediante tomografía axial computada (TAC), resonancia magnética nuclear (RMN) y centellograma óseo. A partir de esta primera evaluación por imágenes, el procedimiento fue repetido cada 8 semanas.

A la fecha de finalización, 221 de 361 pacientes (61%) del grupo de axitinib y 256 de 362 pacientes (71%) del grupo de sorafenib habían discontinuado el tratamiento por diferentes causas como la presencia de recaída o progresión de la enfermedad, eventos adversos relacionados con el tratamiento, fallecimiento, negativa a continuar con el estudio, deterioro global del estado de salud, desviación del protocolo, pérdida para el seguimiento u otras razones (Figura 1).

Figura 1: Diseño del estudio

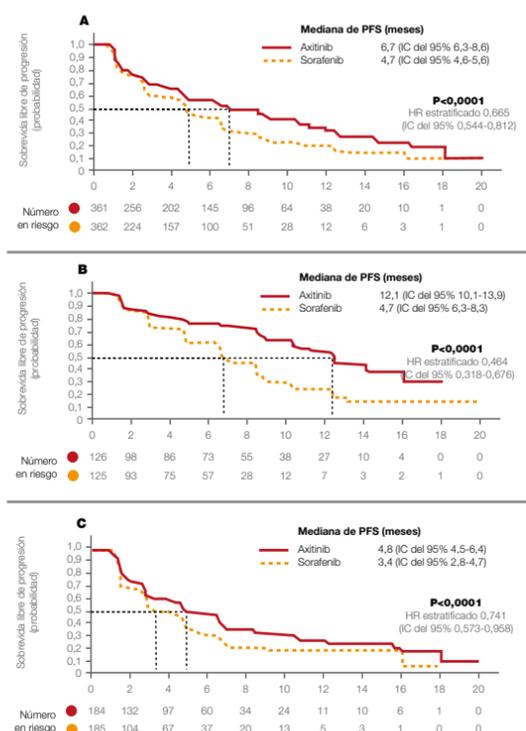


Los pacientes recibieron axitinib durante una media de 6,4 meses y sorafenib durante 5,0 meses. La intensidad de la dosis media relativa (dosis real/dosis total x 100) fue del 99% en el grupo de axitinib y del 92% en el grupo sorafenib.

El 77% de los pacientes que recibieron axitinib y el 80% de los que recibieron sorafenib debieron interrumpir la administración del fármaco por pérdida de dosis o por la presencia de efectos adversos. De los 359 pacientes tratados con axitinib, el 31% (110 pacientes) disminuyeron la dosis del fármaco. Por su parte, en el grupo de pacientes tratados con sorafenib un 52% (185 pacientes) del total de 355 pacientes disminuyó la dosis.

En relación con los resultados sobre la media de PFS, se demostró que la misma fue de 6,7 meses para axitinib y 4,7 meses para sorafenib (ver Figura 2A). En los pacientes que habían recibido tratamiento previo con citoquinas, la media de PFS fue de 12,1 meses para axitinib y 6,5 meses para sorafenib (ver Figura 2B), y en aquellos que previamente habían sido tratados con sunitinib la mediana de PFS fue de 4,8 meses para axitinib y 3,4 para sorafenib (ver Figura 2C).

Figura 2. Estimados de Kaplan-Meier de la mediana de PFS en pacientes que recibieron axitinib o sorafenib como terapia de segunda línea para cáncer de células renales metastásico.



HR: hazard ratio; PFS: supervivencia libre de progresión. (A): todos los pacientes; (B): pacientes tratados previamente con citoquinas; (C): pacientes tratados previamente con sunitinib.

En el tratamiento con axitinib, los efectos adversos más frecuentes registrados fueron diarrea, hipertensión arterial, náuseas y disfonía, y en el grupo con sorafenib, se presentaron mayormente eritrodisestesia palmo-plantar, alopecia y rash cutáneo.

Las alteraciones de laboratorio como la elevación de hemoglobina, de creatinina y la hipercalcemia fueron

más frecuentes en el tratamiento con axitinib, siendo la anemia, hipofosfatemia y el aumento de la lipasa las alteraciones más habituales en el grupo que recibió sorafenib. En la siguiente tabla se enumeran los eventos graves comunes durante el tratamiento.

Tabla 2. Eventos adversos más frecuentes

Eventos Adversos	Axitinib (n=359)		Sorafenib (n=355)	
	Todos los grados ≥ grado 3		Todos los grados ≥ grado 3	
Diarrea	197 (55%)	38 (11%)	189 (53%)	26 (7%)
Hipertensión	145 (40%)	56 (16%)	103 (29%)	39 (11%)
Fatiga	140 (39%)	41 (11%)	112 (32%)	18 (5%)
Disminución de apetito	123 (34%)	18 (5%)	101 (29%)	13 (4%)
Náuseas	116 (32%)	9 (3%)	77 (22%)	4 (1%)
Disfonía	111 (31%)	0	48 (14%)	0
Eritrodisestesia palmo-plantar	98 (27%)	18 (5%)	181 (51%)	57 (16%)
Disminución de peso	89 (25%)	8 (2%)	74 (21%)	5 (1%)
Vómitos	85 (24%)	12 (3%)	61 (17%)	3 (1%)
Astenia	74 (21%)	19 (5%)	50 (14%)	9 (3%)
Constipación	73 (20%)	4 (1%)	72 (20%)	3 (1%)
Hipotiroidismo	69 (19%)	1 (<1%)	29 (8%)	0
Tos	55 (15%)	3 (1%)	59 (17%)	2 (1%)
Inflamación de mucosas	55 (15%)	5 (1%)	44 (12%)	2 (1%)
Artralgia	54 (15%)	5 (1%)	39 (11%)	5 (1%)
Estomatitis	54 (15%)	5 (1%)	44 (12%)	1 (<1%)
Rash cutáneo	45 (13%)	1 (<1%)	112 (32%)	14 (4%)
Alopecia	14 (4%)	0	115 (32%)	0
<b>Anormalidades de laboratorio*</b>				
Anemia	113/320 (35%)	1/320 (<1%)	165/316 (52%)	12/316 (4%)
Elevación de hemoglobina	31/320 (10%)	ND	3/316 (1%)	ND
Neutropenia	19/316 (6%)	2/316 (1%)	26/308 (8%)	2/308 (1%)
Trombocitopenia	48/312 (15%)	1/312 (<1%)	44/310 (14%)	0
Linfopenia	106/317 (33%)	10/317 (3%)	111/309 (36%)	11/309 (4%)
Elevación de creatinina	185/336 (55%)	0	131/318 (41%)	1/318 (<1%)
Hipofosfatemia	43/336 (13%)	6/336 (2%)	158/318 (50%)	51/318 (16%)
Hipercalcemia	19/336 (6%)	0	5/319 (2%)	0
Hipocalcemia	132/336 (39%)	4/336 (1%)	188/319 (59%)	5/319 (2%)
Elevación de lipasa	91/338 (27%)	16/338 (5%)	148/319 (46%)	47/319 (15%)

Los datos son n (%). ND: no disponible.

\*El denominador para cada anomalía de laboratorio puede diferir según la disponibilidad en la línea basal.

Continúa en pag. 24

# 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>

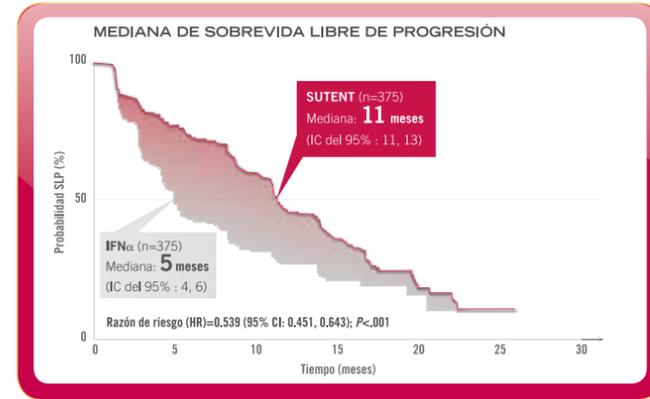
SUTENT: Aprobado por el Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE) para el tratamiento de CCR avanzado<sup>2</sup>

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>

SUTENT reportó una mediana de sobrevida 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.

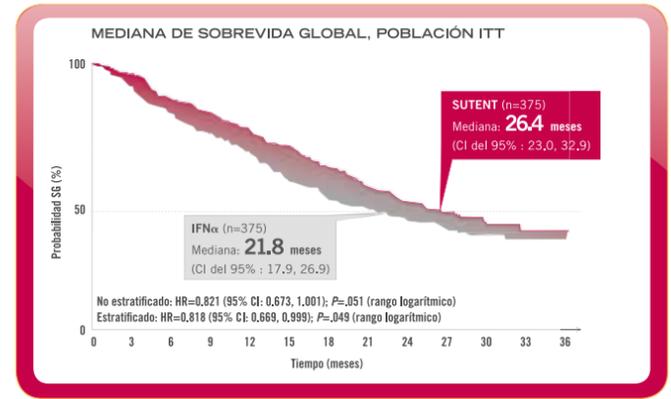


SUTENT demostró un riesgo 46% menor de progresión o muerte vs IFN $\alpha$ <sup>4</sup>

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=cáncer de células renales.

La referencia a NCCN se hace con el permiso de las Guías de la Práctica Clínica de Oncología de NCCN (Guías NCCN®) para Cáncer Renal V2.2012. © 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.



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. London, UK: NICE; 2009. 3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). National Comprehensive Cancer Network®. NCCN Guidelines for the Management of Renal Cell Carcinoma. Version 2.2012. Accessed July 6, 2012. 4. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared cell carcinoma: clinical evidence. Eur Urol Suppl. 2008;7(9):585-592. 5. 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. 6. 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 intolerancia al mismo. Tratamiento del carcinoma de células renales avanzado y / o metastásico. Tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) bien diferenciados, no reseables, localmente de células renales avanzado y/o metastásico es una dosis oral de 50 mg administrada una vez al día, en un esquema de 4 semanas de tratamiento seguido por 2 semanas de descanso (esquema 4/2) para constituir 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 de 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  $>2,5 \times$  LSN o, en caso de metastásis hepáticas,  $>5,0 \times$  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 demostrar 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, incluyen hemorragia gastrointestinal, hemorragia respiratoria, hemorragia en el tumor, hemorragia del tracto urinario y hemorragias cerebrales. Se observaron de pulmón metastásico que recibieron SUTENT. SUTENT no se encuentra aprobado para el uso en pacientes con cáncer de pulmón. Osteonecrosis maxilar (ONM): Se observó ONM en pacientes tratados con 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 el 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 los pacientes que reciben SUTENT no deben ingerir St. John's Wort (hipérico) en forma concomitante. Se deberá considerar un aumento de la dosis de SUTENT cuando deba ser co-administrado con inductores de la embrionario y fetal, la inhibición de la angiogénesis causada por la administración de SUTENT puede producir efectos adversos sobre la gestación. No se cuenta con estudios de SUTENT adecuados y bien fetos. A las mujeres en edad fértil se les debe aconsejar que eviten quedar embarazadas mientras estén en tratamiento con SUTENT. Lactancia: Sunitinib y sus metabolitos se excretan en la leche de las ratas. Se o discontinuar la droga, a causa del potencial de reacciones adversas serias en los niños en periodo 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 rhabdomiólisis, 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 sobredosificación 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

renal cell carcinoma. London, UK: NICE; 2009. 3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). National Comprehensive Cancer Network®. NCCN Guidelines for the Management of Renal Cell Carcinoma. Version 2.2012. Accessed July 6, 2012. 4. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared cell carcinoma: clinical evidence. Eur Urol Suppl. 2008;7(9):585-592. 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 periodo 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 les 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 eyeción  $< 50\%$  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 eyeción. 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 temporaria 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 trastombocitopenia. 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)

Hace que Cada Día Cuente



Los casos que registraron elevación de hemoglobina, 9% para axitinib y 1 % para sorafenib, fueron tratados con flebotomías en 3 pacientes. Aquellos que presentaron aumento de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) recibieron medicación tiroidea suplementaria.

