



Revista Argentina de Cancerología

Órgano de la Sociedad Argentina de Cancerología, Asociación Civil

EDITORIAL

Dra. Rosa Woscoboinik de Levin

El cáncer de mama en la era posgenómica. La importancia del proyecto Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA) y de los biobancos de investigación en cáncer de mama

Astrid L. Margossian

Aporte de los dosajes de inhibina B y hormona antimülleriana al conocimiento de la función ovárica en mujeres jóvenes con cáncer de mama posterior a la quimio y hormonoterapia

Hugo Gass, Isabel Lüthy, Cecilia Pérez Piñero, Rosa Woscoboinik

Patología benigna de la mama

Mauricio Camus A.

Aspectos más destacados del San Antonio Breast Cancer Symposium 2014

Clelia Vico

Pertuzumab: una nueva droga Anti-HER2 en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama HER2 positivo

Ernesto Korbenfeld

Quince años de Luna Nueva: una experiencia de interrelación entre pacientes y profesionales

Grupo Oncológico Interdisciplinario Hospital General de Agudos "Dr. José María Penna"

ACTUALIZACIONES TERAPEÚTICAS

Comentarios sobre inmunidad en melanoma y cánceres de pulmón y de riñón ESMO 2014 - Madrid, España

Eduardo Richardet





Zytiga

acetato de abiraterona

PRIMER Y ÚNICO INHIBIDOR

Selectivo de la CYP17 con probados beneficios de eficacia y seguridad en ensayos clínicos randomizados y en más de 100.000 pacientes tratados alrededor del mundo.

Zytiga

Prolonga la sobrevida global en forma estadísticamente significativa.

34,7
meses

Mediana de sobrevida global para **Zytiga + prednisona vs. 30,3 meses** en la rama de placebo + prednisona

4,4
meses

Mejora en la sobrevida global,
comparado con placebo más prednisona

Referencia: Ryan CJ et al. ESMO 2014 (abstract 47530) | El análisis final del estudio COU-309 con una mediana de seguimiento de más de 4 años.

ZYTIGA HOMBRE GÉNÉRICO: ACETATO DE ABIRATERONA. CONDICIÓN DE VENTA: venta bajo receta autorizada (Argentina), bajo receta médica (Bolivia), Receta Médica en establecimientos tipo A (Chile), bajo receta (Paraguay).
Etiquetado profesional (Uruguay). **COMPOSICIÓN:** cada comprimido contiene Acetato de Abiraterona 250 mg, excipientes C.S. **ACCIÓN FARMACOLÓGICA:** 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 ligeramente sintomáticos después del fracaso de la terapia de deprivación androgénica y en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC) que han recibido previamente quimioterapia con docetaxel. **POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN:** La dosis recomendada de ZYTIGA es de 1000 mg administrados por vía oral una vez al día en combinación con 5 mg de prednisona administrados por vía oral dos veces al día. ZYTIGA debe tomarse con el estómago vacío. No se deben consumir alimentos durante por lo menos dos horas antes y una hora después de tomar la dosis de ZYTIGA. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua. **CONTRAINDICACIONES:** Embarazo. ZYTIGA puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. ZYTIGA está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. Si se utiliza este medicamento durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, se le debe advertir sobre el peligro potencial para el feto. ZYTIGA no está indicado en niños. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** Hipertensión, hipocalcemia y retención de líquidos (debido a exceso de mineralocorticoides). Utilizar ZYTIGA con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular (aumentos en la presión arterial, hipocalcemia o retención de líquidos, como por ejemplo, hinchazón) en combinación con prednisona luego de la interrupción de esteroides diarios y/o con estrógeno o infección concurrente. **Hepatoxicidad:** Han ocurrido aumentos anómalos 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, risperidona). Evitar o usar con precaución fuentes inductoras del CYP3A4 (por ejemplo, fenofibrato, carbamazepina, rifampina, rifabutin, rifapentina, fenobarbital). La coadministración de ketoconazol (un fuerte inhibidor de CYP3A4) en sujetos sanos, no tuvo efecto clinicamente significativo sobre la farmacocinética de abiraterona.

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, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, tos, hematuria, hipertensión, arritmia, poliquetosis, náusea, dispepsia, fracturas 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, (cada una en >7% de los pacientes que recibieron ZYTIGA). **Reacciones Adversas Cardiovasculares:** La mayoría de las arritmias fueron de grado I o 2. Hubo una muerte asociada con arritmia y un paciente con muerte súbita del grupo de ZYTIGA. La siguiente cardiaca o infarto de miocardio produjo 2 muertes en el grupo de ZYTIGA. La insuficiencia cardíaca que provoca muerte tuvo lugar en 2 pacientes en el grupo ZYTIGA. Hubo 7 muertes por cardiaca en el grupo ZYTIGA. **PRESENTACIÓN:** Los comprimidos ZYTIGA de 250 mg se encuentran disponibles en frascos con 120 comprimidos.

NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DEL REGISTRO - ARGENTINA: JANSSEN-CILAC Farmacéutica S.A., Merced 1259, 1426 Buenos Aires, Argentina. Fecha de última revisión: 04/12/2013. **BOLIVIA:** SCHWITTS PHARMA S.R.L. Edificio Mansa # piso. Av. Moa. Santa Cruz de las Yndias, Cochabamba. **CHILE:** JOHNSON & JOHNSON CHILE S.A., Av. Kennedy 5454 piso 12, Vitacura, Santiago, Chile. **Paraguay:** VICENTE SCAVONE S.C.A., Pasaje Concordin y Don Vicente Savone, San Lorenzo, Paraguay. **URUGUAY:** JOHNSON & JOHNSON URUGUAY S.A. Camino Carrasco 5436, Montevideo, Uruguay.

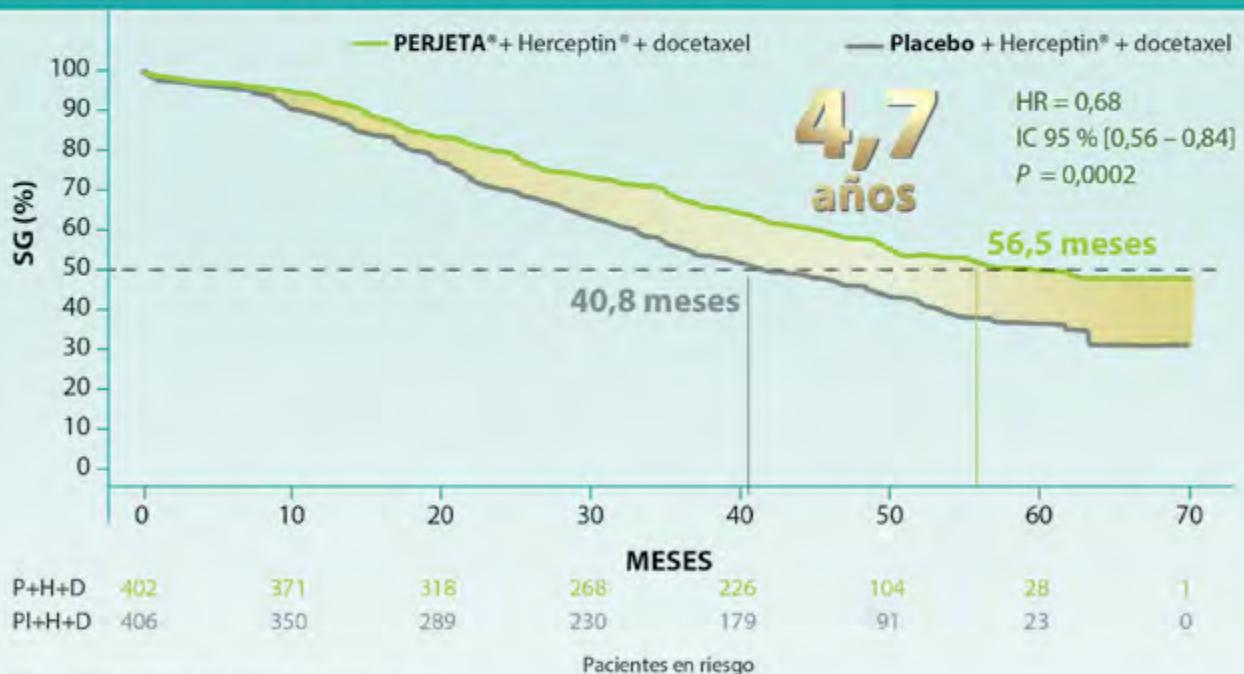
Para consultas escribir al mail: infojanssen@janssen.com y en Chile al infojanssen@janssen.cl o comunicarse a los siguientes líneas gratuitas: Argentina: 0 800 122-0238. Bolivia: 800-100-990 Chile: 800-835-161 Paraguay: 0060-0271-0040. Uruguay: 200-991-0045/8.

Este prospecto abreviado no contiene toda la información necesaria para la prescripción de este medicamento, siempre debe consultarse el prospecto completo del producto. Para consultas, solicitudes, pedidos de búsquedas bibliográficas, resúmenes de eventos adversos y/o reclamos de calidad por favor comunicarse a:

MÁS ESPERANZA, MÁS VIDA



Los pacientes vivieron 4,7 años más en comparación con Herceptin® + docetaxel solo¹
Mediana de supervivencia global (SG) de 56,5 meses¹



HR = cociente de riesgos; IC = intervalo de confianza

Cáncer de mama metastásico: 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.

Referencia: 1. Swain S, Kim SB, Cortés J, et al. Final overall survival analysis from the CLEOPATRA study of first-line pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. Oral presentation at the 39th European Society for Medical Oncology (ESMO) congress, Madrid, Spain, 2014 (Abstract 3500_PR).



Advertencias del uso de Perjeta® durante el embarazo y en mujeres potencialmente embarazadas:

- Debe evitarse el uso de PERJETA® durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto. No se ha estudiado el uso de PERJETA® en mujeres embarazadas y no se ha definido la seguridad del uso de PERJETA® durante el embarazo y la lactancia.
- Se debe verificar si la paciente está embarazada antes del inicio del tratamiento con PERJETA®. Las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con PERJETA® y hasta 6 meses luego de la última dosis.
- Evaluar atentamente el desarrollo de oligohidramnios en las pacientes que se embaracen durante el tratamiento con PERJETA® o durante los 6 meses posteriores a la última dosis.
- Si se indica PERJETA® durante el embarazo o si la paciente se embaraza durante el tratamiento con PERJETA® o dentro de los 6 meses luego de la última dosis, se debe reportar inmediatamente el hecho al departamento de farmacovigilancia de Productos Roche S.A.Q.e.I. al teléfono 0800-77 ROCHE (76243)
- Se le solicitará información adicional durante el embarazo y el primer año del recién nacido en caso de recibir PERJETA® durante la gestación. Esto permitirá a Roche entender aún más la seguridad de PERJETA® y brindar información adecuada a las autoridades sanitarias, a los profesionales de la salud y a los pacientes.

PERJETA® (pertuzumab)

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Perjeta® (Pertuzumab). **Indicaciones:** Cáncer de mama metastásico. Perjeta® está indicado en combinación con Herceptin® y docetaxel en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o localmente recurrente/incurable, que no han recibido tratamiento previo, o cuya enfermedad ha recidivado después de administrar terapia adyuvante. Tratamiento neoadyuvante para el cáncer de mama. Perjeta está indicado en combinación con Herceptin® y docetaxel para el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzada, infiltrativo o temprano (tumor con un diámetro superior a los dos cuadrantes) con ganglios linfáticos positivos como parte de un régimen de tratamiento completo para el cáncer de mama temprano. Esta indicación se basa en la demostración de una mejora en la tasa de respuesta patológica completa. No hay datos disponibles que demuestren mejora en la supervivencia libre de eventos o en la supervivencia global. Infiltraciones en el uso: No se ha determinado la seguridad de Perjeta como parte de un régimen que contenga docetaxel, administrado por más de 3 ciclos para el cáncer de mama temprano. **Posología y formas de administración:** Los pacientes que reciben tratamiento con Perjeta deben presentar tumor HER2 positivo, definido como un índice de 3+ por inmunohistoquímica (IHC) y/o una relación mayor o igual a 2.0 por hibridación in situ (ISH) evaluada mediante un ensayo validado. **Cáncer de mama metastásico:** La dosis de carga inicial recomendada de Perjeta es de 340 mg administrada como infusión intravenosa durante 60 minutos, seguida posteriormente por una dosis de mantenimiento de 420 mg administrada en un periodo de 30 - 60 minutos cada 3 semanas. Cuando se administre con Perjeta, la dosis de carga inicial recomendada de Herceptin® es de 6 mg/kg, administrada como infusión intravenosa, seguida por una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg. Cuando se administre con Perjeta, la dosis inicial recomendada de docetaxel es 75 mg/m², administrada en la vena en un régimen cada 3 semanas. La dosis de docetaxel puede incrementarse a 100 mg/m² en los siguientes ciclos si el paciente muestra buena tolerancia de la dosis inicial. Los medicamentos deben administrarse secuencialmente. Perjeta y Herceptin® se pueden aplicar en cualquier orden. Cuando el paciente vaya a recibir docetaxel, éste debe administrarse después de Perjeta y Herceptin®. Perjeta se administra como infusión por vía intravenosa. Perjeta no debe administrarse como push o bolo por vía intravenosa. **Duración del tratamiento:** Los pacientes deben recibir tratamiento con Perjeta hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad no controlable. **Tratamiento neoadyuvante para el cáncer de mama:** Perjeta debe administrarse cada 3 semanas por 3 a 6 ciclos como parte de uno de los siguientes regímenes de tratamiento para el cáncer de mama temprano. Cuatro ciclos preoperatorios de Perjeta en combinación con Herceptin® y docetaxel seguidos por 3 ciclos preoperatorios de fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfárido (FEC), los ciclos preoperatorios de FEC seguidos por 3 ciclos preoperatorios de Perjeta en combinación con docetaxel y Herceptin®, los ciclos preoperatorios de Perjeta en combinación con docetaxel, carboplatino y trastuzumab (DCP) (no se recomienda incrementar la dosis de docetaxel por encima de 75 mg/m²). Luego de la cirugía, los pacientes deberán continuar recibiendo Herceptin® para completar 1 año de tratamiento. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes. **Precauciones y advertencias:** Se han notificado reducciones en la fracción de ejección del ventrículo izquierdo con medicamentos que bloquean la acción de HER2, entre ellos, Perjeta. Perjeta se ha asociado con reacciones a la infusión. Los pacientes deberán ser cuidadosamente monitoreados por reacciones de hipersensibilidad. Los pacientes tratados con Perjeta, Herceptin y docetaxel tienen mayor riesgo de neutropenia febril. 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 durante los 6 meses posteriores a la última dosis de Perjeta. Debido a que la IgG humana se secreta en la leche materna y a que se desconoce el potencial de absorción y daño al lactante, deberá decidirse si se interrumpe la lactancia o el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia para la madre y la vida media de eliminación de Perjeta. **Reacciones adversas:** En el tratamiento con Perjeta combinado con Herceptin® y docetaxel en el ensayo clínico pivotal W020698 (CLEOPATRA) se observaron las siguientes reacciones adversas: Myelitis; infección en las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, neoplasia febril, neutropenia, leucopenia, anemia, hipersensibilidad/mareo anafiláctico, reacción a la infusión/síndrome de liberación de citoquinas, disminución del apetito, insomnio, neuropatía periférica, neuropatía periférica sensible, cefalea, mareo, dispepsia, aumento de lagrimeo, diarrea, ins. diurna, náuseas, vómitos, estreñimiento, estomatitis, dispepsia, alopecia, exantema, alteraciones de los uñas, prurito, piel seca, mialgia, artralgia, micosis/ inflamación de las mucosas, dolor, edema, fiebre, cansancio, estenosis. **Frecuentes:** paroniquia, distensión ventricular izquierda (que incluye insuficiencia cardíaca congestiva), dormancia plantar, escalofríos. **Poco frecuentes:** enfermedad pulmonar intersticial. **Poco comunes:** adversas medicamentosas experimentadas por pacientes que reciben Perjeta y Herceptin® después de discontinuar el tratamiento con docetaxel: los pacientes experimentaron reacciones adversas medicamentosas con menor frecuencia después de discontinuar el tratamiento con docetaxel (cuantitativo es < 10% de los pacientes) que experimentaron diarrea (19,1%), infección en las vías respiratorias superiores (12,8%), erupción cutánea (11,7%), celacia (11,4%) y fatiga (11,1%). Como tratamiento neoadyuvante para el cáncer de mama en el estudio W020697 (NeoSphere) las reacciones adversas fueron compatibles a las observadas en el grupo tratado con Perjeta en el estudio W020698 (CLEOPATRA). En el estudio B022280 (Tropisaur) cuando Perjeta se administró en combinación con Herceptin® y docetaxel por 3 ciclos luego de 3 ciclos de FEC, las reacciones adversas más frecuentes (> 30%) fueron diarrea, náuseas, alopecia, neutropenia, vómitos y fatiga. Los eventos adversos más frecuentes de Grados 3-4 del NCI-CTCAE (versión 3) fueron neutropenia, leucopenia, neutropenia febril, diarrea, distensión ventricular izquierda, anemia, diarrea, náuseas y vómitos. Cuando Perjeta se administró asociado con docetaxel, carboplatino y Herceptin® (DCP) por 6 ciclos, las reacciones adversas más frecuentes (> 30%) fueron diarrea, alopecia, neutropenia, fatiga, vómitos, anemia y trombocitopenia. Los eventos adversos más frecuentes de Grados 3-4 del NCI-CTCAE (versión 3) fueron neutropenia, neutropenia febril, anemia, leucopenia, diarrea, trombocitopenia, vómitos, fatiga, aumento de la ALT, hipopotasemia e hipersensibilidad. **Poblaciones especiales:** **Pacientes pediátricos:** No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Perjeta en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. **Pacientes de edad avanzada:** Se dispone de pocos datos sobre la seguridad y eficacia de Perjeta en pacientes ≥ 65 años. No se observaron diferencias significativas en la seguridad y la eficacia de Perjeta entre pacientes de edad avanzada de 65 a 75 años y adultos < 65 años de edad. No es necesario ajustar la dosis en ancianos ≥ 65 años de edad. Se dispone de muy pocos datos de los pacientes de 75 años de edad. **Pacientes con insuficiencia renal:** No es necesario ajustar la dosis de Perjeta en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se puede hacer una recomendación de dosis en aquellos con insuficiencia renal grave debido a que existen pocos datos de farmacocinética disponibles. **Pacientes con insuficiencia hepática:** No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Perjeta en pacientes con insuficiencia hepática. No se puede hacer una recomendación específica de la dosis. **Sobredosisificación:** No se ha determinado 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 estrechamente a los pacientes para detectar signos o síntomas de reacciones adversas y deberá administrarse tratamiento sintomático apropiado. **Conservación:** Los viales deben conservarse en frascida entre 2°C a 8°C. Conservar el vial en el empaque exterior para protegerlo contenido de la luz. No congelar. No agitar. 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 una bolsa para infusión de PVC o poliolefinas sin PVC con 250 ml de de cloruro sódico 0.9%. No debe utilizarse una solución con dextrosa (5%) para diluir Perjeta debido a que es química y físicamente inestable en estas soluciones. Después de la dilución, la concentración de la solución final de Perjeta es 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. Perjeta no contiene conservantes antimicrobianos, por lo tanto desde el punto de vista microbiológico debe garantizarse la esterilidad de las soluciones para infusión y el medicamento debe administrarse de inmediato. En caso contrario, la persona que lo administre será responsable de los tiempos y las condiciones de almacenamiento del medicamento una vez abierto que, en general, no deberán exceder las 24 horas a una temperatura de 2°C a 8°C, a menos que el procedimiento de reconstitución/dilución se realice mediante técnicas asepticas controladas y validadas. Se ha demostrado estabilidad química y física de 24 horas a una temperatura de 30°C. Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. **Nota:** Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede reemplazarse sin nueva receta médica. **Presentación:** envase con 1 vial de 20 ml con 14 ml de concentrado para solución para infusión con 420 mg de Pertuzumab (30 mg/ml).
Disp. ANMAT 1796/24 Feb 2015, NI + FDA + PGE + CDS 3.0C

Sobrevida global a largo plazo demostrada que Redefine el éxito en el Melanoma Avanzado

**YERVOY® es la Primera y Única
Inmunoterapia que proporciona
un beneficio significativo
de sobrevida a largo plazo**



Bristol-Myers Squibb

YERVOY®
(ipilimumab)
Para infusión intravenosa

YERVOY® (IPILIMUMAB)

Solución Inyectable para Infusión Intravenosa.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA: YERVOY® (ipilimumab) se suministra en frascos ampolla/viales de un solo uso de 50 mg/10 ml y 200 mg/40 ml. Cada frasco ampolla/vial de 10 ml contiene 50 mg de ipilimumab. Cada frasco ampolla/vial de 40 ml contiene 200 mg de ipilimumab. Cada mililitro contiene 5 mg de ipilimumab y los siguientes excipientes: tris clorhidrato (3,15 mg), cloruro de sodio (5,85 mg), manitol (10 mg), ácido dietiltilaminopentaacético (dtpa) (0,04 mg), polisorbato 80 (de origen vegetal) (0,1 mg), y agua para inyección, up con ph 7,0. **ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Anticuerpo monoclonal humano recombinante que se une al antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4). Inmunoglobulina IgG1k. **INDICACIONES Y USO:** YERVOY® (ipilimumab) está indicado para el tratamiento del melanoma metastásico o no extirpable. **POSOLÓGIA/DOISIS Y ADMINISTRACIÓN:** Dosis recomendada: La dosis recomendada de YERVOY® es 3 mg/kg administrados en forma intravenosa durante 90 minutos, cada 3 semanas, hasta un total de 4 dosis. Modificaciones de la dosis recomendada: Interrumpir la dosis programada de YERVOY® si se presentan reacciones adversas moderadas mediadas por la respuesta inmunitaria o una endocrinopatía sintomática. En el caso de los pacientes en quienes las reacciones adversas han desaparecido en forma parcial o completa (grados 0-1) y que reciben menos de 7,5 mg de prednisona o una sustancia equivalente al día, continuar con la administración de YERVOY® en dosis de 3 mg/kg cada 3 semanas hasta que se administren las 4 dosis programadas o hasta que hayan transcurrido 16 semanas a partir de la primera dosis, lo que ocurra en primer término. Discontinuar la administración de YERVOY® en forma permanente si: se presentan reacciones adversas moderadas persistentes o no se puede reducir la dosis de corticosteroides a 7,5 mg de prednisona o una sustancia equivalente al día; no se puede completar el tratamiento en forma completa dentro de las 16 semanas a partir de la administración de la primera dosis; se presentan reacciones adversas graves o con riesgo de muerte, lo cual incluye cualquiera de las siguientes afecciones: colitis con dolor abdominal; fiebre; íleo o signos peritoneales; aumento de la frecuencia de deposiciones (7 o más sobre el nivel basal); incontinencia fecal; necesidad de hidratación intravenosa durante más de 24 horas; hemorragia gastrointestinal y perforación gastrointestinal, niveles de aspartato aminotransferasa (AST) o de alanina aminotransferasa (ALT) >5 veces el límite superior normal o niveles de bilirrubina total >3 veces el límite superior normal, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica o erupción cutánea complicada por úlceras dérmicas en todo su espesor o manifestaciones necróticas, ampollas o hemorrágicas, neuropatía motora o sensorial grave, síndrome de Guillain-Barré o miastenia gravis, reacciones graves mediadas por la respuesta inmunitaria que afecten cualquier sistema orgánico (p. ej., nefritis, neumonitis, pancreatitis, miocarditis no infecciosa), enfermedad ocular mediada por la respuesta inmunitaria que no responde al tratamiento inmunosupresor tóxico. **CONTRAINDICACIONES:** YERVOY® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a ipilimumab o a cualquier componente del producto. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** YERVOY® puede provocar reacciones graves y mortales mediadas por la respuesta inmunitaria a causa de la activación y proliferación de las células T. **Enterocolitis mediada por la respuesta inmunitaria:** En el Estudio 1 (Estudio Fase III, MDX010-020), hubo 34 casos (7%) de enterocolitis mediada por la respuesta inmunitaria en pacientes que fueron tratados con YERVOY®. Estos casos fueron graves, con riesgo de muerte o mortales (diarrea con 7 o más deposiciones sobre el nivel basal, fiebre, íleo y signos peritoneales; grados 3-5). Asimismo, 28 pacientes (5%) que recibían tratamiento con YERVOY® presentaron enterocolitis moderada (diarrea con hasta 6 deposiciones sobre el nivel basal, dolor abdominal, moco o sangre en las deposiciones; grado 2). Entre todos los pacientes que recibieron tratamiento con YERVOY® (n=511), 5 (1%) pacientes desarrollaron perforación intestinal, 4 (0,8%) pacientes murieron a causa de complicaciones, y 26 (5%) pacientes fueron hospitalizados a causa de una enterocolitis grave. La mediana del tiempo hasta el inicio de estas reacciones fue 7,4 semanas (rango de 1,6 a 13,4) y 6,3 semanas (rango de 0,3 a 18,9) en los pacientes con enterocolitis de grados 3-5 y en pacientes con enterocolitis de grado 2, respectivamente, luego de haber comenzado la administración de YERVOY®. Veintinueve pacientes (85%) con enterocolitis de grados 3-5 recibieron tratamiento con dosis altas de corticosteroides (≥40 mg de prednisona o un equivalente al día), con una dosis media de 80 mg/día de prednisona o un equivalente; la mediana de duración del tratamiento fue de 2,3 semanas (se extendió hasta 13,9 semanas) y luego la administración de corticosteroides se redujo progresivamente. Entre los 28 pacientes con enterocolitis moderada, el 46% no recibió corticosteroides sistémicos, el 29% recibió tratamiento con <40 mg de prednisona o una sustancia equivalente al día durante una mediana de duración de 5,1 semanas, y el 25% de los pacientes fueron tratados con dosis altas de corticosteroides durante una mediana de tiempo de 10 días antes de reducir progresivamente la administración de corticosteroides. Se administró infliximab a 5 de los 62 pacientes (8%) que presentaron enterocolitis moderada, grave o con riesgo de muerte, mediada por la respuesta inmunitaria luego de una respuesta inadecuada a los corticosteroides. De los 34 pacientes con enterocolitis de grados 3-5, el 74% resolvió en forma completa, el 3% presentó una mejoría a grado 2, el 24% no presentó mejoría. Entre los 28 pacientes con enterocolitis de grado 2, el 79% presentó una mejoría completa, el 11% presentó una mejoría, y el 11% no presentó mejoría. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de enterocolitis (como diarrea, dolor abdominal, moco o sangre en las heces, con o sin fiebre) y de perforación intestinal (como íleo y signos peritoneales). En los pacientes sintomáticos, se deben descartar las causas infecciosas y se debe considerar una evaluación endoscópica en el caso de los síntomas persistentes o graves. Discontinuar la administración de YERVOY® en forma permanente en los pacientes que presentan enterocolitis grave y comenzar el tratamiento con corticosteroides sistémicos a una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o una sustancia equivalente. Una vez que el paciente mejore y presente el grado 1 o un grado menor, se debe comenzar a disminuir progresivamente la administración de corticosteroides y continuar disminuyendo esta administración durante, al menos, 1 mes. En estudios clínicos, la disminución progresiva de la administración de corticosteroides provocó, en algunos pacientes, la recurrencia o el empeoramiento de los síntomas de la enterocolitis. Se debe interrumpir el tratamiento con YERVOY® si el paciente presenta enterocolitis moderada; se debe administrar un tratamiento antiinflamatorio y, si la afección continúa durante más de 1 semana, se debe iniciar un tratamiento con corticosteroides sistémicos a una dosis de 0,5 mg/kg/día de prednisona o una sustancia equivalente. [Ver Posología/Dosis y Administración]. **Hepatitis mediada por la respuesta inmunitaria:** En el Estudio 1, 8 (2%) pacientes tratados con YERVOY® presentaron una hepatotoxicidad grave, con riesgo de muerte o mortal (elevaciones de la AST o la ALT 5 veces superiores al límite superior normal o elevaciones en los niveles de bilirrubina total 3 veces superiores al límite superior normal; grados 3-5). El 0,2% de los pacientes que recibieron tratamiento con YERVOY® presentaron una insuficiencia hepática mortal, y el 0,4% de los pacientes tuvieron que ser hospitalizados. Otros 13 pacientes (2,5%) presentaron una hepatotoxicidad moderada que se manifestó en anomalías en las pruebas de la función hepática (elevaciones de la AST o la ALT de más de 2,5 veces, aunque no más de 5, del límite superior normal, o una elevación de la bilirrubina total de más de 1,5 veces, aunque no más de 3, del límite superior normal; grado 2). No se confirmó patología subyacente en todos los pacientes, sin embargo en algunos casos la biopsia confirmó la hepatitis mediada por la respuesta inmunitaria. No hubo una cantidad suficiente de pacientes cuya hepatitis haya sido confirmada mediante biopsia, a fin de caracterizar la evolución clínica de este evento. Se deben controlar las pruebas de la función hepática (niveles de transaminasa hepática y bilirrubina), y se debe evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de hepatotoxicidad antes de cada dosis de YERVOY®. En los pacientes que presentan hepatotoxicidad, se deben descartar causas infecciosas o malignas, y se debe aumentar la frecuencia de las pruebas de la función hepática hasta su resolución. Se debe discontinuar la administración de YERVOY® de modo permanente en los pacientes con hepatotoxicidad de grados 3-5, y se debe administrar un tratamiento con corticosteroides sistémicos a una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o una sustancia equivalente. Cuando las pruebas de función hepática muestren una mejoría sostenida o los valores regresen al nivel basal, se debe comenzar a reducir en forma progresiva la administración de corticosteroides durante 1 mes. En el programa de desarrollo clínico de YERVOY®, se administró el tratamiento con micofenolato en los pacientes que presentaban hepatitis grave persistente a pesar de las dosis altas de corticosteroides. Se debe interrumpir la administración de YERVOY® en los pacientes que presentan una hepatotoxicidad de grado 2. [Ver Posología/Dosis y Administración]. **Dermatitis mediada por la respuesta inmunitaria:** En el Estudio 1, 13 (2,5%) pacientes tratados con YERVOY® presentaron dermatitis grave, con riesgo de muerte o mortal mediada por la respuesta inmunitaria (p. ej., el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica o erupción cutánea complicada por úlceras dérmicas de espesor total, o manifestaciones necróticas, ampollas o hemorrágicas; grados 3-5). Un (0,2%) paciente murió como consecuencia de una necrólisis epidérmica tóxica, y otro paciente debió ser hospitalizado a causa de una dermatitis grave. Sesenta y tres (12%) pacientes presentaron dermatitis moderada (grado 2). La mediana del tiempo hasta el inicio de la

dermatitis moderada, grave o con riesgo de muerte, mediada por la respuesta inmunitaria, fue de 3,1 semanas y se extendió hasta 17,3 semanas a partir del inicio de la administración de YERVOY®. Siete (54%) pacientes tratados con YERVOY® que presentaron dermatitis grave recibieron dosis altas de corticosteroides (mediana de la dosis de 60 mg de prednisona/día o una sustancia equivalente) durante 14,9 semanas, como máximo, seguido por la disminución gradual de la administración de corticosteroides. De estos 7 pacientes, 6 tuvieron una resolución completa; el tiempo hasta la mejoría completa fue de hasta 15,6 semanas. Entre estos 63 pacientes que presentaban dermatitis moderada, 25 (40%) recibieron tratamiento con corticosteroides sistémicos (mediana de 60 mg/día de prednisona o una sustancia equivalente) durante una mediana de 2,1 semanas; 7 (11%) pacientes recibieron tratamiento únicamente con corticosteroides tópicos, y 31 (49%) pacientes no recibieron ni corticosteroides sistémicos ni tópicos. Se informó que 44 (70%) pacientes que presentaron dermatitis moderada tuvieron una mejoría completa, 7 (11%) mejoraron y presentaron una intensidad leve (grado 1), y 12 (19%) no informaron mejorías. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de dermatitis, como erupción cutánea y prurito. A menos que se haya establecido otra causa, los signos y síntomas de la dermatitis deben considerarse mediados por la respuesta inmunitaria. Se debe discontinuar la administración de YERVOY® de modo permanente en los pacientes que presentan el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica o erupción cutánea complicada por úlceras dérmicas de espesor total, o manifestaciones necróticas, ampollas o hemorrágicas. Se deben administrar corticosteroides sistémicos a una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o una sustancia equivalente. Cuando la dermatitis está controlada, debe comenzar a disminuirse la administración de corticosteroides en forma progresiva durante un período de, al menos, 1 mes. Se debe interrumpir la administración de YERVOY® en pacientes que presentan signos y síntomas de moderados a graves. [Ver Posología/Dosis y Administración] La dermatitis de leve a moderada, como la erupción cutánea o el prurito localizados, debe tratarse de modo sintomático. Se deben administrar corticosteroides sistémicos o tópicos si no se observan mejorías en los síntomas en el término de 1 semana. **Neuropatías mediadas por la respuesta inmunitaria:** En el Estudio 1, se informaron 1 caso de síndrome de Guillain-Barré que resultó mortal y un caso de neuropatía motora periférica grave (grado 3). En el programa de desarrollo clínico de YERVOY®, se han informado casos de miastenia gravis y otros casos de síndrome de Guillain-Barré. Se debe controlar a los pacientes para detectar síntomas de neuropatía motora o sensorial, como debilidad unilateral o bilateral, alteraciones sensoriales o parestesia. Se debe discontinuar la administración de YERVOY® en forma permanente en los pacientes que presentan neuropatía grave (que interfiere en sus actividades diarias), como síndromes parecidos al de Guillain-Barré. Se debe administrar un tratamiento, según corresponda, para la neuropatía grave. Debe considerarse comenzar a administrar corticosteroides sistémicos a una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o una sustancia equivalente para el tratamiento de la neuropatía grave. Se debe interrumpir la dosis de YERVOY® en los pacientes que presentan neuropatía moderada (que no interfiere en sus actividades diarias). [Ver Posología/Dosis y Administración] **Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmunitaria:** En el Estudio 1, 9 (1,8%) pacientes tratados con YERVOY® presentaron endocrinopatías graves o con riesgo de muerte mediadas por la respuesta inmunitaria (que requirieron hospitalización, tratamiento médico urgente o que interfirieron en sus actividades diarias; grados 3-4). Estos 9 pacientes presentaron hipopituitarismo, y algunos tuvieron algunas endocrinopatías concomitantes adicionales, como insuficiencia suprarrenal, hipogonadismo e hipotiroidismo. Seis de los nueve pacientes fueron hospitalizados a causa de endocrinopatías graves. Doce (2,3%) pacientes presentaron endocrinopatías moderadas (que requirieron reemplazo hormonal o tratamiento médico; grado 2). Estas endocrinopatías incluyeron: hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipopituitarismo y 1 caso de hipertiroidismo y 1 caso de síndrome de Cushing. La mediana del tiempo hasta el inicio de la endocrinopatía de moderada a grave mediada por la respuesta inmunitaria fue de 11 semanas y se extendió hasta 19,3 semanas después de haber comenzado el tratamiento con YERVOY®. De los 21 pacientes con endocrinopatía moderada o con riesgo de muerte, 17 pacientes necesitaron un tratamiento de reemplazo hormonal a largo plazo que incluyó, en la mayoría de los casos, hormonas suprarrenales (n=10) y hormonas tiroideas (n=13). Se debe controlar a los pacientes para detectar síntomas y signos clínicos de inflamación de la glándula pituitaria, insuficiencia suprarrenal (incluida la insuficiencia suprarrenal aguda), e hipertiroidismo o hipotiroidismo. Los pacientes pueden presentar fatiga, dolor de cabeza, cambios en el estado mental, dolor abdominal, hábitos intestinales inusuales e hipotensión, o síntomas no específicos que pueden parecerse a síntomas de otras afecciones, como metástasis en el cerebro o enfermedades subyacentes. A menos que se haya identificado otra causa, los signos y síntomas de las endocrinopatías deben considerarse mediados por la respuesta inmunitaria. Se deben realizar pruebas para controlar la función tiroidea y análisis bioquímicos clínicos al comienzo del tratamiento, antes de cada dosis, y según la indicación clínica en función de los síntomas. En una cantidad limitada de pacientes, se diagnosticó la inflamación de la glándula pituitaria mediante estudios de diagnóstico por imágenes a través del agrandamiento de la glándula pituitaria. Se debe interrumpir la administración de YERVOY® en los pacientes sintomáticos. Se debe comenzar la administración de corticosteroides sistémicos a una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o una sustancia equivalente, y comenzar un tratamiento adecuado de reemplazo hormonal. [Ver Posología/Dosis y Administración] **Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria, incluidas las manifestaciones oculares:** Se observaron las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas mediadas por la respuesta inmunitaria en menos del 1% de los pacientes tratados con YERVOY® en el Estudio 1: nefritis, neumonitis, meningitis, pericarditis, uveítis, iritis y anemia hemolítica. En el programa de desarrollo clínico de YERVOY®, también se informaron las siguientes reacciones adversas probablemente mediadas por la respuesta inmunitaria con menos del 1% de incidencia: miocarditis, angiopatía, arteritis temporal, vasculitis, polimialgia reumática, conjuntivitis, blefaritis, epiescleritis, escleritis, vasculitis leucocitoclastica, eritema multiforme, psoriasis, pancreatitis, artritis y tiroiditis autoinmunitaria. Se debe discontinuar la administración de YERVOY® en forma permanente si se presentan reacciones adversas clínicamente significativas o reacciones adversas graves mediadas por la respuesta inmunitaria. Se debe iniciar la administración de corticosteroides sistémicos a una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o una sustancia equivalente para el tratamiento de las reacciones adversas graves mediadas por la respuesta inmunitaria. Se deben administrar gotas oftálmicas con corticosteroides a los pacientes que desarrollan uveítis, iritis o epiescleritis. Se debe discontinuar la administración de YERVOY® en forma permanente para el tratamiento de las enfermedades oculares mediadas por la respuesta inmunitaria que no responden al tratamiento inmunosupresor local. [Ver Posología/Dosis y Administración]. **REACCIONES ADVERSAS:** Las siguientes reacciones adversas se analizan en mayor detalle en otras secciones del prospecto [ver Advertencias y Precauciones]: Enterocolitis mediada por la respuesta inmunitaria; Hepatitis mediada por la respuesta inmunitaria; Dermatitis mediada por la respuesta inmunitaria; Neuropatías mediadas por la respuesta inmunitaria; Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmunitaria; Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria, incluidas las manifestaciones oculares. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:** No se han realizado estudios formales de interacción medicamentosa con YERVOY®, **ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN:** Almacenar YERVOY® bajo refrigeración a una temperatura de 2°C a 8°C. No se debe congelar o agitar. Los frascos ampolla/viales deben protegerse de la luz.

