



Revista Argentina de **Cancerología**

Órgano de la Sociedad Argentina de Cancerología, Asociación Civil

EDITORIAL

Marcelo Blanco Villalba

Registro Poblacional de Cáncer de Tierra del Fuego. Período 2003-2013

Dirección de Epidemiología e Información de la Salud. Secretaría de Políticas de Salud - Ministerio de Salud.
Gobierno de la Provincia de Tierra del Fuego, Antártida e Islas del Atlántico Sur.

Procarcinógenos y anticarcinógenos en la dieta

Elio A. Prieto González, Silvina Ruth Spitalnik

La importancia de los grupos de ayuda mutua y de las redes sociales en la contención del paciente oncológico

Mario Bruno





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), Sujo receta médica (Bolivia), Receta Médica en establecimiento 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 estrés 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 Yacuas, La Paz, Bolivia. **CHILE:** JOHNSON & JOHNSON CHILE S.A., Av. Kennedy 5454 piso 12, Vitacura, Santiago, Chile. **Paraguay:** VICENTE SCAVONE S.C.A., Pasaje Cascardín y Don Vicente Savone, San Lorenzo, Paraguay. **URUGUAY:** JOHNSON & JOHNSON URUGUAY S.A. Camino Carrasco 5436, Montevideo, Uruguay.

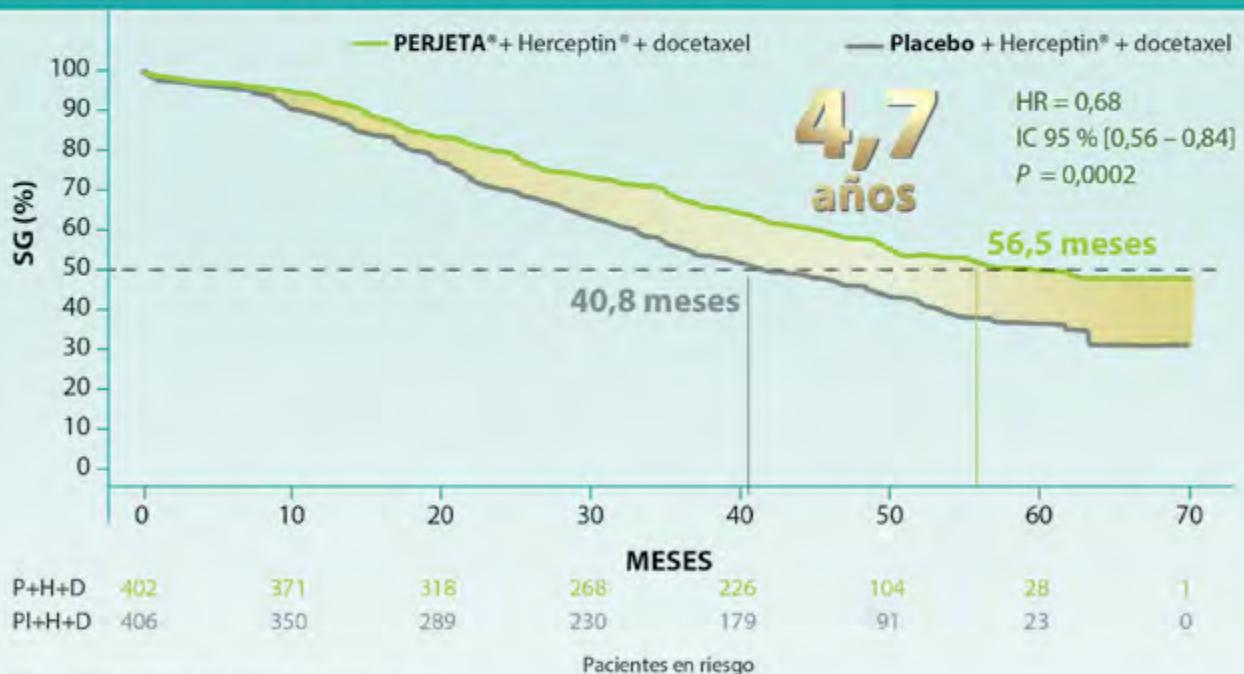
Para consultas escribir al mail: infojanssen@janssen.com y en Chile al infojanssen@janssen.cl o comunicarse a los siguientes líneas gratuitas: Argentina: 0 800 122-0238. Bolivia: 800-100-990 Chile: 800-835-161 Paraguay: 0060-0271-0040 Uruguay: 200-991-0045

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 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 340 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 (DCO) (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, eritropenia, leucopenia, anemia, hipersensibilidad/reacción anafiláctica, mareo a la infusión/síndrome de liberación de citocinas, 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, eritema. Frecuentes: paroniquia, 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® (DCO) 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 solución salina 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 1,36 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 + PGE + CDS 3.0C

AlcanZar

Programa de apoyo al paciente



Es un servicio de asesoramiento e información a pacientes para la tramitación del producto de AstraZeneca objeto del tratamiento indicado.

Comunicándose con el programa podremos brindarle al paciente:

INFORMACIÓN sobre los requisitos para presentar en su obra social

SOPORTE TELEFÓNICO a lo largo de cada una de las etapas administrativas y hasta la aprobación del tratamiento



0800-888-2929

LUNES A VIERNES DE 9 A 13hs. Y 14 A 18hs.

AstraZeneca 
El poder de la ciencia

PfAst

Programa de Determinación
EGFR-ALK

 **Pfizer** Oncología


AstraZeneca
El poder de la ciencia

Para el envío y seguimiento de muestras por favor comunicarse al:
0800-333-3437 / 0800-888-8378



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

Dr. Guillermo Streich
Secretario General 2014 - 2015

Dra. Mónica Liliana López
Presidente 2012 - 2013

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 ciproclorato 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 del codón 600. Este efecto inhibidor ha sido confirmado en las pruebas de fosforilación 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 especializado 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 cutáneo (CCcE), 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 en una edad > 65 años. Pacientes con insuficiencia renal: Se han dado limitados 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 expresen mutaciones BRAF V600 negativas, 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 permanentemente 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 espinillas 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 corrigibles de los intervalos electrocardíacos (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 es requerido 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 electrocardíacas 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 permanentemente 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 vítrea. Se debe controlar regularmente a los pacientes para detectar reacciones oftalmológicas. **Gestación:** Estudios en animales de células escamosas (CCcE): 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 (CCcE):** Se notificaron casos de carcinoma de células escamosas no cutáneas en ensayos clínicos en pacientes tratados con vemurafenib. Los pacientes deben someterse a una revisión de cabello y cuello, que consiste, en al menos una inspección visual de la cabeza así y una palpación de los nódulos linfáticos antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses durante el mismo. Además, deben someterse a un examen de látex (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 círculos 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 hepáticas con vemurafenib, incluyeron algunas graves. Pueden aparecer alteraciones en los parámetros hepáticos de laboratorio con vemurafenib. Se debe examinar los parámetros hepáticos (transaminasa 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 y 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. **Fotosensibilidad:** Se ha notificado fotosensibilidad 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 sol durante el tratamiento. Asimismo se debe recomendar que mientras estén tomando este medicamento, utilizar siempre protección solar, 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 fotosensibilidad 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 vía CYP3A4 o CYP3A4 más las venas transportadoras. 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, verapamil, diltiazem, ciclosporina, itraconazol, quinidina, dordexanona, anidronato, azoxilona, nifedipina, nifedipina). La administración concomitante de inductores potentes de la P-gp (glucocorticoides, CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, rifabutin, carbamazepina, fenitoína o hiedra de San Juan (Hypericum perforatum), fenilacetona, 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 FRM. Se desconocen los efectos de las inductores e inhibidores de P-gp y FRM 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, verapamil, ciclosporina, itraconazol, fenitoina, itraconazol) o FRM (por ejemplo, ciclosporina, gefitinib). 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, erupción, 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 determinar por frecuencia muy frecuentes > 1/10, frecuentes > 1/100 a < 1/10, poco frecuentes > 1/1.000 a < 1/10.000, raras > 1/10.000 a < 1/100.000 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, con 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 fases 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 notificarán utilizando la escala NCI-CTCAE v4.0 (Grados Comunes de Toxicidad). **Aumento de los estímulos hepáticos:** 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 del Grado 3-4 en las alteraciones de los ensayos hepáticos. **Muy frecuentes:** GGT. **Frecuentes:** ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubina. **Poco frecuentes:** AST. La ALT, la fosfatasa alcalina o la bilirrubina no aumentaron a Grado 4. **En la experiencia poscomercialización se informaron casos de alteraciones hepáticas de laboratorio incluyendo ALT > 5xLNL, ALP > 2xLNL y ALT > 3xLNL o elevación simultánea de la concentración de bilirrubina > 2xLNL.** **Gestación:** Carcinoma cutáneo de células escamosas (CCcE): Se han notificado casos de CCcE en pacientes tratados con vemurafenib. En estos, la incidencia en todos los estudios de CCcE 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" (47%) 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 CCcE, 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 (CCcE):** Se han informado casos de CCcE que afectaron a pacientes tratados con vemurafenib sin interrumpir el tratamiento en un ensayo clínico. La supervisión del CCcE 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 permanentemente el tratamiento con vemurafenib. En un estudio clínico se registró un caso de reacción de hipersensibilidad con rash febril, erupción 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 informado 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 (N2255) 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% Grado 3) desde la primera dosis del tratamiento y solamente un paciente (0,9%) experimentó un cambio en el QTc con respecto al valor basal de > 60 ms. **Antifosfatasas específicas:** Pacientes de edad avanzada: 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 etnia: 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 de reacciones adversas:** 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 inconveniente con el producto el paciente puede llamar a la ficha que está en el Pliego Visto de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/comunicacion/Notificar.asp> o llamar a ANMAT respondiendo al 0800-333-1234.

Sobreidentificación: No existe un antibiograma 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 concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2240; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 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° 36.887.

ANMAT N54 del 09 de febrero de 2015 - RI + DMA + CGS 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 de ratos o conejos. En estudios en animales, se observó que vemurafenib atraviesa la placenta. No se debe administrar vemurafenib a mujeres embarazadas, o sino se quieren beneficiar para la madre, se deben considerar 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 reproductivos. **Interacciones:** Efectos de vemurafenib sobre los estímulos 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 modulado 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 caféina (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 vía 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-wurfantina (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 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. **Alérgicos:** Vemurafenib es un inhibidor de los sistemas enzimáticos de desaminación 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 (FRM). Los efectos de vemurafenib en medicamentos que son sustratos de estos transportadores, y los efectos inductores e inhibidores de P-gp y FRM 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, alclometasa, colchicina, digoxina, verapamil, fenitoina) o FRM (por ejemplo, metoprolol, nitroglicerina, nifedipina, nifedipina). Muchos fármacos antineoplásicos son sustratos de P-gp y/o FRM 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 se demostró que vemurafenib es un inhibidor débil de *zinc/zinc-binding protein* (ZnBP). 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 glucuronización 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 proteínas transportadoras sobre los niveles de vemurafenib. Vemurafenib se debe utilizar con precaución en combinación con inhibidores potentes del CYP3A4 de la glucuronización, y/o de las proteínas transportadoras (por ejemplo, itraconazol, sequalina, telitromicina, leticetrans, itraconazol, voriconazol, posaconazol, nefazodona, azarone, diltiazem, indinavir, nefinavir). La administración concomitante de inductores potentes del P-gp de la glucuronización, y/o del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, rifabutin, carbamazepina, fenitoína o hiedra de San Juan (Hypericum perforatum), fenilacetona, 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 FRM. Se desconocen los efectos de las inductores e inhibidores de P-gp y FRM 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, verapamil, ciclosporina, itraconazol, fenitoina, itraconazol) o FRM (por ejemplo, ciclosporina, gefitinib). 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, erupción, 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 determinar por frecuencia muy frecuentes > 1/10, frecuentes > 1/100 a < 1/10, poco frecuentes > 1/1.000 a < 1/10.000, raras > 1/10.000 a < 1/100.000 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, con 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 fases 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 notificarán utilizando la escala NCI-CTCAE v4.0 (Grados Comunes de Toxicidad). **Aumento de los estímulos hepáticos:** 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 del Grado 3-4 en las alteraciones de los ensayos hepáticos. **Muy frecuentes:** GGT. **Frecuentes:** ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubina. **Poco frecuentes:** AST. La ALT, la fosfatasa alcalina o la bilirrubina no aumentaron a Grado 4. **En la experiencia poscomercialización se informaron casos de alteraciones hepáticas de laboratorio incluyendo ALT > 5xLNL, ALP > 2xLNL y ALT > 3xLNL o elevación simultánea de la concentración de bilirrubina > 2xLNL.** **Gestación:** Carcinoma cutáneo de células escamosas (CCcE): Se han notificado casos de CCcE en pacientes tratados con vemurafenib. En estos, la incidencia en todos los estudios de CCcE 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" (47%) 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 CCcE, 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 (CCcE):** Se han informado casos de CCcE que afectaron a pacientes tratados con vemurafenib sin interrumpir el tratamiento en un ensayo clínico. La supervisión del CCcE 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 permanentemente el tratamiento con vemurafenib. En un estudio clínico se registró un caso de reacción de hipersensibilidad con rash febril, erupción 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 informado 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 (N2255) 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% Grado 3) desde la primera dosis del tratamiento y solamente un paciente (0,9%) experimentó un cambio en el QTc con respecto al valor basal de > 60 ms. **Antifosfatasas específicas:** Pacientes de edad avanzada: 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 etnia: 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 de reacciones adversas:** 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 inconveniente con el producto el paciente puede llamar a la ficha que está en el Pliego Visto de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/comunicacion/Notificar.asp> o llamar a ANMAT respondiendo al 0800-333-1234.

Sobreidentificación: No existe un antibiograma 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 concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2240; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 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° 36.887.