Las causas de muerte en 2 pacientes del brazo de sorafenib fueron hemorragia retroperitoneal en uno de ellos, y hemorragia digestiva en el otro. No se registraron muertes relacionadas con el tratamiento con axitinib.

Evalutando el tiempo hasta el agravamiento sintomático conjuntamente con los objetivos de muerte y progresión de la enfermedad, el estudio AXIS ha demostrado un beneficio en los pacientes tratados con axitinib, en comparación con aquellos que recibieron sorafenib. Asimismo, y analizando los diferentes subgrupos, también se determinó una superioridad significativa de axitinib sobre sorafenib.

En conclusión, se ha demostrado una mejoría significativa en la mediana de PFS en pacientes con carcinoma de células renales avanzado tratados con axitinib, beneficio al que se suman un mejor perfil de seguridad, una tasa de respuesta objetiva mayor y una menor progresión de la enfermedad o muerte. Estos datos sugieren que axitinib es una opción como terapia de segunda línea, en comparación con sorafenib.

## Referencias

1. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, *et al.* Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011; 378: 1931-9.
2. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal cell carcinoma. *N Engl J Med.* 1996; 335: 865-75.
3. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, *et al.* Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007; 356: 115-24.
4. Bernard Escudier MD, Tim Eisen MD, *et al.* Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2007; 356: 125-34.
5. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, *et al.* Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 1061-8.
6. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, *et al.* Bevacizumab plus interferon alpha-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: A randomized, double-blind, phase III trial. *Lancet.* 2007; 370: 2103-11.
7. Rini B, Rixe R, Bukowski R, *et al.* AG-013736, a multi-target tyrosine kinase receptor inhibitor, demonstrates anti-tumor activity in a phase 2 study of cytokine-refractory, metastatic renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol.* 2008; 26 (May 20 supl.; abstr. 4509) [ASCO].
8. O'Farrell AM, Abrams TJ, Yuen HA, *et al.* SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood.* 2003; 10: 3597-605.
9. Abrams TJ, Lee LB, Murray LJ, Pryer NK, Cherrington JM. SU11248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor beta in preclinical models of human small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther.* 2003; 2: 471-8.
10. Flaherty KT. Sorafenib in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2007; 13: 747-52.

# Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo tratadas con pertuzumab, trastuzumab y docetaxel\*

Ernesto Korbenfeld\* y Francisco Tellechea\*\*

\* Médico del servicio de oncología del Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina.

\*\* Gerente Médico Asociado en Productos Roche S.A.Q. e I.

El trastuzumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo 2 (HER2), ha demostrado en numerosos ensayos clínicos prolongar la supervivencia libre de enfermedad (SLE), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) en el cáncer de mama temprano y avanzado HER2 positivo representando un cambio de paradigma en el tratamiento de este subgrupo de tumores mamarios(1-4).

El pertuzumab, otro anticuerpo monoclonal humanizado, ejerce su acción a través de la unión al subdominio II extracelular del HER2, diferenciándose así del trastuzumab que se une al subdominio IV. El pertuzumab previene la dimerización del receptor HER2 con otros receptores de la familia HER, principalmente con el receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo 3 (HER3). El bloqueo de la dimerización en la membrana celular impide la llegada de señales al núcleo celular que favorecen la proliferación de las células malignas.

Al unirse a sitios distintos dentro del receptor HER2, los mecanismos de acción de trastuzumab y pertuzumab son distintos y complementarios y en combinación logran una mayor acción antitumoral gracias a una inhibición más completa de la señalización dependiente de HER2.

El estudio CLEOPATRA(5) ha demostrado que el tratamiento con pertuzumab, trastuzumab y docetaxel prolonga significativamente la SLP al ser comparado con la rama de placebo, trastuzumab y docetaxel en el tratamiento de primera línea del cáncer de mama avanzado HER2 positivo. La SLP fue de 18,5 meses en la rama tratada con pertuzumab y de 12,4 meses en el brazo control (diferencia de 6,1 meses; HR 0,62 p< 0.001). Este estudio también demostró un aumento significativo de la SG, sin embargo a la fecha todavía no se alcanzó el número de eventos para establecer la mediana. La mayoría de los eventos adversos (EAs) reportados fueron considerados leves o moderados y su incidencia fue balanceada en ambos grupos aunque se reportaron mayor cantidad de casos de diarrea, rash cutáneo, mucositis, neutropenia febril y piel seca en la rama tratada con pertuzumab. No hubo un incremento en la toxicidad cardíaca en la rama con pertuzumab.

\*Comentario basado en el artículo original "Health-related quality-of-life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer", publicado en la revista *Annals of Oncology* en su edición online el 17 de julio de 2013.

La calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL del inglés *Health-Related Quality of Life*) es un concepto multidimensional que comprende el bienestar físico, social, emocional y cognitivo, así como el impacto de los síntomas propios de la enfermedad, los efectos adversos de la terapia instituida y hasta su impacto económico.

Al ser el cáncer de mama avanzado es una entidad esencialmente incurable, la HRQoL en este contexto adquiere mucha importancia y los nuevos tratamientos deben poder demostrar un beneficio clínico sin afectar negativamente la HRQoL.

## Métodos

El estudio CLEOPATRA (NCT00567190) es un estudio fase III, aleatorizado (1:1), doble ciego, que compara la eficacia y seguridad de pertuzumab administrado junto con trastuzumab y docetaxel versus la administración conjunta de placebo, trastuzumab y docetaxel en primera línea de pacientes con cáncer de mama avanzado HER2+.

Un total de 808 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo (confirmados centralmente por inmunohistoquímica [IHQ] o hibridación fluorescente *in situ* [FISH]), localmente recurrente irresecable o metastásico, fueron tratados con uno de los esquemas mencionados. Los pacientes debían tener al menos 18 años, una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) mayor al 50% y un *performance status* ECOG 0 ó 1 al momento de ingresar al estudio. El docetaxel fue administrado cada 3 semanas a una dosis inicial de 75 mg/m<sup>2</sup> con la posibilidad de escalar a 100 mg/m<sup>2</sup> o reducir a 55 mg/m<sup>2</sup> (para el manejo de toxicidades) según el criterio del investigador. El protocolo recomendaba que los pacientes recibieran al menos 6 ciclos de docetaxel. El trastuzumab fue administrado con una dosis de carga de 8 mg/kg de trastuzumab, seguido por una fase de mantenimiento con dosis de 6 mg/kg cada 3 semanas hasta la progresión o la aparición de toxicidad no controlable. 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 intolerable.

## Evaluación de la HRQoL

Las pacientes de sexo femenino que participaron del estudio fueron invitadas a completar cada 9 semanas y

hasta la progresión de la enfermedad, el cuestionario de evaluación funcional de tratamiento del cáncer, en su versión para cáncer de mama (FACT-B). Este cuestionario de 37 ítems consta de una parte general que es utilizada en la evaluación de la HRQoL de cualquier tipo de tumor (FACT-G) y una sub-escala específica orientada a evaluar pacientes con cáncer de mama (BCS del inglés *Breast Cancer Subscale*). La escala FACT-G evalúa cuatro aspectos de la HRQoL: el bienestar físico (PWB del inglés *Physical Well-Being*), el bienestar social y familiar, el bienestar emocional y el bienestar funcional (FWB del inglés *Functional Well-Being*).

Las respuestas a los cuestionarios fueron utilizadas para generar el índice de resultados TOI-PFB (del inglés *Trial Outcome Index-Physical/Functional/Breast*) donde se tuvieron en cuenta los datos obtenidos en la evaluación de los dominios PWB, FWB y BCS. Dada su alta sensibilidad y validez confiable a los cambios en las escalas físicas y funcionales, TOI-PFB es ampliamente utilizado en el contexto de estudios clínicos de cáncer de mama.

Para evaluar cambios clínicamente significativos, se utilizaron las MID (del inglés *Minimally Important Difference*) definidas como el menor cambio (mejoría o empeoramiento) de la HRQoL percibido como importante por las pacientes y que pudiera llevar al médico tratante a un cambio en el manejo de la misma. Los valores utilizados de MID para TOI-PFB son de 5 ó 6 puntos y de 2 ó 3 puntos para BCS.

El estudio CLEOPATRA definió como uno de sus objetivos secundarios medir el tiempo desde la aleatorización hasta la caída de la HRQoL, definida como una caída del valor de TOI-PFB  $\geq 5$  puntos desde la aleatorización (valor límite de la MID). Mediante un análisis de sensibilidad, los datos no disponibles de algunas pacientes fueron reemplazados por datos de la paciente con peor valor.

Como objetivo exploratorio *post hoc* se propuso medir el tiempo hasta el empeoramiento en los síntomas específicos de cáncer de mama, definido como una caída en la BCS  $\geq 2$  puntos desde la aleatorización (valor límite de la MID).

## Resultados

Al menos 75% de las pacientes en ambas ramas completaron el cuestionario FACT-B más allá del primer

año. Hubo una caída más pronunciada en el porcentaje que completó el cuestionario a lo largo del tiempo en la rama placebo debido a un menor valor de SLP en dicha rama.

El 59,5% de las pacientes tratadas con pertuzumab (239 de 402) y el 56,7% de las asignadas a la rama placebo (229 de 404) reportaron una caída  $\geq 5$  puntos en el TOI-PFB. El análisis de Kaplan-Meier mostró un tiempo similar desde la aleatorización hasta la caída en TOI-PFB en ambas ramas de tratamiento (HR: 0,97; IC 95%: 0,81-1,16; P=0,7161), lo que demuestra que el agregado de pertuzumab al esquema de trastuzumab y docetaxel no empeora la HRQoL de las pacientes (ver figura 1).

La mediana de tiempo hasta la caída de TOI-PFB fue de 18,4 semanas para las pacientes aleatorizadas a la rama pertuzumab y de 18,3 semanas para las pacientes en la rama que contenía placebo. Estos valores representan aproximadamente 6 ciclos de tratamiento. La comparación de las curvas permite observar que la mayoría de las pacientes experimentó progresión de los síntomas de acuerdo al TOI-PFB durante el periodo en que la mayoría de ellas recibía docetaxel (ver figura 2).

Los valores basales de TOI-PFB fueron de 62,2 puntos en la rama placebo y de 63,7 puntos en la rama tratada con pertuzumab. La caída promedio hasta la semana 18 fue de -3,5 puntos en la rama placebo y -3,0 puntos en la rama con pertuzumab. A partir de la semana 18 y hasta la semana 63 aproximadamente, la caída promedio en el TOI-PFB fue menor en ambas ramas, lo que sugiere una recuperación en los valores luego del descenso inicial y coincide con la discontinuación del docetaxel (ver figura 3).

La mediana de tiempo hasta la caída de la BCS fue de 26,7 semanas para las pacientes tratadas con pertuzumab, en cambio, este valor fue de 18,3 semanas para las pacientes que fueron aleatorizadas al brazo placebo (HR=0,77; IC 95%: 0,64 a 0,93; P=0,0061), luego de las semanas 20-30 hay una tendencia a la separación de las curvas. Estos datos sugieren una prolongación en el tiempo hasta la progresión de los síntomas específicos de cáncer de mama en las pacientes tratadas con pertuzumab, trastuzumab y docetaxel (ver figura 4).

Figura 1. Tiempo a la progresión de los síntomas por el TOI-PFB del cuestionario FACT-B.