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA – INDUSTRIA NORTEAMERICANA
* Marca Registrada

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56,490
Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. - Av. Del Libertador 77 / 101, piso 6°. B1638BEEA.
Vicente López. Provincia de Buenos Aires. República Argentina. Tel.: 0800-666- 1179. Directora Técnica:
Adriana P. Pugliarelli Calvo - Farmacéutica.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA. MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
Disp. N° 2520/13

Fecha de la última revisión: 29 de abril de 2013

Este es un resumen del prospecto aprobado. En caso de requerir la versión completa aprobada solicitarla al 0800-666-1179



Revista Argentina de Cancerología

Órgano de la Sociedad Argentina de Cancerología, Asociación Civil

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

Comisión Directiva 2012-2013

Presidente

Dr. Marcelo Blanco Villalba

Vicepresidente

Dr. Mario Félix Bruno

Secretario General

Dr. Guillermo Streich

Secretario de Actas

Dr. Daniel Rampa

Tesorero

Dr. Jorge Ramón Puyol

Director de Publicaciones

Dr. Guillermo Streich

Vocales Titulares

1ª Dra. Mónica Liliana López

2ª Dra. Clelia Vico

3ª Dra. Luisa Rafailovici

4ª Dr. Ricardo Santos

Órgano de Fiscalización

Dra. Rosa Woscoboinik de Levin

Dra. Liliانا González

Capítulo de Psicooncología y Cuidados Paliativos

Lic. Luisiana Onganía

Capítulo de Neurooncología

Dra. Alejandra Rabadán

Capítulo de Oncopediatría

Dra. Guadalupe Rey

Capítulo de Prevención

Dra. Rosa Woscoboinik de Levin

Dr. Daniel Rampa

Capítulo del Interior

Dra. Mónica Repetto

Capítulo de Gestión Institucional

Dr. Juan Pablo Re

Capítulo de Estomatología

Dra. Nelly Frascino

Past-Presidents

Dr. Norberto Brocato

(1996-1997)

Dr. Antonio Guardo

(1998-1999)

Dra. Silvia L. Jovtis †

(2000-2001)

Dra. Stella Maris Espora

(2002-2003)

Dra. Clelia Vico

(2004-2005)

Dra. Silvia Jovtis †

(2006-2007)

Dra. Clelia Vico

(2008-2009)

Dr. Marcelo Blanco Villalba

(2010-2011)

Dra. Mónica Liliana López

(2012-2013)



ASOCIACIÓN MÉDICA ARGENTINA



Sociedad Argentina de Cancerología

Asociación Civil

Comisión Directiva 2014 – 2015

Presidente: Dr. Marcelo Blanco Villalba

Vicepresidente: Dr. Mario Félix Bruno

Secretario General: Dr. Guillermo Streich

Secretario de Actas: Dr. Daniel Rampa

Tesorero: Dr. Jorge Ramón Puyol

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

Vocales Titulares:

1ª Dra. Mónica Liliana López

2ª Dra. Clelia Vico

3ª Dra. Luisa Rafailovici

4ª Dr. Ricardo Santos

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

Capítulos:

Oncopediatría: Dra. Guadalupe Rey

Neurooncología: Dra. Alejandra Rabadán

Psicooncología y Cuidados Paliativos: Lic. Luisiana Onganía

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

Del Interior: Dra. Mónica Repetto

Gestión Institucional: Dr. Juan Pablo Re

Estomatología: Dra. Nelly Frascino

Dra. Clelia Vico
Secretaría General 2012 - 2013

Dra. Mónica Liliana López
Presidente 2012 - 2013

Dr. Guillermo Streich
Secretario General 2014 - 2015

Dr. Marcelo Blanco Villalba
Presidente 2014 - 2015

Zelboraf®. Vemurafenib Roche. Comprimidos recubiertos. Industria Italiana. Expendo bajo esta actividad.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 240 mg de vemurafenib (en forma de propanolato) de vemurafenib y succinato acetato de hipromelosa, en un excipiente compuesto: **Acción terapéutica:** Agente antineoplásico, inhibidor de la proteína quinasa. **Indicaciones:** Vemurafenib está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación de BRAF V600 positiva.

Características farmacológicas: **Código ATC:** L01XE13. Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, inhibidor de la proteína quinasa. **Mecanismo de acción:** Vemurafenib es un inhibidor de la serina treonina quinasa BRAF. Mutaciones en el gen BRAF promueven en forma no controlada la proliferación celular. Vemurafenib puede inhibir en forma potente las quinases BRAF activadas por mutaciones codón 600. Este efecto inhibidor ha sido confirmado en las pruebas de biología de ERK y de antiproliferación celular utilizando líneas celulares de melanoma que expresan mutaciones V600 del BRAF. **Farmacología y forma de administración:** El tratamiento con vemurafenib debe iniciarse y ser supervisado por un médico especialista en el uso de medicamentos antineoplásicos. Antes de comenzar el tratamiento con vemurafenib, los pacientes deben tener un diagnóstico de mutación BRAF V600 positiva en el tumor, confirmado por un test validado. La dosis recomendada de vemurafenib es 960 mg (4 comprimidos de 240 mg) dos veces por día (equivalente a una dosis diaria total de 1.920 mg). La primera dosis debe tomarse por la mañana y la segunda dosis por la noche, aproximadamente 12 horas más tarde. Vemurafenib puede tomarse con o sin alimentos, pero debe evitarse el consumo constante de las dos dosis diarias con el estómago vacío. El tratamiento con vemurafenib debe continuarse hasta progresión de la enfermedad o hasta que aparezca una toxicidad no aceptable. Dosis olvidadas: Si se olvida tomar una dosis, puede tomarse hasta 4 horas antes de la siguiente dosis para mantener el régimen posológico de dos dosis diarias. No se deben administrar dos dosis a la vez. **Alérgicos:** En caso de alérgicos después de la administración de vemurafenib, el paciente no debería tomar una dosis adicional del medicamento, y el tratamiento deberá continuarse como de costumbre. **Ajustes de la posología:** Para controlar las reacciones adversas o la prolongación del intervalo QTc puede ser necesario una reducción de la dosis, una interrupción temporal y/o la suspensión permanente del tratamiento. No se recomienda el ajuste de la posología por debajo de una dosis de 480 mg dos veces por día. En caso de que el paciente desarrolle un carcinoma de células escamosas cutáneas (CCÉ), se recomienda continuar el tratamiento sin alterar la dosis de vemurafenib. En un estudio fase II, no controlado, abierto, en pacientes con melanoma metastásico previamente tratados, se ha observado una prolongación del intervalo QTc dependiente de la exposición. El manejo de la prolongación QTc puede requerir medidas específicas de monitorización. **Poblaciones especiales:** Pacientes pediátricos: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de vemurafenib en niños y adolescentes (< 18 años). No se dispone de datos. Pacientes de edad avanzada: No se requiere un ajuste específico de la dosis en pacientes con una edad > 65 años. Pacientes con insuficiencia renal: Se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal. No se puede descartar un aumento del riesgo de exposición en pacientes con insuficiencia renal grave, los cuales deben monitorizarse estrechamente. Pacientes con insuficiencia hepática: Se dispone de pocos datos en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática grave y moderada pueden tener aumentada la exposición y deben monitorizarse estrechamente, ya que el vemurafenib se elimina por el hígado. Pacientes según su etnia: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de vemurafenib en pacientes no caucásicos. No se dispone de datos. **Formas de administración:** Los comprimidos recubiertos de vemurafenib deben ingerirse enteros con agua. No deben masticarse ni partirse.

Contraindicaciones: Zelboraf está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a vemurafenib o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias: Antes de tomar vemurafenib se debe haber confirmado por un test validado que los pacientes tienen un tumor con una mutación BRAF V600 positiva. No se ha establecido en forma concluyente, la eficacia y la seguridad de vemurafenib en pacientes con tumores que expresan mutaciones BRAF V600 negativas, diferentes de V600E y V600K. Vemurafenib no debería usarse en pacientes con melanoma maligno BRAF de tipo raro. **Reacciones de hipersensibilidad:** Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad asociadas con vemurafenib, incluyendo anafilaxia. Estas reacciones pueden incluir el Síndrome de Stevens-Johnson, rash generalizado, eritema o hipersensibilidad. En los pacientes que experimenten reacciones graves de hipersensibilidad, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con vemurafenib. **Reacciones dermatológicas:** En el ensayo clínico pivotal, en pacientes que recibieron vemurafenib se han informado casos de reacciones dermatológicas graves, incluyendo casos graves del Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. En la experiencia poscomercialización se comunicaron casos de erupción cutánea con esfoliación y síntomas sistémicos (Síndrome DRESS) así como el uso de Zelboraf. En los pacientes que experimenten reacciones dermatológicas graves, el tratamiento con vemurafenib se debe interrumpir en forma permanente. **Prolongación del intervalo QTc:** En un estudio fase II, no controlado, abierto, en pacientes con melanoma metastásico previamente tratados, se ha observado una prolongación del intervalo QTc dependiente de la exposición. La prolongación del intervalo QTc puede dar lugar a un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo torsión de puntas. No se recomienda el tratamiento con vemurafenib en pacientes con alteraciones no corregidas de los parámetros electrofisiológicos (incluyendo el magnesio), con síndrome de QT largo o que están tomando medicamentos, de los que se conoce que prolongan el intervalo QTc. Antes del tratamiento con vemurafenib, después de un mes de tratamiento y después de la modificación de la dosis, se debe controlar el electrocardiograma (ECG) y los electrolitos (incluyendo el magnesio) en todos los pacientes. Se recomienda, particularmente en aquellos con insuficiencia hepática de moderada a grave, una monitorización posterior a forma mensual durante los 3 primeros meses del tratamiento, y luego con una frecuencia de 1 mes o más si esto se requiere clínicamente. No se aconseja iniciar el tratamiento con vemurafenib en pacientes con QTc > 500 ms. Si durante su transcurso el intervalo QTc es superior a 500 ms, se debe interrumpir temporalmente la administración de vemurafenib, corregir las alteraciones electrofisiológicas y controlar los factores de riesgo cardíaco que aumentan el intervalo QTc (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, bradicardia). El tratamiento se debe reiniciar una vez que el intervalo QTc disminuye por debajo de 500 ms y con dosis inferiores a las descritas en la Tabla 6 del prospecto completo. Se recomienda interrumpir inmediatamente vemurafenib si el aumento del intervalo QTc alcanza valores > 500 ms y a la vez se modifican > 50 ms respecto de los valores previos al tratamiento. **Alteraciones oftalmológicas:** Se han notificado reacciones oftalmológicas graves, incluyendo uveítis, iritis y uveítis vítreo vítreo. Se debe controlar rutinariamente a los pacientes para detectar reacciones oftalmológicas. **Quemaduras cutáneas de células escamosas (CCÉ):** Se han informado casos de carcinoma cutáneo de células escamosas (incluyendo los subtipos de queratocarcinoma o queratocarcinoma mixto) en pacientes tratados con vemurafenib. Se recomienda que todos los pacientes se sometan a una evaluación dermatológica antes de iniciar el tratamiento y que sean controlados durante el mismo a intervalos regulares. Se debe estar preparado para lesión cutánea sospechosa, mirar por su evolución patológica y tratar de acuerdo con el protocolo estándar local. El médico debe examinar al paciente mensualmente y hasta seis meses después del tratamiento, para el control del carcinoma cutáneo de células escamosas. En los pacientes que desarrollen esta patología se recomienda continuar con el tratamiento sin realizar ningún ajuste de dosis. La monitorización debe mantenerse durante los 6 meses posteriores a la interrupción de vemurafenib hasta que se inicie otro tratamiento antineoplásico. Los pacientes deberán haber recibido instrucciones para que en el caso de que aparezca cualquier cambio en su piel informen a su médico. **Carcinoma de células escamosas no cutáneas (CCÉnc):** Se notificaron casos de carcinoma de células escamosas no cutáneas en los ensayos clínicos en pacientes tratados con vemurafenib. Los pacientes deben someterse a una revisión de cabello y cuero, que consiste, en el menos en una inspección visual de la cabeza así como una palpación de los nodulos linfáticos antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses durante el mismo. Además, deben someterse a un Escáner de Tumor (Tomografía Axial Computarizada o TAC) antes y cada 6 meses durante el tratamiento. Se recomienda realizar un examen anual y un examen pélvico (para mujeres) antes y después del tratamiento o cuando clínicamente está indicado. Después de la interrupción de vemurafenib, debe continuarse con el control de detección de carcinoma de células escamosas no cutáneas durante 6 meses o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico. Los hallazgos anormales deben evaluarse clínicamente como se ha indicado anteriormente. **Nuevo melanoma primario:** En los ensayos clínicos se han informado nuevos casos de melanomas malignos primarios que fueron estadiados mediante cirugía, y los pacientes continuaron el tratamiento sin ajuste de dosis. De acuerdo con lo indicado anteriormente para el carcinoma de células escamosas, se deberán controlar las lesiones cutáneas. **Otros efectos malignos:** Basado en sus mecanismos de acción, Zelboraf puede cesar la progresión de cínceros asociados con mutaciones del gen RAS. Antes de administrar vemurafenib en pacientes con cáncer previo o concurrente asociado con dichas mutaciones, se debe valorar cuidadosamente los riesgos y beneficios del tratamiento. **Visión:** Algunos pacientes que experimentaron reacciones adversas con vemurafenib, incluyeron algunas graves. Pueden aparecer alteraciones en los parámetros hepáticos de laboratorio con vemurafenib. Se debe examinar los parámetros hepáticos (transaminasas y fosfatasa alcalina) y la bilirrubina antes de comenzar el tratamiento y mensualmente durante el mismo, o según sea requerido clínicamente. Las anomalías en las pruebas de laboratorio pueden controlarse mediante la reducción de la dosis, y si es necesario, la suspensión temporal o permanente del tratamiento. **Insuficiencia hepática:** No es necesario el ajuste de la dosis inicial para los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Solo se dispone de datos muy reducidos en aquellos con insuficiencia renal grave. Los pacientes con insuficiencia renal grave deben utilizar vemurafenib con precaución y deben ser controlados estrechamente. **Fertilidad:** Se ha notificado toxicidad de moderada a grave en pacientes que recibieron vemurafenib en los ensayos clínicos. Se debe informar a todos los pacientes que deben estar a la exposición al fármaco durante el tratamiento. Asimismo se debe recomendar que mientras estén tomando este medicamento, deben llevarse protectores, utilizar un protector solar de amplio espectro Ultravioleta A (UVA)/ Ultravioleta B (UVB) y un protector labial (Factor de Protección Solar > 30) cuando se encuentren al aire libre con el fin de prevenir las quemaduras solares. En el caso de toxicidad de Grado 2 (intolerable) o superior, se recomienda modificar la dosis. **Efectos de vemurafenib sobre otros medicamentos:** Vemurafenib puede aumentar los niveles plasmáticos de medicamentos que se metabolizan predominantemente por CYP1A2 y disminuir los niveles plasmáticos de aquellos que se metabolizan predominantemente por CYP3A4, incluyendo los anticonceptivos orales. Antes del tratamiento concomitante con vemurafenib se deberá considerar realizar ajustes de dosis en aquellos medicamentos que se metabolizan predominantemente por CYP3A4 o CYP3A4 más de las venenas terapéuticas. Cuando se utilice vemurafenib en forma concomitante con warfarina se deberá tener precaución y considerarse un mayor control del INR (International Normalized Ratio). **Efectos de otros medicamentos sobre vemurafenib:** La farmacocinética de vemurafenib puede verse afectada por aquellos medicamentos que inhiben o inducen P-gp (por ejemplo, verapamilo, diltiazem, ciclosporina, itraconazol, quinidina, dordexonano, anidronato, azoxilona, nifedipina). La administración concomitante de inductores potentes de la P-gp (glucocorticoides, CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenitoina o hiedra de San Juan (Hypericum perforatum), filipina, fenobarbital) puede dar lugar a niveles subóptimos de vemurafenib y debería ser evitada. Estudios *in vitro* han demostrado que vemurafenib es un sustrato de los transportadores P-gp y P-glyc. Se desconocen los efectos de los inductores e inhibidores de P-gp y P-glyc sobre los niveles de vemurafenib. No se puede descartar que la farmacocinética de vemurafenib puede verse afectada por los medicamentos que influyen sobre P-gp (por ejemplo, verapamilo, ciclosporina, itraconazol, fenitoina, itraconazol) o P-glyc (por ejemplo, ciclosporina, gefirfenil). Actualmente se desconoce si vemurafenib es también un sustrato de otras proteínas transportadoras. **Reacciones adversas:** Las reacciones adversas más comunes (> 30%) registradas con vemurafenib incluyen artralgia, fatiga, eritema, reacciones de fotosensibilidad, náuseas, alpecia y prurito. Se notificó de manera muy frecuente carcinoma de células escamosas que en la mayoría de los casos fue tratado mediante extirpación local. Las reacciones adversas que fueron informadas en los pacientes con melanoma se han enumerado bajo la clasificación de órganos del sistema MEDRA, frecuencia y grado de gravedad. La siguiente clasificación se ha utilizado para ordenar por frecuencia muy frecuentes > 1/10, frecuentes > 1/100 a < 1/10, poco frecuentes > 1/1.000 a < 1/100, raras > 1/10.000 a < 1/1.000 y muy raras < 1/10.000. En esta sección, las reacciones adversas a los medicamentos se basan en los resultados obtenidos en 500 pacientes adultos de un estudio abierto aleatorizado, fase II, en melanoma estadio IV o no resecable con mutación BRAF V600 positiva y también de un estudio fase II, de un solo grupo en pacientes con melanoma estadio IV con mutación BRAF V600 positiva, que habían sido tratados previamente, por lo menos a un tratamiento sistémico anterior. Además, se notifican las reacciones adversas a los medicamentos procedentes de los informes de seguridad de los ensayos clínicos y de los reportes poscomercialización. Todos los términos incluidos están basados en los porcentajes más altos observados entre los ensayos clínicos fase II y III. Dentro de cada categoría por órganos y sistemas, la agrupación de las reacciones adversas a los medicamentos se presentan en orden decreciente de gravedad y para la evaluación de la toxicidad se notifican utilizando la escala NCI-CTCAE v4.0 (Grados Comunes de Toxicidad). **Aumento de los exámenes hematológicos:** Los datos proporcionados por el ensayo clínico fase II se expresan a continuación como la proporción de pacientes que han experimentado una modificación del valor basal al Grado 3 o 4 en las alteraciones de los eritrocitos hematológicos. **Muy frecuentes:** GGT. **Frecuentes:** ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubina. **Poco frecuentes:** AST, LAU, la fosfatasa alcalina o la bilirrubina no aumentaron a Grado 4. **En la experiencia poscomercialización se informaron casos de alteraciones hematológicas de laboratorio incluyendo ALT > 5xLNL, ALP > 2xLNL y ALT > 3xLNL en relación al nivel de la concentración de bilirrubina (< 2xLNL). Grupos comunes de células escamosas (CCÉ):** Se han notificado casos de CCÉ en pacientes tratados con vemurafenib. En estos, la incidencia en todos los estudios de CCÉ de grado de aproximadamente el 20%. La mayoría de las lesiones cutáneas, así como en un laboratorio central independiente para su evaluación patológica, fueron clasificadas como un subtipo de carcinoma de células escamosas queratocarcinoma o caracterizadas como queratocarcinoma mixto (52%). Muchas de las lesiones cutáneas clasificadas como "otras" (43%) fueron benignas (por ejemplo, verruga vulgar, queratosis actínica, queratosis seborreica, quistes sebáceos y quistes benignos). El carcinoma cutáneo de células escamosas se manifestó normalmente al comienzo del tratamiento con un tiempo mediano hasta la primera aparición de entre 7 y 8 semanas. Aproximadamente un 13% de los pacientes que sufrieron CCÉ, tuvieron > 1 manifestación con un tiempo mediano entre las que se presentaron en 6 semanas. Estos casos fueron normalmente tratados mediante una simple extirpación quirúrgica y los pacientes generalmente continuaron con el tratamiento sin modificar la dosis. **Carcinoma de células escamosas no cutáneas (CCÉnc):** Se han informado casos de CCÉnc que afectaron a pacientes tratados con vemurafenib sin interferir participando en un ensayo clínico. La supervisión del CCÉnc debe realizarse de acuerdo con lo indicado previamente. **Nuevo melanoma primario:** En los ensayos clínicos se han informado casos de nuevos melanomas primarios, que fueron estadiados mediante cirugía, y los pacientes continuaron el tratamiento sin ajuste de dosis. La monitorización de las lesiones cutáneas debe realizarse como se indicó previamente. **Reacciones de hipersensibilidad:** Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad asociadas con vemurafenib que incluyen anafilaxia. Estas reacciones pueden incluir el Síndrome de Stevens-Johnson, rash generalizado, eritema o hipersensibilidad. En los pacientes que experimenten reacciones graves de hipersensibilidad, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con vemurafenib. En un estudio clínico se registró un caso de reacción de hipersensibilidad con rash febril, eritema e hipotensión, 8 días después del comienzo del tratamiento con 960 mg de vemurafenib dos veces por día. Síntomas similares fueron observados cuando la terapia se reinició con una dosis única de 240 mg. El paciente discontinuó permanentemente vemurafenib y se recuperó sin secuelas. **Reacciones dermatológicas:** En el ensayo clínico pivotal se han notificado reacciones dermatológicas graves en pacientes que recibieron vemurafenib, incluyendo casos graves del Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. En los pacientes que experimenten una reacción dermatológica grave, vemurafenib debe ser interrumpido permanentemente. **Prolongación del intervalo QTc:** En análisis controlados de datos de electrocardiograma de un subgrupo QTc abierto no controlado, fase II con 112 pacientes con una dosis de 960 mg dos veces por día de vemurafenib (N22255) mostró una prolongación en el intervalo QTc dependiente de la exposición. El efecto en el intervalo QTc medio permaneció estable entre 12 y 15 ms después del primer mes de tratamiento, observándose la mayor prolongación del intervalo QTc medio (15,1 ms, límite superior del K del 95%, 17,7 ms) dentro de los 3 primeros meses (n = 90 pacientes). Dos pacientes (1,9%) desarrollaron valores absolutos de QTc > 500 ms (IC 95% de 17,7 ms) dentro del primer mes de tratamiento y solamente un paciente (0,9%) experimentó un cambio en el QTc con respecto al valor basal de > 60 ms. **Antibióticos orales:** Pacientes de estudio asador. En el ensayo fase II, 94 de los 336 pacientes (28%) con melanoma metastásico no resecable tratados con vemurafenib fueron > 65 años. Los pacientes de edad avanzada (> 65 años) pueden ser más susceptibles a experimentar reacciones adversas, incluyendo carcinoma cutáneo de células escamosas, dominación del apetito y alteraciones cardíacas. Pacientes según su sexo: Durante los ensayos clínicos con vemurafenib, las reacciones adversas de Grado 3 notificadas con mayor frecuencia en mujeres que en hombres, fueron rash, artralgia y fotosensibilidad. **Comunicación de eventos adversos de Grado 3:** Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la administración del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos severos asociados con el uso de Zelboraf al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243). En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier incremento en el producto de paciente puede llegar a la ficha que está en el Pliego Visto de la ANMAT: <http://www.anmat.gub.uy/comunicacion/Notificar.asp> o llamar a ANMAT respondiendo al 0800-333-1234.

Sobreidentificación: No existe un antídoto específico para tratar la sobreidentificación de vemurafenib. Los pacientes que sufren reacciones adversas deben recibir el tratamiento sintomático apropiado. No se han observado casos de sobreidentificación con vemurafenib en los ensayos clínicos. La toxicidad limitante de la dosis de vemurafenib incluye erupción cutánea, con prurito y fatiga. En caso de sospecha de sobreidentificación, debe suspenderse el tratamiento con vemurafenib e iniciar terapia de soporte. Ante la eventualidad de una sobreidentificación con un fármaco al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2240; Policlínico Dr. G. A. Posada: 4054-6640; 4058-7777.

Observaciones particulares: Conservar a temperatura inferior a 30°C, en el envase original y protegido de la humedad. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los contenidos 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:** Comprimidos recubiertos con 240 mg, envase con 36 comprimidos. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 56.887.

ANMAT 1854 del 09 de febrero de 2015 - R1 + DMA + CDS 5.03.

de por lo menos 6 meses después del mismo. Vemurafenib puede disminuir la eficacia de anticonceptivos hormonales. **Estrógenos:** No existen datos sobre el tratamiento con vemurafenib en mujeres embarazadas. No se ha demostrado evidencia de teratogenicidad de vemurafenib en embriones/fetos de ratos o conejos. En estudios en animales, se observó que vemurafenib atravesaba la placenta. No se debe administrar vemurafenib a mujeres embarazadas, o ni ser quienes los beneficios para la madre superen los posibles riesgos para el feto. **Lactancia:** Se desconoce si vemurafenib se excreta en la leche materna. No se puede descartar la exposición de riesgo para los recién nacidos y los lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o la administración de vemurafenib después de considerar el beneficio de la lactancia para el niño y las ventajas del tratamiento para la madre. **Fertilidad:** No se han realizado ensayos específicos en animales para evaluar el efecto de vemurafenib sobre la fertilidad. Sin embargo, en un estudio de dosis repetidas en ratos y perros, no se observaron hallazgos histopatológicos en los órganos reproductores. **Interacciones:** Efectos de vemurafenib sobre los exámenes que metabolizan o filtran: Los resultados de un estudio *in vivo* de interacción fármaco-fármaco en pacientes con melanoma metastásico demostraron que vemurafenib es un inhibidor moderado de CYP1A2 y un inductor de CYP3A4. No se recomienda el uso concomitante de Zelboraf con agentes de estrecho margen terapéutico, que son metabolizados por CYP1A2 y CYP3A4, porque vemurafenib puede alterar sus concentraciones. Si la administración simultánea no puede evitarse, se debe tener precaución y considerar una reducción de la dosis del fármaco sustrato de CYP1A2 concomitante. La coadministración de vemurafenib incrementó el AUC de cafeína (sustrato de CYP1A2) 2,6 veces, mientras que disminuyó el AUC de mifepristona (sustrato de CYP3A4) en un 30%. Basándose en esta la eficacia de los anticonceptivos orales que se metabolizan por CYP3A4 y que se utilizan en forma concomitante con vemurafenib podría verse disminuida. El AUC de dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) y su metabolito dextroretano se incrementó en aproximadamente un 47%, lo que indica un efecto sobre la cinética de dextrometorfano que no puede estar mediada por la inhibición de CYP2D6. Se ha observado in *vitro* una inducción leve del CYP2B6 por vemurafenib; a una concentración de vemurafenib de 10 µM. Se desconoce actualmente si vemurafenib a niveles plasmáticos de 100 µM observados en los pacientes en estado estacionario (aproximadamente 50 µg/ml) podría disminuir las concentraciones plasmáticas de sustratos CYP2B6 administrados concomitantemente, tales como bupropión. La administración conjunta de vemurafenib resultó en un aumento del 18% en el AUC de 5-wurfarina (sustrato del CYP2C9). Se debe tener precaución y considerar la monitorización INR (International Normalized Ratio) adicional cuando vemurafenib se administra concomitantemente con warfarina. Vemurafenib inhibe moderadamente CYP2C8 e *in vitro* Se desconoce la relevancia *in vivo* de este hallazgo, pero no se puede excluir el riesgo de un efecto clínicamente relevante sobre la administración concomitante de sustratos del CYP2C8. La administración simultánea de sustratos del CYP2C8 con un estrecho margen terapéutico debe hacerse con precaución, ya que vemurafenib puede aumentar sus concentraciones. **Alcohol:** Vemurafenib es un sustrato de los sistemas transportadores de medicamentos. Estudios *in vitro* han demostrado que vemurafenib es tanto un sustrato como un inhibidor de los transportadores de salida de P-glicoproteína (P-gp) y proteína de resistencia al cáncer de mama (PRC). Los efectos de vemurafenib en medicamentos que son sustratos de estos transportadores, y los efectos inductores e inhibidores de P-gp y PRC en la exposición a vemurafenib son desconocidos. No se puede descartar que vemurafenib pueda aumentar los niveles plasmáticos de otros medicamentos transportados por P-gp (por ejemplo, alclometina, colchicina, digoxina, verapamilo, fenitoina) o PRC (por ejemplo, metoprolol, nitroglicerina, nifedipina, roxatidina). Muchos fármacos actúan como sustratos de P-gp y/o PRC y por lo tanto, hay un riesgo teórico para una interacción con vemurafenib. Actualmente se desconoce el posible efecto de vemurafenib en otros transportadores. **Estudios *in vitro* también demostraron que vemurafenib es un inhibidor débil de Zile (Zileuton (Zileuton) (Zileuton). La relevancia *in vivo* de este hallazgo es desconocida. Efectos de la administración concomitante de otros medicamentos con vemurafenib:** Estudios *in vitro* sugieren que el metabolismo de CYP3A4 y la glucuronidación son responsables del metabolismo de vemurafenib. Parezca ser que la excreción biliar es otra importante vía de eliminación. No existen datos clínicos disponibles que muestren la actividad de inducción o inhibición frente del CYP3A4 y/o la actividad de los proteos transportadores sobre los niveles de vemurafenib. Vemurafenib se debe utilizar con precaución en combinación con inhibidores potentes del CYP3A4 de la glucuronidación, y/o de las proteínas transportadoras (por ejemplo, itraconazol, sequevit, telitromicina, letrozolam, itraconazol, voriconazol, posaconazol, nefazodona, zalcitabina, diltiazem, fenitoina, indinavir, nefinavir). La administración concomitante de inductores potentes del P-gp de la glucuronidación, y/o del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenitoina o hiedra de San Juan (Hypericum perforatum), filipina, fenobarbital) puede dar lugar a niveles subóptimos de vemurafenib y debería ser evitada. Estudios *in vitro* han demostrado que vemurafenib es un sustrato de los transportadores P-gp y P-glyc. Se desconocen los efectos de los inductores e inhibidores de P-gp y P-glyc sobre los niveles de vemurafenib. No se puede descartar que la farmacocinética de vemurafenib puede verse afectada por los medicamentos que influyen sobre P-gp (por ejemplo, verapamilo, ciclosporina, itraconazol, fenitoina, itraconazol) o PRC (por ejemplo, ciclosporina, gefirfenil). Actualmente se desconoce si vemurafenib es también un sustrato de otras proteínas transportadoras. **Reacciones adversas:** Las reacciones adversas más comunes (> 30%) registradas con vemurafenib incluyen artralgia, fatiga, eritema, reacciones de fotosensibilidad, náuseas, alpecia y prurito. Se notificó de manera muy frecuente carcinoma de células escamosas que en la mayoría de los casos fue tratado mediante extirpación local. Las reacciones adversas que fueron informadas en los pacientes con melanoma se han enumerado bajo la clasificación de órganos del sistema MEDRA, frecuencia y grado de gravedad. La siguiente clasificación se ha utilizado para ordenar por frecuencia muy frecuentes > 1/10, frecuentes > 1/100 a < 1/10, poco frecuentes > 1/1.000 a < 1/100, raras > 1/10.000 a < 1/1.000 y muy raras < 1/10.000. En esta sección, las reacciones adversas a los medicamentos se basan en los resultados obtenidos en 500 pacientes adultos de un estudio abierto aleatorizado, fase II, en melanoma estadio IV o no resecable con mutación BRAF V600 positiva y también de un estudio fase II, de un solo grupo en pacientes con melanoma estadio IV con mutación BRAF V600 positiva, que habían sido tratados previamente, por lo menos a un tratamiento sistémico anterior. Además, se notifican las reacciones adversas a los medicamentos procedentes de los informes de seguridad de todos los ensayos clínicos y de los reportes poscomercialización. Todos los términos incluidos están basados en los porcentajes más altos observados entre los ensayos clínicos fase II y III. Dentro de cada categoría por órganos y sistemas, la agrupación de las reacciones adversas a los medicamentos se presentan en orden decreciente de gravedad y para la evaluación de la toxicidad se notifican utilizando la escala NCI-CTCAE v4.0 (Grados Comunes de Toxicidad). **Aumento de los exámenes hematológicos:** Los datos proporcionados por el ensayo clínico fase II se expresan a continuación como la proporción de pacientes que han experimentado una modificación del valor basal al Grado 3 o 4 en las alteraciones de los eritrocitos hematológicos. **Muy frecuentes:** GGT. **Frecuentes:** ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubina. **Poco frecuentes:** AST, LAU, la fosfatasa alcalina o la bilirrubina no aumentaron a Grado 4. **En la experiencia poscomercialización se informaron casos de alteraciones hematológicas de laboratorio incluyendo ALT > 5xLNL, ALP > 2xLNL y ALT > 3xLNL en relación al nivel de la concentración de bilirrubina (< 2xLNL). Grupos comunes de células escamosas (CCÉ):** Se han notificado casos de CCÉ en pacientes tratados con vemurafenib. En estos, la incidencia en todos los estudios de CCÉ de grado de aproximadamente el 20%. La mayoría de las lesiones cutáneas, así como en un laboratorio central independiente para su evaluación patológica, fueron clasificadas como un subtipo de carcinoma de células escamosas queratocarcinoma o caracterizadas como queratocarcinoma mixto (52%). Muchas de las lesiones cutáneas clasificadas como "otras" (43%) fueron benignas (por ejemplo, verruga vulgar, queratosis actínica, queratosis seborreica, quistes sebáceos y quistes benignos). El carcinoma cutáneo de células escamosas se manifestó normalmente al comienzo del tratamiento con un tiempo mediano hasta la primera aparición de entre 7 y 8 semanas. Aproximadamente un 13% de los pacientes que sufrieron CCÉ, tuvieron > 1 manifestación con un tiempo mediano entre las que se presentaron en 6 semanas. Estos casos fueron normalmente tratados mediante una simple extirpación quirúrgica y los pacientes generalmente continuaron con el tratamiento sin modificar la dosis. **Carcinoma de células escamosas no cutáneas (CCÉnc):** Se han informado casos de CCÉnc que afectaron a pacientes tratados con vemurafenib sin interferir participando en un ensayo clínico. La supervisión del CCÉnc debe realizarse de acuerdo con lo indicado previamente. **Nuevo melanoma primario:** En los ensayos clínicos se han informado casos de nuevos melanomas primarios, que fueron estadiados mediante cirugía, y los pacientes continuaron el tratamiento sin ajuste de dosis. La monitorización de las lesiones cutáneas debe realizarse como se indicó previamente. **Reacciones de hipersensibilidad:** Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad asociadas con vemurafenib que incluyen anafilaxia. Estas reacciones pueden incluir el Síndrome de Stevens-Johnson, rash generalizado, eritema o hipersensibilidad. En los pacientes que experimenten reacciones graves de hipersensibilidad, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con vemurafenib. En un estudio clínico se registró un caso de reacción de hipersensibilidad con rash febril, eritema e hipotensión, 8 días después del comienzo del tratamiento con 960 mg de vemurafenib dos veces por día. Síntomas similares fueron observados cuando la terapia se reinició con una dosis única de 240 mg. El paciente discontinuó permanentemente vemurafenib y se recuperó sin secuelas. **Reacciones dermatológicas:** En el ensayo clínico pivotal se han notificado reacciones dermatológicas graves en pacientes que recibieron vemurafenib, incluyendo casos graves del Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. En los pacientes que experimenten una reacción dermatológica grave, vemurafenib debe ser interrumpido permanentemente. **Prolongación del intervalo QTc:** En análisis controlados de datos de electrocardiograma de un subgrupo QTc abierto no controlado, fase II con 112 pacientes con una dosis de 960 mg dos veces por día de vemurafenib (N22255) mostró una prolongación en el intervalo QTc dependiente de la exposición. El efecto en el intervalo QTc medio permaneció estable entre 12 y 15 ms después del primer mes de tratamiento, observándose la mayor prolongación del intervalo QTc medio (15,1 ms, límite superior del K del 95%, 17,7 ms) dentro de los 3 primeros meses (n = 90 pacientes). Dos pacientes (1,9%) desarrollaron valores absolutos de QTc > 500 ms (IC 95% de 17,7 ms) dentro del primer mes de tratamiento y solamente un paciente (0,9%) experimentó un cambio en el QTc con respecto al valor basal de > 60 ms. **Antibióticos orales:** Pacientes de estudio asador. En el ensayo fase II, 94 de los 336 pacientes (28%) con melanoma metastásico no resecable tratados con vemurafenib fueron > 65 años. Los pacientes de edad avanzada (> 65 años) pueden ser más susceptibles a experimentar reacciones adversas, incluyendo carcinoma cutáneo de células escamosas, dominación del apetito y alteraciones cardíacas. Pacientes según su sexo: Durante los ensayos clínicos con vemurafenib, las reacciones adversas de Grado 3 notificadas con mayor frecuencia en mujeres que en hombres, fueron rash, artralgia y fotosensibilidad. **Comunicación de eventos adversos de Grado 3:** Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la administración del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos severos asociados con el uso de Zelboraf al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243). En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier incremento en el producto de paciente puede llegar a la ficha que está en el Pliego Visto de la ANMAT: <http://www.anmat.gub.uy/comunicacion/Notificar.asp> o llamar a ANMAT respondiendo al 0800-333-1234.