ANMAT N54 del 09 de febrero de 2015 - RI + DMA + CGS 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

Kadcyla® Trastuzumab emtansina. Indicaciones: Kadcyla®, como agente único, se indica para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado no resecable, o metastásico HER2 positivo, que han recibido tratamiento previo con trastuzumab y un taxano por separado o en combinación. Los pacientes deben reunir los siguientes requisitos: haber recibido tratamiento previo para la enfermedad localmente avanzada o metastásica, o haber manifestado recurrencia de la enfermedad durante el tratamiento adyuvante o en los seis meses siguientes a su terminación. **Pozología y formas de administración:** Kadcyla® debe ser prescrito únicamente por un médico y administrado bajo la supervisión de un profesional de la salud con experiencia en el tratamiento de pacientes oncológicos. Los pacientes tratados con trastuzumab emtansina deben tener tumores HER2 positivos, que se definen por una puntuación de 3+ mediante IHC o un cociente $\geq 2,0$ mediante hibridación in situ (FISH), determinado por medio de un dispositivo IVD con el marcado CE. Para evitar errores de medicación es importante controlar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento que se está preparando y administrando es Kadcyla® (trastuzumab emtansina) y no Herceptin (trastuzumab). **Dosis habitual:** La dosis recomendada de Kadcyla® es de 3,6 mg/kg, administrada en infusión intravenosa cada 3 semanas (ciclo de 21 días). Administrar la dosis inicial como una infusión por vía intravenosa de 90 minutos. Durante la infusión y durante por lo menos 90 minutos luego de la infusión inicial, debe controlarse si los pacientes presentan fiebre, escalofríos u otras reacciones asociadas con la infusión. Si el paciente desarrolla síntomas relacionados con la infusión, debe disminuirse o interrumpirse el ritmo de la infusión de Kadcyla®. Interrumpa la administración de Kadcyla® si observa reacciones a la infusión que pongan en peligro la vida del paciente. El lugar donde se realiza la infusión debe supervisarse cuidadosamente para la detección de posibles infiltraciones subcutáneas durante la administración. Si las infusiones previas fueron toleradas adecuadamente, las dosis posteriores de Kadcyla® pueden administrarse en infusiones de 30 minutos. Los pacientes deben ser controlados durante las infusiones y por lo menos en los 30 minutos posteriores. No se debe administrar en infusión intravenosa rápida ni en bolo. Cuando el concentrado para la infusión se diluye con cloruro de sodio 0,9% es necesario usar un filtro en línea (sin adsorción de proteínas) de 0,2 μ m para la infusión. Si se utiliza cloruro de sodio al 0,45% la solución puede infundirse sin filtro. No debe utilizarse solución de dextrosa (5%) para la reconstitución o dilución, ya que produce la agregación de la proteína. Es posible que el tratamiento de las reacciones adversas sintomáticas requiera interrupción temporal, reducción de la dosis o interrupción de Kadcyla®. La dosis de Kadcyla® no puede volver a aumentarse luego de una reducción de la misma. Si se omite una dosis programada, ésta se debe administrar lo antes posible, sin esperar hasta el siguiente ciclo programado. El esquema de administración debe ajustarse para mantener un intervalo de 3 semanas entre cada dosis. **Duración del tratamiento:** Los pacientes deben ser tratados hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a trastuzumab emtansina o a cualquiera de sus excipientes. **Reacciones adversas:** La seguridad de Kadcyla® ha sido evaluada en estudios clínicos. Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) más frecuentes (>25%) con Kadcyla® fueron hemorragia (incluida epistaxis), transaminasas elevadas, fatiga, dolor músculo-esquelético y cefalea. La mayoría fueron Grado 1 o 2 de severidad. Las RAM serias más frecuentes fueron fiebre, trombocitopenia, vómitos, dolor abdominal, náuseas, estreñimiento, diarrea, disnea y neumonitis. Las RAM de Grados 3 o 4 más frecuentes (> 2%) fueron trombocitopenia, fatiga, transaminasas elevadas, anemia, hipopotasemia, dolor musculoesquelético y neutropenia. Reacciones adversas muy frecuentes (>1/10): trombocitopenia, anemia, infección del tracto urinario, hipopotasemia, insomnio, neuropatía periférica, cefalea, mareos, hemorragia, epistaxis, tos, disnea, estomatitis, diarrea, vómitos, náuseas, estreñimiento, sequedad bucal, dolor abdominal, erupción, dolor musculoesquelético, artralgia, mialgia, fatiga, parestia, astenia, escalofríos, transaminasas elevadas. Reacciones adversas frecuentes (>1/100 a <1/10): neutropenia, leucopenia, hipersensibilidad al medicamento, disgeusia, alteración de la memoria, sequedad ocular, conjuntivitis, visión borrosa, aumento del lagrimeo, disfunción ventricular izquierda, hipertensión, dispepsia, sangrado gingival, prurito, alopecia, trastorno de las uñas, síndrome de eritrodostesia palma-plantar, urticaria, edema periférico, concentraciones elevadas de fosfatasa alcalina en sangre, reacciones relacionadas con la infusión. Reacciones adversas poco frecuentes (>1/1000 a <1/100): neumonitis, hepatotoxicidad, insuficiencia hepática, hiperplasia nodular regenerativa, hipertensión portal, extravasación en la zona de inyección. 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 eventos adversos asociados con el uso de Kadcyla® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0-800-77-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 llame a ANMAT responde al 0800-333-1234. **Publicaciones especiales:** **Población pediátrica:** La seguridad y eficacia de Kadcyla® en niños y adolescentes menores de 18 años no han sido establecidas, ya que no existe una recomendación de uso específica en la población pediátrica para la indicación de cáncer de mama metastásico (CMM). **Pacientes de edad avanzada:** El análisis farmacocinético poblacional de Kadcyla® demostró que la edad no tiene un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de trastuzumab emtansina. No se requiere un ajuste de la dosis de Kadcyla® en pacientes de 65 años o más. No se cuenta con los datos suficientes para establecer la seguridad y eficacia de Kadcyla® en aquéllas de 75 años o más. **Pacientes con insuficiencia renal:** No se requiere un ajuste de la dosis inicial de Kadcyla® en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La posible necesidad de un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal severa no puede determinarse debido a que no se cuenta con datos suficientes, y por lo tanto estos pacientes deben ser controlados estrechamente. **Pacientes con insuficiencia hepática:** No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática. No se puede hacer una recomendación posológica específica. **Fertilidad, embarazo y lactancia:** las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Kadcyla® y hasta 7 meses después de recibir la última dosis de trastuzumab emtansina. Los pacientes de sexo masculino o sus parejas de sexo femenino también deben utilizar métodos confiables de anticoncepción. No se recomienda utilizar trastuzumab emtansina durante el embarazo y se debe advertir a las mujeres antes de que se queden embarazadas sobre la posibilidad de que este medicamento cause daño fetal. Si se produce el embarazo, se debe consultar de inmediato con el médico. Si una mujer embarazada es tratada con Kadcyla®, se recomienda un estricto control realizado por equipo multidisciplinario. Las mujeres deben interrumpir la lactancia antes de iniciar el tratamiento con Kadcyla® y pueden reanudarla 7 meses después de finalizar el mismo. **Sobredosificación:** No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de trastuzumab emtansina. En caso de sobredosis, se debe monitorizar estrictamente al paciente para controlar la presencia de signos o síntomas de reacciones adversas e iniciar el tratamiento adecuado para los síntomas. Se han informado casos de sobredosis durante el tratamiento de trastuzumab emtansina, la mayoría de los cuales estaban asociados con trombocitopenia e incluyeron una muerte. **Incompatibilidades:** la solución de dextrosa 5% no debe utilizarse para la reconstitución o la dilución, ya que produce la agregación de la proteína. **Conservación:** Viales: Los viales deben conservarse en heladera entre 2°C a 8°C. No congele la solución reconstituida. No congele la solución para infusión que contiene la solución reconstituida. Desde el punto de vista microbiológico, el producto reconstituido con agua para inyectables debe ser usado inmediatamente. Si no se utiliza en forma inmediata, los viales reconstituidos pueden almacenarse durante un máximo de 24 horas a una temperatura de entre 2°C y 8°C, siempre que se hayan reconstituido en condiciones asepticas controladas y validadas, y se debe eliminar pasado ese tiempo. La solución reconstituida de Kadcyla® debe diluirse en bolsas de infusión de cloruro de polivinilo (PVC) o de poliolefina sin látex ni PVC. La solución de Kadcyla® reconstituida diluida en cloruro de sodio al 0,9% o al 0,45%, es estable durante un máximo de 24 horas a temperatura entre 2°C y 8°C, siempre que haya sido preparada en condiciones asepticas controladas y validadas. Pueden observarse partículas en el almacenamiento si se la diluye en cloruro de sodio al 0,9%. Debe utilizarse un filtro en línea de polietersulfona (PES) de 0,22 μ m cuando el concentrado para infusión se diluya en solución de 9mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio para infusión. Si se utiliza una infusión que contenga 0,45% de cloruro de sodio puede utilizarse sin un filtro en línea (sin adsorción de proteínas) de 0,22 μ m. No debe utilizarse solución de dextrosa (5%) para la reconstitución o dilución, ya que produce la agregación de la proteína. Este medicamento no debe ser utilizado 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:** envase con 1 vial de 15 ml con 100 mg; envase con un vial de 20 ml con 160 mg.

Disp ANMAT 5082 29 jun 2015. RI + EMA + CDS: 4,0C

Si ocurre un embarazo durante el tratamiento con Kadcyla® o dentro de los 7 meses posteriores a la última dosis de Kadcyla®, por favor reporte el embarazo inmediatamente a la línea de farmacovigilancia de Roche 0800-77-ROCHE (76243). Se requerirá información adicional durante un embarazo con exposición a Kadcyla® y durante el primer año de vida del bebé. Esto permitirá a Roche comprender mejor la seguridad de Kadcyla® y proveer información apropiada a las autoridades sanitarias, prestadores de salud y pacientes.

Anticoncepción en varones y mujeres Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo mientras reciban trastuzumab emtansina y durante los 7 meses posteriores a la última dosis de trastuzumab emtansina. Los pacientes varones o sus parejas femeninas también deben utilizar anticoncepción eficaz.

Embarazo No hay datos del uso de trastuzumab emtansina en mujeres embarazadas. Trastuzumab, un componente de trastuzumab emtansina, puede causar daño fetal o muerte cuando se administra a mujeres embarazadas. En la etapa de post-comercialización, se han reportado casos de oligohidramnios, algunos asociados con hipoplasia pulmonar fatal, en mujeres embarazadas que recibían trastuzumab. Estudios en animales con maitansina, una entidad química estrechamente relacionada de la misma clase maitansinoide que DM1, sugieren que DM1, el componente citotóxico inhibidor de los microtúbulos de trastuzumab emtansina, se espera que sea teratogénico y potencialmente embriotóxico. No se recomienda la administración de trastuzumab emtansina a mujeres embarazadas, y debería informarse a las mujeres de la posibilidad de daño al feto antes de embarazarse. Las mujeres que quedan embarazadas deben contactar a su médico de inmediato. Si una mujer embarazada es tratada con trastuzumab emtansina, se recomienda monitoreo estrecho mediante un equipo multidisciplinario.

Lactancia No se sabe si se excreta trastuzumab emtansina en la leche materna. Debido a que muchos productos medicinales se excretan en la leche humana y dado el potencial de reacciones adversas serias en niños lactantes, las mujeres deben discontinuar la lactancia antes de comenzar el tratamiento con trastuzumab emtansina. Las mujeres pueden comenzar a amamantar 7 meses luego de concluir el tratamiento.

Fertilidad No se han conducido estudios de toxicología reproductiva y del desarrollo con trastuzumab emtansine.

3

3 razones:
eficacia, seguridad y calidad de vida

2

2da. línea
El momento indicado

1

producto:
Kadcyla®

El primer conjugado anticuerpo-fármaco [ADC] para pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo.

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.

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. Gelber RD, Galárraga 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 N5031. 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 (PAPER) trastuzumab - 25th Sep. 2012 to 24th Mar. 2013 - F. Hoffmann-La Roche LTD Report Number 1053819.



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

EDITORIAL	17
Marcelo Blanco Villalba	
Registro Poblacional de Cáncer de Tierra del Fuego. Período 2003-2013	19
Dirección de Epidemiología e Información de la Salud. Secretaría de Políticas de Salud - Ministerio de Salud. Gobierno de la Provincia de Tierra del Fuego, Antártida e Islas del Atlántico Sur.	
Procarcinógenos y anticarcinógenos en la dieta	26
Elio A. Prieto González, Silvina Ruth Spitalnik	
La importancia de los grupos de ayuda mutua y de las redes sociales en la contención del paciente oncológico	37
Mario Bruno	

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



**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

Estimados consocios:

Como generalmente ocurre en esta época, realizamos un balance de lo actuado y proyectamos las actividades para el próximo año, y qué mejor ocasión que aprovechar la aparición de nuestra Revista para dicha tarea.

Durante el intercambio de ideas con nuestros colegas en el marco de las Jornadas del Interior de la SAC, desarrolladas en la ciudad de Santiago del Estero, creímos entender que las sociedades científicas son los espacios ideales para elaborar respuestas que nos permitan afrontar situaciones complejas, como lo es, entre otras aristas de nuestra actividad laboral, la accesibilidad a la atención por parte de los pacientes oncológicos en las diversas regiones del país.

Hoy solo con compartir la actividad académica no alcanza para poder pensar y trabajar en estas problemáticas; es fundamental la colaboración, por eso los convocamos, *buscando* generar un espacio participativo, pluralista y creativo.

Les contamos que nos enorgullece poder organizar, por primera vez en el país, una actividad científica en conjunto entre las instituciones ecancer, SAC y FESCAS. Se trata del primer Simposio Internacional de Cáncer de Próstata, que se celebrará los días 11 y 12 de marzo de 2016 en el Hotel Panamericano de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Otra propuesta en la que estamos trabajando intensamente es en el XVII Congreso Argentino de Cancerología, 14.º Encuentro de la Federación de Sociedades de Cancerología de América del Sur, a realizarse los días 11, 12 y 13 agosto de 2016 en el Abasto Hotel de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Además, estamos diagramando los cursos a dictarse en la AMA los martes de 19.00 a 21.00 horas, como así también las reuniones científicas de los cuartos martes de cada mes, que estarán a disposición de los socios del interior del país en formato virtual.

Seguiremos consolidando los convenios con diversas instituciones nacionales e internacionales vinculadas a la temática oncológica, ya que fortalecen nuestro conocimiento y nos permiten un constante enriquecimiento de saberes. Continuaremos también con todas las actividades de los diversos Capítulos que conforman la Sociedad, a cuyos encargados agradecemos especialmente por el compromiso con la tarea.

En nombre del equipo de trabajo que integra la Comisión Directiva, queremos saludarlos y desearles un muy buen 2016 y felices fiestas en familia.

Los saluda afectuosamente.

Marcelo Blanco Villalba
Presidente SAC
Copresidente Congreso 2016

Registro Poblacional de Cáncer de Tierra del Fuego. Período 2003-2013

Dirección de Epidemiología e Información de la Salud

Secretaría de Políticas de Salud - Ministerio de Salud

Gobierno de la Provincia de Tierra del Fuego, Antártida e Islas del Atlántico Sur.

INTRODUCCIÓN

El Registro de Cáncer de Tierra del Fuego es un registro de base poblacional cuyo ámbito geográfico de cobertura abarca la provincia de Tierra del Fuego en toda su extensión. El territorio de la Isla Grande de Tierra del Fuego es un archipiélago comprendido entre los paralelos 54° 30' 84" de latitud sur y los meridianos 67° 74' 52" de longitud oeste. La superficie provincial es de 21.571 km² y población total alcanza los 127.205 habitantes, según el censo correspondiente al año 2010. Su densidad poblacional es de 5,9 habitantes por km², y la población urbana representa el 98% del total. Las principales ciudades son Ushuaia; la capital provincial, Río Grande, y la recientemente declarada ciudad de Tolhuin.