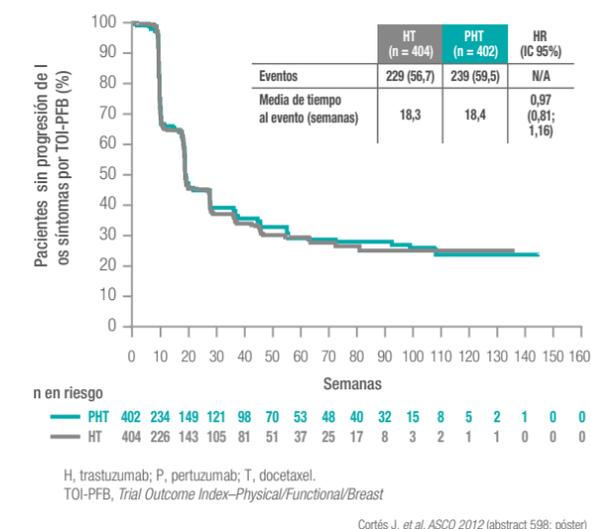


Figura 2. Cambio promedio en el TOI-PFB en el tiempo.

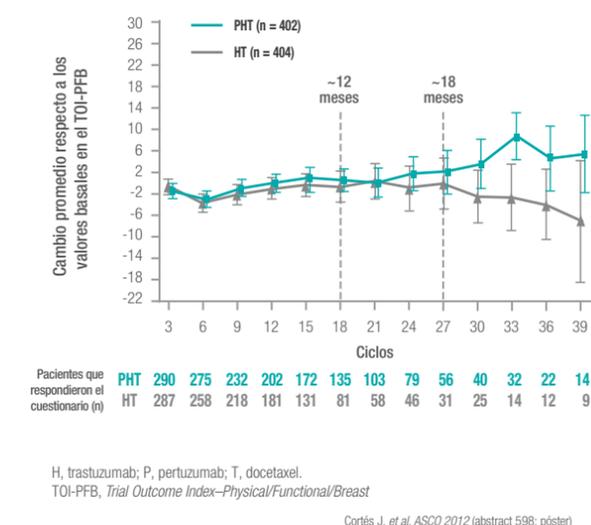
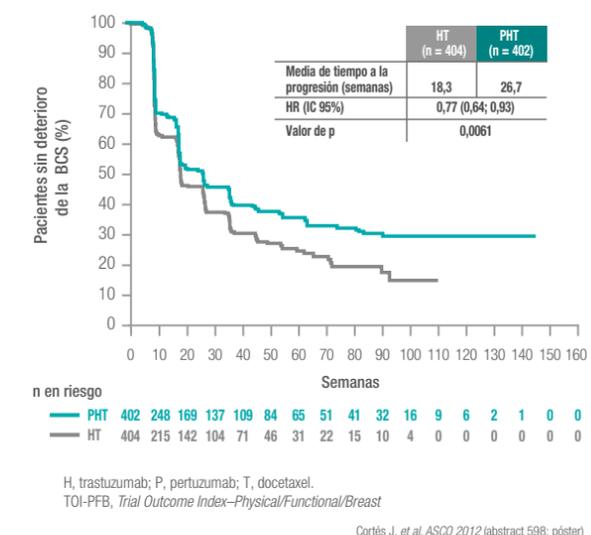
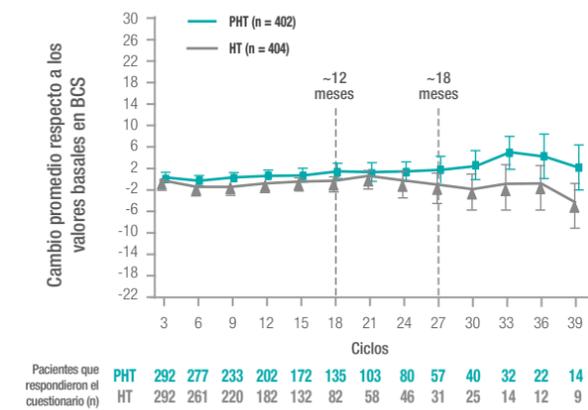


Figura 3. Tiempo al deterioro en la BCS.



**Figura 4. Cambio promedio en la BCS en el tiempo.**


H, trastuzumab; P, pertuzumab; T, docetaxel.  
TOI-PFB, Trial Outcome Index-Physical/Functional/Breast

Cortés J, et al. ASCO 2012 (abstract 598; póster)

## Conclusiones

Los autores concluyeron que el presente análisis demuestra que la combinación de pertuzumab, trastuzumab y docetaxel no impacta negativamente en la HRQoL, cuando es evaluada como tiempo hasta la declinación clínicamente significativa estimada a través del TOI-PFB. Por lo tanto la adición de pertuzumab al régimen de docetaxel y trastuzumab provee beneficio clínico (prolongación de SLP y SG) sin afectar negativamente la calidad de vida.

Cuando se comparan dos esquemas que contienen un citotóxico, es poco probable encontrar una diferencia tangible en la HRQoL dado el importante papel que juega la toxicidad de la quimioterapia. Sin embargo, el análisis exploratorio sugiere que el esquema de pertuzumab podría prolongar significativamente el tiempo hasta la progresión de los síntomas específicos de cáncer de mama. Aunque debe ser tomada con algún recaudo (dada la naturaleza *post hoc* del análisis y el escaso número de pacientes en las semanas finales), la mediana de tiempo hasta la progresión en la BCS fue 8,4 semanas mayor en la rama tratada con pertuzumab y coincide con la mayor SLP.

El promedio del TOI-PFB en ambas ramas fue declinando hasta la semana 18 aproximadamente (ciclo 6) para volver luego a los valores basales. Esta caída inicial permite a los autores inferir que esta caída inicial se debe a los EAs del docetaxel, administrado en el estudio por una mediana de 8 ciclos (24 semanas). La caída en la HRQoL durante la administración de la quimioterapia es consistente con la experiencia pre-

via(6). La recuperación del score TOI-PFB luego de la semana 18 se explica por la reducción en la incidencia de los EAs más comunes y de los eventos de grado  $\geq 3$  luego de la discontinuación del docetaxel.

A partir de la semana 63 se pudo observar un aumento en los valores promedio tanto en el TOI-PFB como en la BCS para la rama tratada con pertuzumab y un empeoramiento en la rama placebo (coincidente con la progresión de la enfermedad). Otra vez, se debe ser cuidadoso con la interpretación de estos resultados dado el escaso número de pacientes evaluados en esta etapa.

Finalmente, los autores concluyen que los resultados de HRQoL en el contexto del estudio CLEOPATRA demuestran que la combinación de pertuzumab, trastuzumab y docetaxel no tiene impacto negativo en la HRQoL y que la misma podría retrasar el empeoramiento de los síntomas específicos de cáncer de mama. Estos hallazgos se agregan a los beneficios clínicos, previamente reportados, de este nuevo esquema para las pacientes tratadas en el contexto de la primera línea de cáncer de mama avanzado HER2 positivo.

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

## Referencias

- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S *et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-792.
- Marty M, Cognetti F, Maraninchi D *et al.* Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4265-4274.
- Piccari-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B *et al.* Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1659-1672.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J *et al.* Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673-1684.
- Baselga J, Cortés J, Kim SB *et al.* Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 109-119.
- Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P *et al.* Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003; 21:588-592.

# 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, irrecable, 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 supervivencia 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, Cortés 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 first-line (1L) metastatic breast cancer (Mm). 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 irreseccable, 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 fosoinositida 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 sobrexpresan 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 II que incorporó a 808 pacientes con cáncer de mama HER2 metastásico o localmente recurrente irreseccable. Las muestras tumorales extraídas de la mama debían exhibir una sobreexpresión de HER2 definida como un índice de 3+ por IHC o un radio 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 período 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 (47,5%) 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 mejoría 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 prespecificados, incluso en los subgrupos estratificados por región geográfica y tratamiento de *novo* para cáncer de mama metastásico o adyuvante/neoadyuvante previo (véase Figura 2).

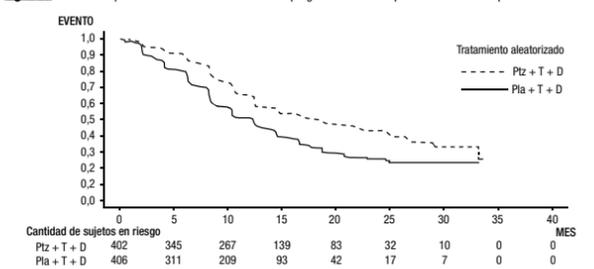
**Tabla 1.** Análisis de eficacia en el estudio W020698 (CLEOPATRA)

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>				
Nº 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>				
Nº 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>				
Nº 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		

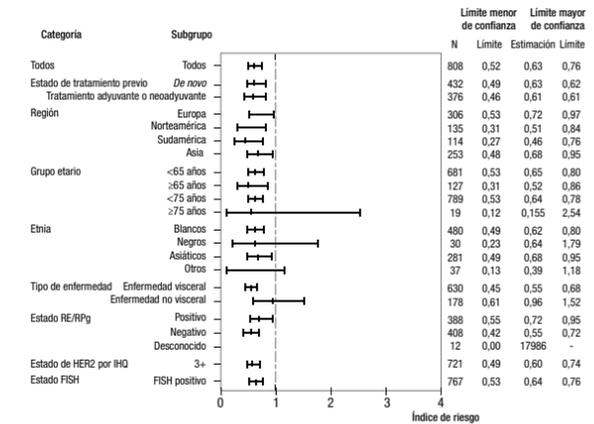
Tasa de respuesta objetiva <sup>^</sup>	336	343	
Nº de pacientes con un evento	336 (69,3 %)	275 (80,2 %)	
Pacientes respondedores**	233 [64,1; 74,2]	19 [5,5; 84,3]	
IC 95% para tasa de respuesta objetiva	14 (4,2 %)	256 (74,6 %)	
Respuesta completa	219 (65,2 %)	50 (14,6 %)	
Respuesta parcial	70 (20,8 %)	13 (3,8 %)	
Enfermedad estable	28 (8,3 %)		
Enfermedad progresiva			

\* 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>^</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

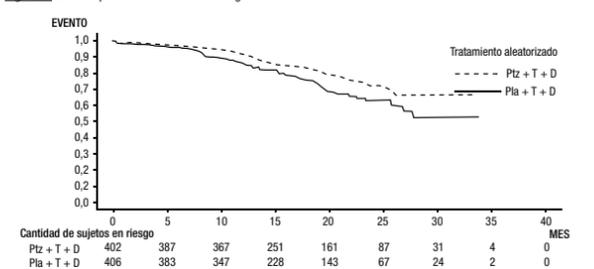


**Figura 2.** Sobrevida libre de progresión evaluada por un Centro de revisión independiente por subgrupos de pacientes



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 prespecificado 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 T01-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 (Simes 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-Clippner*.

<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® es administrado 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  $t_{1/2}$  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  $\geq 65$  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 sucesivas 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 sucesivas 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  $\geq 65$  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

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 cinomolgus.

**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 cinomolgus 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 farmacocinética 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 seean 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 sistema inmunológico	Hipersensibilidad a los medicamentos	Común
	Trastornos del metabolismo y alimenticios	Pérdida de apetito
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 del sistema nervioso	Mareos	Muy común
	Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo
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, piroxia, 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 poliolefina 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 poliolefina 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 reconstrucción/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 poliolefina 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 POR:** 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 antitumorales, 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 al 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 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, resequead, 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 y 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 glacial, 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)



# Utilidad de la resonancia magnética en el cáncer de próstata

María Florencia Bambaci\* y Constanza Montenegro\*

\* Médicas del staff médico de Imaxe, Buenos Aires, Argentina.

## Introducción

El cáncer de próstata es una neoplasia muy frecuente en hombres, y constituye una entidad de gran impacto social, sanitario y económico en los países desarrollados.

Actualmente, el diagnóstico precoz del cáncer de próstata se basa esencialmente en medir en el suero el antígeno prostático específico (*Prostate-Specific Antigen*, PSA) y en el tacto rectal. Tras la presunción clínica y/o analítica de cáncer de próstata, la ecografía transrectal y la biopsia prostática son los métodos que permiten confirmar su presencia. La biopsia prostática representa el *gold standard* en la caracterización tumoral.

Las técnicas de imagen son de gran utilidad al momento de establecer el diagnóstico inicial del cáncer de próstata, en la definición del volumen de la enfermedad prostática, en el estudio de extensión y en la re-estadificación tras una recaída.