Sobreidentificación: No existe un antídoto específico para tratar la sobreidentificación de vemurafenib. Los pacientes que sufren reacciones adversas deben recibir el tratamiento sintomático apropiado. No se han observado casos de sobreidentificación con vemurafenib en los ensayos clínicos. La toxicidad limitante de la dosis de vemurafenib incluye erupción cutánea, con prurito y fatiga. En caso de sospecha de sobreidentificación, debe suspenderse el tratamiento con vemurafenib e iniciar terapia de soporte. Ante la eventualidad de una sobreidentificación con un fármaco al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2240; Policlínico Dr. G. A. Posada: 4054-6640; 4058-7777.

Observaciones particulares: Conservar a temperatura inferior a 30°C, en el envase original y protegido de la humedad. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los contenidos 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:** Comprimidos recubiertos con 240 mg, envase con 36 comprimidos. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 56.887.

ANMAT 1854 del 09 de febrero de 2015 - R1 + DMA + CDS 5.03.

Zelboraf® el único inhibidor de BRAF que ha probado mejorar la sobrevida global en miles de pacientes*.



960 mg. 12^h 1 CAJA 56 comprimidos.

* Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011;364:2507-2516



Productos Roche S.A.O. e I. Rawson 3150 (B1610BAL) Ricardo Rojas, Tigre, Pcia. de Buenos Aires.
Para obtener información específica contactar vía correo electrónico a argentina.informacion_medica@roche.com
o al teléfono 0800-77-ROCHE (76243). Impreso en la República Argentina, 2015. Sin valor comercial.

Zelboraf®
vemurafenib
Eficacia. Evidencia. Experiencia

Herceptin® Trastuzumab. **Indicaciones:** *Cáncer de mama:* Herceptin® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico HER2 positivo: a) Como monoterapia para el tratamiento de aquellos pacientes que hayan recibido por lo menos dos regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido por lo menos una antraciclina y un taxano, excepto que estos tratamientos no estén indicados en los pacientes. Los pacientes con receptores hormonales positivos también deben haber fracasado al tratamiento hormonal, excepto que éste no esté indicado. b) En combinación con paclitaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y en los cuales no esté indicado un tratamiento con antraciclinas. c) En combinación con docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica. d) En combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico y receptor hormonal positivo, que no hayan sido previamente tratadas con trastuzumab. Herceptin® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama precoz en HER2 positivo: a) Después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si corresponde). b) Después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel. c) En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino. d) En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguido de tratamiento en adyuvancia con Herceptin® para enfermedad localmente avanzada (incluyendo enfermedad inflamatoria) o tumores > 2 cm de diámetro. *Cáncer gástrico metastásico:* Herceptin® en combinación con capecitabina o 5-fluorouracilo y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o unión gastroesofágica metastásico, HER2 positivo, que no hayan recibido un tratamiento previo para las metástasis. **Posología y formas de administración:** Antes de iniciar la terapia con Herceptin® es obligatorio realizar pruebas de HER2. El tratamiento con Herceptin® debe iniciarse únicamente por un especialista con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica y debe ser administrado solamente por un profesional de la salud. Es importante revisar el Prospecto Información para Profesionales del producto para asegurar que se está administrando la formulación correcta (intravenosa o subcutánea) al paciente, según se prescribió. Para evitar errores de medicación, es importante leer atentamente las etiquetas de los viales para asegurarse que el medicamento que se está preparando y administrando es Herceptin (trastuzumab) y no trastuzumab emtansina. Dosis habitual: *Pauta semanal (cáncer de mama):* Inicio: Herceptin® 4mg/kg de peso corporal. *Dosis posteriores:* Herceptin® 2 mg/kg de peso corporal semanal. *Pauta cada 3 semanas (cáncer de mama, cáncer gástrico metastásico):* Inicio: Herceptin® 8mg/kg de peso corporal. *Dosis posteriores:* Herceptin® 6 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas. *Duración del tratamiento:* Los pacientes con cáncer de mama metastásico o cáncer gástrico metastásico deben ser tratados con Herceptin® hasta progresión de la enfermedad. Los pacientes con cáncer de mama precoz (CMP) deben ser tratados con Herceptin® durante 1 año (18 ciclos cada 3 semanas) o hasta recaída de la enfermedad, lo que ocurra primero. Herceptin® se administra en infusión I.V. de solución de cloruro de sodio al 0,9% durante 90 minutos. Se debe observar a los pacientes durante al menos 6 horas tras el comienzo de la primera infusión, y durante 2 horas tras el inicio de las infusiones siguientes para detectar síntomas como fiebre o escalofríos u otras manifestaciones relacionadas con la infusión. La interrupción de la infusión puede ayudar a controlar esos síntomas. La infusión puede continuarse cuando los síntomas disminuyan. Si la dosis inicial es bien tolerada, las dosis siguientes pueden administrarse en infusión de 30 minutos. Se debe disponer de un equipo de emergencias. Herceptin® no debe administrarse en inyección intravenosa rápida o en bolo. Conviene evitar utilizar soluciones de glucosa (5%). **Contraindicaciones:** Herceptin® está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al trastuzumab, a las proteínas murinas o a cualquiera de los excipientes. Disnea grave en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno. **Precauciones y advertencias:** Los pacientes tratados con Herceptin® tienen mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Excepcionalmente se han observado reacciones adversas graves a la infusión con Herceptin®. Se han comunicado reacciones pulmonares graves y enfermedad pulmonar intersticial con el uso de Herceptin®. El agua bacteriostática para preparaciones inyectables suministrada con el Herceptin® inyectable multidosis (presentación de 440 mg) contiene alcohol bencilico, por lo que en caso de pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencilico el polvo debe diluirse únicamente con agua para preparaciones inyectables, y emplearse sólo una dosis por frasco, descartando cualquier residuo no utilizado. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Herceptin® y durante al menos siete meses después de concluido el mismo. Dado que la IgG humana se secreta en la leche humana, y el potencial de daño para el niño es desconocido, se debe evitar la lactancia durante el tratamiento con Herceptin® y durante los 7 meses después de su finalización. **Reacciones adversas:** entre las reacciones adversas más graves y/o frecuentes comunicadas hasta la fecha con el uso de Herceptin® se encuentran disfunción cardíaca, reacciones relacionadas con la administración, hematotoxicidad (en particular neutropenia), infecciones y reacciones adversas pulmonares. Las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos y en la etapa de poscomercialización (tanto solo o en combinación con quimioterapia) son: infección, neumonía, sepsis neutropénica, cistitis, herpes zóster, gripe, nasofaringitis, sinusitis, infección cutánea, rinitis, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, erisipelas, celulitis, sepsis, progresión de la neoplasia maligna, progresión de la neoplasia, neutropenia febril, anemia, neutropenia, disminución del recuento de glóbulos blancos / leucopenia, trombocitopenia, hipoprotrombinemia, hipersensibilidad, reacción anafiláctica, shock anafiláctico, disminución de peso / pérdida de peso, anorexia, hipotensión, ansiedad, depresión, insomnio, pensamiento anormal, temblor, vértigo, cefalea, neuropatía periférica, parestesia, hipertonia, somnolencia, disgeusia, ataxia, paresia, edema cerebral, conjuntivitis, lagrimeo aumentado, sequedad ocular, papiledema, hemorragia retinal, sordera, disminución de la presión sanguínea, aumento de la presión sanguínea, latido irregular del corazón, palpitaciones, ateteo cardíaco, disminución de la fracción de eyección, insuficiencia cardíaca (congestiva), Taquiarritmia supraventricular, cardiomiopatía, derrame pericárdico, shock cardiogénico, pericarditis, bradicardia, ritmo de galope, sofocos, hipotensión, vasodilatación, sibilancias, disnea, tos, epistaxis, rinitis, asma, alteración pulmonar, faringitis, derrame pleural, neumonitis, fibrosis pulmonar, dificultad respiratoria, insuficiencia respiratoria, infiltración pulmonar, edema pulmonar agudo, síndrome de dificultad respiratoria aguda, broncoespasmo, hipoxia, disminución de la saturación de oxígeno, edema laríngeo, ortopnea, edema pulmonar, diarrea, vómitos, náuseas, hinchazón labial, dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, pancreatitis, hemorroides, sequedad de boca, lesión traumática hepatocelular, hepatitis, sensibilidad del hígado, ictericia, insuficiencia hepática, eritema, erupción cutánea, hinchazón de cara, alopecia, alteración en las uñas, acné, sequedad de piel, equimosis, hiperhidrosis, erupción maculopapular, prurito, onicoclasis, dermatitis, eritema, angioedema, artralgia, tensión muscular, mialgia, artritis, dolor de espalda, dolor óseo, espasmos musculares, dolor de cuello, dolor en las extremidades, trastornos renales, glomerulonefritis membranosa, glomerulonefropatía, insuficiencia renal, oligohidramnios, inflamación de la mama/mastitis, astenia, dolor torácico, escalofríos, fatiga, síntomas gripales, reacción relacionada con la administración, dolor, fiebre, inflamación de la mucosa, edema periférico, malestar, edema, contusión. Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de efectos adversos severos asociados con el uso de Herceptin al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243). En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234. **Poblaciones especiales:** los datos indican que la biodisponibilidad de Herceptin® no se altera con la edad o la insuficiencia renal. No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en ancianos ni en pacientes con alteración renal o hepática. Sin embargo, en un análisis farmacocinético de la población, la edad y la alteración renal no afectaban la biodisponibilidad de trastuzumab. No existe un uso relevante de Herceptin® en la población pediátrica. **Sobredosis:** No hay experiencia de sobredosis en ensayos clínicos con seres humanos. En los ensayos clínicos no se han administrado dosis superiores a 10 mg/kg de Herceptin solo. **Conservación:** **Viales:** Deben conservarse a 2-8° C. No debe congelarse la solución reconstituida. Solución para infusión: **Vial con 150 mg:** Después de la reconstitución con agua para preparaciones inyectables, la solución reconstituida es física y químicamente estable durante 48 horas a 2° C - 8° C. La solución para infusión (de cloruro de sodio al 0,9%) que contiene el producto es física y químicamente estable durante 24 horas a temperatura de 2° C a 8° C. Desde el punto de vista microbiológico, tanto la solución reconstituida como la solución para infusión intravenosa deben usarse inmediatamente. En caso contrario, la persona que lo administre será responsable de los tiempos y las condiciones de almacenamiento previo al uso del medicamento que, en general, no deberían exceder las 24 horas a una temperatura de 2° C a 8° C, a menos que la reconstitución se realice mediante técnicas asepticas controladas y validadas. **Vial con 440 mg:** El contenido de un vial de Herceptin® reconstituido con agua bacteriostática para preparaciones inyectables suministrada con el envase puede conservarse durante 28 días a una temperatura comprendida entre 2° C y 8° C. La solución reconstituida contiene un conservante y puede entonces utilizarse en administraciones repetidas. Cualquier resto de solución reconstituida deberá desecharse en un plazo de 28 días. Si se utiliza agua para preparaciones inyectables sin conservante, la solución de Herceptin® reconstituida deberá utilizarse en forma inmediata, sólo debe ser utilizada una dosis por vial, y cualquier porción no administrada debe ser descartada. Las soluciones para infusión (de cloruro de sodio al 0,9%) que contiene el producto reconstituido es física y químicamente estable durante 24 horas entre 2° C a 8° C. Desde el punto de vista microbiológico, la solución para infusión intravenosa de Herceptin® debe usarse inmediatamente. En caso contrario, la persona que lo administre será responsable de los tiempos y las condiciones de almacenamiento previo al uso del medicamento que, en general, no deberían exceder las 24 horas a una temperatura de 2° C a 8° C, a menos que la reconstitución y la dilución hayan tenido lugar en condiciones asepticas controladas y validadas. Herceptin® no deberá utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. **Nota:** "Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica". **Presentación:** vial con 440 mg + 1 vial con 20 ml de agua bacteriostática para inyectables, vial de 150 mg.

Disp ANMAT 0207 12 ene 2015. RI + EMA + ANMAT C004/13 + CDS: 12.0C + 13.0C + 13.1C + 14.0C + 15.0C.

Herceptin® trastuzumab

La mejor chance de cura en cáncer de mama HER2 positivo temprano^{1, 2, 3, 4}

La experiencia en más de 1,5 millones de pacientes confirma la elección de Herceptin®⁵

Si ocurre un embarazo mientras una paciente se encuentra recibiendo Herceptin o dentro de los 7 meses luego de la última dosis de Herceptin, por favor reporte el embarazo inmediatamente a la línea de farmacovigilancia de Roche 0800-77 ROCHE (76243) o por mail a argentina.safety@roche.com.

Se solicitará información adicional durante un embarazo expuesto a Herceptin y durante el primer año de vida del bebé. Esto le permitirá a Roche comprender mejor la seguridad de Herceptin y brindar información apropiada a autoridades regulatorias, profesionales de la salud, y pacientes.

Advertencias para mujeres embarazadas y potencialmente embarazadas

• Debe evitarse la terapia con Herceptin durante el embarazo salvo que el beneficio potencial para la madre sea mayor que el riesgo potencial para el feto. Hay información limitada referida al uso de Herceptin en mujeres embarazadas, y no se ha establecido que el uso de Herceptin durante el embarazo y la lactancia sea seguro. • No hay datos disponibles de fertilidad. • En la etapa de post-comercialización, se han reportado casos de alteración en el crecimiento o la funcionalidad renal fetal asociados con oligohidramnios, algunos asociados con hipoplasia pulmonar fatal del feto, en mujeres embarazadas recibiendo Herceptin. • Se debe verificar si la paciente se encuentra embarazada antes de iniciar el tratamiento con Herceptin. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Herceptin y durante los 7 meses posteriores a la última dosis de Herceptin. • Se debe monitorear estrechamente a las pacientes que quedan embarazadas durante la terapia con Herceptin, o dentro de los 7 meses luego de la última dosis de Herceptin, para detectar oligohidramnios. • Se desconoce si Herceptin se excreta en la leche humana. Como la IgG1 humana se excreta en la leche humana, y se desconoce el potencial daño para el bebé, las mujeres no deben amamantar durante la terapia con Herceptin y hasta 7 meses luego de la última dosis.

Referencia 1. Galárraga A, Piccart-Gebhart MJ, Procter M, et al. HERA TRIAL: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow up. Presentación oral en el Simposio de Cáncer de Mama de San Antonio, Estados Unidos, 4 al 8 de diciembre de 2012 (S5-2). 2. Deber RD, Göthlin A, Piccart M, et al. HERA TRIAL: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow up. Presentación oral en la Conferencia de la Sociedad Europea de Oncología Médica, Viena, Austria, 26 de septiembre al 2 de octubre de 2012 (Abstract LBAA 3, Romond E, Stasin VJ, Joing J-H, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: Final planned joint analysis of overall survival (OS) from NSABP B-31 and NCTG N9831. Presentación oral en el Simposio de Cáncer de Mama de San Antonio, Texas, Estados Unidos, 4 al 8 de diciembre de 2012 (Abstract S5-5). 4. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375:377-384. 5. PSUR (PFSR) trastuzumab - 25th Sep. 2012 to 24th Mar. 2013 - F. Hoffmann-La Roche LTD Report Number 1053819.





**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

LÍNEA
ONCOLÓGICA

Desarrollamos y manufacturamos medicamentos
con los más altos estándares de calidad del
mercado y al alcance de toda la comunidad.



Datur

Imatinib

Holista

Pemetrexed



Prosterona

Acetato de abiraterona

Planta La Plata
Ruta Nac 2
Parque Ind. La Plata
Buenos Aires (CP 1900)
(0221) 491-5333

Planta Liniers
Madero 135
Buenos Aires (CP 1408)
(54-11) 4016-4200

Planta Pompeya
Tabaré 1641
Buenos Aires (CP 1437)
(54-11) 4918-8492/5757

Planta Pilar
Calle 8 N° 90 Pq. Ind. Pilar
Buenos Aires (CP 1629)
(0230) 4496109

Planta Quilmes
Av. 12 de Octubre 4444
Buenos Aires (CP 1879)
(54-11) 4200-5389



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

EDITORIAL	15
Dra. Rosa Woscoboinik de Levin	
El cáncer de mama en la era posgenómica. La importancia del proyecto Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA) y de los biobancos de investigación en cáncer de mama	17
Astrid L. Margossian	
Aporte de los dosajes de inhibina B y hormona antimulleriana al conocimiento de la función ovárica en mujeres jóvenes con cáncer de mama posterior a la quimio y hormonoterapia	27
Hugo Gass, Isabel Lüthy, Cecilia Pérez Piñero, Rosa Woscoboinik	
Patología benigna de la mama	29
Mauricio Camus A.	
Aspectos más destacados del San Antonio Breast Cancer Symposium 2014	41
Clelia Vico	
Pertuzumab: una nueva droga Anti-HER2 en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama HER2 positivo	47
Ernesto Korbenfeld	
Quince años de Luna Nueva: una experiencia de interrelación entre pacientes y profesionales	56
Grupo Oncológico Interdisciplinario Hospital General de Agudos "Dr. José María Penna"	
ACTUALIZACIONES TERAPEÚTICAS	
Comentarios sobre inmunidad en melanoma y cánceres de pulmón y de riñón ESMO 2014 - Madrid, España	60
Eduardo Richardet	

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

Producción editorial, comercial y gráfica



Content Medicine © 2015
tel./fax (5411) 3220-3380
e-mail: info@contentmedicine.com
<http://contentmedicine.com/>

Diagramación y diseño 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.socargancer.org.ar

La ciencia detrás de la **Inmuno-Oncología**

Dedicado a la ciencia visionaria de Inmuno-Oncología, Bristol-Myers Squibb está investigando un conjunto diverso de áreas clave en Inmuno-Oncología para aprovechar la inteligencia del sistema inmunológico para combatir el cáncer.

Para obtener más información, visite
www.ImmunoOncology.com

 Bristol-Myers Squibb

 Inmuno-Oncología

EDITORIAL

Al regreso de mis viajes a Canadá y a Gran Bretaña, en los años 1959 y 1961, respectivamente, traje Alkeran® (que no estaba aún en venta). También, los resultados de la primera conferencia internacional convocada por la Organización Mundial de la Salud sobre el tema de quimioterapia antitumoral, que se celebró en 1961, en Ginebra.

En la Argentina, me recibió el Servicio de Hematología del Hospital J. M. Ramos Mejía, porque su jefe, el Dr. Bomchil, había mantenido correspondencia con su par inglés, el Dr. David Galton, quien estaba a cargo del área de Investigaciones Clínicas del Chester Beatty Research Institute, de Londres. Durante tres años realicé la atención clínica de pacientes con mieloma múltiple y linfopatías con Alkeran®, Leukeran® y corticoides. También comuniqué en nuestra sociedad los resultados de mi visita a Montreal: Hospital de Niños y Hospital General en el servicio de Patología Mamaria.

En 1964 fui nombrada en el Instituto Curie, donde inicié la aplicación de quimioterapia en diferentes neoplasias.

En 1966, resolvimos realizar una actualización sobre los temas de investigación básica y clínica en oncología, y editamos un libro llamado Temas de cancerología. Este proyecto fue motivado por la celebración del Premio Nobel de Medicina que recibió el Dr. Charles Huggins, considerado el primer quimioterapeuta de la oncología, por el descubrimiento de estrógenos en el cáncer de próstata, compartido con el Dr. Peyton Rous por su hallazgo del virus en el sarcoma aviario. El libro abarcaba inmunología, hormonas tumorogénicas, quimioterapia, tratamientos hormonales, virus, interferón y bioquímica de cáncer. Su prólogo, escrito por la Dra. Eugenia Sacerdote de Lustig, decía, entre otras cosas:

Muchos de los fenómenos de la biología celular, de la química y la física, de la enzimología a la genética, están interesados cuando se habla de cáncer. Pero el deseo de unificar los conceptos, tanto en el campo de la etiología como en el tratamiento, impulsa a los investigadores de las distintas disciplinas cancerológicas a buscar un denominador común. El espectacular progreso de la biología molecular ha permitido que se cumpla el milagro de la integración de los problemas cancerológicos a un nivel subcelular.

Este número de la revista está dedicado al cáncer de mama, cuyo estudio sabemos que empezó hace 2600 años a. C., por hallazgos en papiros egipcios, gracias a los cuales conocemos también el nombre del primer médico: Dr. Imhotep. Desde entonces, y hasta la actualidad, tanto aquellos estudios como los contemporáneos que nos tocó vivir los últimos casi 50 años siguieron siendo una preocupación médica, humanitaria y social incansable.

La investigación fue constante: se agregaron nuevos medicamentos y se estudió la posibilidad de mejorar la terapéutica combinándolos: CMF, AC, y más. En 1975 fuimos testigos del progreso en hormonoterapia con la descripción de los receptores hormonales y las posibilidades del tamoxifeno. A continuación los inhibidores de aromatasas y análogos RHLH mejoraron la sobrevida y aumentaron el intervalo libre. El estudio de los receptores hormonales a estradiol y progesterona dio lugar a un libro compartido con varios hospitales sobre terapéutica de cáncer de mama.

En la actualidad, los tratamientos se combinan también con anticuerpos monoclonales, que tienen desarrollo en nuestro país, pero fundamentalmente en los Estados Unidos. La Dra. Lanari junto con su equipo fueron premiados por la Sociedad Argentina de Cancerología por los trabajos presentados en nuevos tratamientos de cáncer de mama, en nuestros congresos de 2010 y 2012.

Recientemente, invitamos al Dr. Rabinovich, que descubrió la galectina y que confía en que la inmunoterapia será un próximo éxito de la oncología.

Para terminar, recordamos que, en este progreso de la oncología mamaria de los últimos 50 años, participaron activamente junto con todos nosotros y colegas de todo el país, oncólogos estudiosos, infatigables, inolvidables: el Dr. Estévez, el Dr. Koliren, el Dr. Levin, la Dra. Iparraguirre y la Dra. Álvarez, entre otros.

Dra. Rosa Woscoboinik de Levin

Presidenta de la Fundación Oncológica Encuentro.

Miembro de la Sociedad Argentina de Cancerología.

Miembro de la Sociedad Argentina de Oncología Clínica.

Integrante de la comisión directiva de la Sociedad Argentina de Cancerología.

Miembro activo de la Sociedad Americana de Oncología Clínica de los Estados Unidos.

Premio a la trayectoria "Mujer Destacada de la Salud 2004", Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación (2004).

Premio a la trayectoria otorgado por el Hospital de Oncología "Marie Curie" (2004).

Distinción de la Honorable Cámara de Diputados de la Nación "Mayores Notables Argentinos" (2007).

Premio en el Día de la Mujer, en reconocimiento a la trayectoria, Secretaría de la Mujer, AMIA (2010).

Distinción de la Legislatura de la Ciudad de Buenos Aires como "Persona Destacada en Ciencia y Salud" (2013).

El cáncer de mama en la era posgenómica. La importancia del proyecto Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA) y de los biobancos de investigación en cáncer de mama

Astrid L. Margossian*

INTRODUCCIÓN A LA MEDICINA GENÓMICA Y LOS BIOBANCOS PARA LA INVESTIGACIÓN

Personalizada, Predictiva y Preventiva. En una medicina de la era posgenómica que vira hacia el paradigma de las 3P, los biobancos emergen como una necesidad de muestras de muy alta calidad para las nuevas tecnologías de secuenciación genética de última generación a gran escala, como los *next generation sequencers* (1) (2-4).

El gran hito del Proyecto Genoma Humano (HGP), en su primera decodificación del ADN en 2001,(5) y del subsecuente proyecto del Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA), en 2006,(6) consistió en la aplicación práctica de la genética y epigenética individual para predecir el pronóstico y tratamiento de una enfermedad. Los avances en las técnicas de secuenciación completa del ADN han abierto la era de la "genómica personal". Comenzaron en la década de los 70 con el método manual de Sanger (7, 8), hasta llegar a los actuales secuenciadores de última generación, que redujeron radicalmente los tiempos de análisis por muestra y los costos (de 70 millones de dólares a 2000 dólares por una secuenciación completa del ADN).

La doble espiral del ADN, en sus dos nanómetros de ancho (una milmillonésima parte de un metro), contiene buena parte de las claves de enfermedades como el cáncer de mama. La información que alberga

esta molécula representa una extraordinaria fuente de conocimiento y posible explotación comercial para explorar aspectos relacionados con el origen de la enfermedad, su desarrollo, tratamientos o posibilidades de curación (9).

Los bancos de ADN y otros materiales biológicos, como tejidos de biopsias, sangre, plasma, orina, células de cordón umbilical, representan una excelente fuente de materia prima al servicio de la nueva medicina, una disciplina que gira en torno a la biología molecular y que se apoya en dos grandes pilares: la genética y la bioquímica.

Históricamente, el cáncer de mama ha sido clasificado por su tamaño, compromiso axilar, histología y la expresión de receptores de estrógeno y progesterona (10). Recientemente, a la evaluación patológica de los tumores, se le ha agregado el estudio del oncogén HER2-neu como factor pronóstico y para la toma de decisiones en la elección del tratamiento sistémico.

El advenimiento de los microarray o plataformas de todo el genoma humano para el estudio molecular de los tumores permitió que en 2001 el Dr. Perou y la Dra. Sorlie (11) publicaran la clasificación molecular del cáncer de mama en cuatro subtipos moleculares: luminal A, B, HER2+ y basal. Este descubrimiento marcó un hito en el entendimiento actual y manejo clínico de esta enfermedad. Los tumores triples negativos (TN), con el subtipo basal incluido, fueron los que en menor tiempo se caracterizaron como una

enfermedad diferente, clínica y molecularmente bien definida, de rápido crecimiento, progresión y pronóstico sombrío.

Sobre la base del más profundo conocimiento de la biología molecular del cáncer de mama, el abordaje de “un tratamiento para todos” (*one size fits all*) dejó de ser válido en el siglo XXI y dio paso a los tratamientos “a medida” para cada paciente. Esta es una de las razones de la baja de mortalidad del cáncer de mama en las últimas 2 décadas, junto con el abordaje multidisciplinario de esta enfermedad, según palabras de Edith Perez en la conferencia inaugural de la European Breast Cancer Conference 2010 (12).

En este contexto, los biobancos son una piedra fundamental de la ciencia; proveen muestras biológicas que permiten estudios de genómica, epigenómica, proteómica y metabolómica. Estas deben demostrar que tienen la capacidad de suministrar al investigador productos como ADN, ARN, proteínas o metabolitos en buena concentración y altísimos estándares de calidad, que permitan que un descubrimiento sea replicable y confiable para el mundo científico (1, 13, 14).

Para ello, las técnicas utilizadas para la extracción de la muestra, su logística, procesamiento y almacenado deben ser rigurosamente controladas, adheridas a las guías de buenas prácticas y armonizadas internacionalmente para permitir estudios colaborativos multicéntricos e internacionales con un número de muestras suficientes y homogéneas.

DEFINICIÓN DE BIOBANCO

Se define biobanco o biorrepositorio a una colección y conservación organizada de muestras biológicas humanas a largo plazo junto con la información asociada clínica y molecular con un fin de investigación futura (13, 15).

Consta de dos partes:

1. El material biológico adquirido y almacenado.
2. La base de datos asociada al inventario de las muestras, con datos demográficos, clínicos y de la evolución del cáncer.

Existen distintas categorías de biobancos, a saber:

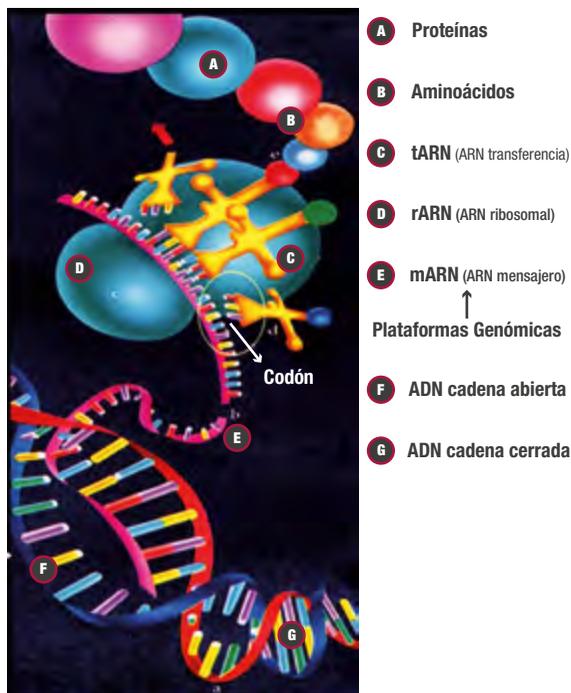
- Para estudios de población: dedicados a la determinación de marcadores de *screening* en población sana o susceptibilidad genética a enfermedades (por ejemplo, PSA para cáncer de próstata o determinación de genes de predisposición BRCA1 y 2 para cáncer de mama).
- Orientados a una enfermedad específica, de datos epidemiológicos, o biobanco virtual: para identificar causas y exposiciones a una determinada enfermedad (por ejemplo, la relación de tabaco con el cáncer de pulmón, o la de terapia de reemplazo hormonal y cáncer de mama).
- Orientados a una enfermedad específica con muestras de tumores y de tejidos: para determinar factores pronósticos y predictivos de la enfermedad (por ejemplo, determinación de receptores hormonales y HER2-neu en cáncer de mama a nivel de proteínas por inmunohistoquímica y a nivel genético por expresión de ARN en una plataforma genética como la de 21 genes (16, 17).

Para la conceptualización de un biobanco, es imperioso comprender el dogma central de la biología molecular, del código genético del ADN, ARN y proteínas, además de poder interpretar el concepto de medicina *traslacional*.

DOGMA CENTRAL DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR

El dogma central de la biología molecular es la teoría del flujo de la información genética contenida en un organismo biológico. Ilustra los mecanismos de transmisión y expresión de la herencia tras el descubrimiento de la doble hélice del ADN. Propuso en su momento la unidireccionalidad de la información genética del ADN al ARN mensajero, y este traducido a una proteína, elemento que finalmente realiza la acción celular. El dogma también postula que solo el ADN puede duplicarse y, por ende, reproducirse transmitiendo la información genética a la descendencia (ver Figura 1).

Figura 1. Dogma central de la biología molecular.
Transcripción ADN: expresión de genes



Expresión: Producción de mRNA de una célula

Ilustración: A. Margossian

Fuente: Adaptado de Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*. 1953; 171 (4356): 737-738.

Publicado en *Nature* en 1953, el descubrimiento de la estructura del ADN por James Watson y Francis Crick, con su doble hélice de polisacáridos, fue el hito histórico que marcó el comienzo de la era de la genómica (18). La hipótesis estaba basada en los trabajos previos de Rosalind Franklin (19) y Maurice Wilkins (20), publicados en el mismo número de la revista. Luego de la muerte de Franklin, en 1962, Watson, Crick y Wilkins recibieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina por este hallazgo.

La concepción de la estructura del ADN permitió a Crick conjeturar el dogma central de la biología molecular en 1958 (21), idea que luego estableció en un artículo de la revista *Nature* en 1970 (22). El uso del término *dogma* fue controversial para Crick, que, habiendo ya usado la palabra *hipótesis* en su primer artículo, quería sugerir que esta nueva teoría era más central y más poderosa (23).

No obstante, la ciencia es un ente dinámico, que no se asienta en dogmas y que ha debido ser ampliado en virtud del conocimiento posterior de situaciones especiales, como la transcriptasa reversa (que

consigue ADN complementario del ARN como en el virus de VIH) o los priones que sintetizan proteínas de otra proteína.

QUÉ ES LA MEDICINA TRASLACIONAL

La medicina traslacional es la aplicación de los hallazgos de la investigación básica a su uso casi directo en la clínica cotidiana, “del laboratorio al paciente”. Esto se contrasta con el concepto del investigador de ciencia básica que pasa años investigando un mecanismo molecular, sin aplicarlo jamás en la práctica médica cotidiana.

El concepto actual de *medicina traslacional* es altamente dependiente de grandes series en número de casos, alta calidad de las muestras y datos asociados.

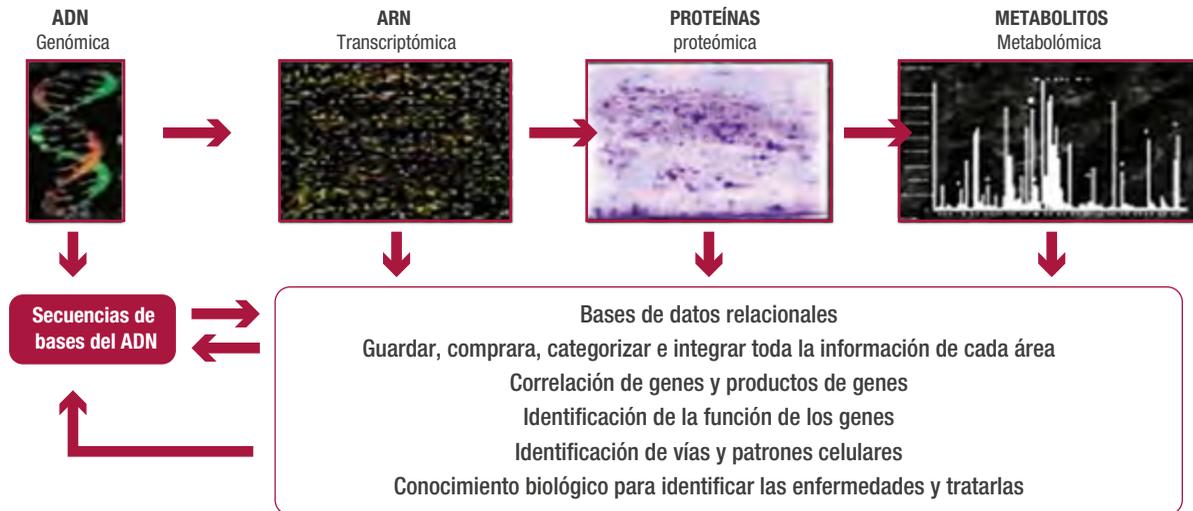
La utilidad del biobanco radica en el acopio de material que es, o podría ser, útil en la lucha contra el cáncer. Los centros de investigación necesitan de redes de trabajo para realizar grandes estudios multicéntricos regionales e internacionales, y compartir datos extraídos con la misma sistemática y procedimientos para ser comparables. El factor limitante para los investigadores es el acceso a este gran número de muestras necesarias, ya sea para investigación básica del laboratorio o para ensayos clínicos.