La creación del Registro Poblacional de Cáncer de Tierra del Fuego (RPCTDF) se determinó a través de la Ley Provincial 557, sancionada el 19 de septiembre de 2002. El inicio de actividad del Registro se estableció el 1.º de enero de 2003 por la Resolución del Ministerio de Salud N.º 1680/06, mediante la aprobación de la Metodología de Aplicación de Procedimientos Normatizados, que establece su organización y funcionamiento. Para la carga de los datos y su análisis, se utiliza el Programa CanReg proporcionado por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC: International Agency for Research on Cancer). Hoy el Registro funciona dentro del ámbito de la Dirección de

Epidemiología e Información de la Salud, dependiente del Ministerio de Salud de la Provincia de Tierra del Fuego. A nivel internacional, integra la Asociación de Registros Poblacionales de Tumores de Argentina y es Miembro Asociado de la *International Association of Cancer Registries* (IACR).

El Registro desempeña un papel clave en el control del cáncer; es un sistema de información de vigilancia epidemiológica, cuyos objetivos están dirigidos a mantener un archivo o registro de los datos de los casos de incidencia de cáncer aparecidos en la población de la provincia, recolectados de forma continua y sistemática a partir de diferentes fuentes de información públicas y privadas.

Este promueve, además, las normas de comportamiento ético orientadas específicamente a la preservación de la confidencialidad en los registros de este tipo con respecto a la información de los datos recopilados, que incluyen aspectos con principios relacionados a la confidencialidad, las medidas de seguridad y la cesión de datos.

Por primera vez en la historia del Registro Poblacional de Cáncer de Tierra del Fuego, se han enviado los datos de incidencia de cáncer que fueran solicitados por la IARC en su oportunidad. Estos fueron aprobados por el Comité Editorial de la IARC para ser difundidos en su publicación de referencia internacional para todos los registros de cáncer del

mundo, *Cancer Incidence in Five Continents. Vol X 2013*, conjuntamente con los Registros de Mendoza y Córdoba, que publican también por primera vez, y de Bahía Blanca, que es el único que lo hace desde hace tiempo. Hasta la fecha, estos son los únicos registros de base poblacional de la Argentina que se encontraban en condiciones de poder hacerlo.

Esta publicación aporta información actualizada de casos incidentes de cáncer registrados en la base de datos del RPCTDF, producto del procesamiento y análisis provenientes de las diferentes fuentes de información de los subsectores público y privado, de las obras sociales, del registro civil y otras instituciones. Incluye la frecuencia de los diferentes sitios de localización de patologías oncológicas, su distribución proporcional por sexo y por grupo etario más frecuentes, las tasas de incidencia, relacionadas con el riesgo de contraer la enfermedad, las tasas ajustadas por edad, utilizando como población de ajuste la distribución de la población estándar mundial, que es la que permite comparar con la incidencia de otros países y entre los registros de nuestro país en particular, correspondientes al período 2003-2013.

ÁREA GEOGRÁFICA DE COBERTURA DEL REGISTRO POBLACIONAL DE CÁNCER

La población de estudio abarca el ámbito geográfico del registro, constituido por toda la población de la Provincia de Tierra del Fuego, cuya proyección poblacional para el año 2008 fue de 126.212 habitantes, con una distribución por sexo de 64.233 varones y 61.979 mujeres.

El resultado del Censo Nacional 2010 arrojó una población total de 127.205 habitantes, 51.696 corresponden a varones y 49.383 son mujeres. El porcentaje por grupos de edad son los siguientes:

- Menores de 10 años: 18,1%,
- De 10 a 19 años: 18,3%,
- De 20 a 34 años: 26,2%,
- De 35 a 44 años: 14,1%,
- De 45 a 64 años: 18,2%,
- De 65 años o más: 4%.

OBJETIVOS PRINCIPALES DEL REGISTRO

La creación del Registro Poblacional de Cáncer persigue diversos objetivos. Por un lado, conocer la real incidencia de tumores malignos que afectan a la población de la Provincia de Tierra del Fuego, su magnitud y distribución según sexo, localización del tumor y diferentes tipos histológicos. De este modo, intenta proporcionar un marco para valorar y controlar el impacto de la enfermedad en los grupos de mayor riesgo identificados en la comunidad. Por otro lado, busca constituir una herramienta fundamental para la toma de decisiones en políticas sanitarias, esencial para una gestión basada en la evidencia.

Finalmente, se propone facilitar el intercambio de información y la organización de estudios cooperativos en el país y otras regiones del mundo; abrir así la posibilidad al campo de la educación e investigación epidemiológica y difundir sus hallazgos.

METODOLOGÍA IMPLEMENTADA POR EL REGISTRO

El Registro de Cáncer de Tierra del Fuego sigue las normas internacionales conforme a la IARC/OMS — la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Asociación Internacional de Registros de Cáncer (IACR)—, con el fin de garantizar la comparabilidad de los datos entre los diferentes registros del mundo y las referencias para el control de la calidad de los datos establecidos por la IARC.

Dichas normas abarcan las definiciones de caso (criterios que establece el registro para incluir un nuevo caso), sistemas operativos (que incluyen el *software* de carga de datos), control de calidad de los datos (que se evalúan por medio de las estimaciones de los indicadores de calidad: porcentaje de edad desconocida, porcentaje de verificación histológica y porcentaje de solo certificados de defunción) y elaboración de los resultados obtenidos. Se utiliza para la carga de los datos el programa de *software* CanReg, que es proporcionado por la IACR.

La recolección de los datos se efectúa en forma mixta: activa/pasiva en las diferentes fuentes de información en instituciones públicas y privadas de la provincia,

donde se estudian, se diagnostican o se tratan personas que padecen la patología. Para tal fin, se utiliza el Formulario de Notificación Epidemiológica de Casos Incidentes de Cáncer, el cual consta de los siguientes rubros:

- 1) Datos del paciente: apellido y nombre, fecha de nacimiento, edad, N.º de DNI, sexo, lugar de nacimiento (país y provincia), domicilio, número de teléfono, obra social, residencia habitual, tiempo de residencia.
- 2) Datos del tumor: localización anatómica, diagnóstico histológico o citológico, lateralidad, primarios múltiples, N.º de protocolo, N.º de matrícula profesional del anatomopatólogo.
- 3) Datos del diagnóstico: fecha de diagnóstico, tipo de diagnóstico (microscópico y no microscópico), grado de diferenciación histológica, comportamiento de la neoplasia, inmunofenotipos en linfomas y leucemias. Fecha y causa de la defunción.
- 4) Datos del profesional notificador: nombre y apellido, N.º de matrícula profesional, nombre de la institución, N.º de la historia clínica del paciente, observaciones, fecha de recolección de los datos, fuente de recolección de los datos.

CRITERIOS DE CASO REGISTRABLE, INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

La definición de caso viene dada por los criterios que utiliza el Registro Poblacional de Cáncer de la Provincia de Tierra del Fuego para incluir un nuevo caso de cáncer. Estos son los siguientes:

a) **Ámbito geográfico**

La condición de lugar para registrar un caso es la de ser residente en el área geográfica de la provincia de Tierra del Fuego, independientemente del lugar donde se le diagnosticó el cáncer al paciente o donde le sobrevino la muerte.

Se considera residentes a todas aquellas personas que han vivido habitualmente en Tierra del Fuego un período mínimo de 1 año antes del diagnóstico de cáncer. El término *cáncer* se usa aquí para todos los tumores malignos, tal y como están definidos en la

Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (1).

b) **Criterio temporal**

Se tendrá en cuenta el diagnóstico de tumor realizado a partir del 1 de enero de 2003.

c) **Criterio del tumor**

Se registrará toda nueva neoplasia maligna de cualquier localización que no ha sido registrada previamente y sea caso incidente en el año, con o sin verificación histológica según la sección morfológica de la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O), cuyo último dígito de comportamiento sea

1. Carcinoma *in situ*, intraepitelial, no infiltrante, no invasor;
2. Maligno, sitio primario.

Se registrarán los tumores malignos de piel, los del sistema nervioso central, cualquiera sea su comportamiento. En los demás casos, cuando no se conozca la naturaleza del tumor (incierto si es benigno o maligno, malignidad límite), este no se registrará.

En el caso de los tumores *in situ*, se registrarán sistemáticamente todos los informes anatomopatológicos y/o citológicos con diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical, grado III (CIN III), y se considerarán también todos los tumores de mama con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma *in situ*, intraepitelial, no infiltrante, no invasor.

Los tumores que no tengan un diagnóstico anatomopatológico y cuyo diagnóstico se base en técnicas exploratorias (técnicas de imagen, de laboratorio, quirúrgicas y exploración clínica) también se incluyen, siempre que la información clínica permita disponer de un grado de seguridad elevado de que se trata de una patología tumoral maligna y pertinente a las localizaciones detalladas.

Se registran también los casos procedentes de los certificados de defunción cuando no haya sido posible encontrar información sobre diagnóstico de cáncer en ninguna de las fuentes sistemáticamente revisadas; cabe también

identificar los cánceres detectados como hallazgo inicial a través de autopsia.

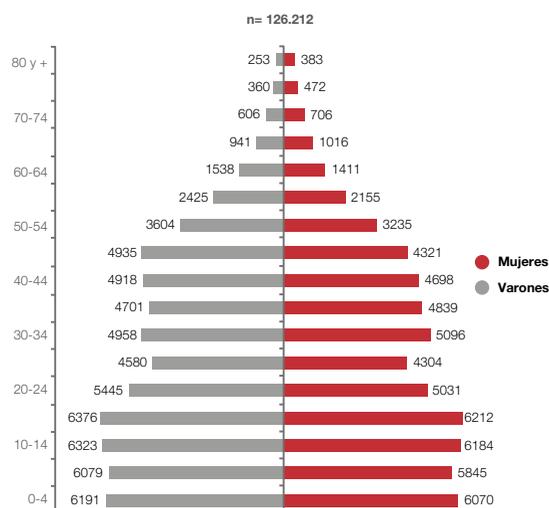
CONFIDENCIALIDAD

La información registrada en los archivos de la base de datos del Registro Poblacional de Cáncer es estrictamente confidencial. Esto da cumplimiento a las directrices sobre confidencialidad en los registros de cáncer y a la normativa vigente, Ley 17622/68, de Secreto Estadístico. Se tiene como norma no facilitar la información nominal o individualizada de los casos de manera que puedan ser identificados; solo están disponibles los consolidados de datos epidemiológicos.

ESTRUCTURA POBLACIONAL DE LA PROVINCIA DE TIERRA DEL FUEGO

La estructura de la pirámide poblacional presenta una población joven con baja proporción de grupos de edades avanzadas (Figura 1).

Figura 1: Pirámide poblacional por sexo y grupos quinquenales de edad. Provincia de Tierra del Fuego, Antártida e Islas del Atlántico Sur. Proyección 2008.



Fuente: Indec. Proyección para 2008 sobre la base del Censo de Población, Vivienda y Hogares 2001 para Provincia de Tierra del Fuego, Antártida e Islas del Atlántico Sur.

RESULTADOS

Tabla 1: Número total de tumores malignos. Ambos sexos. Años 2003-2013 (N = 1919).

Año	Hombres	Varones	Total
2003	99	99	198
2004	81	95	176
2005	85	86	171
2006	70	94	164
2007	105	90	195
2008	83	89	172
2009	86	85	171
2010	86	90	166
2011	86	94	180
2012	78	79	157
2013	91	78	169
Total	950	969	1919

Fuente: Registro Poblacional de Cáncer de Tierra del Fuego
Nota: Incluye piel no melanoma.

Distribución de casos de cáncer según procedencia y base diagnóstica

Figura 2: Distribución de casos de cáncer según efectores notificantes. Tierra del Fuego. Años 2003-2013.

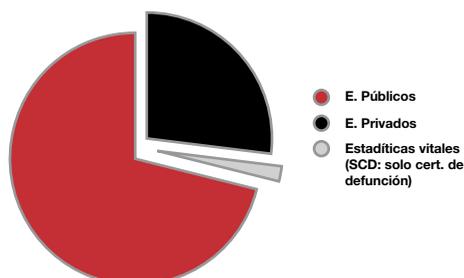


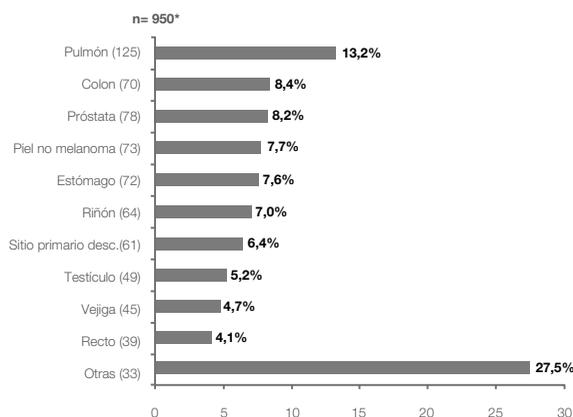
Tabla 2: Distribución de casos de cáncer según base diagnóstica. Tierra del Fuego. Años 2003-2013

Base diagnóstica	N.º total	%
Histología de tumor primario	1458	76
Diagnóstico por imágenes	150	8
Citología/citohematología	94	5
Solo certificado de defunción	46	2,3
Marcadores tumorales	53	3
Clínico	46	2,3
Cirugía exploratoria	7	0,3
Histología de metástasis	64	3,3
Autopsia con histología	1	0,0
Total general	1919	100

Fuente: Registro Poblacional de Cáncer de Tierra del Fuego.

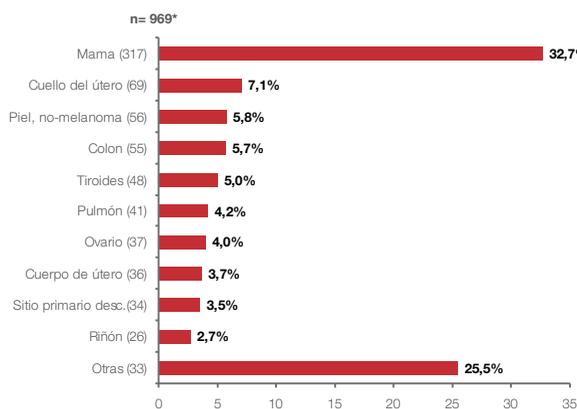
Casos de cáncer más frecuentes en hombres y mujeres

Figura 3: Distribución relativa (%) de las localizaciones más frecuentes de cáncer en varones. Tierra del Fuego. Años 2003-2013.



Fuente: Registro poblacional de cáncer de la Provincia de Tierra del Fuego, Antártida e Islas del Atlántico Sur. N.º de casos (). * Incluye piel no melanoma.