El desarrollo de las técnicas de resonancia magnética (RM) de alta resolución no sólo brinda la valoración anatómica de la glándula, sino que permite combinarlo con técnicas funcionales como espectroscopia, difusión y secuencias dinámicas con contraste endovenoso (EV), proporcionando actualmente un método de imagen de elección para la estadificación del cáncer de próstata.

## RM morfológica

Las secuencias ponderadas en T1 y T2 son las que brindan la información anatómica.

La RM es un método multiplanar que ofrece la valoración de la glándula prostática en los planos axial, coronal y sagital, y utilizando técnicas de alta resolución ponderadas en T2, permite identificar con claridad las diferentes zonas, así como también valorar la integridad capsular, de los ovillos neurovasculares y de las vesículas seminales. Deja reservadas las secuencias realizadas en T1 para el estudio de las estructuras óseas y ganglionares.

## RM dinámica con contraste EV

El fundamento de esta secuencia se basa en la angiogénesis tumoral. En el cáncer, las mutaciones genéticas llevan a la producción y liberación de factores de angiogénesis y, como resultado, producen el aumento del número de vasos en los tejidos neoplásicos, que presentan además una mayor permeabilidad que los vasos

normales. Estas características hacen que el patrón de realce del tejido neoplásico sea diferente al del tejido normal.

El cáncer de próstata se caracteriza por presentar un ávido realce en tiempos precoces luego de la administración de gadolinio con un rápido wash out, mientras que el resto del parénquima glandular normal continúa realizando en tiempos tardíos.

## Difusión

Esta secuencia brinda información acerca del movimiento browniano de las moléculas de agua en el espacio intersticial y a través de las membranas celulares.

Por lo general, las neoplasias tienden a presentar mayor restricción en difusión que los tejidos normales debido a una mayor densidad celular y a la abundancia de membranas intra e intercelulares.

En el cáncer de próstata, la arquitectura glandular normal presenta alteraciones con áreas de disrupción y reemplazo por células cancerosas y estroma fibrótico, lo que genera una mayor restricción y reducción de los valores del coeficiente de difusión aparente (apparent diffusion coefficient, ADC).

## Espectroscopia

Proporciona información metabólica de la glándula; utilizando secuencias multivoxel permite medir la concentración de metabolitos en un sector específico.

En el cáncer de próstata, se miden los picos de colina, citrato y creatinina. El tejido prostático normal presenta altas cifras de citrato y bajas cifras de colina y creatinina. Por el contrario, el tejido neoplásico evidencia elevados valores de colina y valores disminuidos de citrato.

Dicha secuencia mejora la fiabilidad del método y la localización, estadificación y seguimiento post tratamiento, además reduce la variabilidad interobservador en el análisis de la extensión del cáncer de próstata.

Las principales indicaciones de la RM de próstata son la estadificación locoregional, la detección en casos de presunción de la enfermedad (elevación del PSA), y biopsia negativa y el control o monitoreo post tratamiento.

- **Diagnóstico inicial:** La RM no es recomendada como herramienta inicial para el diagnóstico del cáncer de próstata. Sin embargo, toma relevancia en pacientes con valores sospechosos de PSA y biopsia negativa, lo que sucede generalmente con aquellos tumores que se localizan en el sector anterior de la zona periférica o zona transicional. La RM presenta limitaciones significativas en la detección en la zona central debido a que, tanto el cáncer como el tejido prostático normal, presentan una intensidad similar en secuencias T2, y a que la baja señal puede observarse en situaciones patológicas no neoplásicas, como inflamación inespecífica, fibrosis post radioterapia y alteraciones luego de la deprivación de la terapia hormonal.

*Por lo tanto, la mayor utilidad del método se obtendría al recabar información anatómica en cuanto a la localización de la lesión y, de esta forma, hace posible dirigir el sitio de punción. También permite seleccionar a los pacientes que serán candidatos a una biopsia, ante la actual indicación de realizarla en todo paciente con aumento de los marcadores tumorales específicos, para así evitar un gran número de biopsias innecesarias.*

- **Estadificación locoregional:** El objetivo de la estadificación local es diferenciar los tumores en estadio T2 (intracapsular) de los T3 (compromiso extracapsular), ya que presentan un abordaje terapéutico diferente.

Debido a la capacidad de resolución de la anatomía glandular y de las estructuras adyacentes, la RM se considera el método de imágenes más fiable.

Los criterios utilizados para considerar extensión extracapsular son protrusión focal de la cápsula prostática, pérdida de la señal normal capsular, obliteración del ángulo recto prostático, afectación del ovillo neurovascular y compromiso de las vesículas seminales.

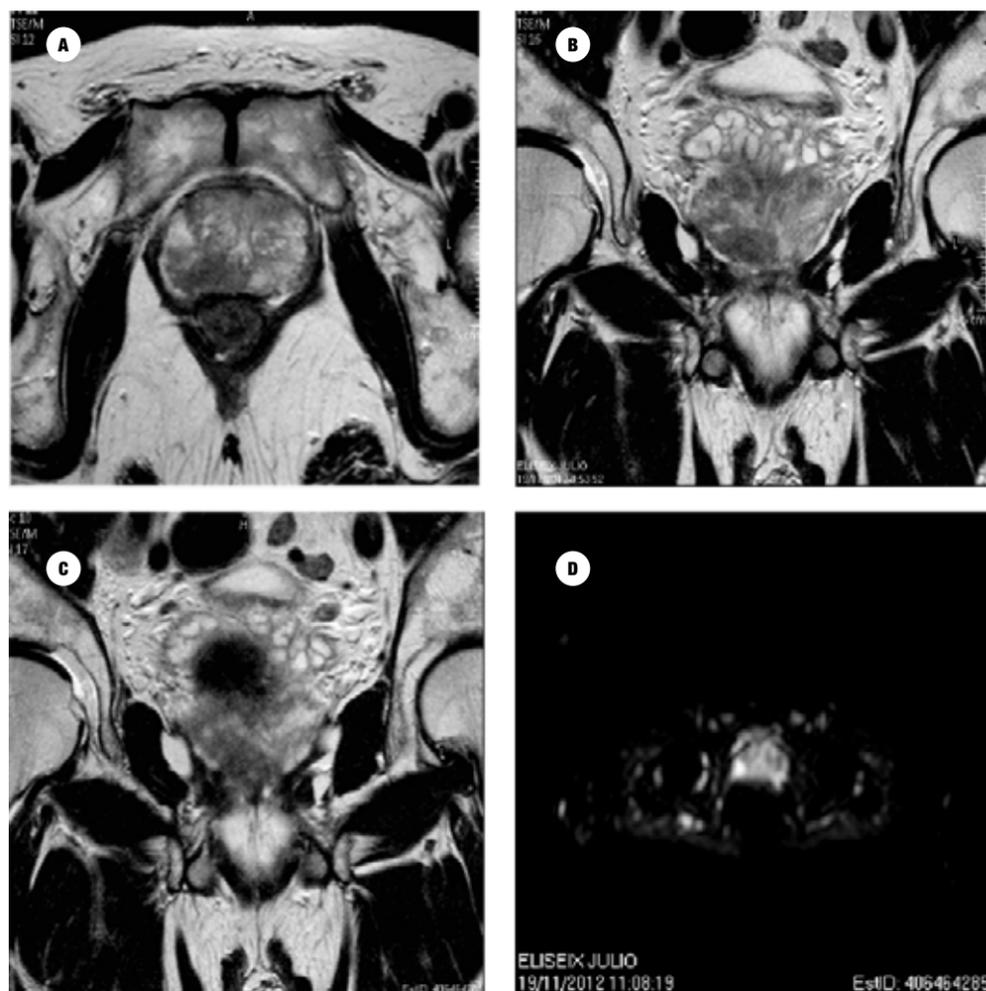
En cuanto a la valoración de las metástasis ganglionares, si bien no existe un valor unificado en cuanto al corte del tamaño, se prefiere utilizar criterios morfológicos como la forma, contorno, intensidad de señal y comportamiento en técnicas funcionales (difusión), para seleccionar aquellas adenopatías con presunción de ser malignas. A

pesar de todas las herramientas aquí mencionadas, es importante considerar que el método posee un valor limitado.

- Control post tratamiento: El método utilizado actualmente para la detección de posibles recidivas es la valoración de los marcadores tumorales específicos.

En caso de aumento del PSA, la RM es de gran utilidad para detectar la ubicación del sitio de recidiva. En diferentes situaciones pueden ser de difícil interpretación los hallazgos anatómicos encontrados debido a que, en pacientes que hayan recibido tratamiento previamente, pueden encontrarse signos de atrofia glandular, cicatrices post quirúrgicas y fibrosis post actínica. En estos

**Figura 1.** Paciente con PSA elevado (11 ng/ml) y biopsia transrectal negativa. RM secuencias T2 de alta resolución axial (A) y coronal (B y C), se visualiza un imagen nodular hipointensa en sector postero-lateral derecho de la zona periférica del ápice prostático, dicha imagen presenta restricción en secuencia difusión (D).



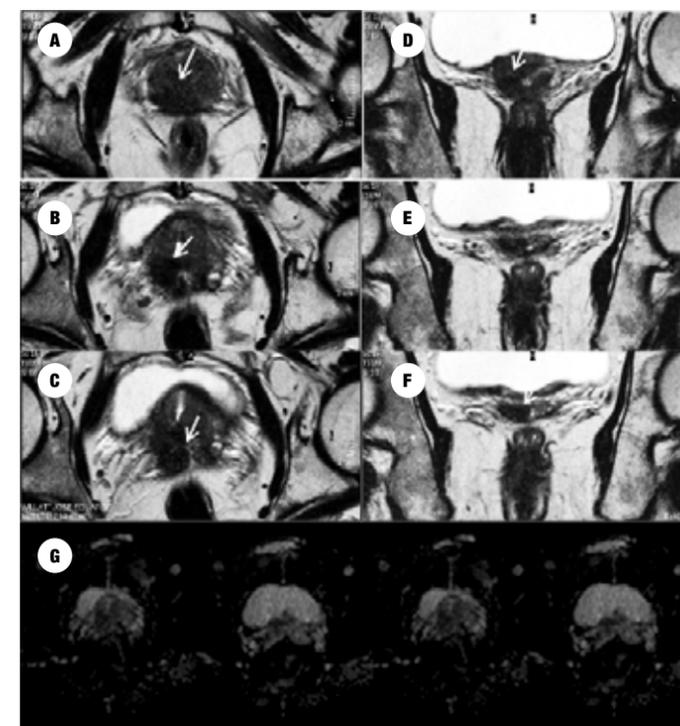
casos es que nuevamente cobran importancia las secuencias funcionales.

En conclusión, si bien el *gold standard* diagnóstico para el cáncer de próstata es la biopsia, la RM es el método de elección para la estadificación locoregional y el monitoreo post tratamiento.

La RM permite combinar la información anatómica, metabólica y funcional de manera tal que permite definir el sitio de biopsia, así como evitar biopsias innecesarias en pacientes con aumento del PSA.