Cada población en estudio lleva marcas genéticas específicas y diferentes entre los pueblos, y los resultados de una investigación no se pueden extrapolar de una población a otra, puesto que son diferentes el ambiente, las razas, las etnias y las enfermedades. Sin embargo, con la misma muestra, pueden realizarse muchas investigaciones y tomarse determinaciones, lo que nos proporciona una información muy detallada del perfil de la enfermedad.

Usos potenciales de muestras biológicas

Una muestra biológica conservada apropiadamente puede ser fuente de material para diversos estudios (Ver Figura 2).

Figura 2. Usos potenciales de muestras biológicas para estudios de investigación



Fuente: A. Margossian

ADN

- **Genómica:** mutaciones, número de copias de ADN. Mecanismos de acción, relevamiento de genes y exones.
- **Epigenómica:** metilación del ADN de genes específicos, acetilación de las histonas, patrones de metilación o metiloma.

ARN

- **Transcriptómica:** estudio de toda la expresión de ARN o transcripción de una célula o tejido específico.
- Plataformas de expresión genética de ARN para cáncer de mama como Mammaprint u Oncotype.
- Micro ARN.
- SiARN (ARN silenciador).

Proteínas:

- **Proteómica:** estudio del conjunto de proteínas de un organismo, tejido o célula.

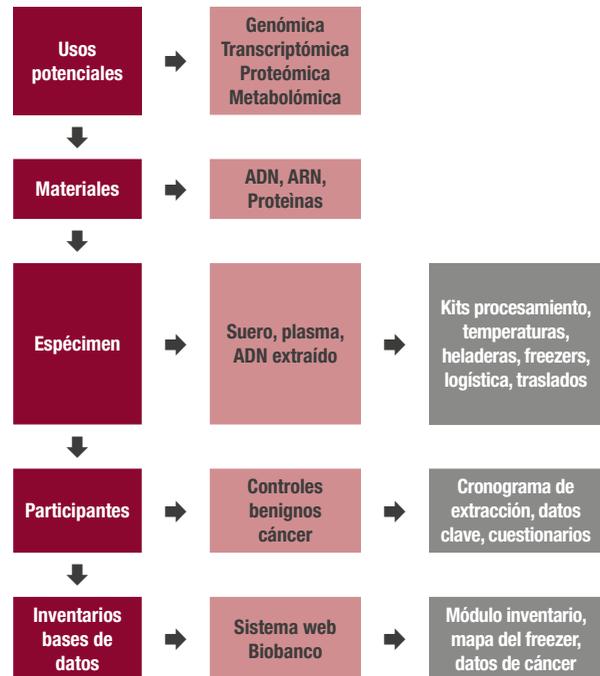
Metabolitos:

- **Metabolómica:** estudio de los metabolitos o productos finales de un organismo, tejido o célula.

Todas estas ciencias, a través de datos correlacionados en bases de datos y sistemas integrados, nos proporcionan una idea acabada de la funcionalidad de una célula, tejido u organismo (24-26).

Las muestras biológicas humanas pueden usarse para lo siguiente (ver más en Figura 3):

Figura 3. Usos potenciales, productos, muestras y participantes de un biobanco



- Identificar y validar fármacos o terapias blanco-moleculares.
- Identificar mecanismos de cada enfermedad.
- Desarrollar ensayos amplios de biomarcadores asociados con ciertos subtipos de enfermedades.
- Agrupar pacientes sobre la base de sus características

genéticas y la probabilidad de obtener una respuesta positiva al probar nuevos fármacos.

- Agrupar pacientes sobre la base de biomarcadores de sus dolencias con objeto de determinar el tratamiento apropiado.

En todos estos estudios, los biobancos se consideran imprescindibles. Los datos clínicos asociados, poblacionales, epidemiológicos y de la evolución del paciente con cáncer acrecientan el valor de las muestras, de difícil acceso para el investigador (14, 27-31).

IMPORTANCIA DE LAS MUESTRAS BIOLÓGICAS PARA EL DESARROLLO DE PLATAFORMAS GENÉTICAS

El conocimiento molecular del cáncer de mama marcó un hito en 2001, cuando los Dres. Sorlie y Perou (32, 33) describieron por primera vez 4 subtipos moleculares, luminal A, luminal B, HER2 positivo y basal, basados en una plataforma de expresión genética con solamente 80 tumores, su impacto en el pronóstico y en el tratamiento de esta enfermedad. A partir de esta publicación, se han desarrollado miles de plataformas de expresión genética con distintas aplicaciones. Hay varias plataformas o *signaturas* genéticas comercializadas en cáncer de mama y utilizadas en el mundo con valor pronóstico, que emiten un score de recurrencia de enfermedad, con valor predictivo, a numerosos agentes de tratamiento, como tamoxifeno o quimioterapia (17, 34, 35). Para su utilización se requieren el protocolo específico de recolección de muestras de tumor en fresco y parafina, y el entrenamiento y la concientización del médico tratante para su correcta indicación.

El advenimiento de numerosas investigaciones sobre plataformas de expresión genética, perfiles de los tumores, marcadores de pronóstico, tratamiento y seguimiento hacen fundamental la tarea de recolección y almacenamiento de muestras de cáncer con seguimiento a largo plazo para su futura utilización.

Productos, fuentes de material biológico, técnicas de colección y formas de almacenamiento

El avance vertiginoso de la oncología molecular y la necesidad de un número cada vez mayor de datos y muestras biológicas aptas para la extracción de

subproductos hacen imprescindible una sistemática, protocolizada y armonizada metodología internacional para su recolección.

a. Productos que se almacenan

Los productos más requeridos para investigación son los siguientes:

ADN: de tumor/sangre, para genómica, predisposición genética (BRCA1/2), epigenética y metilación.

ARN: para perfiles de expresión de genes y desarrollo de plataformas genéticas de expresión de tumores, algunas ya comercializadas y aprobadas para su uso en el país.

Proteínas: proteómica y expresión de proteínas.

Metabolitos: estudios de metabolómica y farmacogenómica

¿Qué es el ADN circulante tumoral?: El concepto de *ADN celular o genómico* (contenido en glóbulos blancos, por ejemplo) contrasta con el de *ADN tumoral libre en plasma*, también llamado *ADN circulante* (cir-DNA) o ADN libre no celular (cfp-DNA) (36). Un tumor primario o metastásico puede liberar al plasma pequeñas porciones de su ADN, que difiere del ADN genómico de su huésped. Es similar al concepto de ADN fetal circulante, que se usa en la actualidad para determinaciones genéticas del feto.

El ADN circulante tumoral es ideal para monitorear tratamientos específicos en pacientes metastásicos con alta carga tumoral, para estudios de *screening* de cáncer en población sana y, también, en el desarrollo de biomarcadores en sangre, como por ejemplo, marcadores de metilación o epigenética. Su extracción es dificultosa ya que se encuentra en concentraciones muy bajas en plasma o suero y requiere kits especiales de alta sensibilidad para su detección (37).

b. Fuentes de material biológico

Cada uno de los productos puede ser estudiado desde innumerables fuentes biológicas, entre otras:

- Tejidos: tumoral, peritumoral, no tumoral en órgano enfermo, sano de órgano sano
- Sangre: entera, plasma, suero, capa blanca o *buffy coat*, capa roja. coágulo
- Orina

- Semen
- Espujo
- Líquido de lavaje del pezón
- Extendidos citológicos
- Células de cordón umbilical

c. Técnicas de recolección de material biológico

Las técnicas de recolección deben ser rigurosamente controladas para asegurar la calidad del producto que se almacenará. Por esto, el protagonismo de los cirujanos y patólogos para la correcta toma del espécimen en fresco, su entrenamiento y concientización en este nivel del proceso es crucial para el aseguramiento de la alta calidad de la muestra. Las guías de buenas prácticas para biorrepositorios de la International Society of Biorepositories (ISBER) (38), editadas en 2012, detallan los procesos mínimos requeridos para que un biobanco sea considerado de calidad certificada (39).

EL PROYECTO ATLAS DEL GENOMA DEL CÁNCER (THE CANCER GENOME ATLAS: TCGA)

El proyecto TCGA (The Cancer Genome Atlas) (40), de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) de los Estados Unidos, tiene como misión crear mapas completos de los tipos y subtipos principales de cáncer estudiando los cambios genéticos y epigenéticos clave en cada uno de ellos. Este ambicioso consorcio se ha propuesto analizar todas las plataformas moleculares disponibles para cada tipo de cáncer en forma multidimensional, utilizando la última tecnología disponible para analizar ADN tumoral y genómico, ARN, micro ARN y proteínas.

Las organizaciones integraron la información de los estudios practicados en 825 pacientes, y en 2012 concluyeron que el cáncer de mama es una enfermedad muy heterogénea, que las mutaciones de genes más frecuentes no superan el 30% de los tumores (P53, PI3CA y GATA3) y que los 4 subtipos tumorales se superponen a 4 subtipos de metilación del ADN, entre otros hallazgos.

El TCGA (40) demostró que las alteraciones genéticas más frecuentes relacionadas con el cáncer de mama

triple negativo (TNBC) incluyen la pérdida de función de genes asociados con la reparación del daño del ADN (TP53, RB1, BRCA1) y la ganancia de función de genes vinculados a las vías de señalización fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K).

Otro hallazgo fue la gran similitud genética entre los tumores basales de mama y los serosos de ovario encontrado en pacientes con mutaciones del BRCA1, lo que apoya la teoría de un mismo origen mutacional (41).

Uno de los mayores obstáculos en este proyecto fue la disponibilidad de muestras tumorales de alta calidad y cantidad de tejido para el exhaustivo estudio molecular en cada muestra. El sitio web del TCGA, <http://cancergenome.nih.gov/cancersselected/biospeccriteria>, ha publicado los altos estándares de calidad y cantidad de tejido tumoral en un listado para los investigadores y bancos de tumores participantes, resumidos en la Tabla 1 (42).

Tabla 1. Requerimientos para las recolecciones de muestras de tumor para el proyecto Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA).

	Criterio de inclusión	Criterio de exclusión
Tamaño	Resección quirúrgica completa	Biopsias incisionales o core
Tipo de tumor	Primario	Tumor recurrente Metástasis a distancia
% células tumorales	> 80% En próximos estudios se permitirá hasta un 60%.	Menos de 60%
Tipo de almacenamiento	Frizadas rápidamente luego de la resección quirúrgica	Parafina FFPE
Muestras asociadas	Sangre o una fuente de ADN genómico del mismo paciente	—

El TCGA proporciona también un modelo para muchos otros proyectos internacionales de mapeo del genoma del cáncer y considera estos esfuerzos en la planificación de sus actividades. Estos requerimientos son solo un ejemplo de lo que se necesita de una muestra biológica para la medicina genómica del nuevo milenio.

Subtipos moleculares según Proyecto TCGA

Como ya presentamos, la primera publicación de Perou y Sorlie (11) habla de 4 subtipos tumorales de cáncer de mama diferenciados. A partir de esta clasificación, se comenzó a pensar distinto sobre el cáncer de mama de acuerdo con el subtipo, y

empezaron a surgir estudios de cada subtipo particular que detallaban sus características clínicas, moleculares y de respuesta a tratamientos específicos.

El subtipo luminal es el más frecuente de los tumores mamaros y el de mayor heterogeneidad molecular, en evolución clínica y en respuestas al tratamiento. En 2013 (43), Ciriello *et al.* estudiaron 1000 tumores luminales A: identificaron 4 subtipos mayores y un quinto que presenta hallazgos mixtos, a saber:

1. Grupo 1q/16: translocación con ganancia en cromosoma 1 y pérdida del cromosoma 16.
2. Grupo CNQ (*copy number quiet*): no tienen aumentado el número de copias de los genes.
3. Grupo cromosoma 8: alteraciones en este cromosoma.
4. Grupo CNH (*copy number high*): alto número de copias de genes, alta inestabilidad genómica.
5. Grupo *mixed*: grupo mixto.

Cada subgrupo presentó asociaciones con la clínica en términos de pronóstico y supervivencia, y el grupo CNH fue el de peor pronóstico, menor supervivencia y mayor resistencia al tratamiento. Esto se relaciona con el hallazgo de una alta inestabilidad genómica, como pasa en los tumores triple negativo. Esta distinción molecular de tumores luminales CNH concuerda con las plataformas de expresión multigenética actualmente disponibles en el mercado, como Oncotype, MammaPrint/Blueprint y Pam 50 ROR, en las que estos tumores clasifican con scores altos de recurrencia (43).

Este estudio, además, logró identificar mutaciones que pueden ser utilizadas para elegir tratamientos blanco específicos para mutaciones de PI3K, AKT o MAPK con fármacos ya comercializados, aplicando el principio de medicina personalizada.

Subtipos moleculares de los tumores triple negativo

El TNBC es una enfermedad heterogénea compuesta por distintos subtipos moleculares, cada uno de los cuales presenta una biología única y responde en forma diferente a las terapias (44). Utilizando el análisis de expresión genética, Lehmann *et al.* (45) identificaron 6 subtipos moleculares de TNBC. Los

análisis de expresión genética permitieron identificar modelos de líneas celulares representativos de estos subtipos, e investigar sensibilidad a terapias, actualmente, en investigación en modelos preclínicos.

1. Tipo basal 1 (*basal-like 1: BL1*): expresión de genes relacionados con el ciclo celular y reparadores del daño al ADN.
2. Tipo basal 2 (*basal-like 2: BL2*): rico en factores de crecimiento (EGF, NGF, MET, Wnt/b-catenin, IGF1R) y marcadores mioepiteliales.
3. Tipo mesenquimático (*mesenchymal subtype: M*): enriquecido en genes relacionados con la migración y diferenciación celular (vías WNT y ALK, TGF- β).
4. Tipo células madre mesenquimáticas (*mesenchymal subtype stem cell-like: MSL*): similar al subtipo M, con menor expresión de genes de proliferación y enriquecido en la expresión de genes asociados con *stem cell*.
5. Tipo inmunomodulatorio (*immunomodulatory: IM*): enriquecido con genes, relacionado con el sistema inmune, procesamiento y presentación de antígenos.
6. Tipo luminal androgénico (*luminal androgen receptor: LAR*): es el subtipo más diferenciado entre los TNBC. Si bien no expresa ER, está relacionado con vías reguladas hormonalmente, como las de síntesis de esteroides y del metabolismo de andrógenos/estrógenos.

La identificación de estos subtipos ha permitido iluminar el sendero del tratamiento de los TNBC, al identificar posibles blancos terapéuticos además de la quimioterapia tradicional, único recurso actual. Los tumores del subtipo luminal androgénico (LAR) representan aproximadamente el 10% de los TNBC y suelen exhibir una diferenciación apocrina. Son la gran esperanza dentro de los TNBC, porque son sensibles a tratamientos hormonales, como la bicalutamida, que es un antiandrógeno, combinaciones de DHEA con inhibidores de la aromatasa y otros agentes experimentales (46).

Figura 4. Subtipos moleculares de los tumores triple negativo

BASAL 1	BASAL 2
Mesenquimático	Células madre Mesenquimáticas
Inmunomodulatorio	Luminal androgénico

Fuente: Adaptado de Lehmann BD *et al.* Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest.* 2011; 121 (7): 2750-2767.

CONCLUSIONES

Los vertiginosos progresos en análisis del genoma completo, luego del advenimiento de los resultados del Proyecto Genoma Humano (HGP) y del Proyecto del Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA) en la última década, crearon la necesidad de biobancos con la cantidad y calidad del material necesario para estos estudios. La caída de los costos de secuenciación genética completa del ADN de millones a miles de dólares por paciente permite estudios en gran escala de número de pacientes y de plataformas genómicas estudiadas por cada uno.

Este tipo de estudios ha permitido que haya un cambio en el concepto del cáncer de mama desde el punto de vista molecular: desde una enfermedad al concepto de cuatro subtipos tumorales, luminales, HER2 y basales, hasta los últimos trabajos, donde se han diferenciado subtipos dentro de los cuatro subtipos conocidos.

El recurso limitante en las investigaciones académicas son los biomateriales, como tejidos, células, sangre y suero. La calidad y reproducibilidad en investigación molecular depende de la calidad de la muestra biológica utilizada. La evolución, progreso y perspectivas de la medicina posgenómica hace indispensable la creación de centros de recursos biológicos al alcance de los investigadores de hoy y de mañana, de donde puedan obtener información molecular clave que amplíe el intrincado horizonte del cáncer en general.

El valor de un biobanco se define por la calidad y cantidad de muestras, los datos asociados y el seguimiento en años de los sujetos. El cáncer de mama está aumentando en incidencia en países desarrollados y en grandes ciudades, como Buenos Aires, se presenta mayoritariamente en mujeres cada vez más jóvenes, de clase media-alta, alta escolaridad

y baja cantidad de partos. Teniendo en cuenta que el cáncer de mama se está transformando en una enfermedad crónica, de evolución lenta, un seguimiento mínimo de 10 años es recomendado para el estudio de cualquier tipo de muestras asociadas a su seguimiento.

Los biobancos son el puente entre el sujeto y la ciencia, el brazo derecho de los científicos que desarrollan la investigación biomédica, tanto en el ámbito académico como en el farmacéutico. Se ubican como protagonistas en el desarrollo y auge de la medicina traslacional. Por estas razones, los biobancos resultan el eje de la medicina posgenómica, que vira hacia el paradigma de las 3P: medicina personalizada, predictiva y preventiva.

REFERENCIAS

- * Dra. Astrid L. Margossian: Médica cirujana. Especialista en mastología. Investigadora de cáncer de mama de la Baylor College of Medicine, Breast Center, Houston, EE. UU. Directora médica del Breast Center de Buenos Aires. Directora del Biobanco de Investigación de Cáncer de Mama. Breast Center de Buenos Aires.
1. Morente MM, Fernández PL, Alava de E. Biobanking: old activity or young discipline? *Semin Diagn Pathol.* 2008; 25 (4): 317-322.
 2. Yuzbasioglu A, Ozguc M. Biobanking: sample acquisition and quality assurance for 'omics' research. *New biotechnology.* 2013; 30 (3): 339-342.
 3. Khoury MJ, McBride CM, Schully SD, Ioannidis JP, Feero WG, Janssens AC *et al.* The Scientific Foundation for personal genomics: recommendations from a National Institutes of Health-Centers for Disease Control and Prevention multidisciplinary workshop. *Genet med.* 2009; 11 (8): 559-567.
 4. Gullapalli RR, Desai KV, Santana-Santos L, Kant JA, Becich MJ. Next generation sequencing in clinical medicine: Challenges and lessons for pathology and biomedical informatics. *J pathol inform.* 2012; 3: 40.
 5. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC *et al.* Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature.* 2001; 409 (6822): 860-921.
 6. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature.* 2008; 455 (7216): 1061-1068.
 7. Sanger F, Coulson AR. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *J Mol Biol.* 1975; 94 (3): 441-448.
 8. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1977; 74 (12): 5463-5467.
 9. Morente MM, de Alava E, Fernandez PL. Tumour banking: the Spanish design. *Pathobiology.* 2007; 74 (4): 245-250.
 10. Dinh P, Sotiriou C, Piccart MJ. The evolution of treatment strategies: aiming at the target. *Breast.* 2007; 16 Suppl 2: S10-16.
 11. Sorlie, T., Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H *et al.* Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98 (19): 10869-10874.
 12. Dawood S. Triple-negative breast cancer: epidemiology and management options. *Drugs.* 2010; 70 (17): 2247-2258.
 13. Artene SA, Ciurea ME, Purcaru SO, Tache DE, Tataranu LG, Lupu M *et al.* Biobanking in a Constantly Developing Medical World. *Scientific World Journal.* 2013; 2013: 343275.
 14. Dillner J, Andersson K. Biobanks collected for routine healthcare purposes: build-up and use for epidemiologic research. *Methods Mol Biol.* 2010; 675: 113-125.
 15. Zawati MH, Borry P, Howard HC. Closure of population biobanks and direct-to-consumer genetic testing companies. *Hum Genet.* 2011; 130 (3): 425-432.
 16. Bosch-Comas A, Morente MM. Importance of biobanks for biomedical development in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011; 29 (9): 643-644.
 17. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M *et al.* A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351 (27): 2817-2826.
 18. Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature.* 1953; 171 (4356): 737-738.
 19. Franklin RE, Gosling RG. Molecular configuration in sodium thymonucleate. *Nature.* 1953; 171 (4356): 740-741.
 20. Wilkins MH, Stokes AR, Wilson HR. Molecular structure of deoxypentose nucleic acids. *Nature.* 1953; 171 (4356): 738-740.
 21. Crick FH. On protein synthesis. *Symposia of the Society for Experimental Biology.* 1958; 12: 138-163.
 22. Crick F. Central dogma of molecular biology. *Nature.* 1970; 227 (5258): 561-563.
 23. Crick FH. DNA: test of structure? *Science.* 1970; 167 (3926): 1694.
 24. Omenn GS. Advancement of biomarker discovery and validation through the HUP0 plasma proteome project. *Dis Markers.* 2004; 20 (3): 131-134.
 25. Rai AJ., Stemmer PM, Zhang Z, Adam BL, Morgan WT, Caffrey RE *et al.* Analysis of Human Proteome Organization Plasma Proteome Project (HUP0 PPP) reference specimens using surface enhanced laser desorption/ionization-time of flight (SELDI-TOF) mass spectrometry: multi-institution correlation of spectra and identification of biomarkers. *Proteomics.* 2005; 5 (13): 3467-3474.
 26. Omenn GS, States DJ, Adamski M, Blackwell TW, Menon R, Hermjakob H *et al.* Overview of the HUP0 Plasma Proteome Project: results from the pilot phase with 35 collaborating laboratories and multiple analytical groups, generating a core dataset of 3020 proteins and a publicly-available database. *Proteomics.* 2005; 5 (13): 3226-3245.
 27. Collins R. What makes UK Biobank special? *Lancet* 2012; 379 (9822): 1173-1174.
 28. Critchley CR, Nicol D, Otlowski MF, Stranger MJ *et al.* Predicting intention to biobank: a national survey. *Eur J Public Health.* 2010; 22 (1): 139-144.
 29. Forsti A, Hemminki K. Breast cancer genomics based on biobanks. *Methods Mol Biol.* 2010; 675: 375-385.
 30. Gaskell G, Gottweis H. Biobanks need publicity. *Nature.* 2011; 471 (7337): 159-160.
 31. Marko-Varga G, Végvári Á, Welinder C, Lindberg H, Rezeli M, Edula G *et al.* Standardization and utilization of biobank resources in clinical protein science with examples of emerging applications. *Journal of proteome research.* 2012; 11 (11): 5124-5134.

32. Sorlie, T., *et al.*, Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001. 98(19): p. 10869-74.
33. Perou, C.M. Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA *et al.* Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000; 406 (6797): 747-752.
34. Van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA *et al.* A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med*. 2002; 347 (25): 1999-2009.
35. Nielsen TO, Parker JS, Leung S, Voduc D, Ebbert M, Vickery T *et al.* A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2010; 16 (21): 5222-5232.
36. Martens JW, Margossian AL, Schmitt M, Foekens J, Harbeck N. DNA methylation as a biomarker in breast cancer. *Future Oncol*. 2009; 5 (8): 1245-1256.
37. Schwarzenbach H. Circulating nucleic acids as biomarkers in breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2013; 15 (5): 211.
38. Lori D, Campbell, P. 2012 Best Practices for Repositories Collection, Storage, Retrieval, and Distribution of Biological Materials for Research. *Biopreserv Biobank*. 2012; 10 (2): 79-161.
39. Vaught J, Lockhart NC. The evolution of biobanking best practices. *Clinica Chimica Acta*. 2012; 413 (19-20): 1569-1575.
40. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012; 490 (7418): 61-70.
41. Creighton CJ, Fountain MD, Yu Z, Nagaraja AK, Zhu H, Khan M *et al.* Molecular profiling uncovers a p53-associated role for microRNA-31 in inhibiting the proliferation of serous ovarian carcinomas and other cancers. *Cancer Res*. 2010; 70 (5): 1906-1915.
42. The Cancer Genome Atlas (Internet). Bethesda, MD: National Institutes of Health; s/f (28 de abril de 2015). TCGA Tissue Sample Requirements: High Quality Requirements Yield High Quality Data. Dirección electrónica. Disponible en: <http://cancergenome.nih.gov/cancersselected/biospeccriteria>.
43. Ciriello G, Sinha R, Hoadley KA, Jacobsen AS, Reva B, Perou CM *et al.* The molecular diversity of Luminal A breast tumors. *Breast cancer res treat*. 2013; 141 (3): 409-420.
44. Abramson VG, IA Mayer. Molecular Heterogeneity of Triple Negative Breast Cancer. *Current breast cancer reports*. 2014; 6 (3): 154-158.
45. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y *et al.* Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. 2011; 121 (7): 2750-2767.
46. Prat, A., Adamo B, Cheang MC, Anders CK, Carey LA, Perou CM. Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer. *Oncologist*. 2013; 18 (2): 123-133.

Aporte de los dosajes de inhibina B y hormona antimulleriana al conocimiento de la función ovárica en mujeres jóvenes con cáncer de mama posterior a la quimio y hormonoterapia

Hugo Gass, Isabel Lüthy, Cecilia Pérez Piñero, Rosa Woscoboinik*

Los estudios de hormona antimulleriana (HAM) e inhibina B tienen una implicancia importante en la fertilidad y salud sexual (su ausencia impide el embarazo) y en la salud ósea. Las investigaciones al respecto se realizaron en especial en endocrinología y reproducción desde 2000. Recientemente, ha llamado nuestra atención su estudio en diferentes centros mundiales en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano, posterior a la quimio y hormonoterapia, ya que su evaluación es un marcador, junto con la amenorrea, de la inactividad del ovario.

ESTUDIO PRELIMINAR

Se ha sugerido que la hormona antimulleriana es, por lo tanto, un marcador endocrino que refleja adecuadamente la transición de folículos primordiales en reposo a folículos en crecimiento con cierto tiempo de anticipación. Aunque la inhibina B también presenta niveles no detectables o bajos, es menos previsible que la hormona antimulleriana. También se ha publicado un trabajo que investiga la posibilidad de usar el estudio de la hormona antimulleriana como marcador pretratamiento para predecir la amenorrea, causada por la hormona o quimioterapia en pacientes con cáncer de mama.

OBJETIVO

Establecer qué pacientes poseen o no reserva ovárica.

PACIENTES Y MÉTODOS

Las muestras de sangre de mujeres premenopáusicas provinieron del Hospital "Magdalena V. de Martínez", de Pacheco, provincia de Buenos Aires, luego de la evaluación por el Comité de Docencia e Investigación. De las 19 pacientes, 10 presentaban amenorrea, 5 poseían ciclos normales y de 4 no se sabía su estado. A su vez, se seleccionaron 7 pacientes controles que concurrieron al servicio por otras causas, de edad similar y que poseían ciclos normales, salvo una de ellas, que estaba lactando.

Se procesaron los sueros de forma habitual en la práctica bioquímica, lo que permitió la formación de un coágulo y el centrifugado. Se utilizó el sobrenadante (suero) para medir la hormona antimulleriana y la inhibina B mediante los kits comerciales de ELISA AMH e Inhibin B Gen II (Beckman Coulter) en conjunto con los calibradores y controles de la misma empresa.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Hemos realizado mediciones de hormona antimulleriana y de inhibina B en suero de pacientes premenopáusicas con cáncer de mama luego de la quimioterapia u hormonoterapia. Los resultados se muestran en las Figuras 1 y 2, a continuación.

Figura 1 y 2. Hormona antimulleriana y de inhibina B en suero de pacientes premenopáusicas con cáncer de mama luego de la quimioterapia u hormonoterapia.

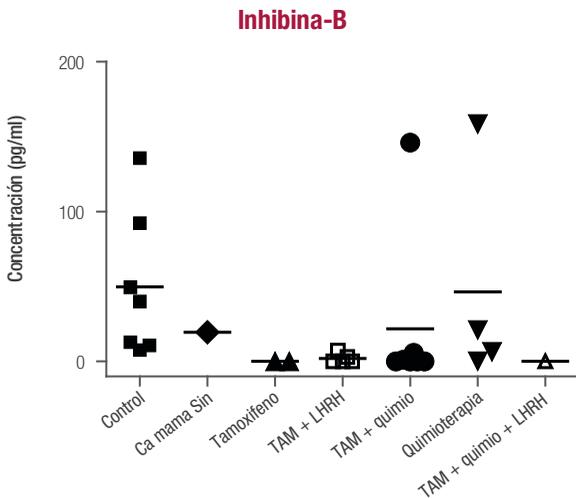


Figura 1

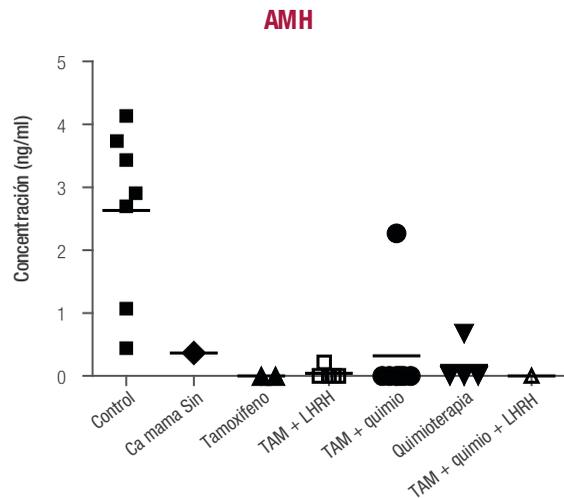


Figura 2

Ambas figuras muestran la franca disminución de inhibina B y hormona antimulleriana en 17 pacientes. En 2 de ellas, muestran elevación, lo que indica la presencia de reserva ovárica. Los controles son mujeres sanas con estudios normales de ambos marcadores.

Aunque la cantidad de pacientes y de controles es muy baja, y fueron tratadas de diferente manera, según el subtipo de tumor que presentaban, se puede concluir que los resultados con inhibina B y hormona antimulleriana son totalmente paralelos, por lo que no se necesita medir ambas hormonas. En general, en este estudio se observó que los controles poseían mayores niveles de hormona antimulleriana y de inhibina B que las pacientes. Se produjo una franca disminución de ambas hormonas con todos los tratamientos, con excepción de dos pacientes: una recibió TAM y quimioterapia y la otra, solamente quimioterapia.

Se concluye que en 2 pacientes la reserva ovárica continúa elevada pese al tratamiento, y este hecho puede detectarse mediante la medición de hormonas antimulleriana e inhibina B. A estas mujeres se les deberían advertir los pros y los contras de un potencial embarazo. Además, sobre la base de datos de la bibliografía, una eventual medición de hormona antimulleriana permitiría conocer qué pacientes no recuperarán la función ovárica luego de la quimioterapia. A estas se les deben aconsejar otros métodos para mantener la posibilidad de embarazos futuros, especialmente, en aquellas muy jóvenes.

RESUMEN

- Desde hace 10-15 años, la HAM se ha convertido en un marcador biológico de la reserva ovárica, y es superior (o más sensible) a la inhibina B, a la hormona folículo estimulante y al estudio ecográfico del ovario.
- La HAM es un marcador biológico de la reserva ovárica en la paciente con cáncer de mama luego de la hormono y quimioterapia y mantiene sus niveles hasta la aparición de la menopausia normal.
- La mayor sensibilidad del reactivo HAM (ya existente) se evidencia tanto en la amenorrea como en las pacientes que están menstruando.
- El estudio de la HAM es indispensable, a nuestro juicio, para conocer el estado de la reserva ovárica, fundamentalmente, a la hora de decidir un futuro embarazo o un cambio en la conducta terapéutica.
- Sugerimos continuar con este estudio a fin de lograr una mayor casuística.

REFERENCIAS

* Profesionales del Instituto de Biología y Medicina Experimental-CONICET. Fundación Oncológica Encuentro.

1. Anderson KN, Schwab RB, Martinez ME. Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 144: 1-10.
2. Kasum M, Beketic-Oreskovic L, Peddi PF, Oreskovic S, Johnson RH. Fertility after breast cancer treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 173: 13-18.
3. Su HI, Flatt SW, Natarajan L, DeMichele A, Steiner AZ. Impact of breast cancer on anti-mullerian hormone levels in young women. *Breast Cancer Res Treat.* 2013; 137: 571-577.
4. Park IH, Han HS, Lee H, Lee KS, Kang HS, Lee S *et al.* Resumption or persistence of menstruation after cytotoxic chemotherapy is a prognostic factor for poor disease-free survival in premenopausal patients with early breast cancer. *Ann Oncol.* 2012; 23: 2283-2239.
5. Sowers MR, Eyvazzadeh AD, McConnell D, Yosef M, Jannausch ML, Zhang D *et al.* Anti-mullerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 3478-3483.
6. Ruddy KJ, O'Neill A, Miller KD, Schneider BP, Baker E, Sparano JA *et al.* Biomarker prediction of chemotherapy-related amenorrhea in premenopausal women with breast cancer participating in E5103. *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 144: 591-597.
7. Chai J, Forbes Howie A, Cameron DA, Anderson RA, *et al.* A highly-sensitive anti-Mullerian hormone assay improves analysis of ovarian function following chemotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer.* 2014; 50 (14): 2367-2374.

Patología benigna de la mama

Mauricio Camus A.*

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades benignas de la mama son mucho más frecuentes que las malignas y pueden representar un importante motivo de consulta para los especialistas en patología mamaria. La mayoría de las pacientes con patología mamaria benigna, dependiendo de su lugar habitual de control de salud, son evaluadas inicialmente por la matrona en su chequeo rutinario o por el médico general o familiar. Otras consultan a su ginecólogo y algunas pocas consultan de manera espontánea al especialista en enfermedades mamarias. Cualquiera de estos profesionales recibe a una paciente que, con frecuencia, está ansiosa por la posibilidad de alguna alteración maligna de la mama. Las unidades de patología mamaria se han ido organizando en un trabajo multidisciplinario, con una participación importante del radiólogo mamario. En este capítulo se mostrarán las principales enfermedades mamarias, ordenadas por los motivos de consulta más habituales, que son dolor mamario, nódulo mamario palpable, lesiones mamarias no palpables detectadas en exámenes radiológicos y en biopsias mamarias, secreción por el pezón y anomalías del desarrollo mamario.

DOLOR MAMARIO (MASTALGIA)

Incidenia. El dolor mamario o mastalgia es un problema común en la población general y un motivo frecuente de consulta para el médico general o para el especialista en patología mamaria. En una encuesta realizada en mujeres sanas que consultaron espontáneamente en una clínica de patología mamaria, un 69% respondió que tenía mastalgia suficiente como para causarle molestias que

interferían con su vida diaria. En otra encuesta realizada en Gales en 585 mujeres en actividad laboral, un 45% reveló presentar mastalgia leve y un 21% reveló mastalgia grave (1). El dolor mamario cíclico, asociado frecuentemente a nodularidad mamaria, es tan común que puede considerarse dentro del espectro de la normalidad. Maddox y Mansel (1) lo consideran parte de las aberraciones del desarrollo e involución mamaria normal (ANDI en inglés). La mastalgia leve premenstrual, de 3 a 5 días de duración, es un cambio fisiológico normal en la mayoría de las mujeres, pero en su forma grave, cuando dura de 2 a 3 semanas del ciclo menstrual, puede estar indicada una terapia hormonal específica.

Clasificación. Basándose en las características clínicas, el dolor mamario se puede clasificar en tres tipos: mastalgia cíclica, mastalgia no cíclica y dolor extramamario.

Si consideramos la mastalgia grave, se ha observado que un 80% corresponde a mastalgia cíclica, un 10% a mastalgia acíclica y el otro 10% a dolor extramamario. La intensidad del dolor mamario se puede cuantificar, para lo cual las pacientes pueden anotar diariamente en una cartilla mensual la intensidad del dolor en escala de 0 a 10 (2). Es importante hacer la distinción en el tipo de dolor, ya que la mastalgia cíclica responde mucho mejor al tratamiento hormonal que la mastalgia no cíclica. El dolor extramamario se debe en general a alteraciones musculoesqueléticas de la parrilla costal que responden bien a los antiinflamatorios.