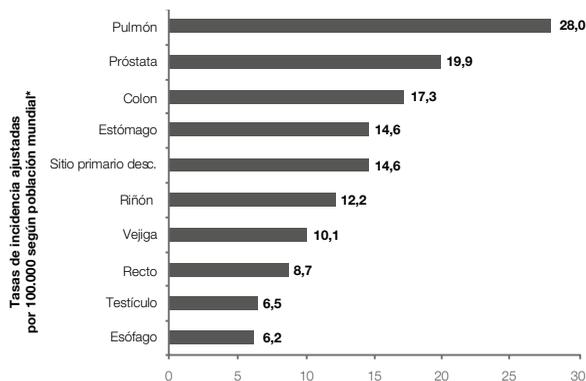
Figura 4: Distribución relativa (%) de las localizaciones más frecuentes de cáncer en mujeres. Tierra del Fuego. Años 2003-2013.



Fuente: Registro poblacional de cáncer de la Provincia de Tierra del Fuego, Antártida e Islas del Atlántico Sur. N.º de casos (). * Incluye piel no melanoma.

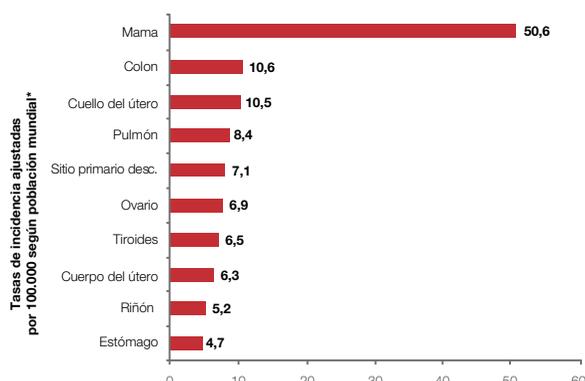
Tasas de incidencia ajustadas para los diez primeros sitios de cáncer en hombres y mujeres

Figura 5: Tasas ajustadas por edad por 100.000 hombres según diez localizaciones más frecuentes. Tierra del Fuego. Años 2003-2013.



Fuente: Registro poblacional de cáncer. * Sin piel no melanoma.

Figura 6: Tasas ajustadas por edad por 100.000 mujeres según diez localizaciones más frecuentes. Tierra del Fuego. Años 2003-2013.



Fuente: Registro poblacional de cáncer. * Sin piel no melanoma.

Indicadores de calidad

Tabla 3: Indicadores de calidad según sitios de localización seleccionados. Tierra del Fuego. Ambos sexos*. Años 2003-2013.

Localización	N.º de casos	% VH	% SCD	M/I	N.º de Defunciones
Mama	400	89	1,7	0,2	72
Pulmón	212	50,4	4,2	0,7	149
Colon	149	82,5	1,3	0,5	83
Ovario	40	82,5	2,5	0,4	15
Cérvix	110	94,5	0	0,2	23
Estómago	107	77,5	2,8	0,6	62
Próstata	83	87	1,2	0,4	35
Vejiga	70	76	2,8	0,3	24
Vesícula	41	44	2,4	0,8	34
Linfomas	56	87,5	0	0,2	14
Páncreas	39	33,3	5,1	0,9	34
Riñón	107	67,2	0,9	0,3	29
Recto	61	69	0	0,3	21

Fuente: Registro Poblacional de Cáncer de Tierra del Fuego. Notas: VH: verificación histológica. SCD: solo certificado de defunción. M/I: mortalidad/ incidencia. Edad desconocida: no se registraron en el período. *Excepto mama, cérvix y próstata.

COMENTARIOS

Los datos que se presentan corresponden a casos de tumores malignos del período 2003-2013 que solo son comparables con los de otros registros poblacionales de nuestro país y del mundo respecto tanto a la incidencia de los tumores como a los datos de mortalidad.

La técnica estadística empleada es descriptiva con enfoque cuantitativo, y se emplearon distribuciones de frecuencias absolutas y relativas, tasas de incidencia bruta y estandarizada o ajustadas por sexo y edad según localización del tumor.

Los denominadores poblacionales se basaron en las proyecciones correspondientes a 2008 del Censo de Población, Viviendas y Hogares 2001 publicado por el INDEC. Las tasas se ajustaron utilizando como población de ajuste la distribución de la población estándar mundial. Con respecto al indicador de *calidad porcentaje de edad desconocida*, se aclara que no hubo casos con edad desconocida en el período abarcado.

Debido a la metodología implementada por los registros poblacionales, conforme a los lineamientos de la IARC/OMS de búsqueda activa de los casos incidentes de cáncer, estos se encuentran sujetos a modificaciones a partir de la aparición de otros nuevos casos que surjan de la revisión y tamizaje de las diferentes fuentes de información en el transcurso del tiempo.

Si bien los tumores *in situ*, como es el caso de los de mama, cuello de útero y sistema nervioso central, se registran en la base de datos del registro poblacional, estos son analizados de forma separada.

Tanto los certificados de defunción como los informes de derivación y evacuación de los pacientes a otros centros de salud del país son fuentes importantes, que sirven para detectar los casos de cáncer que no han sido previamente registrados.

Uno de los logros más importante lo constituye el ingreso, por primera vez, de los datos de incidencia de cáncer provinciales del Registro Poblacional de Cáncer de Tierra del Fuego en la publicación de

referencia internacional de *Cancer Incidence in Five Continents. Volume X. 2013*, después de que fueran evaluados y aprobados por el comité editorial de la IARC, debido a que reunían las condiciones de calidad para tal fin.

A esta publicación se puede acceder, para su consulta, a través del sitio web de la versión electrónica de la serie de publicación internacional que posee la IARC/OMS en: http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/sp164/CI5volX_Full.pdf

Recientemente, en el Hospital Regional Ushuaia, se ha creado el Registro de Cáncer Hospitalario, que se ha convertido en una nueva fuente de información para el registro de cáncer de base poblacional.

REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud. Clasificación internacional de enfermedades para oncología. 3a edición. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud, 2003.
2. Dos Santos SI. Epidemiología del Cáncer: Principios y Métodos. Agencia Internacional de investigación sobre el Cáncer. Organización Mundial de la Salud, 1999.
3. Asociación Argentina de Prevención y Educación del Cáncer. Asociación de Registros Poblacionales de Cáncer. Incidencia de Cáncer en Argentina entre 2003-2007. Importancia de los Registros Poblacionales de Cáncer. Bahía Blanca: Asociación Argentina de Prevención y Educación del Cáncer. Asociación de Registros Poblacionales de Cáncer, 2011. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/inc/index.php/comunicacion/manuales-guias>
4. Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG. Registros de Cáncer: Principios y Métodos. Publicación Científica No 95. Lyon: IARC, 1995.
5. Parkin DM, Chen VW, Ferlay J, Galcerán J, Store HH, Whelan SL. Comparabilidad y Control de Calidad en Registros de Cáncer. IARC. Informe Técnico N° 19. Lyon: IARC, 1995.
6. Instituto Nacional de Estadística y Censos. Proyecciones provinciales de población por sexo y grupos de edad 2001-2015. Serie 31. Análisis Demográfico. Buenos Aires: Instituto Nacional de Estadística y Censos, 2005.
7. International Agency for Research on Cancer (IARC) [Agencia Internacional de Investigación del Cáncer] [Internet]. Lyon: Organización Mundial de la Salud; s/f [actualizada en 2015; acceso: 20 de abril de 2015]. Disponible en: <http://www.iarc.fr>
8. Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, *et al*, editors. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X. IARC Scientific Publication No 164. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014. Disponible en: <http://www.iarc.fr/en/>

publications/pdfs-online/epi/sp164/CI5volX_Full.pdf

9. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC) [Internet] Buenos Aires: INDEC; s/f [actualizada en 2015; acceso: 20 de abril de 2015]. Disponible en: www.indec.mecon.gov.ar

10. Instituto Nacional del Cáncer. [Internet] Buenos Aires: Ministerio de Salud de la República Argentina; s/f [acceso: 20 de abril de 2015]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/inc>

AGRADECIMIENTOS

Dra. Graciela ABRIATA, Coordinadora del Sistema de Vigilancia Epidemiológica y Reporte de Cáncer del Instituto Nacional de Cáncer.

Dra. Marina ALLEN, Médica Oncóloga del CEMEP - Río Grande.

Dra. Verónica BARO, Jefe del Servicio de Oncología del Hospital Regional Ushuaia.

Sr. Cristián BALMACEDA, Jefe de División de Archivos Central del Hospital Regional Río Grande.

Dra Mariela BERTORELLO, Anatomopatóloga de Lucha Contra el Cáncer Ushuaia.

Dr. Marcelo BLANCO VILLALBA, Presidente de la Sociedad Argentina de Oncología

Sr. Mario CELADOR, Administrador de la Clínica San Jorge - Ushuaia

Dr. Juan José CELI, Jefe del Servicio de Urología de la Clínica San Jorge - Ushuaia

Lic. Tito COLLAZOS PARRA, Excoordinador del Registro Poblacional de Cáncer de Cali - Colombia.

Dr. Mariano DÍAZ FAVA, Jefe del Servicio de Anatomopatología del Hospital Regional Río Grande..

Dra. María Cristina DIUMEJO, Coordinadora del Registro de Tumores de la Provincia de Mendoza.

Sra. Verónica DEL PINO, Administrativa del Servicio de Estadísticas del Hospital Regional Río Grande.

Sra. Fabiana GANDOLFI, Administrativa de la División de Archivos Central del Hospital Regional Río Grande.

Dra. Ariana GAMULIN, Jefa del Servicio de Hematología del Hospital Regional Ushuaia.

Lic. Isabel GONZÁLEZ, Enfermera del Servicio de Oncología del Hospital Regional Ushuaia.

Sra. Ana LUENGO, Jefe Administrativa del Servicios de Archivos Central del Hospital Regional Ushuaia.

Dra. Carolina MANFREDI, Médica Ginecóloga del CEMEP - Río Grande.

Sr. Juan MARCIAL, Jefe de División de Estadísticas del Hospital Regional Ushuaia.

Dra. Lorena MARAVIGLIA, Anatomopatóloga del Hospital Regional Ushuaia.

Dra. Silvina MATIOSEVICH, Hematóloga de la Clínica San Jorge - Ushuaia.

Dra. Florencia MORENO, Directora del Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino.

Dr. Oscar OSORES, Director Médico de Lucha Contra el Cáncer Ushuaia.

Dr. Aldo ORREGO CÁCERES, Jefe del Servicio de Oncología del Hospital Regional Río Grande.

Dr. Abel PALMIERI, Médico Epidemiólogo, Jefe del Departamento de Epidemiología de la Dirección de Epidemiología e Información de la Salud Río Grande.

Sra. Liliana PÉREZ, Jefa de División de Estadísticas Vitales de la Dirección de Epidemiología e Información de la Salud de la Provincia de Tierra del Fuego.

Dra. Roxana PIZZINO, Jefa del Servicio de Hematología del Hospital Regional Río Grande.

Dra. Adriana PRIETO, Anatomopatóloga del Hospital Regional Ushuaia.

Sra. Adriana ROJAS, Administrativa de Lucha Contra el Cáncer Ushuaia.

Procarcinógenos y anticarcinógenos en la dieta

Elio A. Prieto González*, Silvina Ruth Spitalnik**

INTRODUCCIÓN

La cantidad de información disponible acerca de las relaciones entre nutrición y cáncer es desmesuradamente grande, y también, de difícil interpretación y de aun mucho más compleja implementación práctica.

Estas dificultades no son el resultado de la inexactitud de los estudios que apuntan a ciertos alimentos y formas de cocción, como pro carcinógeno o anti carcinógeno, sino que son consecuencia de la naturaleza de las evidencias, muchas veces indirectas, de la falta de precisión en la manera de transmitir los datos al público, en la que se recurre a la super simplificación de los resultados y evidencias. Por su parte, las soluciones que se proponen no toman en consideración el hecho de que, cuando hablamos de carcinógenos o anticarcinógenos, debemos considerar la potencia relativa, que es una expresión de la probabilidad del efecto de determinada práctica. La adopción de un enfoque determinista cuando se refiere a hechos estocásticos implica una contradicción que, de buena o mala manera, puede llevar a la idea errónea del relativismo.

Cuando se toman las conductas de salud como algo relativo se elude decir en relación con qu aspecto de la Biología lo es, y esto se agudiza cuando la comprensión de estos aspectos biológicos requieren de un nivel de información que no es habitualmente el que domina el gran público.

Las empresas que comercializan alimentos ricos en grasas y azúcares son puestas bajo la lupa de la opinión periodística (no de la opinión pública) en general, lo son a causa de oleadas de información referidas a trabajos científicos que demuestran que algún aditivo puede ser cancerígeno. Aunque en la gran mayoría de los casos, los artículos son referidos de forma que es casi imposible la localización de la fuente original. Desafortunadamente, la contrapartida de estas informaciones es que son fácilmente desarticuladas como tendenciosas por otras oleadas de artículos periodísticos referidos a otras fuentes de tan improbable localización como las primeras.

En ese vaivén, la calidad del insumo principal, la información, es puesta en tela de juicio de tal manera que, pasado cierto tiempo, la capacidad de decidir acerca de determinados consumos queda muy limitada porque esas informaciones caen en la categoría de mitos que no aportan bases para la acción preventiva.

Es notable que en esos casos los principales carcinógenos, las grasas, los azúcares, los productos de la combustión incompleta o, simplemente, los asociados a la cocción son ignorados. De esta manera, recae toda la peligrosidad sobre aditivos y edulcorantes con el consiguiente desvío de la atención del público hacia un segmento de los probables carcinógenos. Esto produce un sesgo significativo en el conocimiento necesario para la discusión en la sociedad y la disposición de la

comunidad para participar en las políticas sanitarias tendientes a disminuir el consumo de alimentos potencialmente carcinógenos (Wakabayashi *et al.*, 1992; Committee on Mutagenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment, 2012).

En todas estas controversias, las voces de los expertos en Toxicología Genética, y Mutagénesis y Carcinogénesis están ausentes.

En el presente artículo, pretendemos brindar una necesariamente breve revisión de las evidencias de la relación de ciertos alimentos con el cáncer, sea como pro- o como anticarcinógenos (Stidley *et al.*, 2010; Sarhan *et al.*, 2014). Las evidencias serán organizadas en varios acápite.

TIPOS DE LESIONES EN EL ADN QUE PUEDEN CONducIR A MUTACIONES EN GENES SUPRESORES DE LA TUMORIGENICIDAD Y DE ONCOGENES.