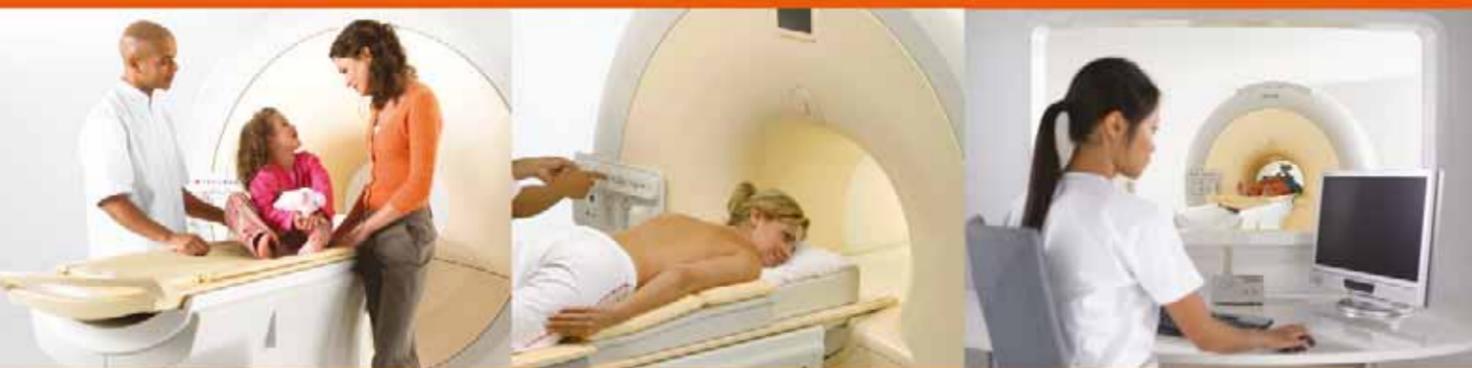
No sólo brinda información acerca del compromiso intra y extracapsular, sino que también permite valorar las estructuras ganglionares y el compromiso del esqueleto.

**Figura 2.** Paciente con PSA elevado y biopsia transrectal positiva. RM secuencias T2 de alta resolución axial (A, B, C) y coronal (D, E, F), se visualiza una formación nodular hipointensa localizada en sector postero-lateral derecho de la zona periférica de la glándula prostática, de contornos irregulares. La misma se extiende más allá de la cápsula invadiendo al ovillo neurovascular y a la vesícula seminal homolateral. Presenta marcada hipointensidad y bajos valores en ADC-MAP (G), signos sugestivos de hiper celularidad.



## Referencias

1. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology*. 2007; 243: 28-53.
2. Beyersdorff D, Taymoorian K, Knosel T, Schnorr D, Felix R, Hamm B, et al. MRI of Prostate Cancer at 1.5 and 3.0T: Comparison of Image Quality in Tumor Detection and Staging. *Am J Roentgenol*. 2005; 185: 1214-20.
3. K, Yu KK, Coakley FV, Srivastav SK, Scheidler JE, Hricak H. Detection of extracapsular extension of prostate cancer: role of fat suppression endorectal MRI. *J Comput Assist Tomogr*. 1999; 23: 74-8.
4. Shah JB, Reese AC, McKiernan JM, Benson MC. PSA updated: still relevant in the new millennium? *Eur Urol*. 2005; 47: 427-32.
5. Arcangeli CG, Ornstein DK, Keetch DW, Andriole GL. Prostate-specific antigen as a screening test for prostate cancer. The United States experience. *Urol Clin North Am*. 1997; 24: 299-306.
6. Engeler CE, Wasserman NF, Zhang G. Preoperative assessment of prostatic carcinoma by computerized tomography. Weaknesses and new perspectives. *Urology*. 1992; 40: 346-50.
7. Turkbey B, Albert PS, Kurdziel K, Choyke PL. Imaging localized prostate cancer: current approaches and new developments. *Am J Roentgenol*. 2009; 192: 1471-80.
8. J, Marcos-Gragera R, Torres A, Espinas JA. Analysis of cancer incidence, survival and mortality according to the main tumoral localizations, 1985-2019: prostate cancer. *Med Clin (Barc)*. 2008; 131 (Supl. 1): 63-6.
9. Choi YJ, Kim JK, Kim N, Kim KW, Choi EK, Cho KS. Functional MR imaging of prostate cancer. *Radiographics*. 2007; 27: 63-75.
10. Shukla-Dave A, Hricak H, Kattan MW, Pucar D, Kuroiwa K, Chen HN, et al. The utility of magnetic resonance imaging and spectroscopy for predicting insignificant prostate cancer: an initial analysis. *BJU Int*. 2007; 99: 786-93.
11. Mazaheri Y, Shukla-Dave A, Muellner A, Hricak H. MR imaging of the prostate in clinical practice. *MAGMA*. 2008; 21: 379-92.
12. Qayyum A, Coakley FV, Lu Y, Olpin JD, Wu L, Yeh BM, et al. Organ-confined prostate cancer: effect of prior transrectal biopsy on endorectal MRI and MR spectroscopic imaging. *Am J Roentgenol*. 2004; 183: 1079-83.
13. Tamada T, Sone T, Jo Y, Yamamoto A, Yamashita T, Egashira N, et al. Prostate cancer: relationships between postbiopsy hemorrhage and tumor detectability at MR diagnosis. *Radiology*. 2008; 248: 531-9.
14. Andriole GL, Catalona WJ. Using PSA to screen for prostate cancer. The Washington University experience. *Urol Clin North Am*. 1993; 20: 647-51.



## 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

## Supervivencia a largo plazo en un ensayo fase III aleatorizado de vinflunina vs sólo mejor soporte, en pacientes con carcinoma urotelial avanzado, luego de la progresión a quimioterapia basada en cisplatino. \*

J. Bellmunt, R. Fougeray, J. E. Rosenberg, H. Von der Maase, F. A. Schultz, Y. Salhi, S. Culine y T. K. Choueiri

Department of Oncology, University Hospital del Mar-L'Institut Municipal d'Investigació Mèdica IMIM, Barcelona, Spain.

(A summary of: Long term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care vs best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of cisplatin based chemotherapy) *Ann Oncol.* 2013 Jun;24(6):1466-72.

### Resumen

El estándar de tratamiento de primera línea para el cáncer metastásico de urotelio es la quimioterapia basada en cisplatino (metotrexato + minblastina + doxorubicina + cisplatino -MVAC- o gemcitabina + cisplatino). Es claro que dicho estándar es aplicable a pacientes que son elegibles para regímenes -incluyendo sales de platino-, pero no para aquellos no elegibles para este tratamiento. De la misma manera, no se han identificado -a través de estudios de fase III- nuevos agentes factibles de ser administrados en pacientes que han fallado a regímenes conteniendo cisplatino que continúa siendo una necesidad médica insatisfecha.

Vinflunina es un nuevo agente que ha demostrado, en estudios de fase II y un estudio de fase III, ser la más adecuada en la actualidad para esta indicación: lograr un control clínico de la enfermedad, manteniendo la calidad de vida de los pacientes y con una modesta pero significativa mejoría de la supervivencia global en aquellos pacientes en los que se reduce el volumen tumoral inicial al menos en un 10%.

El estudio que comparó vinflunina + tratamiento de soporte versus soporte solo en pacientes con cáncer

de urotelio luego de falla a un régimen conteniendo cisplatino, y que fue conducido por Bellmunt y colaboradores, se publicó en *J Clin Oncol* 2009; 27: 4454-61 y fue el estudio pivotal mediante el cual se obtuvo el registro sanitario por EMEA en 2008.

Se demostró que vinflunina + tratamiento de soporte prolongaba la supervivencia en 2,6 meses respecto a la población con tratamiento de soporte sólo en la población elegible, y reducía el riesgo de muerte por enfermedad en un 22%. El perfil de toxicidad fue aceptable, con efectos adversos reversibles y manejables sin deterioro de la calidad de vida y con mejoría del score del dolor.

Los resultados de eficacia a largo plazo actualmente publicados en *Ann Oncol* 2013; 24: 1466-72 por los mismos autores, pero ahora con una media de seguimiento de 45 meses, demuestran que vinflunina + tratamiento de soporte no sólo es eficaz para reducir la mortalidad por la enfermedad, sino que además estos resultados son sustentables con un seguimiento a largo plazo.

Tabla 1: Sobrevida Global

	JVL + Soporte n=253	Soporte n=117
Sobrevida a 30 meses	14	4
Sobrevida a 40 meses	6	0

Tabla 2: Análisis Multivariado de Sobrevida utilizando modelo de Cox

Variables randomizadas población, n = 370	HR (95% CI)	valor P
Grupo de tratamiento	0.719 (0.570-0.906)	0.0052
ECOG PS	0.471 (0.368-0.604)	<0.0001
Hemoglobina	0.519 (0.380-0.709)	<0.0001
Fosfatasa alcalina	0.586 (0.463-0.743)	<0.0001
Afección órganos Viscerales	0.621 (0.480-0.804)	0.0003

Población seleccionada, n = 357

Referencias: CI, confidence interval; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HR, hazard ratio.

## Referencias

- Bellmunt J, et al. Long term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care vs best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of cisplatin based chemotherapy. *Ann Oncol.* 2013; 24: 1466-72.
- Bellmunt J, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *JCO.* 2009; 27: 4454-61.
- Krajewski K, et al. Optimization of the size variation threshold for imaging evaluation of response in patients with platinum refractory advanced transitional cell carcinoma of the urothelium treated with vinflunine. *EJC.* 2012; 48: 1495-1502.
- Bellmunt J, Von der Maase H, Mead GM, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine (PCG) and gemcitabine/cisplatin (GC) in patients with locally advanced (LA) or metastatic (M) urothelial cancer without prior systemic therapy; EORTC30987/Intergroup Study. ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. *J Clin Oncol.* 2012; 30 (10): 1107-13.
- Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer.* 1989; 64 (12): 2448-58.
- Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol.* 2000; 18 (17): 3068-77.
- Lorusso V, Pollera CF, Antimi M, et al. A phase II study of gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinum. Italian Co-

operative Group on Bladder Cancer. *Eur J Cancer.* 1998; 34 (8): 1208-12.

- McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M, et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1997; 15 (5): 1853-7.
- Sweeney CJ, Roth BJ, Kabbinnar FF, et al. Phase II study of pemetrexed for second-line treatment of transitional cell cancer of the urothelium. *J Clin Oncol.* 2006; 24 (21): 3451-7.
- Vaughn DJ, Broome CM, Hussain M, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol.* 2002; 20 (4): 937-40.
- Fechner G, Siener R, Reimann M, et al. Randomised phase II trial of gemcitabine and paclitaxel second-line chemotherapy in patients with transitional cell carcinoma (AUO Trial AB 20/99). *Int J Clin Pract.* 2006; 60 (1): 27-31.
- Kanai K, Kikuchi E, Ohigashi T, et al. Gemcitabine and paclitaxel chemotherapy for advanced urothelial carcinoma in patients who have received prior cisplatin-based chemotherapy. *Int J Clin Oncol.* 2008; 13 (6): 510-4.
- Kouno T, Ando M, Yonemori K, et al. Weekly paclitaxel and carboplatin against advanced transitional cell cancer after failure of a platinum-based regimen. *Eur Urol.* 2007; 52 (4): 1115-22.
- Meluch AA, Greco FA, Burris HA 3rd, et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie pearl cancer research network. *J Clin Oncol.* 2001; 19 (12): 3018-24.
- Sternberg CN, Calabro F, Pizzocaro G, et al. Chemotherapy with an every-2-week regimen of gemcitabine and paclitaxel in patients with transitional cell carcinoma who have received prior cisplatin-based therapy. *Cancer.* 2001; 92 (12): 2993-8.
- Suyama T, Ueda T, Fukasawa S, et al. Combination of gemcitabine and paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced urothelial carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2009; 39 (4): 244-50.
- Bellmunt J, Theodore C, Demkov T, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol.* 2009; 27 (27): 4454-61.
- Bellmunt J, Choueiri TK, Fougeray R, et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (11):1850-5.
- Shuster JJ. Median follow-up in clinical trials. *J Clin Oncol.* 1991; 9 (1): 191-2.
- Choueiri TK, Ross RW, Jacobus S, et al. Double-blind, randomized trial of docetaxel plus vandetanib versus docetaxel plus placebo in platinum-pretreated metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol.* 2012; 30 (5): 507-12.
- Albers P, Siener R, Hartlein M, et al. Gemcitabine monotherapy as second-line treatment in cisplatin-refractory transitional cell carcinoma - prognostic factors for response and improvement of quality of life. *Onkologie.* 2002; 25 (1): 47-52.
- Jessen C, Agerbaek M, Von Der Maase H. Predictive factors for response and prognostic factors for long-term survival in consecutive, single institution patients with locally advanced and/or metastatic transitional cell carcinoma following cisplatin-based chemotherapy. *Acta Oncol.* 2009; 48 (3): 411-7.