La mastalgia cíclica se presenta con mayor frecuencia en la tercera década de la vida, como un dolor sordo, quemante hacia los cuadrantes superiores y externos,

que se hace más intenso alrededor de 5 días antes de la menstruación. Los síntomas se pueden exacerbar un poco antes de la menopausia y tienden a desaparecer después de esta.

La mastalgia no cíclica tiene su mayor incidencia en la cuarta década y la duración es más corta, con resolución espontánea en la mitad de los casos. Casi siempre es unilateral y no tiene exacerbación premenstrual. Se puede producir aumento del dolor sin causa aparente, y son las más difíciles de tratar. Entre algunas causas puede haber antecedente de trauma o síndrome de dolor posoperatorio, inflamación aguda de algún quiste, ectasia ductal y mastitis periductal (3). Otra posible causa es la enfermedad de Mondor, que es una forma de tromboflebitis superficial de la pared toracoabdominal anterior, con palpación de un cordón indurado sensible.

El dolor extramamario corresponde al 10% de los casos de mastalgia. La mayoría de las veces se debe a costocondritis o artritis por inflamación de la articulación condroesternal o condrocostal (síndrome de Tietze) o, menos frecuentemente, a dolor muscular de la parrilla costal lateral. Otra causa de dolor extramamario es la radiculopatía cervical. El diagnóstico se hace al comprimir la parrilla costal, que produce un dolor intenso tipo puntada, en un punto preciso. La mejor manera de descartar un dolor mamario asociado es examinar a la paciente cambiándola a una posición sentada, levantando la mama para separarla al comprimir la parrilla costal. El manejo de estos casos es con analgésicos y antiinflamatorios y, eventualmente, se puede inyectar corticoesteroides o practicar infiltración con anestésicos locales.

Etiología. En las mujeres premenopáusicas, normalmente se produce un leve aumento del volumen mamario hacia el final de la fase lútea del ciclo menstrual, que a veces puede ocasionar molestia y dolor. La mastalgia cíclica es una exacerbación más extrema de este cambio normal, por lo que muchos estudios han buscado alteraciones endocrinas, particularmente, de estradiol, progesterona y prolactina para entender la etiología de la mastalgia. No se han encontrado diferencias significativas consistentes en los niveles de progesterona sérica durante la fase lútea en pacientes con mastalgia y sin

ella. Las variaciones en las mediciones de estradiol tampoco han sido consistentes, ya que algunos autores las han encontrado elevadas y otros normales (1). Las mediciones de los niveles basales de prolactina se han reportado como normales o marginalmente elevados. Cuando se han medido los depósitos de prolactina después de la estimulación con domperidona, estos se han observado significativamente elevados en pacientes con mastalgia grave (4). Esto puede representar una respuesta de estrés al dolor prolongado.

Manejo de la mastalgia

Medidas generales. Las medidas generales para un buen tratamiento parten de la obtención de una buena anamnesis. Se debe investigar factores de riesgo para cáncer de mama, antecedentes ginecoobstétricos, uso de medicamentos, hábitos dietéticos, tabaquismo, antecedentes de patología mamaria, como nodularidad, infecciones, secreción por el pezón, biopsias mamarias previas, traumatismo mamario. Se debe conocer las características y la evolución del dolor para poder clasificar el tipo de mastalgia.

El examen físico incluye la inspección para detectar alteraciones cutáneas, como inflamación y retracción. La palpación debe buscar nodularidad y masas mamarias y axilares. Se debe examinar la región periareolar y exprimir suavemente el pezón para observar la presencia de secreción. Se debe palpar la zona de las articulaciones condroesternales para descartar un dolor extramamario de la parrilla costal.

El estudio de imágenes debe incluir una mamografía en pacientes mayores de 35 años. La ecografía es un complemento útil cuando las mamas son muy densas o para pacientes menores de 35 años, especialmente, si se ha detectado algo en el examen físico.

Con una buena anamnesis, examen físico y estudio de imágenes es posible asegurarle a la paciente, con una alta precisión, que el dolor mamario no está provocado por un cáncer. Con esta medida, más de un 85% de las pacientes mejoran su sintomatología dolorosa o, al menos, pueden convivir con la mastalgia.

Se ha observado que de las pacientes con mastalgia importante de más de 6 meses de evolución y que han sido referidas a una clínica de patología mamaria donde se les ha descartado el cáncer en una evaluación inicial, solo el 60% vuelve para una reevaluación a los 2 meses; esto refleja una resolución espontánea en la mayoría de los casos. Entre las pacientes que consultan nuevamente, y a las que se les solicitó que llenaran una cartilla de evaluación diaria del dolor, es posible deducir que el efecto placebo de cualquier terapia indicada es de aproximadamente un 20%. Este alto efecto benéfico del placebo dificulta la evaluación objetiva y crítica de cualquier otro tipo de terapia específica (1).

El soporte mecánico de un sostén recomendado por un especialista, adecuado al tamaño y forma de la mama, ha logrado disminuir o mejorar el dolor mamario en un 75% de 100 pacientes estudiadas (5).

Tratamientos de dudosa efectividad. Los diuréticos han sido utilizados como tratamiento de primera línea en mastalgia cíclica, pero nunca han sido evaluados en un estudio de doble ciego. Se ha demostrado que la retención de fluidos en el período premenstrual es similar en pacientes con mastalgia y pacientes controles (2).

Las recomendaciones dietéticas de eliminar alimentos con metilxantinas (café, té, chocolates, bebidas cola), de disminuir la ingesta de grasas y de ingerir vitaminas A, E y del complejo B tienen un alto efecto placebo. No se les ha adjudicado efectos adversos, pero tampoco se ha demostrado su efectividad en forma consistente en estudios controlados (2).

Analgésicos. Los analgésicos y antiinflamatorios pueden ser útiles en los períodos de mayor exacerbación del dolor, pero se debe tener precaución en su empleo prolongado y en pacientes con antecedentes de gastritis y síndrome ulceroso. Se pueden administrar en forma oral o como crema tópica. El uso de antiinflamatorios es la terapia de elección en el dolor extramamario, como el provocado por la condritis esternocostal (síndrome de Tietze).

Ácido gamma-linolénico. El aceite de vellorita (*evening primrose oil*) es un producto natural con un alto contenido de ácidos grasos esenciales que actúa a través de la vía de las prostaglandinas. Tiene pocos

efectos colaterales, como náuseas leves en un 2% de las pacientes. Se utiliza una dosis de 2 tabletas de 500 mg 3 veces al día, por un mínimo de 3 meses. La experiencia clínica ha demostrado un 58% de respuesta en mastalgia cíclica y un 38% en mastalgia acíclica (2).

Este producto puede ser útil en pacientes que prefieren evitar una manipulación hormonal; sin embargo, en un metaanálisis en que se comparó el aceite de vellorita con otros fármacos hormonales (bromocriptina, danazol y tamoxifeno), no se encontró un efecto benéfico del aceite de vellorita superior al del placebo (6)

Terapia hormonal específica. El uso de contraceptivos orales puede aumentar o disminuir la mastalgia. Cuando la mastalgia es persistente y fuerte después de varios ciclos, es preferible discontinuar su uso.

La terapia de reemplazo hormonal puede provocar mastalgia cíclica en pacientes que antes no habían tenido dolor, por lo que, de acuerdo con la gravedad de la mastalgia y la necesidad real de esta terapia, se deberá evaluar su continuidad o suspensión.

Los progestágenos se han utilizado para el manejo de la mastalgia durante la segunda fase del ciclo menstrual para suplir la posible deficiencia de progesterona en la fase lútea. Se ha empleado una dosis de 10 a 20 mg de medroxiprogesterona al día por 10 días, entre los días 16 y 25 del ciclo menstrual, pero los estudios randomizados de doble ciego no han demostrado una efectividad significativamente mayor que la que se obtiene con el placebo (7).

La bromocriptina es un agonista dopaminérgico que puede disminuir la secreción dinámica de prolactina, que podría estar elevada en pacientes con mastalgia cíclica. No afecta los niveles de estrógenos, progesterona ni testosterona. Tiene frecuentemente efectos adversos, que incluyen náuseas, vómitos, fatiga y cefalea. Se utiliza una dosis de 1,25 mg, que se va aumentando progresivamente cada 5 días hasta llegar a una dosis de 2,5 mg 2 veces al día de 3 a 6 meses. La respuesta clínica es de un 54% comparada con un 19% del placebo, pero se registra un 36% de suspensión del tratamiento debido a los efectos adversos.

El danazol es un fármaco con efecto antigonadotropínico. Inhibe competitivamente los receptores de estrógeno y progesterona en la mama, hipotálamo e hipófisis y también inhibe las múltiples enzimas de la esteroidogénesis ovárica. No se conoce el mecanismo preciso de reducción del dolor mamario del danazol, pero es el agente farmacológico más efectivo en el manejo de la mastalgia. Desafortunadamente, tiene una alta frecuencia de efectos adversos, que incluyen aumento de peso, acné, hirsutismo, cambios de voz, irregularidad menstrual, dispareunia, depresión y potencialmente teratogénico, algo de lo que deberán estar en conocimiento las mujeres en edad fértil.

Se recomienda iniciar con dosis de 200 mg al día en el segundo día del ciclo menstrual. Si hay respuesta después de 2 meses, se puede bajar la dosis a 100 mg al día por 2 meses más y luego a 100 mg día por medio por otros 2 meses para evitar los efectos adversos. No es recomendable utilizarlo por más de 6 meses. Con este esquema, se ha observado un 79% de respuesta en mastalgia cíclica, comparado con 19% del placebo.

El tamoxifeno inhibe competitivamente la acción del estrógeno en el tejido mamario y es utilizado frecuentemente en pacientes con cáncer de mama o con alto riesgo de desarrollarlo. En estudios controlados se ha obtenido un 71% de éxito en el manejo de la mastalgia, comparado a 29% del placebo, utilizando una dosis de 20 mg diarios. Con el uso de 10 mg diarios, se ha logrado disminuir los efectos adversos, como náuseas, bochornos, aumento de peso, depresión, irritabilidad, metrorragia y se ha mantenido respuestas aceptables para la mastalgia (5). El tamoxifeno se reserva preferentemente para pacientes con cáncer de mama, por lo que se utiliza solo en aquellas mujeres en las que han fallado los otros tratamientos y por períodos cortos, con un control cercano y estricto.

Evaluación psiquiátrica. Cuando existe un estrés emocional agudo, se ha observado un aumento en la secreción de prolactina, que podría tener una base fisiológica para explicar la mastalgia. En las pacientes con mastalgia grave, resistente a todos los tratamientos, se ha hallado que existe una alta incidencia de problemas psiquiátricos, como

ansiedad, depresión y crisis de pánico, por lo que se sugiere una evaluación por el especialista y uso de antidepresivos.

Cirugía. El empleo de la cirugía, como una biopsia del área dolorosa o la mastectomía subcutánea, no se indica para manejo de la mastalgia y se corre el riesgo de cambiar un área dolorosa por una cicatriz dolorosa.

NÓDULO MAMARIO PALPABLE

El nódulo mamario palpable es un motivo de consulta frecuente en patología mamaria. Puede ser descrito como un hallazgo realizado por la propia paciente o por algún profesional en el examen físico de un control rutinario de salud. El estudio de una paciente portadora de un nódulo mamario o de un cambio en la textura mamaria debe partir de una anamnesis y examen físico. La historia clínica debe establecer el tiempo de evolución del nódulo, aparición de síntomas y signos asociados y los factores de riesgo de cáncer de mama. También debe consignarse la historia personal de lesiones mamarias y la historia familiar de cáncer de mama. El examen físico mamario debe incluir inspección visual, palpación metódica de ambas mamas, axilas y huecos supraclaviculares. Su eficacia mejora con el aprendizaje y la práctica del especialista; hecho por manos experimentadas, tiene un valor predictivo positivo de 73% y un valor predictivo negativo de un 87% (8).

Una vez que el nódulo mamario se identifica en el examen físico, se deben solicitar imágenes para corroborar el hallazgo clínico, como la mamografía, la ecografía y la resonancia mamaria. También existen algunos procedimientos de punción para toma de muestra para estudio citológico o histológico que pueden ser guiados utilizando las técnicas de imágenes. En la decisión del tipo de examen o de algún tipo de procedimiento influyen la experiencia y preferencia del médico tratante, la edad de la paciente, las características clínicas del nódulo y la disponibilidad local de técnicas de diagnóstico citológico y por imágenes.

Estudio radiológico del nódulo mamario

Mamografía. Dado que las pacientes jóvenes suelen tener un tejido mamográficamente denso, la

mamografía entrega poca información útil en pacientes menores de 35 años. La mamografía aumenta su sensibilidad después de los 35 años y, por lo tanto, pasa a constituir un examen fundamental en el estudio de un nódulo mamario después de esta edad. Su sensibilidad general es menor de un 82% en pacientes con un cáncer de mama palpable y menor aún en pacientes premenopáusicas. Así como una mamografía sospechosa puede aumentar la probabilidad de que un nódulo sea maligno, la mamografía que es informada como normal no excluye la posibilidad de un cáncer cuando existe la sospecha clínica.

Existen categorías de las posibles anormalidades radiológicas que estiman el riesgo de cáncer de mama; estas resultan útiles para hacer recomendaciones de tratamiento. A continuación se expone la clasificación propiciada por el Colegio Americano de Radiólogos (BI-RADS).

BI-RADS 0: Evaluación incompleta, requiere de imágenes adicionales. (Ecografía si la mama es densa, magnificación mamográfica si existen microcalcificaciones, o compresión de lesiones mamográficas si existe asimetría de densidad).

BI-RADS 1: Hallazgo negativo (examen normal).

BI-RADS 2: Hallazgo benigno.

BI-RADS 3: Hallazgo probablemente benigno. Se sugiere seguimiento de corto intervalo (6 meses). La probabilidad de cáncer es menor de un 2%.

BI-RADS 4: Hallazgo sospechoso. Se recomienda biopsia. La probabilidad de cáncer es de un 2% a un 90% (en promedio 20%-40%).

BI-RADS 5: Hallazgo altamente sospechoso de malignidad. Requiere biopsia. La probabilidad de cáncer es mayor de un 90%.

BI-RADS 6: Cáncer conocido. La biopsia ya ha confirmado el cáncer.

Ecografía mamaria. El principal valor de la ecografía mamaria es diferenciar entre un nódulo sólido y uno quístico. Esto es fundamental en los nódulos mamaros no palpables, que aparecen como un hallazgo mamográfico, los que se han hecho mucho

más frecuentes con el uso masivo de la mamografía. También se considera un complemento importante de la mamografía o del examen físico en pacientes menores de 35 años en las que el tejido mamario es más denso. En el estudio de un nódulo sólido, permite sospechar si se trata de un nódulo benigno o maligno observando la ecogenicidad del contenido y la regularidad de los bordes. Si el nódulo detectado es un quiste simple, no requerirá de mayor estudio ni tratamiento adicional.

Resonancia magnética. La resonancia magnética mamaria es un método muy sensible, detecta prácticamente el 100% de las lesiones mamaras, pero es poco específico. El uso de medio de contraste con gadolinio permite caracterizar mejor las lesiones ya sea por su morfología o por su comportamiento al inyectar medio de contraste. La sensibilidad de la resonancia para detectar cáncer invasor es superior al 90%, pero para el carcinoma *in situ* baja a 50%-70% ya que los carcinomas *in situ* de bajo grado no muestran alteración en su vascularización. Su principal indicación es para estudiar probables tumores multifocales o multicéntricos, y probables recidivas locales, o para evaluar la mama contralateral en mujeres con cáncer recientemente diagnosticado. También es útil para el seguimiento de pacientes de alto riesgo, para evaluar la respuesta a quimioterapia neoadyuvante y, claramente, es el mejor examen para evaluar casos de prótesis mamaria y sus complicaciones.

Punción con aguja fina. La punción con aguja fina es un procedimiento económico, fácil de realizar, prácticamente indoloro y que puede ser realizado en cualquier oficina de consulta sin la necesidad de anestesia local. Cuando se obtiene un líquido amarillo, café o verdoso, sin masa residual y no se reproduce inmediatamente, se trata con seguridad de un quiste simple que solo requerirá de un control 1 o 2 semanas después para evaluar si hay recidiva. No es necesario enviar el líquido a estudio citológico, dada la muy baja probabilidad de cáncer en estos casos. Si el quiste recidiva y es sintomático, este se deberá volver a puncionar, lo que es más frecuente en quistes grandes en que se obtienen más de 20 cm³ de líquido y al cual las punciones repetidas finalmente hacen desaparecer. Si al puncionar un quiste, en cambio, el contenido es hemático y/o queda masa residual post punción, deberá enviarse la muestra para estudio

citológico y, muy probablemente, deberá realizarse biopsia por la posibilidad de un papiloma o carcinoma papilar intraquístico.

Si el nódulo puncionado es de tipo sólido, se puede enviar el material que se obtiene a citología, para lo cual se extiende el material sobre un portaobjeto y se fija con un aerosol cito-fijador. La citología es operador dependiente, y la adecuada interpretación dependerá de un citólogo entrenado. Los resultados falsos positivos para cáncer son menores de 1% y los falsos negativos se dan en un 15% de los casos.

Biopsia histológica con aguja gruesa y biopsia con mamótomo (Mammotome). La biopsia histológica con aguja gruesa (*core*) es una alternativa a la biopsia quirúrgica abierta. Este procedimiento permite obtener cilindros de tejido de 1 x 20 mm, con lo cual el especialista puede distinguir entre un carcinoma *in situ* y un carcinoma infiltrante. Además, es posible obtener muestra suficiente para receptores estrogénicos y marcadores tumorales. La aguja gruesa permite tomar muestra de tumores palpables, como también de tumores no palpables con la guía de ecografía o estereotaxia.

La biopsia con mamótomo utiliza una aguja que obtiene cilindros de 2 x 10 mm. Se introduce a través de un trocar que se mantiene fijo por debajo de la lesión, utilizando un sistema de aspiración que permite recolectar los cilindros de tejido seccionado sin la necesidad de retirar el trocar, y por lo tanto es posible reseca tumores de hasta 1 cm. Este tipo de aguja se utiliza preferentemente para la extirpación de lesiones no palpables mamográficas, como las microcalcificaciones que se realizan bajo visión estereotáxica. También se puede usar la aguja de mamótomo para la aspiración de lesiones bajo visión ecográfica, pero por lo general las lesiones visibles en la eco se prefiere realizarlas con aguja core, cuyo costo es de tres veces menor al de la aguja de mamótomo. Si la lesión extirpada es maligna, obviamente requerirá de operación abierta para obtener márgenes negativos.

La biopsia estereotáxica puede utilizar la aguja core o la aguja de mamótomo, pero es preferible esta última, ya que no es necesario extraer la aguja para retirar cada muestra y así se evita tener que posicionar nuevamente la aguja para cada extracción de muestra. El equipo de

estereotaxia permite localizar una lesión mamográfica no palpable en las 3 dimensiones, con una gran precisión, ya que puede calcular la profundidad de la lesión. Esta técnica está especialmente indicada para lesiones (BI-RADS 4), como son las microcalcificaciones sospechosas, o para algunas lesiones, como densidades asimétricas mamográficas, que no tienen traducción a la ecografía.

Biopsia quirúrgica abierta. La biopsia quirúrgica abierta constituye la etapa final del estudio de muchos nódulos mamarios, especialmente, los de tipo sólido. Permite la confirmación histológica y soluciona en forma definitiva la sospecha diagnóstica de un determinado nódulo. Si las características clínicas e imagenológicas plantean una alta probabilidad de que se trate de un nódulo benigno, es posible realizar una tumorectomía con un mínimo de tejido sano alrededor. Si, por el contrario, hay alguna sospecha de que el nódulo pueda ser maligno, se debe realizar una mastectomía parcial, con un margen de tejido sano de un centímetro, lo que es preferible corroborar con una biopsia rápida por congelación para proceder al tratamiento definitivo del cáncer. En los casos en que no es posible realizar una biopsia estereotáxica, porque se trata de una mama pequeña, con una lesión muy superficial o muy profunda, cercana al músculo pectoral, se debe optar por una biopsia quirúrgica abierta. Eso también se realiza cuando hay discordancia entre el resultado de una biopsia por punción y la imagen radiológica. Los nódulos no palpables deben marcarse con una guía de alambre, que se introduce a través de una aguja dejando una punta del alambre que contiene un arpón, lo más cercano posible al nódulo, guiado por ecografía, mamografía o estereotaxia.

Nódulos mamarios palpables más frecuentes

Macroquistes. El quiste mamario es el nódulo mamario más frecuente de la mujer. Puede presentarse a cualquier edad, pero su mayor incidencia se produce entre los 30 y 55 años de edad, y alcanza una frecuencia de hasta un 30% en ese grupo etario. La mayoría de las veces son múltiples. El tamaño es variable desde algunos milímetros hasta varios centímetros, y su hallazgo ha aumentado considerablemente con el mayor uso de la ecografía. Habitualmente se hacen palpables cuando miden más de 2 cm.

Las características clínicas a la palpación dependen del tamaño, la profundidad, la tensión intraquística y la consistencia del tejido vecino, pero, por lo general, son menos móviles que los fibroadenomas, pueden ser algo fluctuantes y son más blandos y de superficie menos irregular que un carcinoma. Mamográficamente, pueden verse como nódulos de tejido mamario más denso, de contornos relativamente bien delimitados, por lo que pueden confundirse con un fibroadenoma. Por este motivo, la ecografía o la punción con aguja fina son importantes en el diagnóstico diferencial.

La gran mayoría de los quistes son simples (98%), no requieren de una atención especial y se pueden puncionar si son muy grandes y sintomáticos. Existen algunos quistes catalogados como complejos, que pueden presentar paredes engrosadas o septos en la pared o masas sólidas intraquísticas, los que deben ser tratados y seguidos con ecografía y, si existe riesgo de cáncer, pueden ser biopsiados con aguja core o extirpados en forma quirúrgica.

Cambios fibroquísticos. Los cambios fibroquísticos son la principal causa de dolor mamario, el cual es habitualmente cíclico, de predominio premenstrual, con una duración de unos pocos días hasta un par de semanas, con irradiación hacia el hombro y brazo. Estos cambios fibroquísticos se localizan generalmente en el cuadrante superoexterno y son simétricos. A la palpación pueden encontrarse áreas de mayor densidad, que forman cordones o placas, sin un contorno claramente demarcado. En las mamas de pacientes jóvenes existe, a la palpación, una nodularidad que es normal y que algunas pacientes refieren como una masa. En algunas mujeres de edad más avanzada, se puede palpar una zona más indurada, alargada y simétrica hacia los cuadrantes inferiores e internos, dada por la compresión de la grasa producida por el peso de la mama.

Fibroadenoma. El principal factor de riesgo para la probabilidad de que un nódulo mamario sea benigno o maligno es la edad de la paciente. Entre los 15 y los 30 años, un nódulo mamario tiene una alta probabilidad de tratarse de un fibroadenoma, que es un tumor benigno frecuente, que puede presentarse hasta en un 10%-20% de las mujeres. Cuando se detecta como un nódulo palpable, habitualmente

mide entre 1 y 3 cm, tiene una superficie lisa, consistencia gomosa, es bastante móvil a la palpación y casi siempre es indoloro. De un 10% a un 20% pueden ser múltiples o bilaterales. En la mamografía se observa como un nódulo denso de contornos bien delimitados. Su contenido es sólido, y esto puede confirmarse por medio de una ecografía o de una punción con aguja fina y, especialmente, aguja gruesa (*tru-cut* o *core*), cuyo material puede enviarse a estudio citológico o histológico idealmente, para tener una mayor aproximación diagnóstica. La ecografía muestra un nódulo sólido, ovalado, más ancho que alto, pero también puede ser polilobulado. Un fibroadenoma que mida más de 1 cm es poco probable que involucione y este puede ser detectado en la vida adulta por una mamografía realizada a cualquier edad, lo que implica que probablemente se trate de un fibroadenoma que se desarrolló en la juventud, pero que se mantuvo asintomático hasta la vida adulta. Es importante tener presente que algunos subtipos de cáncer de mama, como el carcinoma medular y papilar, pueden ser muy similares clínica y radiográficamente a un fibroadenoma.

El manejo de los fibroadenomas se lleva adelante con seguimiento clínico y radiológico cada 6 meses durante el primer año y, posteriormente, de manera anual. Si el tumor mide más de 3 cm o es sintomático, se prefiere la extirpación quirúrgica (tumorectomía).

Cuando un tumor que se sospechaba que era un fibroadenoma crece o presenta bordes polilobulados, puede tratarse de un fibroadenoma juvenil o de un fibroadenoma gigante, que presentan mayor celularidad, pero también de un tumor filodes. En este caso, es preferible hacer una biopsia por punción antes de la cirugía o la extirpación con margen de tejido sano mayor de 5 mm. Los fibroadenomas no tienen mayor riesgo de desarrollo de cáncer. Sin embargo, en raras ocasiones se puede desarrollar un cáncer *in situ* e incluso invasor dentro de un fibroadenoma (9).

Tumor filodes. Estos tumores son raros y representan menos del 1% de todos los tumores mamarios. Son tumores fibroepiteliales que tienen la potencialidad de malignizarse, recurrir e incluso dar metástasis a otros órganos. Un 70% de estos tumores son benignos, pero un 20% son limítrofes y un 10% son

malgnos y pueden llegar a medir más de 10 cm en pocos meses. Desafortunadamente, no tienen un aspecto característico en el estudio de imágenes y pueden ser muy similares a un fibroadenoma.

El manejo de los tumores filodes es quirúrgico (mastectomía parcial), con extirpación completa de la lesión, con márgenes idealmente de 5-10 mm. En algunos casos de filodes gigantes o de recurrencias, puede ser necesaria la mastectomía total.

Hamartoma. Estos tumores son poco comunes y están compuestos por los mismos componentes del tejido mamario normal con lobulillos, conductos, estroma fibroso y tejido adiposo, dispuestos en una forma desorganizada. Por este motivo, son conocidos también como fibroadenolipoma. Clínicamente, forman un nódulo encapsulado, no sensible, más frecuente entre los 30 y 50 años, que en la mamografía puede verse como un área bien delimitada, con elementos de tejido fibroso y lipomatoso, rodeada de un halo radiolúcido. El manejo puede ser con seguimiento clínico y radiológico, y se puede realizar biopsia por punción para descartar atipia. Si la lesión crece o se hace sintomática es preferible practicar una cirugía.

Adenoma de lactancia. Constituye el tumor más frecuente de la mujer en el período de lactancia y puerperio. Se presenta como una masa sólida, bien delimitada, generalmente de 2 a 4 cm. Por lo general, es preferible realizar biopsia core para descartar malignidad. Histológicamente, se observa como una masa lobulada, bien delimitada, con lobulillos hiperplásicos, con proliferación de acinos, rodeados por membrana basal y estroma edematoso (3). Al terminar el período de lactancia, la lesión puede involucionar. Si la masa persiste, se puede plantear la resección quirúrgica.

LESIONES MAMARIAS NO PALPABLES DETECTADAS EN EXÁMENES RADIOLÓGICOS Y EN BIOPSIAS MAMARIAS

El uso cada vez más masivo de mamografías de *screening* para cáncer de mama o del ultrasonido, bien para caracterizar lesiones mamográficas, bien como complemento de la mamografía en mamas densas ha detectado lesiones mamarias

asintomáticas que no serían clínicamente evidentes (3).

Existen lesiones benignas que pueden asemejarse a las malignas, por lo que pueden requerir de biopsia para descartar malignidad. Estas lesiones pueden presentarse como masas, microcalcificaciones, asimetrías de densidad o distorsiones de la arquitectura. Las lesiones catalogadas como BI-RADS 4 tienen un riesgo promedio de malignidad de 30%, por lo que se sugiere biopsia. Algunas de estas lesiones pueden tener un riesgo elevado de cáncer en el futuro. De acuerdo con esto, se pueden clasificar como lesiones no proliferativas, lesiones proliferativas sin atipia y lesiones proliferativas con atipia (Tabla 1) (10).

Tabla 1: Clasificación de las lesiones mamarias benignas al examen histológico, de acuerdo con el riesgo relativo de cáncer de mama

Riesgo	Proliferación	Hallazgo histológico
Sin riesgo (RR = 1)	No proliferativa o mínima	Cambios fibroquísticos: quistes, ectasia ductal, hiperplasia leve, adenosis no esclerosante, fibrosis. Tumores benignos: adenoma, fibroadenoma, hamartoma, lipoma, tumor filodes benigno, adenomioepitelioma, metaplasia escamosa y apocrina.
Riesgo bajo (RR = 1,5-2)	Proliferativa sin atipia	Hiperplasia ductal usual, hiperplasia estromal pseudoangiomatosa, fibroadenoma complejo, adenosis esclerosante, cicatriz radiada, papiloma solitario o papilomatosis.
Riesgo medio (RR > 2)	Proliferativa con atipia	Hiperplasia ductal o lobulillar atípica, cambios columnares con atipias (atipia epitelial plana).

Nota: RR: riesgo relativo

Fuente (10): Stanten R, Mansel R. Benign breast disorders. *N Engl J Med*. 2005; 353 (3): 175-285.

Lesiones no proliferativas. Las lesiones no proliferativas no aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Entre estas se pueden mencionar los cambios fibroquísticos, como quistes, ectasia ductal, hiperplasia leve, adenosis no esclerosante, fibrosis. En este grupo de enfermedades, también se incluyen los tumores benignos: adenoma, fibroadenoma, hamartoma, lipoma, tumor filodes benigno, adenomioepitelioma, metaplasia escamosa y apocrina.

Lesiones proliferativas sin atipia. Estas lesiones incluyen la hiperplasia ductal usual, hiperplasia estromal pseudoangiomatosa, fibroadenoma complejo, adenosis esclerosante, cicatriz radiada, papiloma solitario y papilomatosis sin atipia. El riesgo de desarrollo posterior de cáncer es bajo.

Algunas de estas lesiones merecen una mención especial. El fibroadenoma complejo contiene otros cambios proliferativos de la mama, por lo que podría requerir de una resección de la lesión completa. La adenosis esclerosante es una lesión centrolobulillar con elementos desordenados de tejido acinar, mioepitelial y conectivo que puede asemejarse al carcinoma invasor en su aspecto macro- y microscópico. La cicatriz radiada es una lesión de significado incierto. Se caracteriza por tener un centro fibroelástico con ductos atrapados, rodeado de ductos y lobulillos de disposición radial, con un grado variable de hiperplasia, adenosis, ectasia ductal y papilomatosis. Algunos autores sugieren el término *cicatriz radiada* para lesiones menores de 1 cm y *lesión esclerosante* compleja para lesiones mayores de 1 cm.

Estas lesiones pueden favorecer el desarrollo de lesiones epiteliales proliferativas atípicas o de carcinoma lobulillar o ductal *in situ*, por lo que, cuando la lesión corresponde a un hallazgo de biopsia con aguja percutánea, se prefiere realizar cirugía para obtener mayor tejido y poder descartar lesiones atípicas o carcinoma en el tejido vecino (11). El papiloma intraductal es un tumor benigno del epitelio ductal que muestra predilección por situarse en los extremos del sistema ductal, hacia los senos lactíferos y ductos terminales. Los de ubicación central tienden a ser solitarios y los más periféricos, múltiples. El síntoma de presentación habitual es la secreción serosa o serohemática por el pezón. En una revisión de 70 lesiones papilares resecaadas en nuestro centro, encontramos un 21% de lesiones papilares malignas, por lo que sugerimos la resección completa de estas lesiones (12).

Lesiones proliferativas con atipia. Estas lesiones incluyen la hiperplasia ductal o lobulillar atípica y los cambios columnares con atipias (atipia epitelial plana). Tienen un riesgo relativo de desarrollo de cáncer mayor de 2, por lo que cuando se diagnostica por un hallazgo en biopsia core o estereotáxica, se sugiere resección quirúrgica, dado que en cerca de un 10% de los casos, se puede encontrar carcinoma *in situ* en la muestra quirúrgica resecaada. Estudios más recientes han mostrado que el riesgo de subdiagnóstico de carcinoma *in situ* o invasor en las biopsias por punción tiene una amplia variabilidad. Esta es de 15%-30% para hiperplasia ductal atípica,

de 0%-6% en hiperplasia lobulillar atípica y de 0%-3,2% en atipia epitelial plana (13, 14).

Estos resultados sugieren la resección quirúrgica de rutina en hiperplasia ductal atípica, pero podrían dejarse en observación estricta los casos de hiperplasia lobulillar atípica y de atipia epitelial plana cuando no existe una alteración radiológica residual que sugiera que pueda existir una lesión asociada, de mayor significado biológico. En estas lesiones proliferativas con atipias, que presentan un riesgo moderado de cáncer, se debe discutir con la paciente el uso de *screening* más intensivo o quimioprevención con tamoxifeno, para lo cual es útil el uso de herramientas predictivas como el modelo de Gail 2 o IBIS. (14).

SECRECIÓN POR EL PEZÓN

Hasta el 80% de las mujeres en edad reproductiva pueden presentar algún episodio de secreción por el pezón. La mayoría de estas descargas son de causas benignas, pero hasta un 15% puede asociarse a malignidad (3).

La evaluación debe partir de una buena anamnesis, en la que se le pregunte a la paciente si la descarga es unilateral o bilateral, por uno o más de un orificio, hemática o no hemática, espontánea o provocada. La descarga espontánea habitualmente mancha la ropa. La anamnesis debe incluir edad, historia reproductiva, embarazos recientes, historia familiar y personal de cáncer de mama, y presencia de síntomas y signos concomitantes, como dolor y masa palpable.

El examen físico debe incluir ambas mamas y axilas en busca de masas palpables. Al final del examen, se debe intentar reproducir la descarga para observar las características de la secreción y si se origina de uno o múltiples orificios.

Descarga fisiológica. Hasta un 70% de las mujeres pueden tener descarga fisiológica por el pezón. Habitualmente, se caracteriza por ser de pequeña cuantía, de color blanco, amarillo, café, verde o azulado. Generalmente es provocada por la expresión manual del pezón y no en forma espontánea. La estimulación repetitiva puede aumentar la descarga, por lo que es preferible no estimularla, y la mayoría de las veces se resuelve espontáneamente.

Galactorrea no puerperal. Puede ser causada por una elevación anormal en los niveles de prolactina, que en ocasiones es secundaria a medicamentos, como anticonceptivos orales, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina, metildopa y morfina. También puede ser provocada por tumores de la hipófisis, hipotiroidismo, falla renal o estimulación mamaria crónica. Si la secreción es bilateral y los niveles de prolactina están altos, se sugiere una evaluación endocrinológica.

Descarga patológica. Se caracteriza por ser espontánea y persistente, con secreción hemática, serohemática o serosa. Habitualmente unilateral y con salida por un solo orificio ductal terminal.

Toda descarga patológica por el pezón debe estudiarse con imágenes de mamografía y ecografía mamaria, para determinar si existe alguna masa o nódulos intraductales en la zona de los grandes conductos u otra anomalía asociada a la descarga. Si no hay hallazgos en las imágenes de mamografía y ecotomografía mamaria, se puede hacer una galactografía, para lo cual debe canularse el conducto secretor y debe inyectarse un medio de contraste en busca de algún defecto de llenado. El empleo de la resonancia mamaria para la evaluación de la descarga patológica por el pezón ha sido controversial, pero puede ser de utilidad cuando las imágenes mencionadas previamente no permiten encontrar alguna lesión sospechosa de ser la causante. La citología de la secreción tiene baja sensibilidad (16,7%) y baja especificidad (66,1%), y la mayoría de los autores no recomienda su uso en forma rutinaria (3).

Cuando no existe ningún examen que sugiera alguna causa de la descarga patológica, es preferible realizar una cirugía en la que se intente inyectar tinta como azul de metileno por el conducto secretante, de manera que la muestra incluya el ducto patológico teñido. Si no es posible inyectar el conducto, es recomendable realizar una resección central de la zona de los grandes conductos.

Las lesiones que con mayor frecuencia provocan una descarga patológica son las lesiones papilares que fueron descritas anteriormente en este trabajo y que pueden ser malignas hasta en un 20%. El carcinoma *in situ* e invasor también puede presentarse como

descarga patológica del pezón y es por esto que debe insistirse en su estudio y manejo.

ANOMALÍAS DEL DESARROLLO MAMARIO

Mamas supernumerarias

Las mamas supernumerarias o ectópicas son la anomalía del desarrollo más frecuente, que puede estar presente en un 2% de la población. Se ubican preferentemente en la línea mamaria que va desde la axila hasta la vulva, y son más frecuentes en la región axilar. La mayoría de las veces es posible observar un aumento de volumen que contiene tejido glandular mamario que hace protruir la piel, fenómeno que se puede acompañar de piel areolar y pezón supernumerario (politelia).