La genotoxicidad es el daño químico que se produce sobre el material genético, entendido este como el ADN y los distintos tipos de ARN, aunque también puede referirse a los cromosomas. En muchas ocasiones se extiende el alcance del término hasta incluir a los agentes físicos y biológicos capaces de causar modificaciones en el material genético. Un genotóxico es un agente que, a niveles subtóxicos de exposición, produce algún tipo de alteración en el material genético o en sus componentes asociados. Bajo este término se incluyen los agentes que interaccionan tanto directa como indirectamente con el ADN provocando mutaciones, y los que interfieren en algunos procesos enzimáticos de la reparación, o en la génesis o polimerización del material proteico involucrado en la segregación cromosómica. En consecuencia, pueden producir modificaciones de las características de un determinado genoma. Las sustancias genotóxicas pueden unirse directamente al ADN o actuar indirectamente al causar afectación de las enzimas involucradas en las modificaciones fisiológicas del ADN como replicación o transcripción, lo que también puede producir mutaciones que pueden ser el paso inicial en el desarrollo de un cáncer o alterar el desarrollo embrionario. Los genotóxicos no son necesariamente cancerígenos, pero la mayor parte de los cancerígenos son genotóxicos.

Los genes que mutan para provocar la transformación maligna son clasificados en dos grupos: protooncogenes y genes supresores de la tumorigenicidad.

Los protooncogenes son genes incluidos en el genoma que controlan el crecimiento y la diferenciación celular, a menudo involucrados en la transducción de señales y la ejecución de señales mitogénicas. Sus proteínas se expresan en diferentes momentos del ciclo y son necesarias para su regulación. Las mutaciones incluso en un solo alelo, los convierten en c-onc (oncogenes). Las proteínas de los oncogenes están alteradas en su estructura o en su cantidad y en el momento y lugar en que se expresan.

Los genes supresores de tumores controlan el ciclo celular y mantienen bajo control la multiplicación celular. Entre estos genes se cuentan las proteínas intracelulares, como el inhibidor de p16-ciclina quinasa, que regulan o inhiben la progresión en etapas específicas del ciclo celular; los receptores para hormonas secretadas (por ejemplo, factor de crecimiento beta), que funcionan para inhibir la proliferación celular; las proteínas de puntos de control (*checkpoint*), que provocan la detención del ciclo celular si el ADN está dañado; las proteínas que promueven la apoptosis y las enzimas que participan en la reparación del ADN (Li *et al.*, 2014; Abreu Vélez y Howard, 2015).

Las mutaciones que se producen en estos genes tienen carácter recesivo, por lo que solo se expresan si se han producido en ambos alelos y así no deja de producirse una proteína reguladora. Esto se conoce como pérdida de la heterocigosidad (LOH, del inglés *loss of heterozygosity*) (Choi *et al.*, 2015).

MUTAGENICIDAD DE ALIMENTOS

Para que se produzca una mutación es necesario que haya daño en el ADN; si este daño no es reparado durante la replicación, se producirá la fijación de la mutación. Los cambios que se producen en el ADN por acción de los genotóxicos deben ser reparados, de lo contrario resultarán fijados y se transmitirán a las células hijas de aquella en la que ocurrió el evento inicial (Pawlowska y Blasiak, 2015; Bauer *et al.*, 2015).

Los cánceres esporádicos resultan de interacciones genes-ambiente. El ambiente no solo debe ser entendido como algo exterior al organismo, puesto que los alimentos y sus metabolitos forman también parte del ambiente al que se expone nuestro genoma (Wang *et al.*, 2014).

En los alimentos se hallan diferentes mutágenos, como aminas heterocíclicas, hidrocarburos policíclicos aromáticos, acrilamidas, aflatoxinas. Estos agentes provocan diferentes tipos de daños en el ADN, sean cambios a nivel de nucleótidos o alteraciones cromosómicas. La acción de los mutágenos se inicia cuando estos se unen covalentemente al ADN y generan un aducto (Deziel *et al.*, 2011).

Existe una creciente evidencia de que los factores epigenéticos, incluyendo cambios en el patrón de metilación del ADN, están causando cáncer y pueden ser modificados por componentes de la dieta (Omene *et al.*, 2013; Yiannakopoulou, 2015; Amin *et al.*, 2015).

También debe agregarse que algunos rasgos hereditarios pueden afectar las rutas de biotransformación de las mezclas complejas que se encuentran incluso en los alimentos más simples. Variaciones polimórficas (cambios en la secuencia de genes que afectan su actividad) pueden ser relevantes en la potencia carcinogénica de ciertos alimentos. Esos genes pueden codificar para componentes de la fracción microsomal, genes de reparación o antioxidantes (Lee *et al.*, 2008; Ong y Pérusse, 2011; Preuss *et al.*, 2014; Meng *et al.*, 2015).

Puede decirse que la carcinogenicidad de ciertos alimentos es el resultado de la contraposición de sus efectos promutagénicos y antimutagénicos en el contexto de un individuo (Farooqi *et al.*, 2015; Panahi *et al.*, 2015).

El *nutrioma*, que es la interacción entre genoma y alimentos, es muy importante en el resultado y, a pesar de la difícil determinación del curso de los procesos de manera individual, es factible evaluar los efectos modificadores de la dieta cuando se analizan gran número de datos, sea en los estudios de *nutrigenómica*, donde se analizan cientos de genes en simultáneo frente a un número limitado de agentes presentes en los alimentos, o cuando en estudios

epidemiológicos se consideran los resultados de gran número de exposiciones a lo largo del tiempo (Catanzaro *et al.*, 2012; George *et al.*, 2014).

Ciertos componentes de la dieta pueden alterar los efectos mutagénicos de alimentos. El alcohol induce una isoforma del citocromo P450 (CYP) 2E1 que promueve la activación de las N-nitrosaminas. La exposición a productos de la combustión incompleta, como hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), puede inducir a la CYP1A1 (Murray, 2006; Korobkova, 2015).

Está claro, no obstante, que la demostración de una asociación epidemiológica no permite afirmar la carcinogenicidad de un alimento o la anticarcinogenicidad de otros. Son necesarios estudios que se complementen a varios niveles, es decir, aquellos que predicen la mutagenicidad a partir de la presencia de alertas estructurales con capacidad de generar aductos en el ADN dentro de los alimentos en estudio, los estudios mecanísticos, *in vitro* e *in vivo* en modelos animales y los estudios epidemiológicos, sin dejar de mencionar los orientados a la seguridad de los alimentos basados en organismos genéticamente modificados (Johnson, 2002; EFSA GMO Panel Working Group on Animal Feeding Trials, 2008; Bøhn *et al.*, 2014; Ho *et al.*, 2014; Thakur *et al.*, 2014).

En tales estudios es necesario el empleo de biomarcadores que permitan medir los efectos de las exposiciones. La falta de biomarcadores sensibles y altamente específicos que puedan relacionarse sin lugar a duda con las exposiciones obliga a utilizar baterías de biomarcadores menos específicos pero sensibles y orientadores como el análisis de aberraciones cromosómicas, el ensayo cometa o las mediciones de aductos en el ADN, que complementan aquellos que responden a la cuantía de las exposiciones como son las mediciones de los niveles de excreción de metabolitos de hidrocarburos policíclicos aromáticos o de aflatoxinas. Un ejemplo ilustrativo es el de las aminas heterocíclicas cuyos aductos en tejidos humanos son de difícil detección. Esto entorpece el uso de biomarcadores de exposición que permitan de forma inequívoca relacionar su consumo con el desarrollo de cánceres, lo que no impide que actualmente se les considere carcinógenos humanos (National Research Council (US) Committee on Diet,

Nutrition, and Cancer, 1982; Rothfuss *et al.*, 2011; Huybrechts y Callebaut, 2015).

Es difícil definir cuándo un mutágeno es un carcinógeno y cuándo un no mutágeno no lo es. Sin embargo, existe una correlación suficientemente grande entre mutágenos y carcinógenos como para sospechar que ambas actividades están presentes en un determinado agente. La correlación es alta en carcinógenos como los hidrocarburos policíclicos aromáticos, las aminas y los alquilantes. Es por eso que las pruebas de mutagenicidad de los compuestos propios de los alimentos, así como de aditivos o los agentes que surgen de las formas de cocción, deben ser evaluados con ensayos de mutagenicidad, e interpretados teniendo en cuenta su estructura química. Así la capacidad predictiva es mayor, como lo es la información disponible para la oncoprevención.

Algunas de estas aminas heterocíclicas son lipofílicas y no son en sí mismas mutagénicas y requieren de biotransformación para convertirse en intermediarios reactivos capaces de provocar mutaciones. La lipofilicidad explica las reacciones de biotransformación para hacerlas más hidrosolubles y, en consecuencia, más fácilmente excretables. Sin embargo, algunos metabolitos intermedios son muy electrofílicos y se unen al ADN.

Los productos que se detectan en proporciones de una parte en un millón o menos aumentan la incertidumbre al incrementar la lista de mutágenos potenciales.

El cuadro se hace más complejo si se tiene en cuenta que la potencia de los mutágenos varía en muchos órdenes de magnitud de uno al otro y que estos pueden antagonizar o sinergizar, con lo que la elucidación de cuánto de mutagénico tiene un producto, a los fines prácticos de la oncoprevención, se vuelve una pregunta que pierde relevancia (Lam *et al.*, 2009).

La necesidad de evaluar las evidencias epidemiológicas y las asociaciones entre estructura, biotransformación y capacidad de unión al ADN debe ir por un carril paralelo al que conducen las investigaciones orientadas a determinar la mutagenicidad y carcinogenicidad de alimentos específicos, en relación no solo con sus dosis o con la

manera en que fue cocinado, sino también con sus interacciones alimento-alimento y alimento-genoma (Committee on Mutagenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment, 2012; Gerhauser, 2013).

En el caso de que se produzcan intermediarios genotóxicos, se activan diversos mecanismos de reparación del ADN que pueden reparar roturas de simple y/o doble cadena, cambiar nucleótidos mal insertados o eliminar aductos de ADN de mayor o menor tamaño, sea mediante la reparación por escisión de bases o de nucleótidos. En estos casos la reparación exitosa restaura la secuencia originaria en la molécula de ADN, pero cuando es defectuosa contribuye a fijar la mutación que, en el siguiente ciclo replicativo, puede transmitirse a la progenie celular y que, de acuerdo con la secuencia involucrada en el cambio, provocará o no una alteración en los mecanismos de control de la replicación y la diferenciación celular. Esta eventualmente puede progresar hasta un tumor (Bauer *et al.*, 2015). Es notoria la capacidad de ciertos alimentos de modular la actividad de reparación del ADN (Aiyer *et al.*, 2008; Giampieri *et al.*, 2015).

CÁNCER Y ALIMENTACIÓN

El cáncer es la segunda causa principal de muerte en la Argentina, Es por ello que resulta de interés explorar las diferentes maneras en que la nutrición se relaciona con el cáncer, puesto que no solo juega un papel en el origen del proceso maligno sino que también en su evolución. Las expectativas de supervivencia de quienes sufren esta enfermedad tienen una relación directa con su situación nutricional. Por ello, un tratamiento eficaz incluye el trabajo en forma conjunta de un equipo multidisciplinario (médicos oncólogos, radioterapeutas, nutricionistas, psicooncólogos, médicos especialistas en cuidados paliativos), en el que resulta de especial importancia la intervención nutricional en el esquema habitual de tratamiento de soporte (Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU., 2014a).

La relación entre la alimentación y el tratamiento del cáncer se trata desde dos vertientes diferentes. Por un lado, considerando la dieta como factor de prevención

del cáncer y, por otro, desde el papel de la dieta en el tratamiento oncológico.

Las dietas con alto contenido en vitaminas y minerales y oligoelementos han puesto en evidencia después de muchos estudios que presentan cualidades protectoras contra el cáncer.

El otro aspecto del tratamiento nutricional, aquel en el cual se relacionan la nutrición y el tratamiento del cáncer, ha dado en los últimos años resultados muy positivos, permitiendo una mayor calidad de vida en aquellos pacientes que son intervenidos con terapias paliativas (Universidad Nacional de Educación a Distancia, 2013).

Los motivos de deterioro del estado nutricional en el paciente oncológico son múltiples. En primer lugar, el crecimiento del propio tumor y la modificación metabólica que su presencia produce aumentan las necesidades energéticas de estos pacientes. A ello debe añadirse la anorexia, que se caracteriza por la falta de apetito y pérdida de peso que acompañan a la astenia, un síntoma muy común en el paciente oncológico y que dificulta la posibilidad de ingerir todos los nutrientes necesarios. Se deben considerar también las modificaciones en la capacidad de digerir, absorber y metabolizar correctamente, lo que implica una menor capacidad de aprovechar los nutrientes. Esto lleva a la caquexia, que se acompaña de un cuadro de desnutrición y pérdida de peso, y se asocia a la astenia, lo que representa un indicador directo de malnutrición en estos pacientes (Asociación Española contra el Cáncer, 2014).

Un paciente cuya dietoterapia prescrita sea la indicada va a tolerar mejor el tratamiento oncológico, que le resultará, además, menos invasivo, lo que le permitirá tolerar mejor la terapia oncoespecífica. El paciente nutrido, por lo general, tiene una mejor calidad de vida, se siente más fuerte y menos cansado, y su estado psicológico es mejor. Además, se ha demostrado que padece menos complicaciones, y su estancia hospitalaria es más corta e incluso innecesaria a lo largo del tratamiento.

De acuerdo con esta evidencia, es importante actuar de manera precoz y establecer sistemas de alerta que permitan intervenir antes de que se produzca un

deterioro irreversible del estado nutricional de los pacientes. Cuidar y cuantificar la ingesta del paciente y suplementar a tiempo cuando este no alcanza a cubrir sus requerimientos calóricos, utilizando también en el caso de ser necesario soporte nutricional que permita actuar a nivel de la inflamación producida por la propia enfermedad. Estas herramientas son las que deben ser valoradas al momento de la intervención, y así se podrá planificar un correcto abordaje nutricional y hacer un seguimiento en la evolución.

Debemos entender y asumir que los cuidados nutricionales son parte activa del tratamiento de los pacientes con cáncer. No son el tratamiento para sanar el cáncer en sí pero, indirectamente, son imprescindibles para un correcto tratamiento. En esta línea, el nutricionista es un eslabón clave.

La herramienta principal de mayor utilidad para el profesional de la nutrición es la valoración dietética, la cual nos aportará información fundamental sobre la ingesta actual del paciente y sus hábitos nutricionales, gustos y preferencias. A su vez, nos informará acerca de intolerancias a determinados alimentos, si los hubiera, o de algún problema directamente relacionado con la ingesta, teniendo en cuenta que el profesional no cuenta, en la mayoría de los casos, con suficientes protocolos de abordaje nutricional para los diferentes cánceres que abarcan en especial la vía digestiva alta y las modificaciones adecuadas para cada caso en particular o, en su defecto, agrupar de acuerdo con la presencia de síntomas las medidas necesarias para la prescripción de los alimentos (Sierrasesúмага Ariznavarreta, 2006).