# Javlor®

vinflunina

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



Pierre Fabre  
División Oncología

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

## Elogio al soliloquio

Guillermo Marín

Periodista y biógrafo.

Hablar con uno mismo en voz alta no está muy aceptado socialmente que digamos. El parloteo de una persona sin la intervención de un oyente (receptor, según la teoría de la comunicación) puede dar lugar a malos entendidos. Es que si a alguien uno lo encuentra, por ejemplo, hablando a solas en la oficina con el monitor de la PC, o peor aún, con una planta artificial que decora el ambiente de una casa, es probable que el observador eventual considere que la justificación de esa conducta está más cerca de la entrevista psicológica que del soliloquio de Hamlet. Sin embargo, para el doctor Néstor Marchant, presidente de la Asociación Argentina de Psiquiatras (A.A.P.) y autor del libro Tratado de psiquiatría (Grupo Guía, 2005), "La gente habla sola por múltiples causas que hacen a la singularidad de cada situación, pero generalizando, se podría decir que siempre hay un diálogo interior, el lenguaje hace que estemos contando siempre con un otro al que nos dirigimos, esté o no presente en el campo comunicacional del que se trate". Y dispara: "Vivimos un tiempo donde es difícil escuchar al otro, simplemente el recurso de la pregunta "¿cómo estás?", y la respuesta usual de hoy: "todo bien" o "todo en orden", además de cerrar cualquier posibilidad de profundización de estados, obtura el discurso del otro y el propio. De allí que la gente sana hable sola muchas veces, elaborando lo que no dijo en un contexto previo, o anticipándose a otros venideros".

Todo indica que por el solo hecho de que los seres humanos contemos con un sistema de signos lingüísticos (alrededor del 80% de nuestras experiencias mentales son verbales) hablamos; solos o en presencia de alguien, pero disertamos, y en el caso de una arenga dirigida a un interlocutor real pero ausente, muchas veces está ligada no ya a la ausencia de un oyente, sino más bien a una descarga emocional que ayuda a liberar tensiones y a organizar el pensamiento. Eso es lo que afirman los especialistas. De todos modos, conviene seguir dividiendo las aguas.

Hablar sin un escucha no es un síntoma de soledad, pero "en algunos casos lo es", me dice Gabriel Espiño, miembro del comité de docencia de la A.A.P., "pero allí habría que calibrar la salud mental y las causas de la soledad aludida, no vaya a ser un aislamiento esquizoide o una posición autista en progresión". A veces suponemos que los soliloquios están vinculados con algunas alteraciones de las áreas del cerebro encargadas del lenguaje, o que responden a cierta perturbación mental como la esquizofrenia o el trastorno bipolar. Entonces, ¿cuándo debemos preocuparnos ante las manifestaciones de esta conducta? Los entendidos responden al unísono: cuando ocurre con mucha frecuencia y, sobre todo, cuando ese mismo comportamiento es extraño e incoherente. "Una cuestión a tener en cuenta", aclara Ricardo Cortese, terapeuta y docente de psicología, "es el juicio de realidad, que es la capacidad de discernir lo que está bien en nuestra cultura. Por lo tanto, la complejidad de los comportamientos como el hablar solo pueden ser aceptados en los casos donde hay conflictos

a resolver y la preocupación es importante, con mucha carga afectiva; y patológica, cuando el sujeto desvía el juicio y tiene delirios y alucinaciones". Con todo, la cosa sería más o menos así: si hablamos con la mascota, no estamos locos. Pero si ella nos habla, la cosa cambia.

Hay una segunda salvedad en esto de arrojar palabras al aire que, dentro de los límites corrientes en que se manifiesta, tiene un grado de normalidad absoluta: es el caso del soliloquio infantil. Estudios recientes en el área de la neurolingüística afirman que entre menores de 10 años, hasta un 60% de los comentarios o balbuceos que realizan en voz alta no van dirigidos a nadie. Ocurre que cuando un chico va adquiriendo lenguaje, y con ello la lengua, repite todo lo que oye para luego incorporar esos mismos signos a su cerebro. Es decir, casi en cualquier situación el lenguaje oral es una estrategia de aprendizaje. Otro tanto sucede cuando los chicos dirigen su habla a un oyente ideal (a su "amiguito imaginario", dirían los padres del púber). Y en este caso, los psicólogos hablan de procesos de sociabilización pasajeros que desaparecen en la medida en que el niño se va relacionando con sus pares y va madurando.

Sin embargo, decía en la introducción de esta columna, hablar solo no está del todo aceptado en nuestra sociedad: miramos raro a quien lo hace. Cuanto menos lo consideramos un exabrupto narcisista en tiempos donde le prestamos más atención al celular que a nuestro semejante. De esta suerte de ponerle palabras a los sentimientos sin público, de una forma acaso no tan convencional, surgen prejuicios posiblemente inevitables por parte del o los oyentes. Y esos escrúpulos apuntan directo a un fenómeno social por demás temido: la locura. Es difícil decidirse por una u otra posición, porque el lenguaje no es solo lo que escuchamos o lo que vociferamos, también tenemos una voz interna que nos ayuda a percibir el mundo. Y en muchas oportunidades, la expresamos sin importarnos que alguien pueda captarla. Eso, supongo, está bien. Hablarnos a nosotros mismos es un acto de la inteligencia, un tanto privado quizá, pero algo reconfortante para exteriorizar un estado de ánimo. Consejo: suelte su voz interior. Los de afuera son de palo.

# 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†  
(IC del 95%: 75,3-88,4%)

**9,7 meses**

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

➤ XALKORI es un novedoso inhibidor de molécula pequeña, el primero de su clase, de la tirosina quinasa del receptor 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 1 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>

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

‡ Cálculo preliminar.

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

**Las reacciones adversas más frecuentes con XALKORI fueron leves o moderadas y controlables<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>**

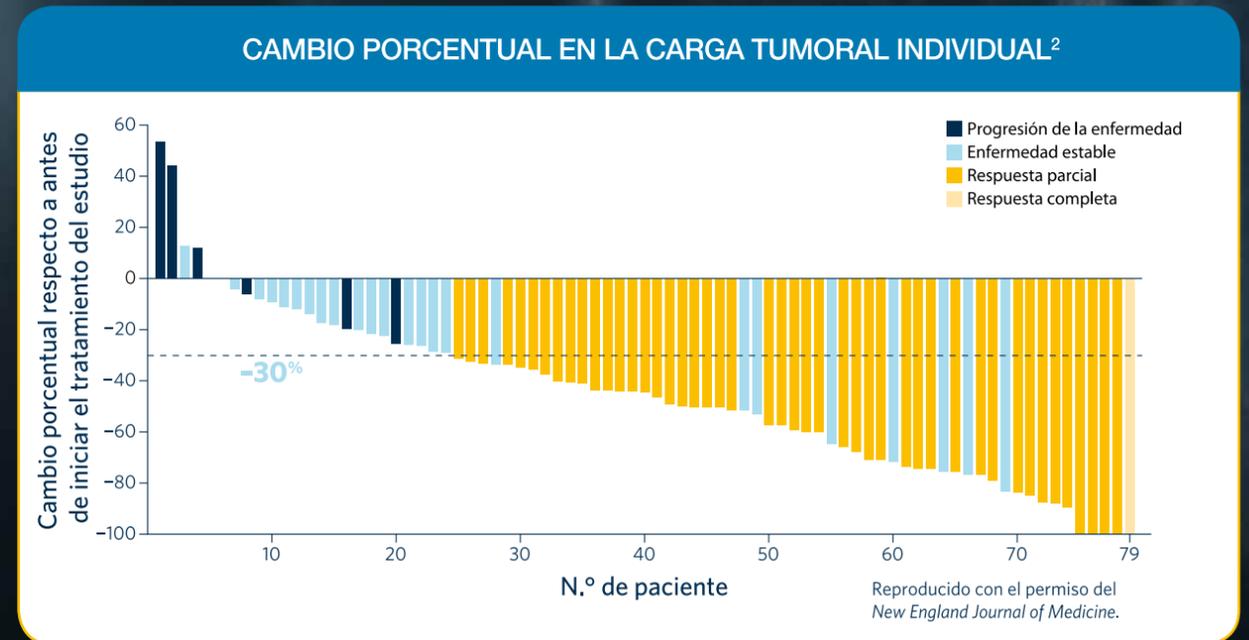
- El tratamiento debe continuarse por tanto tiempo como el paciente esté obteniendo beneficio clínico del tratamiento<sup>5</sup>

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 anhídrido 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 anhídrido 103,75 mg, Almidón sódico glicolato 25,00 mg, Estearato de magnesio 15,00 mg. ACCIÓN TERAPÉUTICA: Agente antineoplásico, código ATC: L01XE16. INDICACIONES: XALKORI es un inhibidor de quinasas indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico (CPCNP) con resultado positivo para la 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 hiperico. 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>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.

pimozida, quinidina, sirolimus y tacrolimus. Embarazo y lactancia: Embarazo Categoría D: El uso de XALKORI puede provocar daños al feto al administrarse en mujeres embarazadas. Recomiende a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con XALKORI. Las mujeres en edad fértil que reciben este medicamento, o las parejas de mujeres en edad fértil que reciben este medicamento, deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante la terapia y por al menos 90 días luego de completar la terapia. En caso de que se utilice este medicamento durante el embarazo, o si la paciente o la pareja del paciente queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento, informe al paciente del riesgo potencial para el feto. Lactancia: Se desconoce si XALKORI se excreta en la leche materna. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche materna y debido a las reacciones adversas serias potenciales en lactantes con el uso de XALKORI, considere discontinuar la lactancia o el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre. Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad y la eficacia de XALKORI en pacientes pediátricos. Uso geriátrico: Los estudios clínicos de XALKORI no incluyeron suficiente cantidad de pacientes de 65 años y más de edad, con el fin de determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. De los 136 pacientes en el Estudio A, 19 (14%) tenían 65 años o más. De los 119 pacientes en el Estudio B, 16 (13%) tenían 65 años o más. Insuficiencia hepática: No se ha estudiado el uso de XALKORI en pacientes con insuficiencia hepática. Dado que el crizotinib se metaboliza extensamente en el hígado, es probable que la insuficiencia hepática aumente las concentraciones de crizotinib en plasma. Se excluyeron de los estudios clínicos los pacientes con un nivel de AST o ALT mayor de 2,5 veces el LSN, o mayor de 5 veces el LSN, si se debía a metástasis hepáticas. También se excluyeron pacientes con una bilirrubina total mayor de 1,5 veces el LSN. Por lo tanto, tenga precaución en el caso de pacientes con insuficiencia hepática. Deterioro de la función renal: No se requiere un ajuste de dosis inicial en pacientes con deterioro de la función renal leve (clearance de creatinina [Clcr] de 60 a 90 ml/min) o moderado (Clcr de 30 a 60 ml/min). 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 diplopía 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)