Este tejido mamario accesorio responde a los cambios fisiológicos al igual que la mama normal, por lo que se desarrolla desde la pubertad y, preferentemente, durante el embarazo; puede producir, en algunos casos, secreción láctea por el pezón supernumerario. En los casos de mamas axilares, y dependiendo del tamaño, estas pueden provocar dolor axilar y molestias estéticas, por lo que es preferible practicar la resección quirúrgica con la extirpación de la piel redundante y del tejido mamario accesorio. Es útil realizar una mamografía de proyección axilar para cuantificar el tejido a resear.

Hipoplasia mamaria

La hipoplasia mamaria puede ser unilateral o bilateral, parcial o total. Puede deberse a una malformación que incluye el músculo pectoral, como en el síndrome de Poland. La ausencia completa de ambas mamas y pezones es rara y se denomina amastia. La asimetría mamaria se puede hacer evidente durante la pubertad, y no es raro que una mama se desarrolle antes que la otra y que, al completar el desarrollo, persista una mama de un tamaño inferior a la contralateral. Si la asimetría es mayor de un 20% y la paciente se siente incómoda, puede beneficiarse de una reparación plástica, después de completar el desarrollo mamario.

Hipertrofia mamaria

La hipertrofia mamaria juvenil es un crecimiento exagerado y patológico de ambas mamas, que puede llegar a provocar dolor dorsal. En estos casos puede estar indicada la mamoplastía reductiva.

REFERENCIAS

* Profesor asociado, división de cirugía, jefe del departamento de cirugía oncológica y maxilofacial y miembro del departamento de anatomía normal de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

1. Maddox PR, Mansel RE. Management of breast pain and nodularity. *World J Surg.* 1989; 13: 699-705.
2. Klimberg VS. Etiology and management of breast pain. En: Bland KI, Copeland III EM. *The breast: Comprehensive management of benign and malignant diseases.* 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998.
3. Onstad M, Stuckey A. Benign breast disorders". *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2013; 40: 459-473.
4. Fentiman IS. Management of breast pain. En: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. *Diseases of the breast.* 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000.
5. BeLieu RM. Mastodynia. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1994; 21: 461-477.
6. Srivastava A, Mansel RE, Arvind N, Prasad K, Dhar A, Chabra A. Evidence-based management of mastalgia: a meta-analysis of randomised trials. *Breast.* 2007; 16 (5): 503-512.
7. Maddox PR, Harrison BJ, Horobin JM. A randomized controlled trial of medroxyprogesterone acetate in mastalgia. *Ann R Coll Surg Engl.* 1900; 72: 71-77.
8. Moraga F, Camus M. Nódulo mamario. En: Crovari F, Manzor M. *Manual de patología quirúrgica.* Santiago de Chile: Ediciones Universidad Católica de Chile, 2014.
9. Tapia G, Carrasco G, Camus M, Oddó D. Carcinoma in situ dentro de un fibroadenoma de mama. Tres casos clínicos. *Rev Chil Cir.* 2008; 60: 437-441.
10. Stanten R, Mansel R. Benign breast disorders. *N Engl J Med.* 2005; 353 (3): 175-285.
11. Guray M, Sahin AA. Benign Breast Diseases: Classification, Diagnosis, and Management. *The Oncologist.* 2006; 11: 435-449.
12. Pulgar D, Jans J, Petric M, Oddó D, Navarro ME, *et al.* Breast papillary lesions: an analysis of 70 cases. *Ecancer medical science.* 2014, 8: 461-471.
13. Hartmann LC, Degnim AC, Santen RJ, Dupont WD, Karthik Ghosh K. Atypical hyperplasia of the breast - risk assessment and management options. *N Engl J Med.* 2015; 372 (1): 78-89.
14. Morrow M, Schnitt SJ, Norton L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015; 2015; 12 (4): 227-238.

Aspectos más destacados del San Antonio Breast Cancer Symposium 2014

Clelia Vico*

En el 37º Simposio de Cáncer de Mama, que se desarrolló entre el 9 y el 13 de diciembre de 2014 en San Antonio (Texas), se registraron 7913 asistentes y se presentaron 1333 *abstracts*.

A continuación repasaremos algunos de los aspectos más destacados de la reunión. Dentro del tratamiento hormonal del cáncer de mamá, en referencia al empleo del fulvestrant, se reportó que este se tradujo en una mejora del 30% en la supervivencia global, en comparación con el anastrozol, como tratamiento de primera línea para las mujeres posmenopáusicas con receptores hormonales positivos de cáncer de mama avanzado o metastásico. Este nuevo hallazgo sigue a la reducción del 34%, informada anteriormente, en el riesgo de progresión de la enfermedad en un primer análisis. Las mejoras, significativas tanto en la progresión de la enfermedad como en la supervivencia global, fueron vistas con fulvestrant con 500 mg como tratamiento hormonal de segunda línea en la fase III del ensayo CONFIRM (comparación de Faslodex en cáncer de mama recurrente o metastásico).

El ensayo FIRST (Fulvestrant First-Line Study Comparing Endocrine Treatments) fue un estudio abierto realizado en 205 mujeres asignadas al azar, o bien a fulvestrant (Faslodex) intramuscular en dosis de 500 mg una vez al mes, o bien al inhibidor de la aromataza, anastrozol (Arimidex), 1 mg/día por vía oral. Con una mediana de seguimiento de 48,8 meses, la mediana de supervivencia global fue de

54,1 meses en el grupo fulvestrant y de 48,4 meses con anastrozol, con un beneficio de 5,7 meses en favor de fulvestrant. Esto se tradujo en una reducción del 30% en el riesgo de muerte en el grupo de fulvestrant ($p = 0,041$).

La ventaja en la supervivencia global observada con fulvestrant fue consistente en todos los subgrupos predefinidos basados en la edad, la quimioterapia previa o la terapia endocrina, las complicaciones viscerales y el estado del receptor de progesterona. Ambos tratamientos fueron bien tolerados en general.

Actualmente, está transcurriendo el ensayo fase III FALCON (NCT01602380), que terminó el reclutamiento en septiembre de 2014. Tiene por finalidad confirmar estos resultados con el objetivo de establecer fulvestrant como nuevo tratamiento estándar de primera línea para el cáncer de mama avanzado ER positivo.

El Dr. Michael Knauer presentó datos del estudio austríaco del Breast & Colorrectal Cancer Study Group, ABCSG-8, que asignó pacientes al azar, por un lado, a 5 años con tamoxifeno o, por otro lado, a 2 años con tamoxifeno seguidos de 3 años con anastrozol. Encontraron que la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) fueron significativamente mejores en los pacientes con anastrozol que tenían cáncer ductal infiltrante, pero no en aquellos con cáncer lobulillar infiltrante, incluso después de 11 años de seguimiento. Usando PAM50, se reportó el interesante hallazgo del

beneficio del anastrozol (comparado con el tamoxifeno), que se limitó al tipo luminal B con cáncer lobular, donde el índice de riesgo de fue de 0,35 para la SLE y de 0,32 para la SG.

SUPRESIÓN OVÁRICA ADYUVANTE: BENEFICIOS EN EL ALTO RIESGO EN PACIENTES PREMENOPÁUSICAS

La terapia endocrina adyuvante ha tenido un impacto significativo en las mujeres con cáncer de mama (CM) que han sido tratadas; actualmente, están surgiendo ideas sobre nuevas estrategias de tratamiento. El tamoxifeno se ha usado principalmente en el tratamiento de las mujeres premenopáusicas con receptores hormonales positivos, pero el uso de inhibidores de la aromataasa (IA) con supresión de la función ovárica en mujeres premenopáusicas ha ido ganando interés significativo.

El Grupo Internacional de Estudio del Cáncer de Mama (IBCSG), a cargo del ensayo SOFT, comparó tamoxifeno adyuvante durante 5 años con tamoxifeno más supresión de la función ovárica (SFO) o exemestano más SFO en 3047 mujeres premenopáusicas con receptores hormonales (RH) positivos para cáncer de mama temprano. El ensayo no mostró, en general, un beneficio significativo, pero las mujeres con mayor riesgo de recurrencia parecieron beneficiarse sustancialmente de la adición de SFO adyuvante con tamoxifeno o exemestano. El beneficio de la SFO fue más llamativo entre las mujeres menores de 35 años.

En una tasa estimada a 5 años, la SLE fue del 86,6% en el grupo de tamoxifeno más SFO y del 84,7% en el grupo de tamoxifeno (HR = 0,83; p = 0,10). Sin embargo, la mayoría de los eventos ocurrieron en pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante previa (n = 1084), en un grupo de mayor riesgo de pacientes, con una edad media de 40 años, en el que el 82,5% de las pacientes con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno más SFO mantienen la sobrevida libre de enfermedad a los 5 años en comparación con el 78,0% de las mujeres en el grupo de tamoxifeno.

Del mismo modo, entre las pacientes con cáncer de mama mayores de 35 años (n = 233), el 78,9% de las tratadas con tamoxifeno más SFO permanecieron libres de enfermedad a los 5 años, en comparación

con solo el 67,7% del grupo de tamoxifeno. También se observaron otras mejoras en los resultados de la enfermedad en estas pacientes cuando recibieron exemestano más SFO.

Se necesita de un seguimiento más prolongado para evaluar los efectos de la SFO en la sobrevida total en estas cohortes de alto riesgo. Como era de esperar, la SFO aumentó los síntomas menopáusicos y, también, la depresión, la hipertensión, la diabetes y la osteoporosis. En la evaluación de los síntomas y la calidad de vida, se encontró que el tamoxifeno más SFO se asoció con mayores síntomas endocrinos y repercusión en el funcionamiento sexual, en comparación con el tamoxifeno solo, pero no se observaron diferencias de calidad de vida globalmente. Se hallaron diferencias en la presencia de los síntomas durante los primeros 2 años de tratamiento, que ya no eran visibles a los 5 años.

EL NAB-PACLITAXEL RESULTÓ SUPERIOR AL PACLITAXEL EN EL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA

Los resultados del ensayo alemán GeparSepto en pacientes con estadio T2 a T4 de cáncer de mama mostraron que la quimioterapia neoadyuvante con nab-paclitaxel semanal (125 mg/m²) mejoró significativamente la tasa de respuesta patológica completa (pCR) en comparación con paclitaxel semanal convencional (80 mg/m²), ambos seguidos de quimioterapia basada en antraciclinas.

El GeparSepto reclutó más de 1200 pacientes, y aquellas con enfermedad HER2 positivo también recibieron en forma concomitante bloqueo dual del HER2 con trastuzumab más pertuzumab, sobre la base de la evidencia que había mostrado el estudio Neosphere con una mayor tasa de pCR con el doble bloqueo. El análisis primario del ensayo GeparSepto mostró una pCR (ypT0, ypN0) con tasa de 38% para el nab-paclitaxel frente a 29% con paclitaxel (HR = 1,53; p = 0,001). La ventaja a favor de nab-paclitaxel se observó consistentemente en todos los subgrupos.

Es de destacar que las pacientes con cáncer de mama triple negativo (HER2 negativo, HR negativo) recibieron el mayor beneficio con una tasa pCR del

48,2% con nab-paclitaxel frente a 25,7% con paclitaxel (HR = 2,69; $p < 0,001$). En comparación con paclitaxel, el nab-paclitaxel se asoció con un aumento significativo en la neuropatía periférica (10,2% vs. 2,7%) y con más abandonos debidos a eventos adversos (17,0% frente a 6,2%).

Sin embargo, más pacientes que recibieron paclitaxel interrumpieron el tratamiento debido a la progresión de la enfermedad (5,0% vs. 1,7%). Los autores concluyeron que nab-paclitaxel neoadyuvante mejoró significativamente la tasa de pCR en comparación con paclitaxel, pero se necesita un seguimiento más prolongado para determinar si la mejoría observada en la tasa de pCR se traducirá en mayores SLE y SG.

CARCINOMA DUCTAL *in situ* (CDIS). Puntuación predice con exactitud el riesgo de recurrencia de cáncer de mama local

La validación de la puntuación Oncotype DX CDIS en mujeres con carcinoma ductal *in situ* puro que se sometieron a la cirugía conservadora de la mama (BCS) demostró utilidad para predecir con precisión el riesgo de recidiva local. La puntuación CDIS se validó originalmente como un predictor de recurrencia del cáncer de mama ipsilateral (CDIS o invasivo) en 327 pacientes que participaron en el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 5194.

Sin embargo, este análisis se basó en la cohorte de pacientes seleccionadas, y no quedó claro si estos resultados se aplicarían a la población general de mujeres con carcinoma ductal *in situ*. El objetivo primario del estudio fue evaluar si la puntuación CDIS predice el riesgo de recurrencia local en pacientes tratadas solo con BCS que tengan márgenes de resección negativos.

El análisis se realizó en todas las pacientes, independientemente del receptor de estrógeno (RE), y en el subgrupo de pacientes con enfermedad con RE positivo. Se informó sobre una cohorte de 571 pacientes con CDIS tratadas solo con BCS entre 1994 y 2003. En ella, con una mediana de seguimiento de 9,6 años, hubo 100 recurrencias locales (57 invasivas y 44 CDIS), y el riesgo estimado a 10 años de recidiva local fue del 19,2%.

En el análisis univariable, la puntuación CDIS predijo con exactitud el riesgo de recidiva local, tanto en el conjunto de la cohorte (HR = 2,15; $p < 0,001$) como en el subgrupo RE positivo (HR = 2,26; $p < 0,001$). El riesgo estimado a 10 años de recidiva local fue del 27,8% para las pacientes de alto riesgo, del 33,0% en el caso de riesgo intermedio y del 12,7% para aquellas con bajo riesgo, y estos resultados fueron similares a los reportados desde el ECOG 5194. En un análisis multivariable (ajustado por edad, tamaño del tumor y multifocalidad), la relación entre la recidiva local y la puntuación CDIS continua fue de 1,68 ($p = 0,02$).

Los autores concluyeron que la puntuación CDIS es una valiosa adición a los factores de riesgo establecidos para la estimación del riesgo de recurrencia en pacientes individuales, y puede ser una herramienta útil para mejorar la toma de decisiones en el CDIS.

EXPLORAR EL PAPEL DE LA RESPUESTA INMUNE EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

Como destacaron numerosos resúmenes de inmunoterapia discutidos en la reunión de San Antonio 2014, en los últimos años, se han hecho enormes progresos con respecto a la comprensión del rol que desempeña la respuesta inmune en el cáncer de mama.

Se sabe, por ejemplo, que el cáncer de mama HER2 positivo es inmunogénico y que la inmunidad juega un papel importante en la respuesta a los anticuerpos anti-HER2. También se conoce que el cáncer de mama triple negativo (CMTN) es altamente inmunogénico con tumor con infiltración de linfocitos (TIL).

Estudios de inhibidores como el anticuerpo pembrolizumab PD-1 sugieren que la inmunoterapia es eficaz en cáncer de mama triple negativo (CMTN), con tasas de respuesta similares a las observadas en otros tipos de tumores inmunogénicos, como el cáncer de pulmón y de riñón. Esto proporciona una sólida justificación para seguir adelante con combinaciones racionales de agentes de inmunoterapia y combinaciones con inmunoterapia para aprovechar la acción sinérgica que se ha observado en otros tumores sólidos.

PROMETEDORA ACTIVIDAD DE PEMBROLIZUMAB (EL INHIBIDOR DEL PD-1) EN CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO (CMTN) METASTÁSICO

Los primeros resultados del estudio fase I de pembrolizumab como agente único (10 mg/kg cada 2 semanas) administrado en 32 mujeres con CMTN metastásico fuertemente pretratadas demostraron que el inhibidor de la PD-1 tiene actividad clínica prometedoras en estas pacientes.

Las pacientes elegidas mostraban evidencia de expresión por inmunohistoquímica de PD-1 ligando (PD-L1), ya sea en el tumor o en el estroma tumoral. En las 27 pacientes evaluables, hubo 1 respuesta completa y 4 respuestas parciales (ORR = 18,5%). La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 18 semanas, en tanto que la mediana de duración de la respuesta no se ha alcanzado (rango: 15 semanas a 40 semanas).

El pembrolizumab tuvo un perfil de seguridad aceptable con eventos adversos frecuentes, como artralgia, fatiga, mialgia y náuseas, y eventos potencialmente autoinmunes, que incluyen prurito e hipotiroidismo. Cinco mujeres desarrollaron un evento adverso grado 3 o superior. Los investigadores concluyeron que estos resultados apoyan aún más el desarrollo de pembrolizumab en CMTN metastásico. Se proyecta un estudio de fase II para el primer semestre de 2015.

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE: LOS REGÍMENES QUIMIOTERÁPICOS Y LAS TERAPIAS COMBINADAS

La quimioterapia adyuvante de combinación con varios agentes tiene como fundamento el uso de diferentes mecanismos de acción para lograr mejores resultados sin efectos secundarios indeseables.

En la reunión en San Antonio, se mostraron resultados del estudio NSABP B-36, donde se compararon 4 ciclos de quimioterapia adyuvante estándar (doxorubicina y ciclofosfamida) cada 3 semanas contra 6 ciclos de 5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC-100) cada 3 semanas, en pacientes con ganglios negativos.

A 8 años, la SLE y la SG no mejoraron en el grupo de FEC-100, a diferencia del grupo de tratamiento estándar. Las toxicidades fueron mayores con el régimen de FEC-100, y se refirieron 5 muertes en el brazo FEC-100 en comparación con 2 muertes en el grupo de tratamiento estándar.

También se presentó una actualización a 10 años del ensayo E1199, un estudio que comprendió pacientes con cáncer de mama con ganglios axilares positivos o de alto riesgo y con ganglios negativos, que recibieron 4 ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida cada 3 semanas, seguidos de paclitaxel o docetaxel, o bien semanal, o bien cada 3 semanas.

Se encontró que, en comparación con paclitaxel cada 3 semanas, la administración de paclitaxel semanal adyuvante o de docetaxel cada 3 semanas se asoció con una mejoría significativa en la SLE y en la SG. Entre las pacientes con enfermedad triple negativa a 10 años, la tasa de SLE con paclitaxel semanal fue de 69% y la tasa de SG a 10 años fue de 75%.

MAMAS DENSAS

Las mamas densas no solo son un factor de riesgo independiente para el cáncer de mama (CM), también pueden enmascarar cánceres pequeños. En 2009, el estado de Connecticut, en los Estados Unidos, se convirtió en el primero en promulgar la legislación que exige a los radiólogos informar, en la mamografía, los casos de mamas densas que podrían beneficiarse con una evaluación ecográfica suplementaria. Desde entonces, otros 19 estados de ese país han seguido una legislación similar. Esto ha despertado el debate sobre si las mujeres con mamas densas deben someterse a una modalidad de detección combinada: mamografía y ecografía.

TERAPIAS DIRIGIDAS

La Dra. Sara Hurvitz presentó datos del BOLERO-1, un estudio en el que asignaron al azar a 719 pacientes para recibir paclitaxel más trastuzumab, ya sea con everolimus o placebo. El estudio también analizó la sobrevida libre de progresión (SLP) en la subpoblación con receptor hormonal negativo (HR-).

La Dra. Hurvitz informó que, en la población total, no hubo diferencia estadísticamente significativa

entre los 2 grupos de tratamiento. La mediana de la SLP fue de 14,95 meses en el grupo de everolimus y de 14,49 meses en el grupo placebo. En el subgrupo HR-, la SLP se prolongó por 7 meses para quienes recibieron everolimus, pero no se observó significación estadística. Se presentó una mayor tasa de efectos adversos y muertes relacionadas con estos durante el tratamiento con everolimus.

Se presentaron datos del estudio TBCRC 023, con la hipótesis de que, en cáncer de mama HER2+, un tratamiento más prolongado con la terapia anti-HER2 (y la terapia endocrina si los tumores son ER+) resultaría en una mayor tasa de respuesta patológica completa (pCR). Esto, en el grupo de pacientes con cáncer de mama con HER2+ randomizadas para recibir durante 12 o 24 semanas lapatinib más trastuzumab.

La terapia endocrina era añadida a las pacientes con tumores ER+. Los datos mostraron que la pCR, en el brazo de 12 semanas, fue de 12%, frente al 28% en el grupo de 24 semanas. Este aumento se ha producido en su totalidad en el subgrupo ER+, donde la pCR fue del 9% en el grupo de 12 semanas y del 33% en el grupo de 24 semanas. En el subgrupo ER-, la pCR fue similar entre los brazos (20% y 18%). Este es el primer estudio que demuestra que un tratamiento más largo con doble terapia anti-HER2 en combinación con terapia endocrina en las pacientes que son ER+/HER2+ sin quimioterapia conduce a un aumento significativo en la pCR.

TERAPIA ADYUVANTE Y NEOADYUVANTE EN ESTADIOS TEMPRANOS DE CÁNCER DE MAMA

El Dr. Harold Burstein señaló que el riesgo de recurrencia de los principales tipos de cáncer de mama ha disminuido en más de un 50% en los últimos 20 años.

Se han hallado resultados extraordinarios en determinados subgrupos de pacientes. Un estudio de mujeres con enfermedad HER2+ que recibieron paclitaxel y trastuzumab mostró sobrevida libre de enfermedad de más de un 98%.

El doctor resumió los últimos estudios y concluyó que no hay ningún papel para el 5-fluorouracilo o la

capecitabina, y que no hay datos que muestren que 6 ciclos de cualquier régimen son más efectivos que 4. Y añadió: "A mí me parece que AC dosis densa seguido de T es el ganador".

En otro orden de cosas, el doctor Burstein dijo: "Creo que, a pesar de todo, se debe estar pensando en supresión ovárica", y retomando los hallazgos de los ensayos SOFT y TEXT, comentó: "La supresión ovárica se debe considerar en mujeres con estadio II o III de cáncer de mama con mayor riesgo de recurrencia, con tumores de grado intermedio, sobre todo, si son menores de 35 años".

Luego el especialista planteó la cuestión de si la mejora de la respuesta patológica completa (pCR) perfecciona los resultados del cáncer de mama. Al respecto, un metaanálisis de Patricia Cortázar no mostró ninguna relación específica entre el *odds ratio* para la pCR y el cociente de riesgo para la supervivencia libre de eventos.

El Dr. William Gradishar, por su parte, discutió aspectos más destacados y novedades del uso de bevacizumab, de la resistencia al trastuzumab, de la terapia endocrina y la actividad del platino en el cáncer de mama triple negativo.

En el IMELDA, los pacientes que recibieron bevacizumab y capecitabina han mostrado una mejora significativa en la sobrevida libre de progresión (SLP), con una ventaja de 7 meses por sobre aquellos que recibieron bevacizumab solo. El estudio también sugirió que había una mejora en la sobrevida total. Pero el Dr. Gradishar advirtió que, antes de introducir cambios en las estrategias que utilizan el bevacizumab, se debe tener en cuenta que siguen sin respuesta importantes preguntas acerca de las ventajas en la supervivencia, los costos y el potencial de eventos adversos.

Entre los nuevos agentes endocrinos, palbociclib parece una alternativa prometedora para el tratamiento de pacientes con ER+. Este medicamento de empleo oral es altamente inhibitorio y selectivo de CDK4/6, actividad quinasa que mostró duplicar la SLP en comparación con la terapia endocrina como agente único. El palbociclib más letrozol ha demostrado una SLP de 20 meses, frente a 10 meses para letrozol solo. Sin embargo, el Dr. Gradishar

señaló: “No hay pruebas que se traduzcan en una mejora en la sobrevida total”.

Las mutaciones de PI3K aparecen más comúnmente en ER+ de cáncer de mama que en otros tipos, como los de HER2+ y la enfermedad triple negativo. El Dr. Gradishar observó que, dado que la inhibición de PI3K es un área de activa investigación con una variedad de fármacos nuevos, aquellos como pictilisib parecen tener, en estudios preliminares, acción en las mutaciones de PI3K.

REFERENCIAS

* Médica especialista en ginecología, mastología y oncología clínica.
Jefa de Oncología del Hospital José María Penna de Buenos Aires.

Pertuzumab: una nueva droga Anti-HER2 en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama HER2 positivo

Ernesto Korbenfeld*

RESUMEN

Aproximadamente entre el 15 al 20% de las pacientes con cáncer de mama presentan tumores que sobreexpresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico (HER) 2 y se encuentran asociados a mayor agresividad y pobre pronóstico en ausencia de terapias anti-HER2(1). La incorporación del anticuerpo monoclonal humanizado trastuzumab, que actúa sobre el dominio extracelular del HER2, ha cambiado la historia natural de la enfermedad HER2 positiva mejorando el pronóstico y es actualmente considerado el standard of care tanto en la enfermedad temprana como en la enfermedad avanzada(2,3).

La utilización de terapias sistémicas previo a la cirugía en el cáncer de mama operable o locorregionalmente avanzado (tratamiento neoadyuvante) ha permitido realizar tanto cirugías conservadoras en lugar de mastectomías como cirugías radicales en casos de irreseabilidad al momento del diagnóstico(4,5). En un reciente metaanálisis, la introducción del trastuzumab a la quimioterapia neoadyuvante ha mejorado la probabilidad de alcanzar una respuesta completa patológica (RCp) en el cáncer de mama HER2 positivo (6).

En los últimos años, los resultados clínicos positivos alcanzados con trastuzumab permitieron incentivar la investigación y la aprobación de nuevas drogas anti-HER2 en forma concomitante o secuencial al

trastuzumab (7). El lapatinib, un inhibidor de tirosinquinasa que se une en forma reversible al dominio intracelular del HER1 (o EGFR del inglés: epidermal growth factor receptor) y el HER2, ha sido aprobado por la FDA, la EMEA y la ANMAT en la enfermedad avanzada HER2 positiva asociado a capecitabine o trastuzumab en pacientes progresados a trastuzumab, taxanos y antraciclinas(8,9).

El pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al subdominio II del dominio extracelular del HER2, bloqueando la dimerización con otros receptores de la familia HER (fundamentalmente la asociación del heterodímero HER2-HER3). El pertuzumab ha sido aprobado por la FDA en el 2012 en primera línea de enfermedad avanzada asociado a trastuzumab y docetaxel basado en los beneficios de sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida global (SG) del estudio CLEOPATRA y en 2013 como tratamiento neoadyuvante asociado a trastuzumab y quimioterapia(10, 11, 12).

Finalmente, el último fármaco incorporado a la práctica clínica es trastuzumab emtansine, un anticuerpo monoclonal conjugado que une la molécula de trastuzumab con el DM1, un agente citotóxico inhibidor de los microtúbulos. Trastuzumab emtansine demostró en el estudio fase III EMILIA prolongar la SLP y la SG comparado con el esquema lapatinib + capecitabine en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo progresados a taxanos y trastuzumab(13).

MECANISMO DE ACCIÓN

El HER2 es un miembro de la superfamilia HER, un grupo de receptores de membrana con actividad de tirosinquinasa involucrado en la regulación de la proliferación y supervivencia de las células epiteliales. La familia incluye 4 receptores: el HER1 o EGFR, el HER2, el HER3 y el HER4(14, 15).

Todos los receptores de la familia HER comparten una estructura similar: un dominio extracelular de unión al ligando, una corta región hidrofóbica transmembrana y un dominio citoplasmático con actividad de tirosinquinasa (excepto HER3). El HER2 es considerado un receptor huérfano debido a que no se le conocen ligandos de unión específicos. El HER2 forma homodímeros (asociación de 2 moléculas del receptor HER2) o heterodímeros (unión con otros miembros de la familia) inducido por otros ligandos de la familia HER. La dimerización en la superficie celular determina la fosforilación del dominio intracitoplasmático del receptor y el inicio de cascadas de señalización intracelular, que gatillan procesos biológicos en las células que incluyen el crecimiento celular, el incremento de la proliferación, la supervivencia y motilidad celular así como la resistencia a la apoptosis(14-17).

Las 2 principales vías de señales intracelulares activadas son la vía del fosfatidilinositol-3-quinasa quinasa (PI3K/AKT), que determina la supervivencia celular e inhibición de la apoptosis y la vía RAS/Raf/MAP quinasa cuya activación estimula el crecimiento y proliferación celular(14-17).

El trastuzumab, un anticuerpo monoclonal dirigido HER2, ha demostrado en numerosos ensayos clínicos prolongar la sobrevida libre de enfermedad (SLE), la SLP y SG en el cáncer de mama temprano y avanzado HER2 + representando un cambio de paradigma en el tratamiento de este subgrupo de tumores mamarios(18-20).

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 la formación del heterodímero

HER2-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. Además, el pertuzumab, al igual que trastuzumab, es capaz de activar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos(21, 22).

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(21, 22).

Evidencia preclínica sugiere que una inhibición dual del HER2 con trastuzumab y otra droga anti-HER2 con mecanismo de acción distinto, puede prevenir o retrasar la aparición de resistencia al trastuzumab y la falla del tratamiento(23, 24).

PERTUZUMAB EN LA ENFERMEDAD METASTÁSICA HER2 POSITIVA

Baselga y col. reportaron en el J Clin Oncol el estudio fase II con mayor número de pacientes (N=66) con cáncer de mama HER2 positivo progresados a esquemas basados en trastuzumab y que recibieron hasta 3 líneas diferentes de quimioterapia. Las pacientes tratadas con pertuzumab 840 mg como dosis de carga seguido de 420 mg como dosis de mantenimiento cada 21 días junto con trastuzumab alcanzaron una tasa de respuestas objetivas del 24%, una estabilidad de enfermedad por al menos de 6 meses en un 25% y una SLP media de 5,5 meses. No se observaron pacientes con cardiotoxicidad sintomática, pero 3 pacientes experimentaron declinación asintomática de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en más de 10 puntos o caída por debajo del 50%(25).

El pertuzumab fue inicialmente aprobado por la FDA en junio del 2012 para su utilización en combinación junto con trastuzumab y docetaxel en la primera línea de enfermedad avanzada de cáncer de mama HER positivo(26). La aprobación estuvo basada en el estudio pivotal fase III randomizado, doble ciego, controlado con placebo CLEOPATRA, que incluyó 808 pacientes. El 10% de los pacientes enrolados habían recibido trastuzumab con criterio adyuvante. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción 1:1

a recibir pertuzumab + trastuzumab + docetaxel (brazo experimental) versus placebo + trastuzumab + docetaxel. El tratamiento en la rama experimental con la triple combinación prolongó significativamente la SLP (objetivo primario del estudio) 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). La tasa de respuestas objetivas en el grupo de pertuzumab fue del 80,2% versus el 69,3% en el brazo placebo. La duración media de la respuesta fue de 20,2 meses con pertuzumab y 12,5 meses en el grupo control(27).

Recientemente, Swain S y col. reportaron en el N Engl J Med, la actualización de la sobrevida global del estudio CLEOPATRA. Con un seguimiento medio de 50 meses, la rama con pertuzumab alcanzó una sobrevida media de 56,5 meses y el brazo con placebo 40,8 meses con un *hazard ratio* favoreciendo a pertuzumab de 0,68; IC 95% 0,56-0,84; p<0,001(28). (Ver Figura 1).

En lo que respecta al perfil de toxicidad, la disfunción

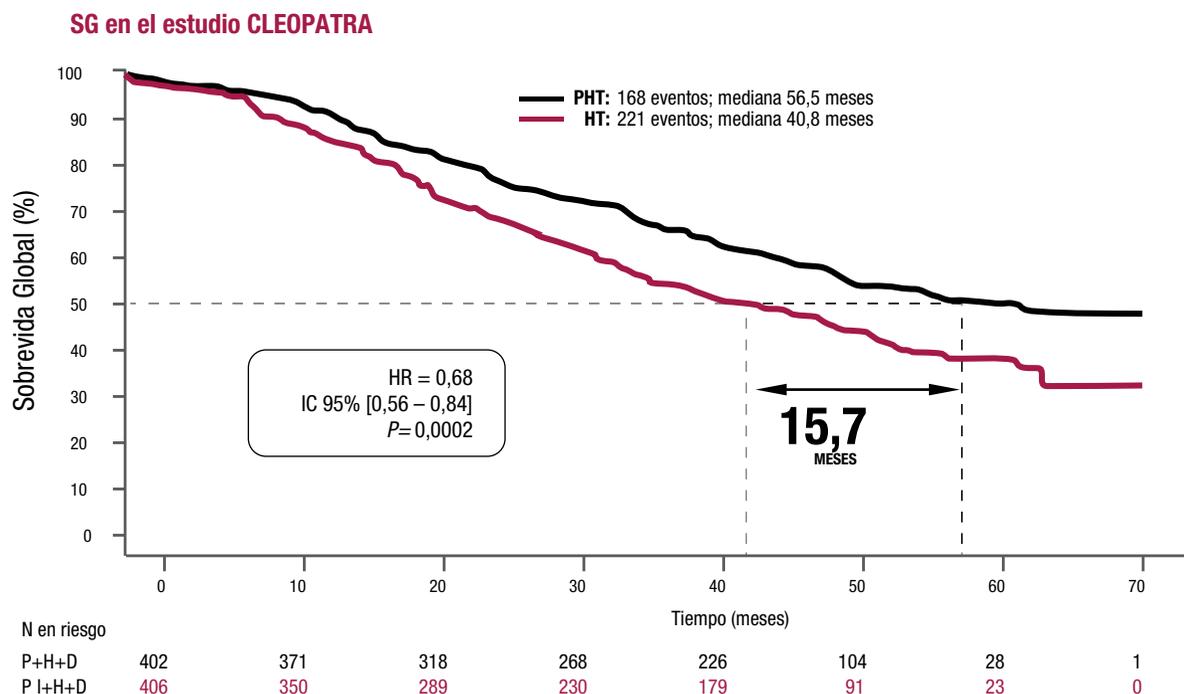
de la FEVI fue llamativamente superior en el brazo control (8,3% y 2,8% grado III/IV) por sobre el grupo con pertuzumab (4,4% y 1,8% grado III/IV), en cambio la neutropenia febril y la diarrea grado 3 fueron superiores en la rama de pertuzumab (13,8% y 7,9% respectivamente) por sobre el grupo control (7,6% y 5%)(27).

Un análisis en la calidad de vida (HRQoL) en el contexto del estudio CLEOPATRA demuestra 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(29).

En un reporte separado de biomarcadores, los investigadores observaron mutaciones en PI3KCA en el 32% de las muestras analizadas (176/557). Las mutaciones en PI3KCA se asociaron a peor pronóstico, sin embargo la magnitud del beneficio con pertuzumab resultó similar independientemente de la presencia de mutaciones en PI3KCA(30).

Diferentes estudios clínicos se encuentran en marcha investigando el rol del pertuzumab en diferentes líneas de enfermedad avanzada HER2 positiva y en

Figura 1. Curvas de sobrevida global del estudio CLEOPATRA



Cierre de datos: febrero de 2014

IC: intervalo de confianza; H: trastuzumab; HR: índice de riesgo; P: pertuzumab; SG: sobrevida global; D: docetaxel; PI: placebo

Adaptado de Swain SM et al. ESMO 2014 (Abstract 3500_PR).