MUTÁGENOS EN LA DIETA. UNA MIRADA PRÁCTICA

En relación con el consumo de carnes rojas y blancas cocidas, existe evidencia de que las aminas heterocíclicas (AHC) y los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) (Benzo[a]pirenos) son sustancias químicas que se forman a través del ahumado de carnes rojas y pescados, por fritura y parrilla con fuego directo con temperaturas altas. Se demostró, a través de experimentos de laboratorio, que tanto las AHC como las HAP son mutagénicas, es decir que causan cambios en el ADN que aumentan el riesgo

de desarrollar cáncer (National Research Council (US) Committee on Diet, Nutrition, and Cancer, 1982; Deziel *et al.*, 2011; Committee on Mutagenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment, 2012).

Las AHC se forman cuando los aminoácidos (las unidades que forman las proteínas), los azúcares y la creatina (una sustancia que se encuentra en los músculos) reaccionan a altas temperaturas. Los HAP se forman cuando la grasa y los jugos de la carne que se cocinan directamente al fuego gotean en el fuego y producen llamas. Estas llamas contienen HAP que se adhieren luego a la superficie de la carne. Los hidrocarburos aromáticos policíclicos se pueden formar también durante otros procesos de preparación de alimentos, como al ahumar la carne.

Las AHC no se encuentran en cantidades considerables en otros alimentos que no sean las carnes cocidas a altas temperaturas. Los HAP, en tanto, se pueden encontrar en otros productos alimenticios, expuestos a productos de combustión. Se forman cuando la grasa y los jugos de la carne que se cocinan de manera directa en el fuego producen las llamas. Estas llamas son las que contienen los HAP que penetran en la carne en su proceso de cocción, como también pueden producirse durante los procesos de ahumado (Simko, 2005; García-Falcon y Simal-Gándara, 2005; Essumang *et al.*, 2013).

¿QUÉ FACTORES INFLUYEN EN LA FORMACIÓN DE AHC Y DE HAP EN LAS CARNES COCIDAS?

La formación de AHC y de HAP varía según el tipo de carne, el método de cocción y el grado de esta (casi cruda, a medio cocinar o bien cocida). Sin embargo, cualquier tipo de carne que se cocine a altas temperaturas, especialmente a más de 300 grados Fahrenheit (como al cocinar a la parrilla o freír), o por un período prolongado, tiende a formar más aminas heterocíclicas. Por ejemplo, el pollo y el bife bien cocidos, a la parrilla o a la barbacoa, tienen altas concentraciones de AHC. En tanto, los métodos de cocción que exponen la carne al humo o a que se chamusque contribuyen a la formación de HAP (Purcaro, 2006).

Las aminas heterocíclicas y los hidrocarburos aromáticos policíclicos pueden dañar el ADN solo después de ser bioactivados. Según estudios recientes, la actividad de las enzimas de la fracción microsomal, que varía de persona a persona, puede ser importante para los riesgos de cáncer asociados con la exposición a estos compuestos químicos (Sjaastad *et al.*, 2010; Shabbir *et al.*, 2015).

¿Existe una forma de reducir la formación de aminas heterocíclicas y de hidrocarburos aromáticos policíclicos en las carnes cocidas?

Aunque no hay pautas específicas sobre el consumo de aminas heterocíclicas y de hidrocarburos aromáticos policíclicos, la exposición a dichos compuestos químicos puede ser reducida al usar los siguientes métodos de cocinar:

- Evitar exponer la carne directamente a las llamas o a una superficie caliente de metal y evitar cocinar por un período prolongado (especialmente a altas temperaturas) puede ayudar a reducir la formación de aminas heterocíclicas y de hidrocarburos aromáticos policíclicos.
- Usar un horno de microondas para cocinar la carne antes de exponerla a altas temperaturas puede también reducir significativamente la formación de AHC debido a que se disminuye el tiempo de exposición de la carne a altas temperaturas para terminar de cocinarla.
- Dar vuelta la carne continuamente sobre la fuente de alto calor puede reducir considerablemente la formación de aminas heterocíclicas, en comparación con simplemente dejar la carne sobre dicha fuente sin voltearla con frecuencia.
- Cortar los trozos chamuscados de carne y evitar usar salsa hecha del jugo de la carne puede reducir también la exposición a aminas heterocíclicas y a hidrocarburos aromáticos policíclicos (Ollberding *et al.*, 2012; Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU., 2014b; Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU., 2015c).

OTROS FACTORES QUE FAVORECEN LA INGESTIÓN DE CARCINÓGENOS

Las bebidas alcohólicas pueden contener también una variedad de contaminantes cancerígenos que se introducen durante la fermentación y la producción, como son las nitrosaminas, fenoles e hidrocarburos.

El consumo de alcohol y tabaco, genera mayores riesgos de padecer cánceres de faringe, laringe y de esófago en comparación con quienes consumen tabaco o alcohol. De hecho, los riesgos que están asociados con el consumo de alcohol y de tabaco se multiplican en los cánceres de boca y de faringe; es decir, si se juntan los riesgos asociados con el alcohol y los del tabaco, las resultantes son mayores de lo que podría esperarse de añadir los riesgos individuales que están asociados con el alcohol y con el tabaco juntos (Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU., 2014).

El arsénico en aguas de bebida y como pesticidas en la agroindustria, el asbesto en la metalurgia y el consumo de alcohol más allá de la cantidad recomendada son todos factores de riesgo que incrementan la probabilidad de desarrollar alteraciones a nivel de las células, en especial, al momento de su replicación, donde la información se transmite con errores desde el origen de la nueva célula. Esto puede, en el caso de afectar protooncogenes o genes supresores, desatar una replicación descontrolada y una variable pérdida de la diferenciación y, como consecuencia de esa transformación, la progresión neoplásica (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2009).

LA NUTRICIÓN EN LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER

La Sociedad Americana del Cáncer (American Cancer Society) y el Instituto Americano para la Investigación del Cáncer (American Institute for Cancer Research) tienen pautas alimentarias que pueden ayudar a prevenir el cáncer. Sus pautas son muy similares e incluyen las siguientes recomendaciones:

- Presentar un régimen de alimentación basado en vegetales y frutas (en especial, frutos rojos como

la frutilla, que a su vez contiene antioxidantes), en el que cinco raciones en el día deben ser de frutas y verduras. Además, comer variado en cuanto a cereales y legumbres (cereales, panes y pastas) y disminuir la cantidad diaria de carnes.

- Consumir alimentos con poca grasa saturada.
- Comer alimentos con poca sal.
- Lograr y mantener un peso saludable.
- Realizar ejercicios durante 30 minutos la mayoría de los días de la semana.
- Tomar pocas bebidas alcohólicas, o no tomarlas.
- Preparar y almacenar los alimentos de forma apropiada (Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU., 2014d).

ALIMENTOS QUE CONTIENEN ANTIOXIDANTES EXÓGENOS QUE ACTÚAN COMO ANTICARCINÓGENOS

Los radicales libres son compuestos químicos altamente reactivos que pueden dañar las células. Se crean cuando un átomo o una molécula (un compuesto químico que tiene dos o más átomos) ganan o pierden un electrón. Los radicales libres se forman naturalmente en el cuerpo y tienen una función importante en muchos procesos normales de las células. Sin embargo, en concentraciones altas, pueden ser peligrosos para el cuerpo y pueden dañar todos los componentes principales de las células, incluso el ADN, las proteínas y las membranas celulares. El daño a las células causado por los radicales libres, especialmente el daño al ADN, puede tener un papel en la formación del cáncer y en otros padecimientos de la salud.

Cuando se produce un desbalance entre la producción de radicales libres y la capacidad antioxidante, se dice que el organismo está en estrés oxidativo. Las concentraciones anormalmente altas de radicales libres en el cuerpo pueden ser causadas por la exposición a la radiación ionizante y a otras toxinas del ambiente. Cuando la radiación ionizante golpea un átomo o una molécula en una célula, se puede perder un electrón, lo que resulta en la formación de un radical libre. La producción de concentraciones

anormalmente altas de radicales libres es el mecanismo por el que la radiación ionizante destruye células. Además, algunas toxinas del ambiente, como el humo de cigarrillos, algunos metales y atmósferas con alta concentración de oxígeno, pueden contener grandes cantidades de radicales libres o pueden estimular a las células del cuerpo para que produzcan más radicales libres. En los procesos inflamatorios se generan a partir de la actividad de los neutrófilos. En el tejido adiposo incrementado aumenta su producción durante los cambios en la actividad mitocondrial, como los que se producen en dietas hipercalóricas o el ejercicio físico descontrolado.

Los radicales libres que contienen el elemento oxígeno son el tipo más común de radicales libres producidos en los tejidos vivos. También se llaman especies reactivas del oxígeno, o EROs (Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU., 2014e; Viegas *et al.*, 2014; Choi *et al.*, 2015; Wang *et al.*, 2016; Boatright y Crum, 2016).

Los alimentos que contienen antioxidantes exógenos se encuentran en especial en frutas, verduras y cereales, en particular los de granos enteros (integrales).

Dentro del grupo de las verduras y hortalizas, se destacan con mayor énfasis las verduras que pertenecen al grupo de las crucíferas y, dentro de este grupo, se encuentran las siguientes: brócoli, repollo, repollitos de Bruselas, coliflor, col, y verduras de hoja verde, como berro, nabo y rabanito.

Las crucíferas son ricas en carotenoides (betacaroteno, luteína, zeaxantina); vitaminas C, E y K; folatos y minerales, como así también en fuente de fibras. Además, contienen un grupo de sustancias químicas llamadas *glucosinolatos*, que son componentes químicos ricos en azufre, motivo por el cual son responsables del aroma penetrante y del sabor amargo. Al ser consumidos, en el proceso digestivo, los glucosinolatos se descomponen para formar compuestos biológicos activos, como nitrilos, tiocianatos e isotiocianatos como el sulfofarano y los indoles, como el indol-3-carbinol. Algunas de estas especies se han estudiado por sus efectos anticancerígenos. Las indoles y los isotiocianatos inhiben la formación de cáncer en varios órganos,

como vejiga, mama, colon, hígado, pulmón y estómago. Entre aquellas funciones estudiadas a nivel del ADN podemos destacar las siguientes:

- Participan en la protección de las células al daño a nivel del ADN.
- Ayudan a desactivar carcinógenos.
- Tienen efectos antivíricos y antibacterianos.
- Poseen efectos antiinflamatorios.
- Inducen la muerte celular (apoptosis).
- Inhiben la formación de vasos sanguíneos tumorales (angiogénesis) y la migración de las células tumorales (necesarias para que ocurra la metástasis).

También se destaca con gran relevancia el consumo de hortalizas y frutas de color amarillo, rojo, naranja, verde, violeta, que presentan gran variedad de antioxidantes esenciales en la prevención de desarrollar cáncer (Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU., 2012f).

CONCLUSIONES

Los alimentos, a diferencia de los fármacos, constituyen mezclas en sí mismos, y la complejidad de las interacciones de los componentes de estas mezclas con el entramado metabólico de los organismos hace necesaria la disección de las acciones de los componentes y el balance de estas sobre el ADN. En esta disección, un objetivo es caracterizar la anticarcinogenicidad o procarcinogenicidad de las moléculas que se identifican con estos efectos. Contrariamente, es necesaria una aproximación sintética que considere el alimento, en particular los de origen vegetal, como la expresión evolutiva de una combinación de agentes que están agrupados en un fruto o una semilla como resultado de haber sido los más convenientes para aportar ventajas selectivas a la planta de la que se obtienen en un contexto de coevolución animales y plantas en determinados ecosistemas.

Podría pensarse entonces que, o bien nada tienen que ver las combinaciones de nutrientes en una planta para las ventajas selectivas de quien, en un

ecosistema determinado, las consumen, o, por el contrario y habida cuenta de que los animales son consumidores, distribuidores y fertilizadores de las semillas, tales plantas aportan las mejores combinaciones para garantizar la mayor cantidad de genes en la próxima generación de aquellos animales que están ligados a estas por la cadena trófica. Si esto es así, el hombre, cuyo ecosistema es global, puede beneficiarse de tales combinaciones de agentes protectores “empaquetados” en semillas y frutos para evitar el descontrol de los genes de multiplicación y diferenciación. En consecuencia, la oncoprevención puede ser beneficiaria de una dieta en la que la proporción de antimutágenos y anticarcinógenos sea mayor.

Por otra parte, una vez que la enfermedad se ha desarrollado es necesario comprender los diferentes aspectos que se deberán tener en cuenta a la hora de un abordaje nutricional completo que incluya todas las áreas intervinientes en la cadena de atención al paciente oncológico. Para el profesional de la nutrición, la alimentación es fundamental como para mantener las funciones vitales y balancear el gran gasto energético que provoca esta enfermedad por su alta tasa metabólica. Pero también resulta central para proporcionar el alimento como una herramienta de protección, es decir que la incorporación a través de la dieta de los alimentos protectores, de manera natural y en diferentes preparaciones y formas con aceptabilidad al paladar debe ser considerada dentro de las estrategias terapéuticas. Las particularidades de los alimentos fuente de sustancias con propiedades adyuvantes para el tratamiento oncoespecífico deberán ser abordadas en profundidad, evaluando las evidencias disponibles, así como las alertas estructurales, presentes en las moléculas aportadas por los alimentos fuentes, que puedan orientar a combinaciones no antagónicas con los tratamientos.

REFERENCIAS

* Médico Genetista. Centro de Altos Estudios en Ciencias Humanas y de la Salud (CAECIHS). Universidad Abierta Interamericana. Montes de Oca 745, 2.º piso (CP 1270AAH). CABA. Argentina. Elio.Prietto@vandeduc.edu.ar

** Licenciada en Nutrición. Nutricionista del Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD).

Abreu Velez AM, Howard MS. (2015). Tumor-suppressor Genes, Cell

Cycle Regulatory Checkpoints, and the Skin. *N Am J Med Sci*. 2015 May; 7(5): 176-188. doi: 10.4103/1947-2714.157476.

Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Atlanta: ATSDR [Retrieved April 10, 2009; 15 de junio de 2014]. Disponible en: http://www.atsdr.cdc.gov/asbestos/more_about_asbestos/what_is_asbestos.

Aiyer HS, Vadhanam MV, Stoyanova R, Caprio GD, Clapper ML, Gupta RC. (2008). Dietary berries and ellagic acid prevent oxidative DNA damage and modulate expression of DNA repair genes. *Int J Mol Sci*. 9 (3): 327-341. Epub 2008 Mar 12.

Amin AR, Karpowicz PA, Carey TE, Arbiser J, Nahta R, Chen ZG *et al*. (2015). Evasion of anti-growth signaling: A key step in tumorigenesis and potential target for treatment and prophylaxis by natural compounds. *Semin Cancer Biol*. 35 Suppl: S55-77. doi: 10.1016/j.semcancer.2015.02.005. Epub 2015 Mar 6.