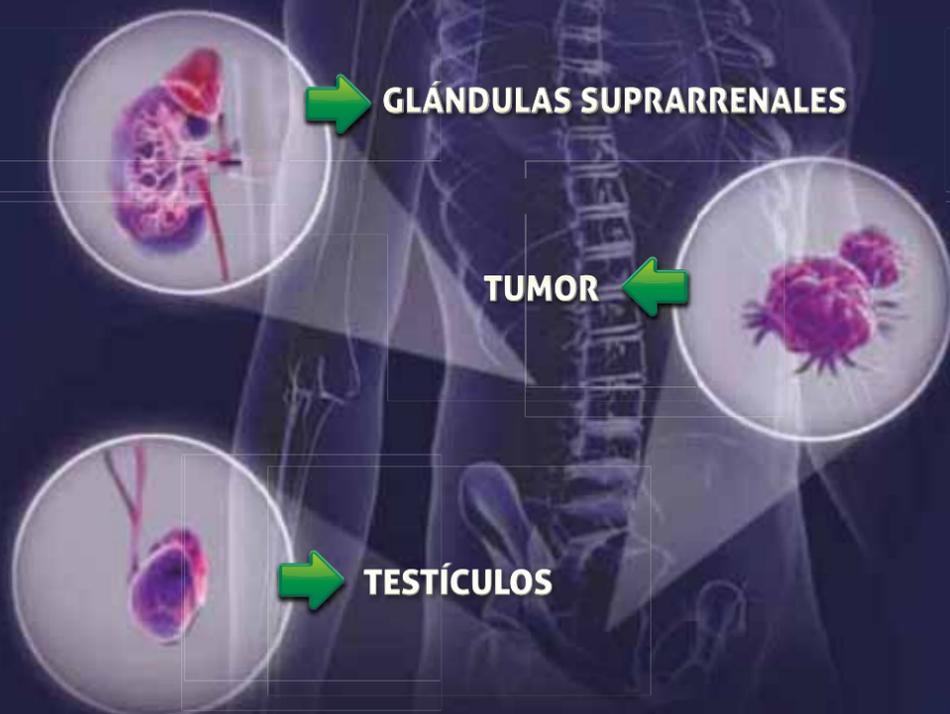
**XALKORI**  
CRIZOTINIB

# 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>**



 **Zytiga**  
acetato de abiraterona

**Referencias:**  
1) Attardi 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. **POSOLOGÍA 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 corticosteroidal: Se ha informado insuficiencia corticosteroidal 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, tiordiazina). Evitar o usar con precaución fuertes inhibidores o inductores del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, nefazodona, saquinavir, telitromicina, ritonavir, indinavir, nelfinavir, voriconazol) o inductores del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoina, carbamazepina, rifampina, rifabutin, rifapentina, fenobarbital). **REACCIONES ADVERSAS:** Experiencia de los estudios clínicos: Las reacciones adversas más frecuentes (>5%) informadas en los estudios clínicos fueron inflamación o malestar de las articulaciones, hipocalcemia, edema, malestar muscular, sofocos, diarrea, infección de las vías urinarias, tos, hipertensión, arritmia, poliquiuria, nicturia, dispepsia e infección de las vías respiratorias altas. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la suspensión del fármaco fueron aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la alanina aminotransferasa, urosepsis e insuficiencia cardíaca (cada una en <1% de los pacientes que recibieron ZYTIGA). Reacciones Adversas Cardiovasculares: La mayoría de las arritmias fueron de grado 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 cardíaco respiratorio. **SOBREDOSIFICACIÓN:** No ha habido informes de sobredosis de ZYTIGA durante los estudios clínicos. No existe un antídoto específico. En el caso de una sobredosis, detener la administración de ZYTIGA y tomar las medidas generales de respaldo, incluyendo el monitoreo por arritmias e insuficiencia cardíaca y la evaluación de la función hepática. **PRESENTACIÓN:** Los comprimidos ZYTIGA de 250 mg se encuentran disponibles en frascos con 120 comprimidos. Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires. ARGENTINA® Marca Registrada. CHILE: Importado por JOHNSON & JOHNSON DE CHILE S.A., Distribuido por Novofarma Service S. A., por cuenta de Johnson & Johnson de Chile, Av. Kennedy 5454 piso 12, Vitacura, Santiago, Chile. URUGUAY: Representante: JOHNSON & JOHNSON DE URUGUAY S.A. Camino Carrasco 5436, Montevideo. Sírvase consultar información completa para prescribir, ingresando a la página web: <http://www.janssen.com.ar>; o escribiendo al mail: [infojanssen@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**

## El emperador de todos los males: una biografía del cáncer

Rosa Levin

Directora Capítulo de Prevención, Sociedad Argentina de Cancerología (SAC).

Siddhartha Mukherjee es médico oncólogo e investigador, doctor en Medicina y profesor adjunto de la Universidad de Columbia. Actualmente ejerce en el Presbyterian Hospital de Nueva York. Es autor del libro El emperador de todos los males: una biografía del cáncer, con el que ganó el Pulitzer en 2011 y otros premios muy importantes de EE. UU. e Inglaterra. En el 2010 llegó a ser un *bestseller* en EE. UU. En sus 750 páginas, este libro refiere la conmovedora historia de esta enfermedad, su evolución, los éxitos y fracasos terapéuticos y la realidad de los nuevos caminos iniciados en biología y en anticuerpos monoclonales. Destaca la importancia de los avances e investigaciones en la prevención.

En el libro surgen ciertos conceptos de la historia del cáncer poco conocidos, como que los papiros egipcios, que se remontan al año 2600 a.C., tratan del cáncer. El médico, llamado Imhotep, es quien menciona por primera vez al cáncer como enfermedad que no tiene cura. A continuación, sigue con la descripción de Hipócrates de un cangrejo desparramado en la arena, motivo por el cual el cáncer es llamado *karkinos*, que significa 'cangrejo' en griego.

También menciona ampliamente la historia de la cirugía, por ejemplo la de mama, que demoró 100 años hasta ser como la conocemos en la actualidad. A su vez, habla de la historia de la radioterapia, cuyo pionero fue un joven de 21 años, estudiante de medicina en Chicago. Y la quimioterapia, que comienza a partir de un accidente de guerra en el año 1945.

Toda su exposición es muy clara, precisa y de lectura emocionante, en especial para los oncólogos que estamos permanentemente luchando contra esta enfermedad.

Este libro ennoblece la actividad y dedicación de médicos, investigadores y voluntarios a lo largo de 30 siglos. Una lucha dolorosa y con éxitos parciales, pero a la vez impulsora de nuevos caminos, ilusiones y esperanzas.

Además, refiere a los aspectos económicos generados en los últimos años, que no benefician, como sería de esperar, al paciente oncológico. Un ejemplo de ello es el tratamiento de megadosis de quimioterapia y trasplante medular en cáncer de mama.

En una de las citas más importantes dice: "Uno de los ejemplos más provocativos del comportamiento de una célula cancerosa es su inmortalidad. El cáncer trata de manera muy literal de emular un órgano que se regenera, o tal vez —una posibilidad mucho más perturbadora— a un organismo que se regenera. Su búsqueda de la inmortalidad refleja la nuestra".

Para finalizar, diremos que el autor apoya la prevención en todos los aspectos hoy conocidos, pero especialmente la lucha contra el tabaquismo. Su respuesta más contundente en este tema es NO FUMAR, NO FUMAR, NO FUMAR, NO FUMAR, NO FUMAR, NO FUMAR.

Prevención es curación.



VIVIR MÁS Y MEJOR



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

www.nexavar.com.ar  
0800-888-Nexo(6396)  
www.bayerpharma.com.ar



**NEXAVAR**  
**FÓRMULA** Cada comprimido recubierto contiene: 200 mg de sorafenib. **ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Antineoplásico. **INDICACIONES** Tratamiento de pacientes con carcinoma celular renal (CCR) avanzado. Tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) no operable. **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** Adultos: 400 mg (2 comprimidos de 200 mg) tomados dos veces al día fuera de las comidas, por lo menos 1 hora antes ó 2 horas después de las mismas. Duración del tratamiento: El tratamiento debe continuarse hasta que ya no suponga ningún beneficio clínico para el paciente o hasta que se manifieste una toxicidad no aceptable. **Pediatría:** no se ha establecido la seguridad y eficacia de NEXAVAR en pacientes pediátricos. Ancianos (mayores de 65 años) sexo o peso corporal del paciente no exigen ningún ajuste de dosis. Pacientes con insuficiencia hepática: La exposición sistémica y datos de seguridad fueron comparables en pacientes con CHC con insuficiencia hepática Child-Pugh A y B. NEXAVAR no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) **Pacientes con insuficiencia renal:** no es necesario efectuar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave no sometidos a diálisis. NEXAVAR no se ha estudiado en pacientes dializados. **Pacientes con toxicidad cutánea:** Esquema sugerido de modificación de dosis en pacientes con toxicidad cutánea: Grado 1: Adormecimiento, disestesia, parestesia, hormigueos, tumefacción indolora, eritema o falta de confort en manos o pies que no interrumpen la vida normal diaria. Toda aparición Continuar con el tratamiento con NEXAVAR y considerar una terapia tópica para el alivio sintomático. Grado 2: Eritema doloroso y tumefacción de manos o pies y/o falta de confort que afecta las actividades normales del paciente : 1º 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 2º ó 3º 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). 4º aparición: interrumpir el tratamiento con NEXAVAR. **GRADOS:** 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. 1º o 2º 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). 3º aparición: Discontinuar el tratamiento con NEXAVAR. **CONTRAINDICACIONES** NEXAVAR está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave conocida a sorafenib o a cualquiera de sus excipientes. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO** Embarazo: El sorafenib puede causar daño cuando es administrado a una mujer embarazada. Lactancia: no se sabe si el sorafenib es excretado por la leche humana. Hipertensión: en los pacientes tratados con sorafenib, se ha observado un incremento de la incidencia de hipertensión. En general la hipertensión fue de leve a moderada, se produjo al inicio del tratamiento y fue controlable con una terapia antihipertensiva estándar. La presión sanguínea deberá controlarse durante las primeras seis semanas de la terapia con NEXAVAR y luego controlarse y tratarse en caso necesario, según las prácticas médicas estándar. En caso de hipertensión grave o persistente, o de crisis hipertensivas a pesar de un tratamiento antihipertensivo adecuado, debe ser considerada la interrupción temporaria o permanente de NEXAVAR. Isquemia cardíaca y/o infarto: Se sopesará la interrupción temporal o permanente de NEXAVAR si el paciente presenta isquemia cardíaca o infarto de miocardio. Prolongación del intervalo QT: NEXAVAR ha demostrado prolongar el intervalo QT / QTc que puede conducir a un mayor riesgo de arritmias ventriculares. Cuando se utiliza NEXAVAR en estos pacientes debe ser considerado el control periódico con electrocardiogramas y electrolitos (magnesio, potasio, calcio) durante el tratamiento. Hemorragia: puede producirse un incremento del riesgo de sangrado después de la administración de sorafenib. Si un evento hemorrágico precisa de intervención médica, es recomendable considerar la interrupción permanente de NEXAVAR. Perforación gastrointestinal: la perforación gastrointestinal es un evento adverso poco frecuente informado en menos del 1% de los pacientes medicados con NEXAVAR. Complicaciones en la cicatrización de heridas: no se han realizado estudios formales sobre el efecto de NEXAVAR en la cicatrización de heridas. En pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas mayores, se recomienda una interrupción transitoria del tratamiento con NEXAVAR como medida de precaución. **REACCIONES ADVERSAS.** Las reacciones adversas más frecuentes (≥20%) entre los pacientes con carcinoma hepatocelular o carcinoma de células renales, que se consideraron relacionadas con NEXAVAR, comprenden fatiga, pérdida de peso, erupción o descamación, reacción cutánea en manos y pies, alopecia, diarrea, anorexia, náuseas y dolor abdominal. Datos adicionales de varios ensayos clínicos. Los demás acontecimientos adversos y anomalías de laboratorio relacionados con la medicación, que se exponen seguidamente, se notificaron en ensayos clínicos (muy frecuentes: 10% o más; frecuentes: desde el 1% hasta menos del 10%; poco frecuentes: del 0,1% hasta menos del 1%): **Cardiovasculares:** frecuentes: insuficiencia cardíaca congestiva\*, isquemia o infarto de miocardio\*, poco frecuentes: crisis hipertensiva\*, Raro: prolongación del intervalo QT. **Dermatológicos:** muy frecuentes: eritema; frecuentes: dermatitis exfoliativa, acné, rubefacción; poco frecuentes: folliculitis, eccema, eritema multiforme, queratoacantomas / carcinoma espinocelular. **Digestivos:** muy frecuentes: aumento de la lipasa, aumento de la amilasa; frecuentes: mucositis, estomatitis (incluidas la sequedad de boca y glosodinia), dispepsia, disfagia; poco frecuentes: pancreatitis, reflujo gastrointestinal, gastritis, perforación gastrointestinal\*. Recuerde que las elevaciones de la lipasa son muy frecuentes (41%, ver más adelante) el diagnóstico de pancreatitis no se debe establecer únicamente sobre la base de unas cifras anormales de laboratorio. **Trastornos generales:** muy frecuentes: hemorragia (ind. 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 de ansiedad, 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, colecistitis, colangitis. **Osteomusculares:** frecuentes: artralgia, mialgias. **Sistema nervioso y psiquiátrico:** 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: rinorrea, eventos similares a la enfermedad pulmonar intersticial. \* Estos acontecimientos pueden ser potencialmente mortales o mortales. Tales acontecimientos son poco frecuentes o menos frecuentes que los acontecimientos poco frecuentes. Además, durante los ensayos clínicos con NEXAVAR se notificaron de manera infrecuente los siguientes acontecimientos adversos de interés médico: accidente isquémico transitorio, arritmia, tromboembolia. No se estableció la relación causal entre estos acontecimientos y NEXAVAR. **Experiencias adversas postcomercialización:** Se han identificado las siguientes reacciones farmacológicas adversas durante el uso postautorización de NEXAVAR®. **Dermatológicos:** dermatitis por respuesta anamnéstica a radioterapia, síndrome de Stevens-Johnson. **Hipersensibilidad:** angioedema, reacción anafiláctica. **Trastornos hepatobiliares:** hepatitis inducida por drogas (se han observado casos potencialmente mortales y mortales). **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