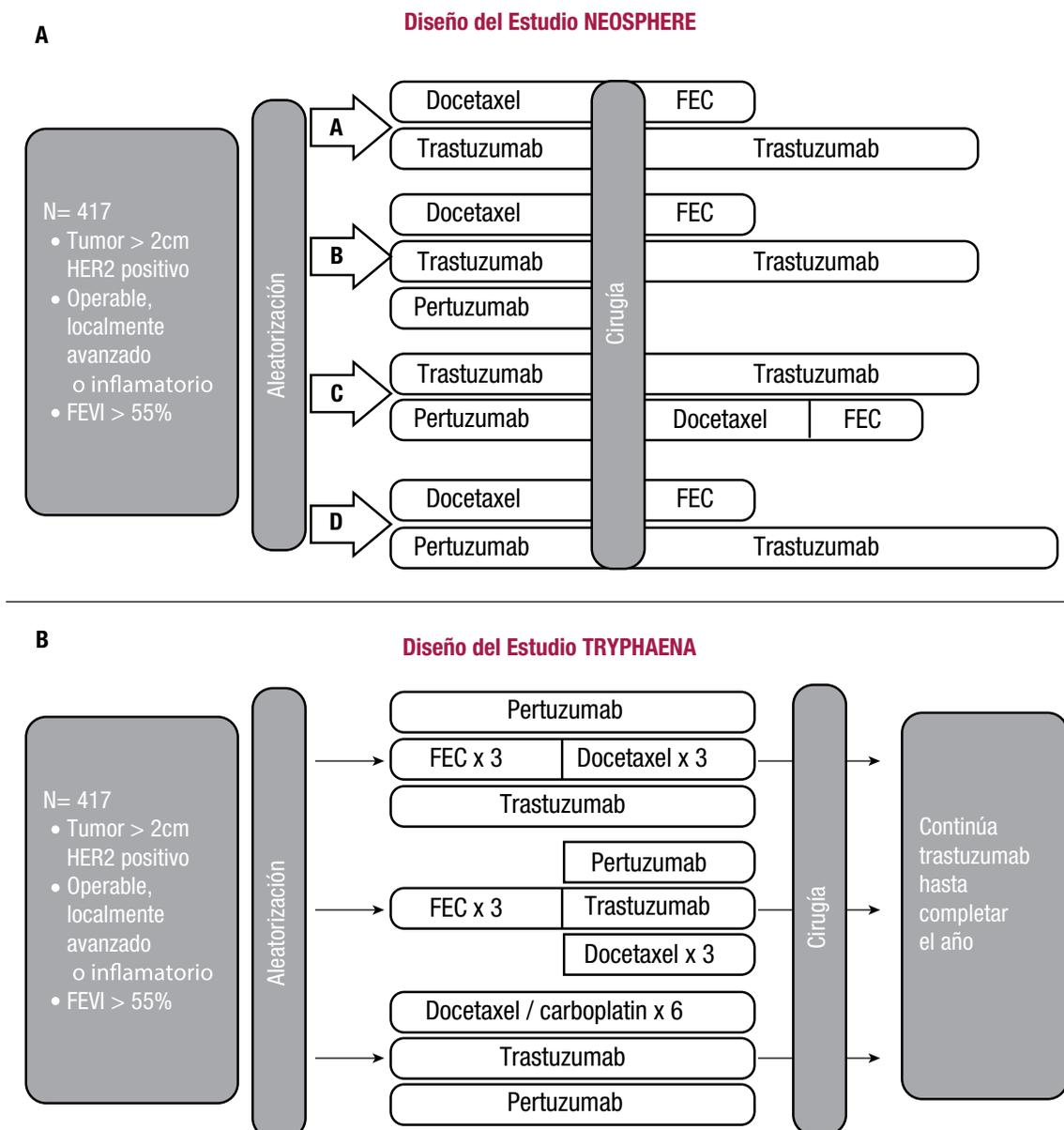
combinación con quimioterápicos diferentes. El estudio fase III MARIANNE compara trastuzumab emtansine, pertuzumab + trastuzumab emtansine y trastuzumab + taxanos en primera línea de enfermedad avanzada. El estudio fase II PHEREXA compara capecitabine + trastuzumab con o sin pertuzumab en segunda línea de enfermedad metastásica y el estudio VELVET investiga el esquema vinorelbine + trastuzumab+ pertuzumab(31).

PERTUZUMAB EN NEOADYUVANCIA

La FDA aprobó en abril del 2013 el uso de pertuzumab para su uso en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama HER2 positivo basado en los estudios fase II NEOSPHERE y TRYPHAENA(32). Ver el diseño de los estudios en la figura 2.

1. Estudio NEOSPHERE es un estudio fase II multicéntrico y randomizado que enroló 417 pacientes. El objetivo primario del estudio fue la tasa de RCp (ausencia de carcinoma invasor en el tumor primario), como subrogante de resultado a largo plazo. Los objetivos secundarios incluyeron la tasa de

Figura 2. Diseño de los estudios de neoadyuvancia con pertuzumab

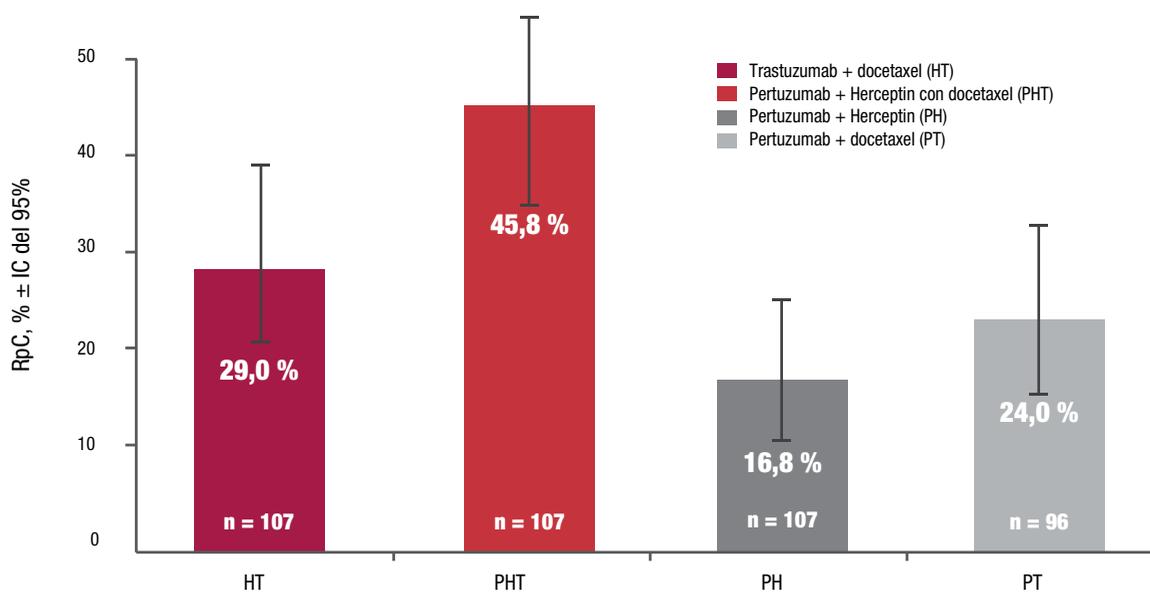


respuesta tumoral, el porcentaje de cirugías conservadoras, la sobrevida libre de progresión y la sobrevida libre de enfermedad. Se incluyeron pacientes con tumores mayores de 2 cm., localmente avanzados o carcinomas inflamatorios HER2 positivos. Se estratificaron las pacientes de acuerdo al tipo de cáncer (operable, locorregionalmente avanzado o inflamatorio) y al status de los receptores hormonales. Las pacientes se aleatorizaron a 4 ramas de tratamiento neoadyuvante. El brazo A: 4 ciclos con el esquema docetaxel 75 mg/m² (podía ser escalado hasta 100 mg/m² según discreción del investigador) + trastuzumab 8mg/kg de peso dosis de carga y 6 mg/Kg de peso en las dosis de mantenimiento, Brazo B: 4 ciclos de docetaxel (igual esquema que A) + trastuzumab (igual esquema que A) + pertuzumab 840 mg dosis de carga seguido de 420 mg dosis de mantenimiento, Brazo C: 4 ciclos de trastuzumab (igual esquema que A) + pertuzumab (igual a esquema B), Brazo D: 4 ciclos de docetaxel (igual a esquema A) + pertuzumab (igual a esquema B). Las pacientes luego de la cirugía continuaron el esquema adyuvante con 3 cursos de FEC (5- fluoruracilo 600 mg/m² + epirrubicina 90 mg/m² + ciclofosfamida 600 mg/2) cada 21 días y trastuzumab 6 mg/kg de peso cada 21 días hasta completar 1 año. Las características basales de las pacientes estuvieron bien equilibradas en los 4 grupos. Se incluyeron 7%

de pacientes con carcinoma inflamatorio, 32% locorregionalmente avanzado, 70% con compromiso clínico axilar, 61% con tumores operables y el 47% presentaban receptores hormonales positivos. Los autores reportaron una tasa de RCp de 29% en la rama A (D + T), de 45,8% en el brazo B (D+T+P), de 16,8% en el brazo C (T+P) y de 24% en el brazo D (D+P). La rama B con D+T+P tuvo una diferencia favorable estadísticamente significativa comparada con la rama de D+T (p=0,0141)(12). (Ver Figura 3).

Utilizando la definición de RCp de la FDA (ausencia de carcinoma infiltrante en el tumor primario y los ganglios axilares) la tasa de RCp fue de 21,5% en el brazo A (D + T), de 36,1% en el brazo B (D+T+P), de 10,5% en el brazo C (T+P) y de 15,8% en el brazo D (D+P)(32). La tasa de RCp fue menor en la población con receptores hormonales positivos. Los eventos adversos más comunes fueron alopecia, diarrea, neutropenia, náuseas, astenia y mucositis, la mayoría de grado I/II. Las reacciones adversas grado III/IV más frecuentes incluyeron neutropenia, neutropenia febril y leucopenia en las ramas que utilizaron docetaxel; la incidencia de neutropenia febril rondó el 7-8% en las ramas A, B y D y 0% en la rama C (T+P sin docetaxel). Las reacciones adversas grado III/IV oscilaron entre el 12-14% en las ramas de quimioterapia y sólo el 2% en la rama C (T+P). Los

Figura 3. Tasa de RCp en el estudio NEOSPHERE



RpC: respuesta patológica completa; H: trastuzumab; P: pertuzumab; T: docetaxel

eventos adversos serios fueron de entre el 10-17% en los grupos A, B y D y sólo el 4% en el grupo C (T+ P). La disminución significativa en la FEVI fue baja, de sólo 4-5% de los casos y similar en las 4 ramas. No se detectó mayor cardiotoxicidad por el agregado del pertuzumab al trastuzumab, un solo paciente desarrolló insuficiencia cardíaca congestiva (rama C) y no hubo ningún paciente con una FEVI < al 40%.

2. El estudio TRYPHAENA enroló 225 pacientes con carcinoma de mama operables mayores de 2 cm., locoregionalmente avanzados y carcinomas inflamatorios. Se randomizó a las pacientes en 3 grupos con esquemas diferentes de terapias neoadyuvantes previos a la cirugía. El grupo A recibió 3 ciclos de FEC (5-Fluoruracilo 500 mg/m², epirubicina 100 mg/ m² y ciclofosfamida 600 mg/m²) seguidos de 3 ciclos de docetaxel 75 mg/m², toda la quimioterapia fue concurrente con trastuzumab (dosis inicial 8 mg/kg de peso y luego 6 mg/kg de peso) + pertuzumab (dosis inicial de 840 mg dosis inicial y luego 420 mg) cada 3 semanas. El grupo B recibió 3 ciclos de FEC y luego 3 ciclos de docetaxel concurrente con trastuzumab + pertuzumab cada 3 semanas (iguales dosis que brazo A) y al grupo C se le administró 6 ciclos de carboplatino AUC 6 + docetaxel 75 mg/m² + trastuzumab + pertuzumab cada 3 semanas. En todos los casos, luego de la cirugía, las pacientes recibieron trastuzumab hasta completar el año. El objetivo primario del estudio fue la seguridad cardíaca (en esquema con y sin antraciclinas) mientras que la tasa de RCp, la tasa de respuestas objetivas y la seguridad se consideraron objetivos secundarios (33). La incidencia de deterioro de la FEVI (caída >10 puntos del basal o < 50%) o insuficiencia cardíaca sintomática en las 3 ramas fue baja. El 2,7% (2 pacientes) en la rama B y ningún paciente en las ramas A y C tuvieron síntomas de insuficiencia cardíaca. Los síntomas de las pacientes afectadas revirtieron al suspender el tratamiento. El deterioro asintomático de la FEVI fue de 5,6% en el brazo A, 5,3% en el brazo B y 3,9% en el brazo C durante el tratamiento neoadyuvante, todos los casos regresaron a valores de FEVI > al 50% al suspender el tratamiento. La media de caída de la FEVI basal fue de 7 puntos en las 3 ramas a lo largo del tratamiento (33). La tasa de RCp en el tumor primario fue de 61,6% en el grupo A, 57,3% en el grupo B y 66,2% en el grupo C. Utilizando la definición de RCp de la FDA

(ausencia de carcinoma infiltrante en el tumor primario y los ganglios axilares) la tasa de RCp fue de 50,7% en el brazo A, de 45,3% en el brazo B y de 51,9% en el brazo C. En los 3 grupos, la tasa de RCp fue menor en la subpoblación con receptores hormonales positivos (33).

La neutropenia, la neutropenia febril y la leucopenia lideraron los eventos adversos grado III/IV. La incidencia de eventos adversos serios fue mayor en el grupo C (35,5%) seguido del grupo A (27,8%) y del grupo B (20%). La neutropenia febril fue el evento adverso serio más frecuentemente reportado (brazo A 13,9%, brazo B 5,3% y brazo C 14,5%). No se reportaron muertes durante el tratamiento neoadyuvante (33).

CONSIDERACIONES REGULATORIAS

La aprobación del pertuzumab en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama en abril del 2013 estuvo basada principalmente en los resultados del estudio NEOSPHERE.

Tradicionalmente, las aprobaciones de terapias adyuvantes en el cáncer de mama temprano estuvieron basadas en los resultados de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global de grandes ensayos clínicos que requieren largo seguimiento en el tiempo (de varios años) para la obtención de resultados definitivos. Para acelerar la aprobación de drogas potencialmente útiles y evitar retrasos, la FDA recomienda la evaluación de nuevos tratamiento en neoadyuvancia y publicó unas guías denominadas “Guías para la industria de respuesta completa patológica en tratamientos neoadyuvantes en cáncer de mama temprano de alto riesgo: el uso del objetivo para obtener una aprobación acelerada” (34).

La RCp es un objetivo primario utilizado habitualmente en ensayos clínicos de neoadyuvancia aunque su valor como subrogante de resultados a largo plazo no ha sido claramente establecido. El estudio NOAH demostró una fuerte correlación entre tasa de RCp y sobrevida libre de enfermedad (35). Un metaanálisis incluyendo estudios de neoadyuvancia estableció que la RCp se correlaciona mejor con los resultados a largo plazo en la población con receptores hormonales negativos que en la población con receptores hormonales positivos (36).

La FDA estableció un grupo de trabajo internacional conocido como Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer (CTNeoBC) para evaluar el potencial uso de la RCp como objetivo para acelerar la aprobación en cáncer de mama temprano de alto riesgo. El CTNeoBC concluyó que el paciente que alcanza una RCp reduce un 64% el riesgo de muerte comparado con los pacientes que presentan tumor residual en el momento de la cirugía, confirmando el valor pronóstico de la RCp en la práctica clínica. Sin embargo, el análisis del CTNeoBC no encontró asociación entre la magnitud de la diferencia en la tasa de RCp entre las ramas de tratamiento y los resultados a largo plazo. Posibles explicaciones de estos hallazgos incluyen la heterogeneidad de las poblaciones analizadas y la baja tasa promedio de RCp. Poblaciones más homogéneas tratadas con terapias blanco específicas y con diferencias significativas en las tasas de RCp podrían demostrar la relación entre la magnitud de la RCp y los resultados a largo plazo (32).

La aprobación por parte de la FDA del pertuzumab en neoadyuvancia además de estar basada en los hallazgos del estudio NEOSPHERE, se complementa por el programa integral del desarrollo clínico del pertuzumab. En el estudio TRYPHAENA, altas tasas de RCp se reportaron en las 3 ramas con pertuzumab, en el estudio CLEOPATRA, importantes ventajas en supervivencia global (mayor a un año) que se demostraron en la primera línea de enfermedad metastásica HER2 positiva. Finalmente el estudio APHINITY es un estudio confirmatorio en adyuvancia que finalizó el reclutamiento con más de 4800 pacientes y que compara quimioterapia + trastuzumab por 1 año versus quimioterapia + trastuzumab y pertuzumab por 1 año. Se espera que los primeros datos en supervivencia libre de enfermedad se reporten en el 2016.

El perfil de toxicidad en el corto plazo observado con pertuzumab en los estudios de neoadyuvancia es similar al perfil conocido del pertuzumab reportado y aparenta ser manejable aunque se desconocen los resultados de seguridad con pertuzumab a largo plazo en el tratamiento de la enfermedad temprana.

Nagayama y col. publicaron un estudio de metaanálisis que comparó 7 tratamientos diferentes de neoadyuvancia en cáncer de mama HER2 positivo. El

metaanálisis comparativo directo e indirecto incluyó 10 estudios randomizados con 2247 pacientes. Los 7 grupos comparados fueron: quimioterapia (QT), quimioterapia + trastuzumab (QT + T), quimioterapia + lapatinib (QT + L), quimioterapia + pertuzumab (QT + P), quimioterapia + trastuzumab + lapatinib (QT+T+L), quimioterapia + trastuzumab + pertuzumab (QT + T + P) y trastuzumab + pertuzumab (T + P). El estudio concluye que el bloqueo dual con 2 agentes antiHER2 junto con quimioterapia alcanzan una superior tasa de RCp estadísticamente significativa (grupos QT + T + L y QT+T+P). Sin embargo, la toxicidad del lapatinib en neoadyuvancia (estudios NeoALTO y CHER-LOB), reduce la posibilidad de completar el tratamiento. El ranking de esquemas de neoadyuvancia más probables de ser los mejores es liderado por QT + T + P seguido de QT + T + L y QT + T(37).

CONCLUSIONES

El concepto de bloqueo dual con drogas antiHER2 con mecanismos de acción diferente para evitar la aparición de resistencia en cáncer de mama HER2 positivo fue introducido desde estudios preclínicos y ha demostrado sinergismo antitumoral. Hoy en día, el tratamiento dual ha demostrado claro beneficio clínico en la enfermedad avanzada y temprana HER2 positiva y la combinación de trastuzumab junto con pertuzumab es un claro ejemplo. El desafío futuro es encontrar biomarcadores que permitan identificar subpoblaciones en las cuales el tratamiento dual sea beneficioso y costo-efectivo.

REFERENCIAS

* Médico Oncólogo.

1. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R *et al.* Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 98(19), 10869–10874 (2001).
2. Viani, GA, Afonso SL, Stefano EJ, *et al.* Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer*. 2007;7:153.
3. Harris, CA, Ward RL, Dobbins TA, *et al.* The efficacy of HER2-targeted agents in metastatic breast cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol*. 2011;22(6):1308–1317.
4. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, *et al.* Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2672–85.
5. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2: CD005002.
6. Valachis, A, Mauri D, Polyzos NP, *et al.* Trastuzumab combined to neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2011;20(6):485–490.
7. Abramson, V, Arteaga CL. New strategies in HER2-overexpressing breast cancer: many combinations of targeted drugs available. *Clin Cancer Res*. 2011;17(5):952–958.
8. Geyer CE, Forster J, Lindquist D *et al.* Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 355(26), 2733–2743 (2006).
9. Blackwell, KL, Burstein HJ, Storniolo AM, *et al.* Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with Er-bb2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(7):1124–1130.
10. Baselga J, Cortes J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, *et al.* Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109–19.
11. Swain SM, Kim SB, Cortes J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, *et al.* Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013;14:461–71.
12. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, *et al.* Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:25–32.
13. Verma, S, Miles D, Gianni L, *et al.* Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1783–1791.
14. Browne BC, O'Brien N, Duffy MJ, Crown J, O'Donovan N. HER-2 signaling and inhibition in breast cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 2009;9(3):419–38.
15. Castaneda CA, Cortes-Funes H, Gomez HL, Ciruelos EM. The phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signaling pathway in breast cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2010;29(4):751–9.
16. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2:127-137, 2001.
17. Tzahar E, Waterman H, Chen X *et al.* A hierarchical network of interreceptor interactions determines signal transduction by Neu differentiation factor/ neuregulin and epidermal growth factor. *Mol Cell Biol* 16:5276-5287, 1996.
18. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, *et al.* Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 235:177-182, 1987.
19. Kaufman B, Mackey J, Clemens M, *et al.* Trastuzumab plus anastrozole prolongs progression free survival in postmenopausal women with HER-positive, hormone-dependent metastatic breast cancer (MBC). Presented at the 31st European Society For Medical Oncology Congress, Istanbul, Turkey, September 29-October 3, 2006.
20. Pritchard KL, Shepherd LE, OcMalley FP, *et al.* HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 353:1659-1672, 2005.
21. Baselga J, Swain SM. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nat Rev Cancer* 2009:463–75.
22. Nahta R, Hung MC, Esteva FJ. The HER-2-targeting antibodies trastuzumab and pertuzumab synergistically inhibit the survival of breast cancer cells. *Cancer Res* 2004;64:2343–6.
23. Baselga J. Treatment of HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl. 7):vii36–40.
24. O'Donovan N, Byrne AT, O'Connor AE, McGee S, Gallagher WM, Crown J. Synergistic interaction between trastuzumab and EGFR/HER-2 tyrosine kinase inhibitors in HER-2 positive breast cancer cells. *Invest New Drugs* 2011;29(5):752–9.
25. Baselga J, Gelmon KA, Verma S *et al.* Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J Clin Oncol*. 28(7), 1138–1144 (2010).
26. Blumenthal GM, Scher NS, Cortazar P, Chattopadhyay S, Tang S, Song P, *et al.* First FDA approval of dual anti-HER2 regimen: pertuzumab in combination with trastuzumab and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19:4911–6.
27. Baselga J, Cortes J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, *et al.* Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109–19.
28. Swain S, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V y col. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:724-734.

29. Health-related quality-of-life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2013;24:2630-5.
30. Baselga J, Cortes J, IM S-A *et al.* Biomarker analyses in CLEOPATRA: a Phase III, placebo-controlled study of pertuzumab in HER2-positive, first-line metastatic breast cancer (MBC). *Cancer Res* 72(Suppl. 3), Abstract S5-S1 (2012).
31. Kumler I, Tuxen M, Nielsen D y col. A systemic review of dual targeting in HER2-positive breast cancer. *Cancer Treat reviews*. 2014; 40: 259-270
32. Amiri-Kordestani L, Wedam S, Zhang L, Tang S y col. First FDA approval of neoadjuvant therapy for breast cancer: Pertuzumab for the treatment of patients with HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*; 20(21) November 1, 2014.
33. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, *et al.* Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24:2278-84.
34. Prowell T, Cortazar P. Pathologic complete response in neoadjuvant treatment of high-risk early-stage breast cancer: use of an endpoint to support accelerated approval [Internet]. Draft guidance for industry. Silver Spring (MD): FDA, Office of Hematology Oncology Products, Division of Oncology Products 1, Breast Oncology Group; 2012 May [cited 2014 Aug 18]. Report No.: FDA- 2012-D-0432. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/ucm309182.html>.
35. Gianni, L, Eiermann W, Semiglazov V, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*. 2010;375(9712):377-384.
36. von Minckwitz G, Kaufmann M, Kuemmel S, *et al.* Correlation of various pathologic complete response (pCR) definitions with long-term outcome and prognostic value of pCR in various breast cancer subtypes: results from the German neoadjuvant meta-analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2011; 29: abst 1028.
37. Nagayama A, Hayashida T, Jinno H y col. Comparative Effectiveness of Neoadjuvant Therapy for GER2-Positive Breast Cancer: A Network Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(9):1-9.

Quince años de Luna Nueva: una experiencia de interrelación entre pacientes y profesionales

Grupo Oncológico Interdisciplinario Hospital General de Agudos “Dr. José María Penna”*

RESUMEN

Existen claras pruebas de la eficiencia de los grupos de expresión y apoyo en la atención de los pacientes oncológicos. Desde 1999, en el Hospital General de Agudos “Dr. José María Penna”, de la CABA, se organiza un grupo conducido de forma profesional para orientar, acompañar y promover la ayuda solidaria a las personas afectadas por el cáncer — pacientes y familiares— a través de una red inter- y extrahospitalaria, cuyo objetivo es compartir experiencias y lograr mejores resultados en los tratamientos. Los encuentros bimensuales programados cuentan con la participación de profesionales que se han propuesto como interlocutores válidos para presentar temas novedosos o que generan dudas en los pacientes — prevención del linfedema, aspectos nutricionales con especial énfasis en los tratamientos adyuvantes, particular atención a los bifosfonatos, por ejemplo—. De este modo, se abrió un panorama nuevo para la promoción de la salud y sus resonancias en una patología que se cronifica, y se posibilitó ejercer y perfeccionar las capacidades interpersonales en un medio real entre pacientes y profesionales del equipo de salud.

INTRODUCCIÓN

Existen claras pruebas de la eficiencia de los grupos de expresión y apoyo en la atención de los pacientes oncológicos (1). Definido como un espacio para

expresar sentimientos, recibir el acompañamiento de otros participantes y reflexionar sobre cuestiones difíciles de abordar fuera del ámbito común, en 1999, con la creación del Consultorio de Cáncer de Mama, bajo la coordinación de la Dra. Clelia Vico, se comenzó a organizar en el Hospital General de Agudos “Dr. José María Penna”, de la CABA, el grupo que en la actualidad se denomina Luna Nueva. Con el paso del tiempo, al atender otras patologías oncológicas, se integraron pacientes de sexo masculino al grupo.

Los pacientes oncológicos y sus referentes — familiares y cuidadores— requieren atención e información en todas las etapas evolutivas de la enfermedad: diagnóstico y evaluación, cirugías, tratamientos adyuvantes, recuperación, postratamiento. La respuesta idónea y personalizada fue construida a través de profesionales que constituyen el Grupo Oncológico Interdisciplinario, una red interhospitalaria para compartir experiencias y lograr mejores resultados en los tratamientos. Conscientes del impacto emocional que la enfermedad provoca y a sabiendas de que el estado anímico desempeña un importante papel en la tolerancia de los tratamientos y, quizás, en sus resultados, los integrantes de ese grupo procuraron formalizar su presencia habitual en las diversas etapas de la asistencia oncológica.

El cáncer, actualmente, es considerado una enfermedad crónica y es, además, objeto de numerosas investigaciones, con descubrimientos que, a través de

la difusión por diversos medios (diarios, revistas, TV, internet), se hacen de conocimiento general. La interacción con los profesionales en la programación de actividades del grupo de pacientes provee una vía de actualización y de reflexión continua para tratar temas que conmueven la opinión pública, como fue, por ejemplo, la asociación del cáncer hereditario con las intervenciones de la actriz estadounidense Angelina Jolie**.

A lo largo de 15 años de permanencia, el Grupo Luna Nueva fue creciendo y, por los conocimientos y el recorrido transitado, se ha transformado en un factor de cambio en la comunidad hospitalaria. Ha posibilitado realizar aportes y modificaciones en la asistencia de los pacientes que han promovido la calidad de atención.

PROPÓSITOS Y OBJETIVOS

El Grupo Luna Nueva se ha propuesto una serie de objetivos desde su creación, a saber:

- 1) Acompañar a los integrantes que ya han atravesado diferentes recorridos de curación y a nuevas/-os pacientes en la enfermedad y en los esfuerzos para curarse.
- 2) Promover la relación entre quienes componen el grupo en actividades conexas, internas y externas al ámbito institucional (voluntariado en consultorios externos, red solidaria, red de apoyo telefónica, entre otras).
- 3) Tratar con la mayor diversidad los problemas (emocionales, prácticos, físicos, religiosos) de quienes se encuentran afectados por la enfermedad con el fin de aportar distintas perspectivas.
- 4) Informar a los nuevos pacientes acerca de los servicios que brinda el Grupo Oncológico Interdisciplinario.
- 5) Integrar un Programa de Prevención a través del encuentro con profesionales.

METODOLOGÍA

Las acciones del grupo se desarrollan en forma intra- y extrahospitalaria.

En el hospital, las intervenciones se definen a través de sucesivos encuentros. A tal efecto, se cuenta con un aula asignada anualmente que permite establecer un espacio y un horario definidos para las convocatorias. Se recibe allí a los nuevos integrantes, que son motivados a concurrir desde las distintas áreas del hospital que atienden pacientes oncológicos y también por las integrantes del grupo que conforman el voluntariado en consultorios externos. Las reuniones tratan diversas temáticas, y se realizan al menos dos encuentros grupales durante el mes, coordinados por profesionales. Los integrantes del grupo cuentan con el acceso directo y personalizado al Servicio de Salud Mental.

En relación con la actividad extrahospitalaria, la concurrencia a distintos encuentros y foros promueve las actividades del grupo y favorece su cohesión. Por otra parte, la conformación de una red telefónica permite establecer diversos contactos como red solidaria.

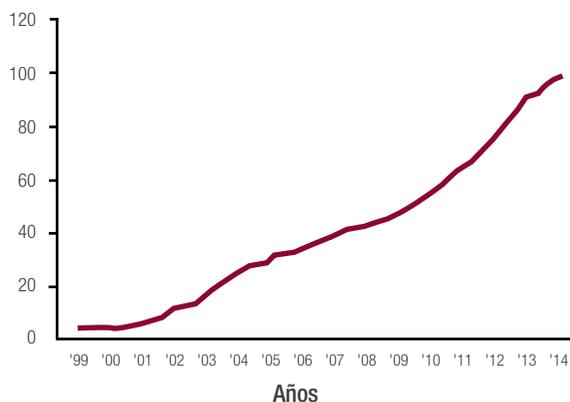
RESULTADOS

En la actualidad, hay 98 pacientes en el Grupo Luna Nueva. Se observa una tendencia creciente positiva, que se ilustra en la Tabla 1 y en la Figura 1.

Tabla 1: Ingresos y egresos al Grupo Luna Nueva, 1999-2014

Año	Ingresos	Egresos	Total en el año
1999	3	0	3
2000	0	0	3
2001	3	0	6
2002	5	1	10
2003	6	1	16
2004	10	1	25
2005	6	0	31
2006	4	1	33
2007	5	0	38
2008	5	1	42
2009	6	1	47
2010	9	0	56
2011	9	1	64
2012	12	1	75
2013	15	1	89
2014	9	0	98

Figura 1. Progresión de integrantes de Luna Nueva.



En relación con las actividades desarrolladas por los integrantes del Grupo, estas son las siguientes:

- Voluntariado en consultorios externos, que posibilita un contacto directo de los nuevos pacientes con integrantes del grupo que ya han atravesado distintos recorridos de curación y derivación al grupo.
- A partir de 2005, posibilidad de que una integrante por vez —acompañada por una psicóloga— pueda ingresar a la sala de internación en el posoperatorio de pacientes de reciente diagnóstico con el fin de establecer lazos con nuevas/-os pacientes.
- Acompañamiento de pacientes en situación de fragilidad (adultos mayores que viven solos o que padecen una crisis de angustia, entre otros) para realizar distintas diligencias tanto dentro como fuera del ámbito hospitalario.
- Actividad conmemorativa anual en la que se destacan los aspectos solidarios sobresalientes de los integrantes del grupo y se recuerda a los fallecidos.
- Detección de problemas y fallas en la infraestructura hospitalaria, lo que ha permitido mejorar la calidad de la atención.
- Desde 2001, a través de intervenciones realizadas por el grupo, todos los pacientes oncológicos tienen la posibilidad de realizar los análisis clínicos en 24 horas, hecho que significó un mejor acceso a los tratamientos adyuvantes.
- En 2012, bajo el patrocinio de un conocido deportista, se promovieron modificaciones en el

hospital de día para mejorar las condiciones en que los pacientes reciben sus tratamientos.

- La divulgación de información como un elemento positivo en el proceso de curación llevó a considerar de sumo interés el encuentro con los profesionales. Cada integrante de Luna Nueva fue capacitado por los profesionales del grupo para el conocimiento de la enfermedad en aspectos tanto médicos como psicológicos, nutricionales, odontológicos y sociales, entre otros.
- La necesidad de formalización de las relaciones entre integrantes y posibilidades de compromisos adquiridos, dadas las condiciones de disponibilidad de los miembros, llevó a iniciar un prolongado debate en relación con un reglamento interno del grupo, que se aprobó en 2013.
- La modalidad de agrupación constituyó una fuente de inspiración para otros grupos, como la ONG Los Robles, de la localidad de San Miguel, en la provincia de Buenos Aires, y una réplica de Luna Nueva en la provincia de San Juan, alentada por una de las integrantes del grupo.
- Se establecieron vínculos con otras instituciones, como la Fundación Oncológica Encuentro y la ONG Ascenso por la Vida y se asistió al 1.er Congreso de Sobrevivientes auspiciado por el Hospital Municipal de Oncología “Marie Curie”, actividades que enriquecieron al grupo con sus experiencias.

CONCLUSIONES

La creación de un grupo constituido por pacientes en el hospital abrió un panorama nuevo para la promoción de la salud y sus resonancias en una patología que se cronifica. La articulación de los dos grupos —Grupo Oncológico Interdisciplinario y Grupo Luna Nueva— de la comunidad hospitalaria posibilitó ejercer y perfeccionar las capacidades interpersonales en un medio real entre pacientes y profesionales del equipo de salud.

Se cumplieron una serie de propósitos. Por una parte, el despliegue de una mejor información para cambiar en forma favorable el curso de una patología específica; por otra, la reducción de los efectos adversos gracias a la atención de los afectados por la enfermedad. Finalmente, el compromiso ético de

sostener como principio que cada paciente, con su capacidad e información adecuada, sea el protagonista de las decisiones que adopta respecto de su propio cuidado.

REFERENCIAS

* Trabajo presentado en el XVII Foro para el Equipo de Salud en Oncología, CABA, 2014. Integrantes: Kathia Bajaroff (Lic. en Nutrición), Carlos Bao (Médico traumatólogo), Teresa Barcia (Médica gastroenteróloga), Ana Canterucio (Lic. en Kinesiología), Liliana Cattenazzi (Lic. en Psicología), Patricia Imbroglia (Médica clínica, especialista en dolor), Jorge Markiewicz (Odontólogo), Ma. Cristina Martínez Bottani (Médica gastroenteróloga), Ma. Cecilia Linardi (Lic. en Psicología), Susana Manfredi (Lic. en Psicología), Lorena Oillateguerre (Médica oncóloga), Cristina Prychodzko (Lic. en Psicología), Paula Rudoni (Lic. en Psicología), Ma. José Tucci (Lic. en Psicología) y Clelia Vico (Médica oncóloga).

** Tras una serie de estudios genéticos, la actriz decidió someterse a una mastectomía y a una cirugía de trompas y ovarios ante la posibilidad de padecer cáncer.

1. Haber S, compiladora. *Cáncer de Mama. Manual de Tratamiento Psicológico*. Buenos Aires: Paidós, 2000.
2. Moreno P, Almonacid V, Lluch A. Estudio sobre la derivación de pacientes oncológicos a la unidad de psico-oncología según criterio médico. *Psicooncología*. 2009; 6 (1): 203-210.
3. Bion W. Revisión Dinámica de Grupo. En: *Experiencias en Grupo*. Buenos Aires: Paidós; 2001.
4. Bowling A. *La medida de la salud*. Barcelona: Masson; 1994.
5. D'Alvia R, compilador. *El dolor, un enfoque interdisciplinario*. Buenos Aires: Paidós, 2001.
6. Freud S. La experiencia de dolor. En: Fragmentos de la correspondencia con Fliess. En: *Obras Completas, Vol. I*. Buenos Aires: Amorrortu Editores, 1992.
7. Finquelievich G, Gabay P. Subjetivación e interconsulta frente a las nuevas patologías y tecnologías. *Vertex*. 2002; XIII (47): 27-31.
8. Holland J. Psychological Care of Patients: Psycho-Oncology's Contribution. *JCO*. 2003; 21 (23): 253s-265s.
9. Morris D. *La Cultura del dolor*. Santiago de Chile: Editorial Andrés Bello, 1994.
10. Sala V. ¿Cuál es el pedido de Interconsulta psiquiátrica y psicológica cuando el paciente tiene cáncer? *Vertex*. 2002; XIII (47): 53-58.
11. Vico, C. Atención en salud mental de pacientes afectados de cáncer de mama en el Hospital Penna. En: XXXVIII Jornadas Multidisciplinarias Hospital Dr. J. M. Penna. Buenos Aires: 2004.
12. Vico, Clelia y col. "Diferentes parámetros que influyen en el estado actual de pacientes afectadas con cáncer de mama"; Diciembre 2004. Mar del Plata.

13. Vidal y Benito M del C, López C. La consulta psico-oncológica. La depresión en cáncer de mama. *Alcmeon-Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica*. 1999. 8 (2):141-156.

14. Academia Nacional de Medicina [Internet]. Buenos Aires: Academia Nacional de Medicina; 2007 [acceso: 16 de abril 2015]. Consenso intersociedades sobre Cáncer de Mama: Pautas para el Seguimiento de Pacientes Asintomáticas luego del Tratamiento Primario con intención curativa. Disponible en: <http://www.acamedbai.org.ar/consensos/11.pdf>.

Comentarios sobre inmunidad en melanoma y cánceres de pulmón y de riñón ESMO 2014 - Madrid, España

Eduardo Richardet*

Desde hace muchos años, se conoce que la inmunidad tiene una relación importante con las enfermedades malignas. La inmunoterapia había tenido un éxito limitado en los tumores sólidos, con la excepción de los melanomas y de los carcinomas de células renales, donde el interferón alfa y la interleuquina 2 mostraron algún tipo de actividad.