Asociación Española contra el Cáncer [sede web]. Madrid: AECC [27 de febrero de 2014]. Síntomas más frecuentes y tratamiento. Disponible en: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CuidadosPaliativos/sintomasmasfrecuentesytratamiento/Paginas/Perdidadepesoyapetito.aspx>

Bauer NC, Corbett AH, Doetsch PW. (2015). The current state of eukaryotic DNA base damage and repair. *Nucleic Acids Res*. 2015 Oct 30. pii: gkv1136. [Epub ahead of print].

Boatright WL, Crum AD. (2016). Redox cycling and generation of reactive oxygen species in commercial infant formulas. *Food Chem*. 196: 189-195. doi: 10.1016/j.foodchem.2015.08.130. Epub 2015 Sep 5.

Bøhn SK, Blomhoff R, Paur I. (2014) Coffee and cancer risk, epidemiological evidence, and molecular mechanisms. *Mol Nutr Food Res*. 58 (5): 915-930. doi: 10.1002/mnfr.201300526. Epub 2013 Dec 27.

Catanzaro I, Naselli F, Saverini M, Giacalone A, Montalto G, Caradonna F. (2012). Cytochrome P450 2E1 variable number tandem repeat polymorphisms and health risks: a genotype-phenotype study in cancers associated with drinking and/or smoking. *Mol Med Rep*. 6 (2): 416-420. Epub 2012 May 14.

Chen Y, Wang G, Zhang P, Liu Y, Yao Y, Wang H, Wang Y. (2015). Loss of heterozygosity at the human leukocyte antigen locus in thymic epithelial tumors. *Thorac Cancer*. 6(6): 749-753. doi: 10.1111/1759-7714.12252. Epub 2015 Apr 9.

Choi K, Ortega MT, Jeffery B, Riviere JE, Monteiro-Riviere NA. (2015) Oxidative stress response in canine in vitro liver, kidney and intestinal models with seven potential dietary ingredients. *Toxicol Lett*. 2015 Nov 18; 241: 49-59. doi: 10.1016/j.toxlet.2015.11.012. [Epub ahead of print].

Committee on Mutagenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment. Guidance on the significance of chemical-induced mutation for human health (2012 <https://www.gov.uk/government/organisations/committee-on-mutagenicity-of-chemicals-in-food-consumer-products-and-the-environment>)

Deziel NC, Strickland NC, Platz EA, Abubaker S, Buckley TJ. (2011). Comparison of Standard Methods for Assessing Dietary Intake of Benzo[a]pyrene. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. May 20; 962.

EFSA GMO Panel Working Group on Animal Feeding Trials. (2008). Safety and nutritional assessment of GM plants and derived food and

- feed: the role of animal feeding trials. *Food Chem Toxicol. Suppl* 1:S2-70. doi: 10.1016/j.fct.2008.02.008. Epub 2008 Feb 13.
- Essumang DK, Dodoo DK, Adjei JK. (2013). Effect of smoke generation sources and smoke curing duration on the levels of polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) in different suites of fish. *Food Chem Toxicol.* 58: 86-94. doi: 10.1016/j.fct.2013.04.014. Epub 2013 Apr 18.
- Farooqi AA, Wang Z, Hasnain S, Attar R, Aslam A, Mansoor Q, Ismail M. (2015). Citrus fruits and their bioactive ingredients: leading four horsemen from front. *Asian Pac J Cancer Prev.* 16 (6): 2575-2580.
- Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2015 Nov; 32 (11): 1939-1951. doi: 10.1080/19440049.2015.1086821. Epub 2015 Oct 15.
- García-Falcon MS, Simal-Gándara J. (2005). Polycyclic aromatic hydrocarbons in smoke from different woods and their transfer during traditional smoking into chorizo sausages with collagen and tripe casings. *Food Addit Contam.* 22 (1): 1-8.
- George SM, Ballard-Barbash R, Manson JAE, Reedy J, Shikany JM, Subar AF *et al.* (2014). Comparing Indices of Diet Quality With Chronic Disease Mortality Risk in Postmenopausal Women in the Women's Health Initiative Observational Study: Evidence to Inform National Dietary Guidance. *Am. J. Epidemiol.* 180 (6): 616-625. doi: 10.1093/aje/kwu173
- Gerhauser C. (2013). Cancer chemoprevention and nutriepigenetics: state of the art and future challenges. *Top Curr Chem.* 329: 73-132. doi: 10.1007/128_2012_360.
- Giampieri F, Forbes-Hernandez TY, Gasparrini M, Alvarez-Suarez JM, Afrin S, Bompadre S *et al.* (2015). Strawberry as a health promoter: an evidence based review. *Food Funct.* 6 (5): 1386-1398. doi: 10.1039/c5fo00147a.
- Ho CK, Choi SW, Siu PM, Benzie IF. (2014). Effects of single dose and regular intake of green tea (*Camellia sinensis*) on DNA damage, DNA repair, and heme oxygenase-1 expression in a randomized controlled human supplementation study. *Mol Nutr Food Res.* 58 (6): 1379-1383. doi: 10.1002/mnfr.201300751. Epub 2014 Feb 28.
- Huybrechts B, Callebaut A (2015) Pyrrolizidine alkaloids in food and feed on the Belgian market. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* Nov;32(11):1939-51. doi: 10.1080/19440049.2015.1086821. Epub 2015 Oct 15.
- Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU. [Sede web] Información sobre el cáncer en Argentina [7 de marzo de 2014; 15 de junio de 2014]. [1 pantalla]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/instituto/olacpd/crn/argentina>.
- Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU. (a). [Sede web]. Riesgos y causas de las carnes asadas [15 de octubre de 2010; 15 de junio de 2014]. [2 pantallas]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/recursos/hojas-informativas/riesgo-causas/carne-asada>.
- Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU. (b). [Sede web]. Causas, Prevención y riesgos de la Dieta [30 de noviembre de 2015]. [2 pantallas]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/dieta/hoja-informativa-carne-cocinada>.
- Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU. (c). [Sede web]. Riesgos y causas sobre el alcohol y el cáncer [24 de junio de 2013; 15 de junio de 2014]. [3 pantallas]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/recursos/hojas-informativas/riesgo-causas/alcohol-cancer>.
- Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU. (d). [Sede web]. Cuidados médicos y apoyo nutricional [13 de mayo de 2014; 15 de junio de 2014]. [2 pantallas]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo-nutricion/patient/allpages#9>.
- Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU. (e). [Sede web]. Radicales Libres y Antioxidantes [14 de enero de 2014; 01 de diciembre de 2015]. [3 pantallas]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/dieta/hoja-informativa-antioxidantes>.
- Johnson FM. (2002). How many food additives are rodent carcinogens? *Environ Mol Mutagen.* 39 (1): 69-80.
- Korobkova EA. (2015). Effect of Natural Polyphenols on CYP Metabolism: Implications for Diseases. *Chem Res Toxicol.* 28 (7): 1359-1390. doi: 10.1021/acs.chemrestox.5b00121. Epub 2015 Jun 17.
- Lam TK, Cross AJ, Consonni D, Randi G, Bagnardi V, Bertazzi PA *et al.* (2009). Intakes of Red Meat, Processed Meat, and Meat Mutagens Increase Lung Cancer Risk. *Cancer Res.* 69: 932.
- Lee SA, Fowke JH, Lu W, Ye C, Zheng Y, Cai Q *et al.* (2008). Cruciferous vegetables, the GSTP1 Ile105Val genetic polymorphism, and breast cancer risk. *Am J Clin Nutr.* 87 (3): 753-760.
- Li P, Xu G, Li G, Wu M. (2014) Function and mechanism of tumor suppressor gene LRR4/NGL-2. *Mol Cancer.* 13: 266. doi: 10.1186/1476-4598-13-266.
- Meng H, Cao Y, Qin J, Song X, Zhang Q, Shi Y, Cao L. (2015). DNA methylation, its mediators and genome integrity. *Int J Biol Sci.* 11 (5): 604-617. doi: 10.7150/ijbs.11218. eCollection 2015.
- Murray M. (2006). Altered CYP expression and function in response to dietary factors: potential roles in disease pathogenesis. *Curr Drug Metab.* 7 (1): 67-81.
- National Research Council (US) Committee on Diet, Nutrition, and Cancer. Diet, Nutrition, and Cancer. Washington (DC): National Academies Press (US); 1982.
- Ollberding NJ, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LN, Le Marchand L. (2012). Consumo de carne, aminas heterocíclicas y riesgo de cáncer colorrectal: el Multiethnic Cohort Study. Actualización en Nutrición. volumen 13, N.º 4. <http://www.revistasan.org.ar/resumen.php?id=141#VnHEVPnhBdg>.
- Omene C, Kalac M, Wu J, Marchi E, Frenkel K, O'Connor OA (2013). Propolis and its Active Component, Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE), Modulate Breast Cancer Therapeutic Targets via an Epigenetically Mediated Mechanism of Action. *J Cancer Sci Ther.* 5 (10): 334-342.
- Ong TP, Pérusse L. (2011) Impact of nutritional epigenomics on disease risk and prevention: introduction. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 4 (5): 245-247. doi: 10.1159/000334813. Epub 2012 Feb 22.

- Panahi Y, Beiraghdar F, Amirhamzeh A, Poursaleh Z, Saadat A, Sahebkar A. (2015). Environmental Toxicant Exposure and Cancer: The Role of Epigenetic Changes and Protection by Phytochemicals. *Curr Pharm Des.* 2015 Nov 12. [Epub ahead of print]
- Pawlowska E, Blasiak J. (2015). DNA Repair-A Double-Edged Sword in the Genomic Stability of Cancer Cells-The Case of Chronic Myeloid Leukemia. *Int J Mol Sci.* 16 (11): 27535-27549. doi: 10.3390/ijms161126049.
- Plantas Crucíferas y Prevención del Cáncer [07 de junio de 2012: 01 de diciembre]. [4 pantallas]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/dieta/hoja-informativa-plantas-cruciferas>.
- Preuss C, Das MK, Pathak YV. (2014). Genomics and natural products: role of bioinformatics and recent patents. *Recent Pat Biotechnol.* 8 (2): 144-151.
- Purcaro G, Navas JA, Guardiola F, Conte LS, Moret S. (2006). Polycyclic aromatic hydrocarbons in frying oils and snacks. *J Food Prot.* 69 (1): 199-204.
- Rothfuss A, Honma M, Czich A, Aardema MJ, Burlinson B, Galloway S *et al.* (2011). Improvement of in vivo genotoxicity assessment: combination of acute tests and integration into standard toxicity testing. *Mutat Res.* 723 (2): 108-120. doi: 10.1016/j.mrgentox.2010.12.005. Epub 2010 Dec 21.
- Sarhan MA, Shati AA, Elsaid FG. (2014). Biochemical and molecular studies on the possible influence of the Brassica oleracea and Beta vulgaris extracts to mitigate the effect of food preservatives and food chemical colorants on albino rats. *Saudi J Biol Sci.* 21 (4): 342-354. Epub 2013 Nov 28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25183945>
- Shabbir MA, Raza A, Anjum FM, Khan MR, Suleria HA. (2015). Effect of thermal treatment on meat proteins with special reference to heterocyclic aromatic amines (HAAs). *Crit Rev Food Sci Nutr.* 55 (1): 82-93. doi: 10.1080/10408398.2011.647122.
- Sierrasesúmaga Ariznavarreta L. Malnutrición y cáncer: un círculo vicioso. Tratamiento Nutricional en el cuidado integral del paciente oncológico. Número monográfico 3º trimestre. Madrid: Sociedad Española de Enfermería Oncológica; 2006. Págs 7-14.
- Simko P. (2005). Factors affecting elimination of polycyclic aromatic hydrocarbons from smoked meat foods and liquid smoke flavorings. *Mol Nutr Food Res.* 49 (7): 637-647.
- Sjaastad AK, Jørgensen RB, Svendsen K. (2010). Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), mutagenic aldehydes and particulate matter during pan frying of beefsteak. *Occup Environ Med.* 67 (4): 228-232. Epub 2010 Feb 17.
- Stidley CA, Picchi MA, Leng S, Willink R, Crowell RE, Flores KG *et al.* (2010). Multivitamins, Folate, and Green Vegetables Protect against Gene Promoter Methylation in the Aerodigestive Tract of Smokers. *Cancer Res.* 70; 568.
- Thakur VS, Deb G, Babcook MA, Gupta S. (2014). Plant phytochemicals as epigenetic modulators: role in cancer chemoprevention. *AAPS J.* 16 (1): 151-163. doi: 10.1208/s12248-013-9548-5. Epub 2013 Dec 5.
- Universidad Nacional de Educación a Distancia [Guía de alimentación y salud] Facultad de Ciencias, Nutrición y Dietética. Madrid UNED [mayo de 2013; 15 de junio de 2014]. [1 pantalla]. Disponible en: <http://www.uned.es/pea-nutricion-y-dietetica-l/guia/enfermedades/cancer/index.htm?ca=n0>.
- Viegas O, Yebra-Pimentel I, Martínez-Carballo E, Simal-Gandara J, Ferreira IM. (2014). Effect of beer marinades on formation of polycyclic aromatic hydrocarbons in charcoal-grilled pork. *J Agric Food Chem.* 26; 62 (12): 2638-2643. doi: 10.1021/jf404966w. Epub 2014 Mar 18.
- Wakabayashi K, Nagao M, Esumi H, Sugimura T. (1992). Food-derived Mutagens and Carcinogens Keiji, 2 Minako, Hiroyasu, and Takashi. *Cancer Res (SL'PPL.)* 52; 2092s-2098.
- Wang L, Gao S, Jiang W, Luo C, Xu M, Bohlin L, Rosendahl M, Huang W. (2014). Antioxidative dietary compounds modulate gene expression associated with apoptosis, DNA repair, inhibition of cell proliferation and migration. *Int J Mol Sci.* 15; 15 (9): 16226-16245. doi: 10.3390/ijms150916226.
- Wang Q, Durand E, Elias RJ, Tikekar RV. (2016). Generation of reactive oxidative species from thermal treatment of sugar solutions. *Food Chem.* 196: 301-308. doi: 10.1016/j.foodchem.2015.09.044. Epub 2015 Sep 14.
- Yiannakopoulou EC. (2015). Targeting DNA methylation with green tea catechins. *Pharmacology.* 95 (3-4):111-116. doi: 10.1159/000375503. Epub 2015 Mar 13.

La importancia de los grupos de ayuda mutua y de las redes sociales en la contención del paciente oncológico

Mario Bruno

El momento del diagnóstico de cáncer, en cualquiera de sus variedades, provoca en el paciente un fuerte *shock* traumático, ya que de inmediato lo asocia, equivocadamente, a sufrimiento, dolor y muerte, mitos muy arraigados en el acervo popular. Los resultados de los estudios y de los diferentes tratamientos se viven con incertidumbre porque se desconoce qué va a suceder. Es un período signado por la duda, sentimiento que carcome el espíritu. Los familiares y amigos, en su deseo de ayudar, muchas veces emiten opiniones y comentarios negativos que, en lugar de favorecerlo, asustan y angustian más al paciente, que se siente solo, aislado en el mundo.