## Calendario de eventos oncológicos segundo semestre 2013 - Enero 2014

EVENTOS ONCOLÓGICOS PARA EL 2º SEMESTRE DE 2013 - ENERO 2014		
AGOSTO 2013		
Evento	Fecha	Lugar
Carolina del Sur Oncology Society - Otoño 2013 Conferencia SCOS Membresía	09/08/2013	Charleston, EE.UU.
Best of ASCO, Chicago	09/08/2013	Chicago, EE.UU.
Illinois Medical Oncology Society - IMOS Cena becarios	15/08/2013	Chicago, EE.UU.
Asociación de Oncología Médica del Sur de California - Best of ASCO	16/08/2013	Los Angeles, EE.UU.
Best of ASCO, Los Ángeles	16/08/2013	Los Angeles, EE.UU.
ISEH - Sociedad de Hematología y células madre 42ª Reunión Científica Anual	22/08/2013	Viena, Austria
Best of ASCO, Boston	23/08/2013	Boston, EE.UU.
2º Taller ETOP Residencial	29/08/2013	Suiza
11ª Reunión Anual de la Sociedad Japonesa de Oncología Médica	29/08/2013	Sendai, Japón
17ª ECCO - ESMO 38º - 32º ESTRO Congreso Europeo del Cáncer	27/09/2013	Holanda
IV Taller internacional sobre el tratamiento de las metástasis hepáticas y pulmonares de los pacientes con carcinoma colorrectal	14/11/2013	España
AORTIC Conference 2013	21/11/2013	South Africa
3º International Gastrointestinal Cancers Conferen	11/12/2013	South Africa
39º Congreso ESMO Madrid	26/09/2014	Madrid, España
SEPTIEMBRE 2013		
Evento	Fecha	Lugar
Georgia Society of Clinical Oncology - 2013 Reunión Anual GASCO	06/09/2013	Atlanta, EE.UU.
2013 Breast Cancer Symposium San Francisco	07/09/2013	San Francisco, EE.UU.
ILCA Séptima Conferencia Anual	13/09/2013	Washington, EE.UU.
Michigan Sociedad de Hematología y Oncología - Reunión Anual MSHO	20/09/2013	Traverse City, EE.UU.
5º Simposio Internacional - Tratamiento primario sistémicos en el manejo del cáncer de mama operable	22/09/2013	Cremona, Italia
2013 State-of-the-Art Symposium ASH	27/09/2013	Chicago, EE.UU.
2013 Congreso Europeo del Cáncer	27/09/2013	Amsterdam, Holanda

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

## EVENTOS ONCOLÓGICOS PARA EL 2° SEMESTRE DE 2013 - ENERO 2014

### OCTUBRE 2013

Evento	Fecha	Lugar
Jornadas de Investigación del Cáncer, Medicina Genómica	04/10/2013	Houston, EE.UU.
Asociación de Oncología Médica del Sur de California - Quimioterapia ONS Curso de Recertificación	04/10/2013	Pasadena, EE.UU.
2013 State-of-the-Art Symposium ASH	11/10/2013	Los Angeles, EE.UU.
Cuarto International Breast Cancer Prevention Simposio: Los genes, el ambiente y los riesgos de cáncer de mama	11/10/2013	Beirut, Libano
10ª Conferencia Internacional de la Sociedad de Oncología Integrativa	20/10/2013	Vancouver, Canadá
XVIII Reunión de la Sociedad Brasileña de Oncología Clínica	23/10/2013	Brasilia, Brasil
El tratamiento personalizado del cáncer de mama	23/10/2013	Buenos Aires, Argentina
Nueva Inglaterra Clinical Oncology Society - 2013 Reunión Anual	25/10/2013	Stowe, EE.UU.

### NOVIEMBRE 2013

Evento	Fecha	Lugar
Calidad de Atención Simposio ASCO	01/11/2013	San Diego, EE.UU.
Cáncer NCRI Conferencia	03/11/2013	Liverpool, Reino Unido
Tutorial de Desarrollo de Diagnóstico	05/11/2013	Bruselas, Bélgica
Primer CUCI tumor en Inmunología e Inmunoterapia del Cáncer	07/11/2013	National Harbor, EE.UU.
Taller de Inmunoterapia del Cáncer CUCI personalizada	07/11/2013	National Harbor, EE.UU.
El cáncer de mama avanzado Segunda Internacional Consenso de la Conferencia (ABC2)	07/11/2013	Lisboa, Portugal
Los marcadores en el cáncer 2013: una reunión conjunta de ASCO, EORTC, y NCI	07/11/2013	Buenos Aires, Argentina
Taller Internacional de Ensayos Clínicos	07/11/2013	Santiago, Chile
Florida Society of Clinical Oncology - Sesión de Otoño FLACSO	09/11/2013	Jacksonville, EE.UU.
Taller de Cuidados Paliativos (Curso de Cáncer Avanzado)	13/11/2013	México, México
Congreso Nacional del Cáncer, Rusia	14/11/2013	Moscú, Rusia
AÓRTIC Conferencia Internacional: Cáncer en África: la ciencia y la Humanidad Bridging (Joint Symposium)	21/11/2013	Durban, Sudáfrica
ASCO Cancer Multidisciplinario Curso de Gestión (MCMC)	21/11/2013	Bahía, Brasil

### DICIEMBRE 2013

Evento	Fecha	Lugar
Michigan Sociedad de Hematología y Oncología - OPPS Cambios clave para 2014	03/12/2013	Webcast, EE.UU.
Michigan Sociedad de Hematología y Oncología - Mirando hacia adelante a 2014	03/12/2013	Webcast, EE.UU.
Reunión ASH 55o Anual y Exposición	07/12/2013	New Orleans, EE.UU.

### ENERO 2014

Evento	Fecha	Lugar
Simposio de Cánceres Gastrointestinales 2014	16/01/2014	San Francisco, EE.UU.
Simposio de Cánceres Genitourinarios 2014	30/01/2014	San Francisco, EE.UU.



R A C O T U M O M A B

Deteniendo el proceso,  
prolongando la vida

Autorizada bajo condiciones especiales por el MSN



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.



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

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



IMAGE GUIDED RADIATION THERAPY

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

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



**VIDT CENTRO MEDICO**

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



ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD  
BAJO NORMAS ISO 9001:2008  
CERT. Nº 01-100-50165

Centro de Mezclas  
Intravenosas

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

www.saludysoluciones.com.ar

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

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

**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 cariopícnico 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 pérfigo ampollar), afinamiento del cabello, caída del cabello; trombocitopenia, leucopenia (en algunos casos asociado a la aparición de anemia y/o trombocitopenia); hipercalcemia, hipercreatininemia, elevaciones de los niveles de transaminasas y fosfatasa alcalina, hiperbilirrubinemia. Raras: Accidentes tromboembólicos; neumonitis intersticial; hígado graso, colestasis, hepatitis, necrosis hepática; endometriosis, fibromas uterinos, quistes de ovario en mujeres premenopáusicas, pérdida de la libido e impotencia en varones; reacciones de hipersensibilidad (incluyendo angioedema); neutropenia; elevaciones en los niveles de LH, FSH, testosterona y estrógenos en los pacientes oligospermicos; elevación de los niveles de triglicéridos. **PRESENTACIONES:** TAMOXIFENO GADOR®: envase con 30 comprimidos. TAMOXIFENO GADOR® 20: envases con 10 y 30 comprimidos. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. **Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar). Fecha de última revisión ANMAT: Sep-2009.**

**ANEVOL®** Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. **COMPOSICION:** Cada comprimido recubierto contiene: Anastrozol 1 mg. Excipientes: c.s. **ACCION TERAPEUTICA:** Inhibidor selectivo no esteroideo de la aromatasa. **INDICACIONES:** Tratamiento de segunda línea en el cáncer de mama avanzado en mujeres posmenopáusicas, posteriormente al tratamiento con tamoxifeno u otro agente antiestrogénico con receptores estrogénicos positivos o negativos que previamente hayan respondido al tamoxifeno. Tratamiento adyuvante del cáncer de mama invasivo temprano, con receptores hormonales positivos en mujeres posmenopáusicas. Tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano en mujeres posmenopáusicas con receptores hormonales positivos que recibieron de 2 a 3 años de tratamiento con tamoxifeno adyuvante. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** Un comprimido de 1 mg por vía oral una vez al día. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida al anastrozol o a alguno de los componentes del producto. Mujeres premenopáusicas. Insuficiencia renal severa (Cl<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.**



# Tamoxifeno Gador

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

## Anebol®

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®:** Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos

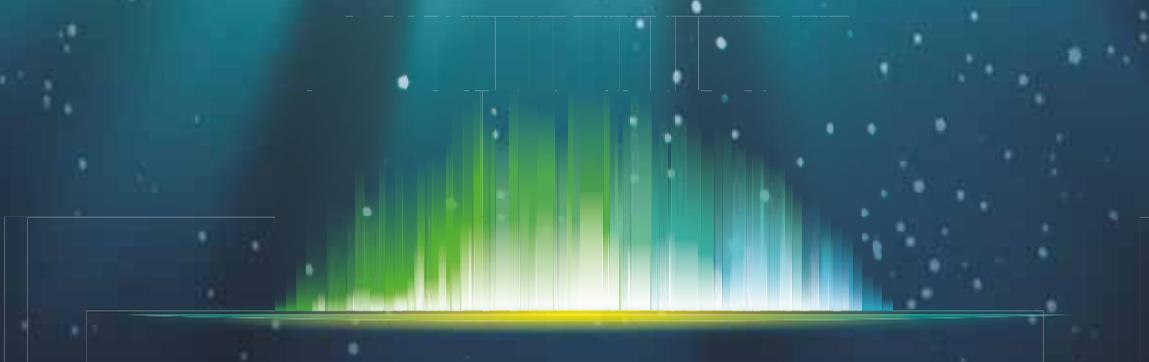


\*RE: Receptores de estrógenos.

**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 S.A. Fecha de última revisión ANMAT: Sep-2009. 3- Prospecto Anebol®. GADOR S.A. 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; 376:771-84. 5- Gangadhara S, Bertelli G. Long-term efficacy and safety of anastrozole for adjuvant treatment of early breast cancer in postmenopausal women. *Ther Clin Risk Manag* 2009; 5:291-300.



<http://www.gador.com.ar>



# Stivarga®

(regorafenib) comprimidos 40 mg

*Aprobado en Argentina*

**Aprobado para cáncer Colorrectal metastásico\***



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

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