El sistema inmune está preparado para la defensa de factores patógenos externos. Los cánceres en humanos someten al huésped al reconocimiento de nuevos antígenos y dan lugar a mecanismos de defensa en contra de las células productoras; sin embargo, la enfermedad desarrolla mecanismos de evasión en contra de este sistema inmune.

En los últimos tiempos, se han descubierto distintos *check points* que, al ser inhibidos, desactivan la inhibición, valga la redundancia, para que el huésped active su sistema defensivo.

Con la aprobación, en marzo de 2011, del anticuerpo ipilimumab, un inhibidor de CTLA4 para el melanoma

maligno, han aumentado las opciones para el tratamiento con inmunoterapia con esta medicación y con algunas de desarrollo posterior. Además, su estudio se ha expandido a otros tumores sólidos, como los que se alojan en el pulmón, el riñón, la próstata, la mama, la vejiga, el SNC y otros.

Es objetivo de este artículo revisar las presentaciones más trascendentes en ESMO 2014 sobre melanoma y cánceres de pulmón y de riñón donde las experiencias son más avanzadas.

MELANOMA

El melanoma es una enfermedad cuya incidencia continúa aumentando anualmente, con tasas del 4% al 6%. En el melanoma avanzado metastásico, la mortalidad al año es del 75%. La monoquimioterapia con DTIC, temozolomida, platino, taxanos, o sus asociaciones, demuestran tasas de respuesta de entre el 15% y el 30%. La interleuquina 2 exhibe tasas similares, en tanto que las respuestas completas son excepcionales.

En los últimos años, el tratamiento del melanoma ha tenido avances importantes:

1. Con el conocimiento de la inmunoterapia y la aparición del ipilimumab y otros inhibidores de *check point*.
2. Con el conocimiento de la biología molecular y la aparición del vemurafenib y otros.

El estudio publicado por Hodi, *et al.* en 2010, en el *New England Journal of Medicine* fue la base para la aprobación de ipilimumab en melanoma metastásico o irreseccable. Se han completado 2 estudios fase III que demostraron un beneficio en la sobrevida de los pacientes tratados con esta medicina. Un grupo de pacientes demostró respuestas duraderas de más de 5 años en este y otros estudios.

En ESMO 2014, el Grupo de EORTC presentó un estudio fase III de adyuvancia con ipilimumab, con resultados favorables en SLE de 26,1 meses contra el grupo placebo, que obtuvo un resultado de 17,1 meses.

El ipilimumab asociado con nivolumab presenta sinergia, por lo que se están realizando estudios de combinación, que fueron difundidos con respuestas prometedoras. La asociación demostró, en un estudio de fase I en pacientes que exhibían mutación de BRAF, un aumento de la sobrevida y una toxicidad manejable en esta terapia concurrente (Sznol 10850).

Jeffrey Weber, *et al.* presentaron un estudio fase III de nivolumab en melanoma avanzado en pacientes que, previamente, habían recibido anti-CTLA4 o vemurafenib (BRAF mutado) vs. quimioterapia, a elección del investigador. Los autores hallaron una respuesta del 32% vs. 11% de los pacientes a favor de nivolumab; aún están pendientes los resultados de sobrevida global. Mostraron, a su vez, menos reacciones adversas grado 3-4 los sujetos en el grupo de nivolumab (9%) que los del otro grupo (31%).

La mutación BRAF (V600) en el melanoma se encuentra presente en el 40% al 60% de los pacientes. Esta mutación permite contar con una medicación específica, el vemurafenib, que ha demostrado respuestas altas, pero de corta

duración. En ESMO 2014, se dio a conocer el estudio COMBI-v, que comparó pacientes con la mutación BRAF V600 a 2 ramas: vemurafenib vs. trametinib + dabrafenib. La media de tiempo libre a la progresión resultó de 11,4 vs. 7,3 meses a favor de la combinación, lo que disminuyó un 33% el riesgo de muerte y con una media de sobrevida global (SG) para el grupo de combinación que no se alcanzó aún, con una media de 17,2 meses para el grupo de vemurafenib.

En síntesis, en la actualidad, frente a un melanoma avanzado, el médico tiene la posibilidad de utilizar terapias que muestran resultados nunca antes vistos con inmunoterápicos, como ipilimumab en primera línea y nivolumab o pembrolizumab en segunda línea. En la mutación V600, hay otras moléculas con excelentes resultados, como el vemurafenib o la combinación de trametinib + dabrafenib, con resultados superiores que, seguramente, ayudarán a completar un arsenal importante en la lucha contra esta enfermedad.

En adyuvancia, la utilización de ipilimumab también demostró efectividad.

CÁNCER DE PULMÓN

El cáncer de pulmón es una de las neoplasias más frecuentes y, sin duda, una de las de mayor mortalidad cuando la enfermedad es avanzada. En los últimos años, se han realizado numerosos estudios tratando de utilizar inmunoterapia tanto activa como pasiva.

El estudio MAGRIT fue el mayor ensayo realizado en adyuvancia con la vacuna MAGE-A3. Lamentablemente, en esta presentación en ESMO, no se mostró ninguna mejoría para el grupo en el que se realizó el ensayo.

La inmunoterapia en cáncer de pulmón se transformó con la posibilidad del bloqueo de los *check points* inmunes.

El estudio fase II analizó ipilimumab en combinación con paclitaxel y carboplatino en primera línea de tratamiento en enfermedad extendida, combinando a continuación ipilimumab con quimioterapia (QT) en forma concurrente, o

QT sola. La supervivencia libre de progresión relacionada con la inmunidad fue de 5,7 meses para el programa por etapas, 5,5 meses para la fase concurrente y 4,6 meses para QT sola. La SG mostró una tendencia que no fue confirmada estadísticamente para ipilimumab.

Durante ESMO se dieron a conocer estudios fase III, en curso actualmente, con ipilimumab asociado a distintos esquemas de QT.

Es importante mencionar que en los estudios de subgrupos con ipilimumab, nivolumab u otros anti-PD1 y anti-PDL1, hay una mejoría en las tasas de respuesta y en la supervivencia libre de progresión en los tumores escamosos de pulmón. Esto produjo que se diseñaran distintos trabajos con foco en este tipo histológico, como el estudio fase III carboplatino-paclitaxel con ipilimumab o placebo descripto anteriormente. La combinación CDDP- etopósido +/- ipilimumab también está siendo estudiada.

Hay 7 compañías farmacológicas que están desarrollando inhibidores de PD1 y PDL1 *check point*, realizando estudios fase I, II y III en pulmón.

En segunda línea de tratamiento, hay 2 estudios que comparan nivolumab con docetaxel que, en virtud de sus resultados, en marzo de 2015, han obtenido la aprobación por la FDA de nivolumab en segunda línea recaída a platino.

Hoy el nivolumab está siendo comparado en primera línea con la quimioterapia. Es importante destacar que nivolumab responde en carcinomas escamosos y en pacientes fumadores, casos en los que los otros tratamientos suelen demostrar menos respuesta.

El anti-PD1 pembrolizumab demostró actividad en el cáncer de pulmón avanzado. Hay numerosos estudios en marcha al respecto.

El interés del tratamiento inmunoterápico en cáncer de pulmón y las distintas posibilidades de asociación con quimioterapia y terapéuticas con blancos moleculares hacen que entre 7.000 y 10.000 pacientes estén enrolados en estudios clínicos con estas características.

CÁNCER DE RIÑÓN AVANZADO

Hasta 2006 había muy pocos agentes para tratamiento de cáncer de riñón avanzado, y la SG media era de 26,4 meses. En 2015, contamos con 7 agentes aprobados por la FDA para el tratamiento, con una SG media de 32 meses. La inmunidad mostró relación con el cáncer de riñón. En el último año, se comenzaron estudios con el inhibidor de PDL1, nivolumab.

El Dr. Robert Motzer presentó en ASCO 2014 el estudio de nivolumab fase II en segunda a cuarta línea, con diferentes dosis, para establecer su relación con la sobrevida libre de progresión. La SG media con nivolumab fue de 18, 2 meses con la dosis de 0,3 mg/kg, de 25,5 con 2 mg/kg y de 24,7 con 10 mg/kg. Esta SG media fue superior o similar a los estudios fase II y III con axitinib (15,2 meses), sorafenib (16,5 meses), temsirolimus (12,3 meses) y everolimus (14,8 meses).

Estos resultados abren un campo muy importante que está siendo estudiado en ensayos de fase III. Actualmente, se encuentran en curso 2 ensayos que comparan nivolumab con everolimus o con sunitinib. Existen otros estudios con inhibidores de PD1 y de PDL1, que también están en desarrollo.

MARCADORES DE RESPUESTA

La tinción IHQ de PD1 y PDL1 podría ser un marcador para seleccionar los diferentes tratamientos. De hecho, en varios estudios se demuestra mayor respuesta en aquellos que son positivos. Por ejemplo, en cáncer de pulmón con presencia de PDL1, la respuesta con nivolumab es del 67% vs. el 16% que se calculó en los PDL1 negativos. En el caso de la molécula MK3475, los resultados también demuestran mayor respuesta en los tumores PDL1 positivos, esto es, 37% vs. el 25% de respuesta en los negativos. Sin embargo, algunos resultados contradictorios en otros estudios generan que no haya una opinión definitiva sobre este tema, que es de suma importancia como factor predictivo de respuesta.

MEDICIÓN DE LA RESPUESTA

En ESMO se discutió sobre la medición de la respuesta en la asociación de tratamientos inmunológicos más la quimioterapia, tratando de congeniar los sistemas de RECIST y la valoración de la inmunorrespuesta.

TOXICIDAD-INMUNOTOXICIDAD

La inmunoterapia presenta una toxicidad relacionada con los fenómenos inmunitarios que desencadena. Esto debe ser conocido por el médico tratante, ya que estos síntomas deben ser atendidos adecuadamente y en forma precoz.

Con el conocimiento de los *check points* inmunitarios y la aparición de numerosas moléculas inhibidoras de estos, se abre un conocimiento fascinante que desde hace muchos años se venía investigando sin encontrar resultados importantes. La asociación de la inmunoterapia con quimioterapia, con drogas que actúen sobre blancos moleculares, con medios físicos, como la radioterapia, e incluso la asociación entre las inmunoterapias, es un campo amplísimo para el tratamiento de casi todos los tumores, que ya está empezando a andar y a dar resultados muy importantes en el control de estas enfermedades.

REFERENCIAS

* Eduardo Richardet, MD, PhD, Prof. Director de la Carrera de Oncología Clínica de la Universidad Católica de Córdoba.

Advertencias del uso de Perjeta® durante el embarazo y en mujeres potencialmente embarazadas:

- Debe evitarse el uso de PERJETA® durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto. No se ha estudiado el uso de PERJETA® en mujeres embarazadas y no se ha definido la seguridad del uso de PERJETA® durante el embarazo y la lactancia.
- Se debe verificar si la paciente está embarazada antes del inicio del tratamiento con PERJETA®. Las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con PERJETA® y hasta 6 meses luego de la última dosis.
- Evaluar atentamente el desarrollo de oligohidramnios en las pacientes que se embaracen durante el tratamiento con PERJETA® o durante los 6 meses posteriores a la última dosis.
- Si se indica PERJETA® durante el embarazo o si la paciente se embaraza durante el tratamiento con PERJETA® o dentro de los 6 meses luego de la última dosis, se debe reportar inmediatamente el hecho al departamento de farmacovigilancia de Productos Roche S.A.Q.e.I. al teléfono 0800-77 ROCHE (76243)
- Se le solicitará información adicional durante el embarazo y el primer año del recién nacido en caso de recibir PERJETA® durante la gestación. Esto permitirá a Roche entender aún más la seguridad de PERJETA® y brindar información adecuada a las autoridades sanitarias, a los profesionales de la salud y a los pacientes.

PERJETA® (pertuzumab)

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Perjeta® (Pertuzumab). **Indicaciones:** Cáncer de mama metastásico. Perjeta® está indicado en combinación con Herceptin® y docetaxel en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o localmente recurrente inoperable, que no han recibido tratamiento previo, o cuya enfermedad ha recidivado después de administrar terapia adyuvante. Tratamiento neoadyuvante para el cáncer de mama. Perjeta está indicado en combinación con Herceptin® y docetaxel para el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzada, infiltrativo o temprano (tumor con un diámetro superior a los dos centímetros o con ganglios linfáticos positivos) como parte de un régimen de tratamiento completo para el cáncer de mama temprano. Esta indicación se basa en la demostración de una mejoría en la tasa de respuesta patológica completa. No hay datos disponibles que demuestren mejoría en la supervivencia libre de eventos o en la supervivencia global. Inyecciones en el uso. No se ha determinado la seguridad de Perjeta como parte de un régimen que contenga docetaxel, o administrado por más de 6 ciclos para el cáncer de mama temprano. **Posología y formas de administración:** Los pacientes que reciben tratamiento con Perjeta deben presentar tumor HER2 positivo, definido como un índice de 3+ por inmunohistoquímica (IHC) y/o una relación mayor o igual a 2.0 por hibridación in situ (ISH) evaluada mediante un ensayo validado. **Cáncer de mama metastásico:** La dosis de carga inicial recomendada de Perjeta es de 840 mg administrada como infusión intravenosa durante 60 minutos, seguida posteriormente por una dosis de mantenimiento de 420 mg administrada en un período de 30-60 minutos cada 3 semanas. Cuando se administre con Perjeta, la dosis de carga inicial recomendada de Herceptin® es de 6 mg/kg, administrada como infusión intravenosa, seguida luego por 3 semanas de una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg. Cuando se administre con Perjeta, la dosis inicial recomendada de docetaxel es 75 mg/m², administrada en la vena en un régimen cada 3 semanas. La dosis de docetaxel puede incrementarse a 100 mg/m² en los siguientes ciclos si se observa buena tolerancia de la dosis inicial. Los medicamentos deben administrarse secuencialmente. Perjeta y Herceptin® se pueden aplicar en cualquier orden. Cuando el paciente vaya a recibir docetaxel, éste debe administrarse después de Perjeta y Herceptin®. Perjeta se administra como infusión por vía intravenosa. Perjeta no debe administrarse como pulso o bolo por vía intravenosa. **Duración del tratamiento:** Los pacientes deben recibir tratamiento con Perjeta hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad no controlable. **Tratamiento neoadyuvante para el cáncer de mama:** Perjeta debe administrarse cada 3 semanas por 3 a 6 ciclos como parte de uno de los siguientes regímenes de tratamiento para el cáncer de mama temprano. Cuatro ciclos preoperatorios de Perjeta en combinación con Herceptin® y docetaxel seguidos por 3 ciclos postoperatorios de fluorouracilo, epirrubina y ciclofosfamida (FEC), los ciclos preoperatorios de FEC seguidos por 3 ciclos preoperatorios de Perjeta en combinación con docetaxel y Herceptin®, los ciclos preoperatorios de Perjeta en combinación con docetaxel, carboplatino y metotrexato (DCM) (no se recomienda incrementar la dosis de docetaxel por encima de 75 mg/m²). Luego de la cirugía, los pacientes deberán continuar recibiendo Herceptin® para completar 1 año de tratamiento. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes. **Precauciones y advertencias:** Se han notificado reducciones en la fracción de eritrocitos del venículo izquierdo con medicamentos que bloquean la acción de HER2, entre ellos, Perjeta. Perjeta se ha asociado con reacciones a la infusión. Los pacientes deberán ser cuidadosamente monitoreados por reacciones de hipersensibilidad. Los pacientes tratados con Perjeta, Herceptin y docetaxel tienen mayor riesgo de neutropenia febril. Las mujeres en edad fértil y los 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. Debido a que la IgG humana se secreta en la leche materna y a que se desconoce el potencial de absorción y/o de lactar, deberá decidirse si se interrumpe la lactancia o el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia para la madre y la vida media de eliminación de Perjeta. **Reacciones adversas:** En el tratamiento con Perjeta combinado con Herceptin® y docetaxel en el ensayo clínico pivotal W020698 (CLEOPATRA) se observaron las siguientes reacciones adversas. Muy frecuentes: infección en las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, neutropenia febril, neutropenia, leucopenia, anemia, hipersensibilidad/reacción anafiláctica, erupción a la infusión/síndrome de liberación de citoquinas, disminución del apetito, insomnio, neuropatía periférica, neuropatía periférica sensible, cefalea, mareo, disgeusia, aumento del lagrimeo, diarrea, vómito, náuseas, vómitos, estreñimiento, estomatitis, dispepsia, alopecia, exantema, alteraciones de los uñas, prurito, piel seca, mialgia, artralgia, trocánter/ inflamación de las mamas, dolor, edema, fiebre, cansancio, estenosis, erupción paronyquia, distensión ventricular izquierda (que incluye insuficiencia cardíaca congestiva), dormancia plantar, escalofríos. Poco frecuentes: enfermedad pulmonar intersticial. Reacciones adversas medicamentosas experimentadas por pacientes que recibieron Perjeta y Herceptin® después de discontinuar el tratamiento con docetaxel: los pacientes experimentaron reacciones adversas medicamentosas con menor frecuencia después de discontinuar el tratamiento con docetaxel (ocurrieron en < 10% de los pacientes) con la excepción de los pacientes que experimentaron diarrea (19,1%), infección en las vías respiratorias superiores (12,8%), erupción cutánea (11,7%), cefalea (11,4%) y fatiga (11,1%). Como tratamiento neoadyuvante para el cáncer de mama en el estudio W020697 (NeoSphere) las reacciones adversas fueron compatibles a las observadas en el grupo tratado con Perjeta en el estudio W020698 (CLEOPATRA). En el estudio B022280 (Tropisena) cuando Perjeta se administró en combinación con Herceptin® y docetaxel por 3 ciclos luego de 3 ciclos de FEC, las reacciones adversas más frecuentes (> 30%) fueron diarrea, náuseas, alopecia, neutropenia, vómitos y fatiga. Los eventos adversos más frecuentes de Grados 3-4 del NCI-CTCAE (versión 3) fueron neutropenia, leucopenia, neutropenia febril, diarrea, distensión ventricular izquierda, anemia, disnea, náuseas y vómitos. Cuando Perjeta se administró asociado con docetaxel, carboplatino y Herceptin® (DCM) por 6 ciclos, las reacciones adversas más frecuentes (> 30%) fueron diarrea, alopecia, neutropenia, náuseas, fatiga, vómitos, anemia y trombocitopenia. Los eventos adversos más frecuentes de Grados 3-4 del NCI-CTCAE (versión 3) fueron neutropenia, neutropenia febril, anemia, leucopenia, diarrea, trombocitopenia, vómitos, fatiga, aumento de la ALT, hipopotasemia e hipersensibilidad. **Poblaciones especiales:** Pacientes pediátricos: No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Perjeta en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Pacientes de edad avanzada: Se dispone de pocos datos sobre la seguridad y eficacia de Perjeta en pacientes ≥ 65 años. No se observaron diferencias significativas en la seguridad y la eficacia de Perjeta entre pacientes de edad avanzada de 65 a 75 años y adultos < 65 años de edad. No es necesario ajustar la dosis en ancianos ≥ 65 años de edad. Se dispone de muy pocos datos de los mayores de 75 años de edad. Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis de Perjeta en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se puede hacer una recomendación de dosis en aquellos con insuficiencia renal grave debido a que existen pocos datos de farmacocinética disponibles. Pacientes con insuficiencia hepática: No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Perjeta en pacientes con insuficiencia hepática. No se puede hacer una recomendación específica de la dosis. **Sobredosis:** No se ha determinado la dosis máxima tóxica de Perjeta. En los ensayos clínicos, no se evaluaron dosis únicas superiores a 25 mg/kg (1.727 mg). En caso de sobredosis, deberá considerarse estrictamente a los pacientes para detectar signos o síntomas de reacciones adversas y deberá administrarse tratamiento sintomático apropiado. **Conservación:** Los vales deben conservarse en heladera entre 2°C a 8°C. Conservar en val en el empaque exterior para proteger su contenido de la luz. No congelar. No agitar. Perjeta debe ser preparado por un profesional de la salud empleando técnicas asepticas para asegurar la esterilidad de la solución preparada. Retirar el concentrado líquido de Perjeta del val y diluir en una bolsa para infusión de PVC o poliolefinas sin PVC con 250 ml de de cloruro sódico 0,9%. No debe utilizarse una solución con dextrosa (5%) para diluir Perjeta debido a que es química y físicamente inestable en estas soluciones. Después de la dilución, la concentración de la solución final de Perjeta es 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. Perjeta no contiene conservantes antimicrobianos, por lo tanto desde el punto de vista microbiológico debe garantizarse la esterilidad de las soluciones para infusión y el medicamento debe administrarse de inmediato. En caso contrario, la persona que lo administre 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 validadas. Se ha demostrado estabilidad química y física de 24 horas a una temperatura de 30°C. Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. **Nota:** Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede reemplazarse sin nueva receta médica. **Presentación:** envase con 1 val de 20 ml con 14 ml de concentrado para solución para infusión con 420 mg de Pertuzumab (30 mg/ml).

Dep ANMAT 1786/24 Feb 2015, NI + FDA + PYGE + CDS 3.0C

MÁS ESPERANZA, MÁS VIDA

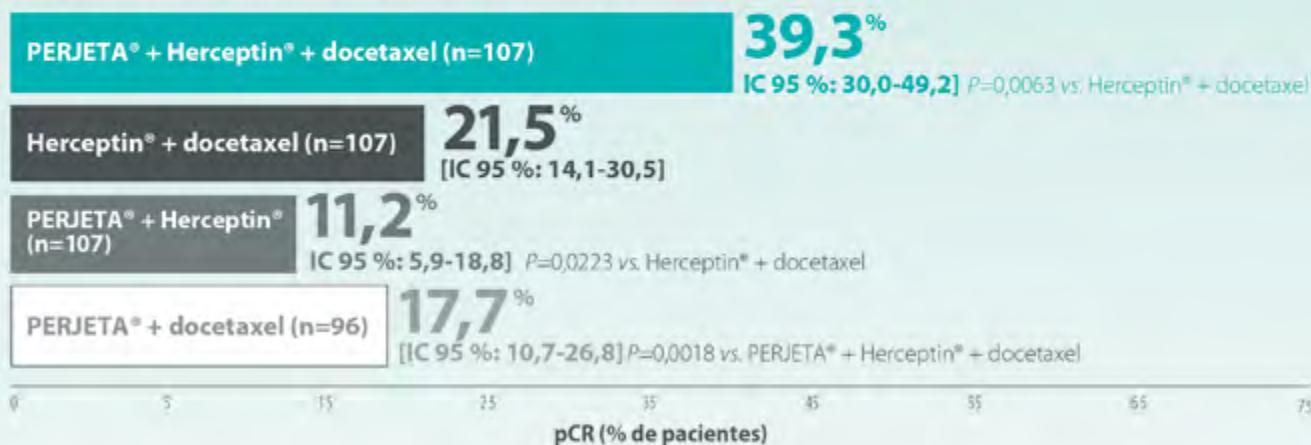


PERJETA®
en neoadyuvancia

La terapia neoadyuvante con PERJETA® mejoró las tasas de respuesta completa patológica (pCR) significativamente¹

En el estudio NeoSphere las tasas de pCR en pacientes que recibieron Perjeta® + Herceptin® + docetaxel casi se duplicaron vs Herceptin® + docetaxel

Proporción de pacientes que alcanzaron pCR en mama y ganglios.¹



Tratamiento neoadyuvante para el cáncer de mama: Perjeta® está indicado en combinación con Herceptin® y docetaxel para el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado, inflamatorio o temprano (tumor con un diámetro superior a los dos centímetros o con ganglios linfáticos positivos) como parte de un régimen de tratamiento completo para el cáncer de mama temprano. Esta indicación se basa en la demostración de una mejora en la tasa de respuesta patológica completa. No hay datos disponibles que demuestren mejora en la supervivencia libre de eventos o en la supervivencia global.

Referencia: 1. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet. 2012;13:25-32.



INDICACIONES

Cáncer de mama metastásico

ABRAXANE® se administra cada 3 semanas en 30 minutos

ESQUEMA DE ADMINISTRACIÓN DE ABRAXANE® EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO



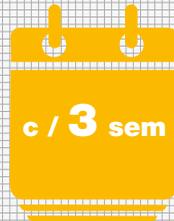
260
mg/m²

Administrar por vía intravenosa a una dosis de 260 mg/m²



30
min

ABRAXANE® se administra durante 30 minutos



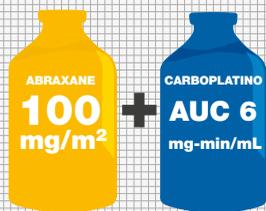
c / 3 sem

La frecuencia de administración recomendada es cada 3 semanas

Cáncer de pulmón no microcítico avanzado

ABRAXANE® se administra en FORMA SEMANAL

ESQUEMA DE ADMINISTRACIÓN DE RECOMENDADO PARA ABRAXANE® + CARBOPLATINO



100
mg/m²

AUC 6
mg-min/mL

Administrar por vía intravenosa a una dosis de 100 mg/m²



30
min

ABRAXANE® se administra durante 30 minutos

ADMINISTRAR EN DÍAS 1, 8 y 15 DE CADA CICLO DE 21 DÍAS

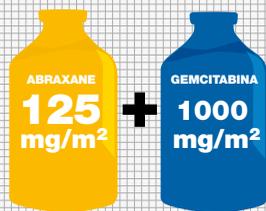
sem 1	1	2	3	4	5	6	7
	1	2	3	4	5	6	7
sem 2	8	9	10	11	12	13	14
	8	9	10	11	12	13	14
sem 3	15	16	17	18	19	20	21
	15	16	17	18	19	20	21

La frecuencia de administración recomendada es cada 3 semanas

ABRAXANE® se administra en infusión intravenosa durante 30 minutos a una dosis de 100 mg/m² en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días. La administración de carboplatino se realiza por vía intravenosa a una dosis AUC = 6 mg-min/ml en el día 1 de cada ciclo de 21 días, comenzando inmediatamente después de finalizada la infusión de ABRAXANE®.

Cáncer de páncreas

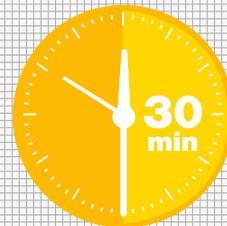
ESQUEMA DE ADMINISTRACIÓN DE RECOMENDADO PARA ABRAXANE® + GEMCITABINA



125
mg/m²

1000
mg/m²

Administrar por vía intravenosa a una dosis de 125 mg/m²



30
min

ABRAXANE® se administra durante 30 minutos

ADMINISTRAR EN DÍAS 1, 8 y 15 DE CADA CICLO DE 21 DÍAS

sem 1	1	2	3	4	5	6	7
	1	2	3	4	5	6	7
sem 2	8	9	10	11	12	13	14
	8	9	10	11	12	13	14
sem 3	15	16	17	18	19	20	21
	15	16	17	18	19	20	21
sem 4	22	23	24	25	26	27	28
	22	23	24	25	26	27	28

• La dosis recomendada de ABRAXANE® es 125 mg/m² administrado en infusión intravenosa durante 30 minutos los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días. La dosis recomendada de gemcitabina es 1000 mg/m² administrado en infusión intravenosa los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días, inmediatamente luego de administrar ABRAXANE®.

• NO suele necesitarse la premedicación para prevenir reacciones de hipersensibilidad. La premedicación puede requerirse en pacientes que han presentado hipersensibilidad a ABRAXANE® previamente.

Presentación

- Frasco ampolla por 100mg de paclitaxel - albúmina

www.raffo.com.ar

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



Abraxane®
polvo liofilizado para suspensión inyectable
Paclitaxel - Albúmina

www.yervoyLA.com

**Toda la información de YERVOY (ipilimumab)
a un solo clic de distancia**

**Regístrese en forma gratuita
y acceda a:**

- ➔ **Información científica**
de la patología y el producto
- ➔ **Materiales de descarga**
para usted y sus pacientes
- ➔ **Interacción con colegas**
e intercambio de experiencias



Para mayor información contactarse al:
Departamento de Información Médica
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Av. del Libertador 77/101, piso 6.º, Vicente López,
Pcia. de Buenos Aires.
Tel: 0800-666-1179
infomedicalatam@bms.com
www.b-ms.com.ar

 **Bristol-Myers Squibb**

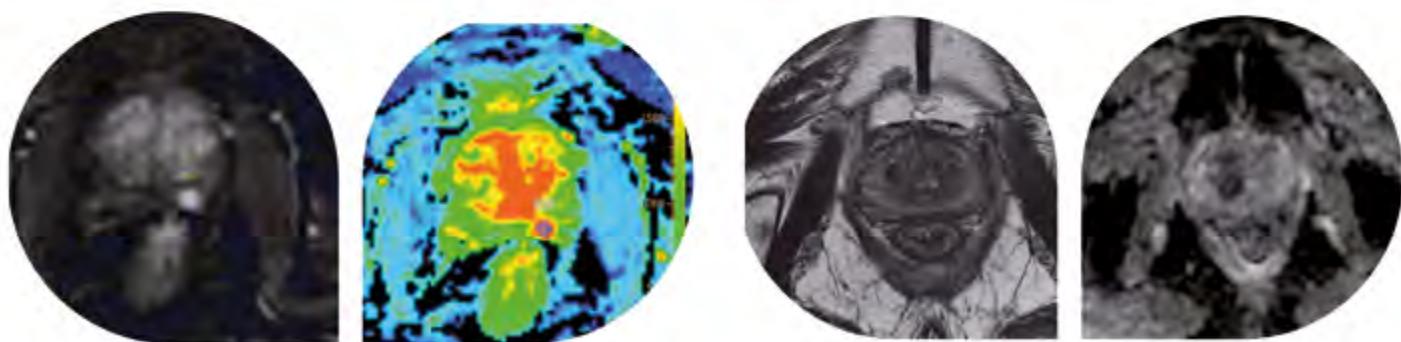

YERVOY®
(ipilimumab)

YERVOY® es una especialidad medicinal registrada por
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. Certificado ANMAT N° 56.490.

RESONANCIA MAGNÉTICA DE PROSTATA

Representa uno de los mayores avances en las aplicaciones clínicas de la RM de mayor impacto en la actualidad.

Dada la alta prevalencia que el cáncer de próstata tiene en la población masculina adulta y la dificultad en la toma de decisiones que surge del variable comportamiento que esta enfermedad puede presentar, la evaluación mediante RM permite, mediante su capacidad para diagnosticar, caracterizar biológicamente y estadificar al cáncer de próstata, actuar como una poderosa herramienta guía en el manejo del paciente.



Ejemplo de cancer de prostata en la zona periferica del lado izquierdo visible en imágenes morfológicas (T²) y confirmado mediante técnicas funcionales (difusion y dinámicas pos contraste)



**CENTRO DE DIAGNÓSTICO
DR. ENRIQUE ROSSI**

www.cdrossi.com - www.cdrossieducacion.com

Central única de turnos (011) 4011- 8080

Atención general (011) 4011-8000



@CentroRossi



/centrorossi



CENTRO DE DIAGNÓSTICO DR. ENRIQUE ROSSI

La excelencia en el diagnóstico

Hoy, CDR es el Centro de Diagnóstico de alta complejidad más grande del país, y cuenta con una infraestructura en continua actualización de equipamiento para cubrir toda la metodología diagnóstica.

- **BELGRANO • BARRIO NORTE • ABASTO • MICROCENTRO**
- **ESMERALDA 141 • SUB SEDE ARENALES**
- **SANATORIO FINOCHIETTO**

CDR@CDROSSI.COM - WWW.CDROSSI.COM

WWW.CDROSSIEDUCACION.COM

CENTRAL ÚNICA DE TURNOS: (011) 4011- 8080

ATENCIÓN GENERAL: (011) 4011-8000



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

CITRAK®

Pazopanib



Un mejor futuro para sus pacientes.



- En carcinoma de células renales avanzado.⁽¹⁾
- En el tratamiento de determinados subtipos de Sarcoma de Tejidos Blandos (STB) avanzado.⁽¹⁾



➤➤➤➤➤ Presentaciones:
200 y 400 mg x 30 comprimidos





VIVIR MÁS Y MEJOR



Sorafenib, seguridad y experiencia respaldadas por años de trayectoria en RCC avanzada.

0800-888-Nexo(6396)
www.bayer.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 o 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 diálisis. Pacientes con toxicidad cutánea: Esquema sugerido de modificación de dosis en pacientes con toxicidad cutánea: Grado 1: Adormecimiento, disparestesia, parestesia, hormigueos, tumefacción indolosa, 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. 1ª 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 2ª o 3ª 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). 4ª 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). 5ª 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). 3ª aparición: discontinuar el tratamiento con NEXAVAR. **CONTRAINDICACIONES** NEXAVAR está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave conocida a sorafenib o a cualquiera de sus excipientes. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO** Embarazo: el sorafenib puede causar daño cuando es administrado a una mujer embarazada. Lactancia: no se sabe si el sorafenib es excretado por la leche humana. Hipertensión: en los pacientes tratados con sorafenib, se ha observado un incremento de la incidencia de hipertensión. En general la hipertensión fue de leve a moderada, se produjo al inicio del tratamiento y fue controlable con una terapia antihipertensiva estándar. La presión sanguínea deberá controlarse durante las primeras seis semanas de la terapia con NEXAVAR y luego controlarse y tratarse en caso necesario, según las prácticas médicas estándar. En caso de hipertensión grave o persistente, o de crisis hipertensivas a pesar de un tratamiento antihipertensivo adecuado, debe ser considerada la interrupción temporal o permanente de NEXAVAR. Isquemia cardíaca y/o infarto: Se sopesará la interrupción temporal o permanente de NEXAVAR si el paciente presenta isquemia cardíaca o infarto de miocardio. Prolongación del intervalo QT: NEXAVAR ha demostrado prolongar el intervalo QT / QTc que puede conducir a un mayor riesgo de arritmias ventriculares. Cuando se utiliza NEXAVAR en estos pacientes debe ser considerado el control periódico con electrocardiogramas y electroлитos (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 tratados 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, reacción cutánea en manos y pies, diarrea, anorexia, náuseas, dolor abdominal, hipertensión, infección y hemorragia. Datos adicionales de varios ensayos clínicos. Los demás acontecimientos adversos y anomalías de laboratorio relacionadas 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, litro; prolongación del intervalo QT. **Dermatológicos:** muy frecuentes: eritema; frecuentes: dermatitis exfoliativa, acné, rubefacción, foliulitis, queratocantomas / carcinoma de células escamosas de piel, hiperqueratosis; poco frecuentes: eccema, eritema multiforme. **Digestivos:** muy frecuentes: aumento de la lipasa; aumento de la amilasa; frecuentes: mucositis, estomatitis (incluido la sequedad de boca y glosodinia), dispepsia, distalgia, reflujo gastrointestinal; poco frecuentes: pancreatitis, 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 hepatobilíarios: ictericia; rara: hepatitis inducida por fármacos. Trastornos generales: muy frecuentes: infección, hemorragia (incl. gastrointestinal y del aparato respiratorio así como casos poco frecuentes de hemorragia cerebral), astenia, dolor (incluido el dolor de boca, lumbar y el dolor (sec), prurito, disminución del apetito; frecuentes: trastorno sudorífico. **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); reacción anafiláctica. **Metabólicos y nutricionales:** muy frecuentes: hiponatremia; frecuentes: aumentos pasajeros de las transaminasas, hipocalcemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipoproteinemia; poco frecuentes: deshidratación, aumentos pasajeros de la fosfatasa alcalina, aumento de la bilirrubina (incluido la ictericia), hiperlipidemia, colelitiasis, colangitis. **Osteomusculares:** muy frecuentes: artralgia; frecuentes: mialgias, espasmos musculares. **Sistema nervioso y psiquiátrico:** frecuentes: depresión, disgeusia; poco frecuentes: alucinaciones, leucoencefalopatía posterior reversible. **Aparato Renal/Genitourinario:** frecuentes: falta renal, proteinuria; raras: síndrome nefrótico. **Aparato reproductor:** frecuentes: disfunción eréctil; poco frecuentes: ginecomastia. **Respiratorios:** frecuentes: disnea, rinorrea; poco frecuentes: 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 los siguientes reacciones farmacológicas adversas durante el uso postautorización de NEXAVAR: **Dermatológicos:** dermatitis por respuesta anamnéstica a radioterapia, síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis leucocitoclastica, necrólisis epidérmica tóxica. **Hipersensibilidad:** angioedema. **Musculoesqueléticas:** rabdomiolisis. **Respiratorios:** eventos similares a una enfermedad pulmonar intersticial (que pueden hacer peligrar la vida o tener un desenlace mortal). * Estos acontecimientos pueden ser potencialmente mortales o 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 médica autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 53. 101.

Ver: CCDS 21
Fecha de revisión: 07/01/2014