Muchos de ellos se preguntan: “El médico y mis allegados, ¿me dirán la verdad?”. Allí comienza a tomar trascendencia la figura de otros pacientes más avanzados en el tratamiento, e incluso la de aquellos que ya lo han finalizado, por haber superado la enfermedad. Este encuentro es clave y altamente positivo. Intercambiar experiencias con quien ya pasó por esta afección y está de pie ayuda muchísimo a que la persona con cáncer enfrente su propia terapéutica con optimismo y con espíritu de superación, alejando el fantasma del sufrimiento y de la muerte. “¡Si el otro pudo, yo también!”, se dice a sí mismo.

Esta nueva situación no solo se traduce en mayor confianza y mejor disposición anímica, sino que además puede producir una mejor respuesta terapéutica, con menores efectos colaterales a los

distintos tratamientos, al estimularse el propio sistema inmunológico, íntimamente relacionado con los estados de ánimo. Contar la experiencia vivida entre los que les ha tocado enfrentar el cáncer aleja al peor enemigo de estos pacientes: la incertidumbre.

En este aspecto, los grupos de ayuda mutua de pacientes oncológicos son fundamentales, especialmente, en el momento del diagnóstico y durante el inicio de los tratamientos.

Sin embargo, de este intercambio, surge algo aún más relevante: una nueva disposición frente a la vida. Después de haber enfrentado situaciones anímicamente traumáticas como el cáncer, quien lo padeció comienza a darles verdadera importancia solo a las cosas trascendentes y deja lo banal de lado.

La comunicación masiva actual a través de Internet, ya sea por páginas web de pacientes, blogs o redes sociales, ha ampliado enormemente la posibilidad inicial del encuentro personal. Permitió así que se creara una enorme comunidad virtual para intercambiar experiencias, que resulta altamente contenedora para los pacientes en su tratamiento contra el cáncer.

Herceptin® S.C. Trastuzumab: La formulación de Herceptin subcutánea contiene hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20), una enzima usada para aumentar la dispersión y absorción de los medicamentos coadministrados cuando se emplean subcutáneamente. **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 antiandrogénica 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 antiandrogénicos. 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 premez en HER2 positivo: a) Después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si corresponde). b) Después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfámido, en combinación con paclitaxel o docetaxel. c) En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino. d) En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de tratamiento en adyuvancia con Herceptin para enfermedad localmente avanzada (incluyendo enfermedad inflamatoria) o tumores > 2 cm de diámetro.

Posología y formas de administración: El reemplazo por cualquier otro agente biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor. 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 Informativo para Profesionales del producto para asegurar que se está administrando la formulación correcta (intravenosa o subcutánea) al paciente, según se prescribió. La formulación de Herceptin subcutáneo no está prevista para la administración intravenosa y se debe emplear solamente por vía subcutánea. Actualmente se dispone de información limitada acerca del cambio de una formulación a otra. 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-entansina. Herceptin formulación subcutánea es una solución lista para usar que no debe mezclarse o diluirse con otros productos. Dosis habitual: La dosis recomendada de la formulación subcutánea de Herceptin (vial) es 600 mg/5 mL, independientemente del peso corporal. No se requiere dosis de carga. Esta dosis debe ser administrada subcutáneamente durante 2 - 5 minutos cada tres semanas. El lugar de administración debe ser alternado entre el brazo derecho y el izquierdo. Las nuevas inyecciones deben ser aplicadas al menos a 2,5 cm del sitio de la inyección anterior, en piel sana y nunca en áreas en donde la piel está roja, sensible, endurecida o presenta hematomas. Durante el curso del tratamiento con Herceptin formulación subcutánea se recomienda utilizar sitios diferentes para inyectar otros medicamentos por vía subcutánea. Los pacientes deben ser observados durante seis horas después de la primera inyección y dos horas luego de las inyecciones siguientes por signos o síntomas de reacciones relacionadas con la administración (durante el tratamiento). Los pacientes con cáncer de mama metastásico deben ser tratados con Herceptin hasta progresión de la enfermedad. Los pacientes con cáncer de mama precoz (CMF) deben ser tratados con Herceptin durante 1 año o hasta recaída de la enfermedad, lo que ocurra primero. Si al paciente no se le administra alguna dosis de la formulación subcutánea de Herceptin, se recomienda administrar la siguiente dosis de 600 mg/5 mL (si es posible, la dosis omitida) lo antes posible. El intervalo entre las administraciones posteriores de Herceptin formulación subcutánea no debe ser inferior a tres semanas. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al trastuzumab, a los proteínas recombinantes o a cualquiera de los excipientes. Dosisa grave en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieren terapia suplementaria con córticoes. **Precauciones y advertencias:** Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre del producto debe estar claramente registrado (o mencionado) en la historia clínica del paciente. Los pacientes tratados con Herceptin tienen mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Ocurren reacciones relacionadas con la administración (IRAs) de Herceptin formulación subcutánea. Se puede utilizar premedicación para reducir los riesgos de aparición de este tipo de reacciones. Se han comunicado reacciones pulmonares graves y enfermedad pulmonar intersticial con el uso de Herceptin. 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 (formulaciones intravenosa y subcutánea) se encuentran: disfunción cardíaca, reacciones

relacionadas con la administración, hematoxiedad (en particular neutropenia), infecciones y acontecimientos adversos pulmonares. El perfil de seguridad de Herceptin formulación subcutánea fue en general similar al perfil de seguridad conocido de la formulación intravenosa. Las reacciones adversas severas se distribuyeron equitativamente entre ambas formulaciones (52,3% en la intravenosa en comparación con 53,5% en la subcutánea). Los siguientes acontecimientos/reacciones adversas se reportaron con una frecuencia mayor en la formulación subcutánea: reacciones adversas serias, infecciones de heridas postoperatorias, reacciones relacionadas con la administración, hipertensión. Las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos y en el etapa de poscomercialización con el uso de Herceptin intravenoso (tanto solo o en combinación con quimioterapia) son: infección, sepsis, neumonía, sepsis neutropénica, óstis, herpes zoster, 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, vómito, celulitis, neuropatía periférica, parosmia, hipertensión, síncope, disnea, ataxia, garrnía, edema cerebral, conjuntivitis, lagrimeo aumentado, sequedad ocular, papiledema, hemorragia ocular, toxicidad, disminución de la presión sanguínea, aumento de la presión sanguínea, latido irregular del corazón, palpitaciones, aleteo cardíaco, disminución de la fracción de eyección, insuficiencia cardíaca (congestiva), Taquiarritmia supraventricular, cardiomiopatía, derrame pericárdico, shock cardiogénico, pericarditis, bradicardia, ritmo de galope, sofocos, hipertensión, vasodilatación, síndromes > 2 cm de diámetro, 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, paronitias, 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, onicodistrofia, dermatitis, urticaria, angioedema, atralgia, tenositis 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, reacciones relacionadas con la administración, dolor, fiebre, inflamación de la mucosa, edema periférico, malestar, edema, confusión. 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 llamar 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 0800-331-1234. **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. **Sobredosificación:** Se han administrado dosis únicas de hasta 960 mg de la formulación subcutánea de Herceptin sin notificación de efectos inesperados. **Conservación:** Los viales deben conservarse en heladera entre 2°C a 8°C. No congelar. Conservar el vial en el empaque exterior para proteger su contenido de la luz. Una vez que Herceptin formulación subcutánea es retirado de la heladera debe ser administrado dentro de las 6 horas y mantenerse a una temperatura inferior a 25°C. El medicamento es físico y químicamente estable durante 48 horas a 2°C a 8°C una vez transferido desde el vial a la jeringa, y posteriormente, 6 horas a temperatura ambiente (inferior a 25°C) con luz natural difusa. Como Herceptin no contiene ningún conservante antimicrobiano, desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse inmediatamente. De lo contrario, la preparación debe realizarse en condiciones asepticas controladas y validadas. Después de la transferencia de la solución a la jeringa, se recomienda reemplazar la aguja de transferencia por una tapa de cierre de jeringa para evitar el secado de la solución en la aguja y que no afecte la calidad del medicamento. La aguja hipodérmica debe ajustarse inmediatamente a la jeringa antes de la administración seguida por el ajuste del volumen a 5 mL. Herceptin formulación subcutánea es de uso único. 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 de 6 mL, con Sali de solución para inyección subcutánea, con 600 mg (120 mg/mL) de trastuzumab. Disp ANMAT 4727 13 Jun 2015. HP + EMA + ANMAT C004/13 y rcp + CDS. 12.0C + 13.0C + 13.1C + 14.0C + 15.0C.

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.



Herceptin® SC

Menos tiempo de aplicación,
más tiempo para disfrutar.

Ahora disponible en su nueva formulación subcutánea, Herceptin®, el estándar de atención, puede ser administrado en tan solo 2 a 5 minutos.¹ Con un perfil de eficacia y seguridad similar al de la vía de administración IV, Herceptin® SC es una opción terapéutica que requiere menos tiempo y es potencialmente más práctica para los profesionales de la salud, al mismo tiempo que simplifica la experiencia general para los pacientes.^{2,3}

Referencias: 1. Ismael G, *et al.* Lancet Oncol 2012;13(9):869-78. 2. Jackisch C, *et al.* Geburtshilfe Frauenheilkd 2015;75(6):566-573. 3. Pivot X, *et al.* Lancet Oncol 2013;14(10):962-70.



Herceptin® SC
trastuzumab
subcutáneo

INDICACIONES

Cáncer de mama metastásico

ABRAXANE® se administra cada 3 semanas en 30 minutos

ESQUEMA DE ADMINISTRACIÓN DE ABRAXANE® EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO



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



ABRAXANE® se administra durante 30 minutos

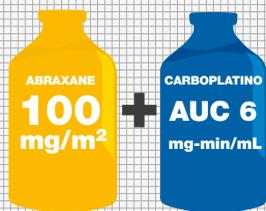


La frecuencia de administración recomendada es cada 3 semanas

Cáncer de pulmón no microcítico avanzado

ABRAXANE® se administra en FORMA SEMANAL

ESQUEMA DE ADMINISTRACIÓN DE RECOMENDADO PARA ABRAXANE® + CARBOPLATINO



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



ABRAXANE® se administra durante 30 minutos

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

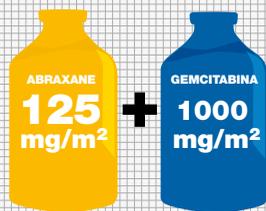
sem 1	1	2	3	4	5	6	7
	1	2	3	4	5	6	7
sem 2	8	9	10	11	12	13	14
	8	9	10	11	12	13	14
sem 3	15	16	17	18	19	20	21
	15	16	17	18	19	20	21

La frecuencia de administración recomendada es cada 3 semanas

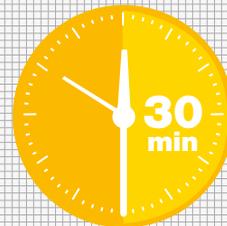
ABRAXANE® se administra en infusión intravenosa durante 30 minutos a una dosis de 100 mg/m² en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días. La administración de carboplatino se realiza por vía intravenosa a una dosis AUC = 6 mg-min/ml en el día 1 de cada ciclo de 21 días, comenzando inmediatamente después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

Cáncer de páncreas

ESQUEMA DE ADMINISTRACIÓN DE RECOMENDADO PARA ABRAXANE® + GEMCITABINA



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



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
infomedicaltam@bms.com
www.b-ms.com.ar



Bristol-Myers Squibb

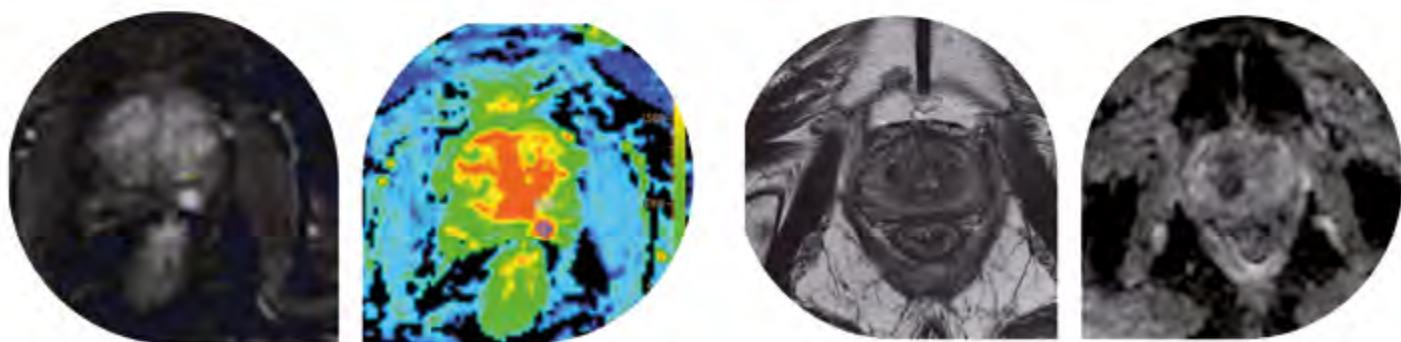
YERVOY®
(ipilimumab)

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



Stivarga®

(regorafenib) comprimidos 40 mg



Ahora aprobado por ANMAT para el tratamiento de Tumores del Estroma Gastrointestinal o GIST

STIVARGA® está indicado para el tratamiento de pacientes con tumor del estroma gastrointestinal (GIST) localmente avanzado, irresecable o metastásico que han sido tratados previamente con imatinib y sunitinib. También está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal (CCR) metastásico que fueron tratados previamente con quimioterapia a base de fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecan, y un agente anti-VEGF, y, si presentan el gen KRAS de tipo silvestre, terapia con un agente anti-EGFR.

STIVARGA® 40 mg. Composición: cada comprimido recubierto tiene: Regorafenib 40 mg. **Acción terapéutica:** grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidor de proteínas cinasas. **Indicaciones:** STIVARGA® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCR) que fueron tratados previamente con quimioterapia a base de fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecan, y anti-VEGF, y, si presentan el gen KRAS de tipo silvestre, terapia con anti-EGFR. STIVARGA® está indicado para el tratamiento de pacientes con tumor del estroma gastrointestinal (GIST) localmente avanzado no resecable o metastásico, que han sido tratados previamente con imatinib y sunitinib. **Acción farmacológica:** el Regorafenib es un agente oral de desactivación tumoral que bloquea de manera potente múltiples proteínas cinasas, incluidas las cinasas que intervienen en la angiogénesis tumoral (VEGFR 1, -2, -3, TIE2), en la oncogénesis (KIT, RET, RAF-1, BRAF y BRAFV600E) y en el microambiente tumoral (receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas [PDGFR], receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos [FGFR]). **Farmacología y forma de administración:** la dosis recomendada es de 160 mg de Regorafenib (4 comprimidos de STIVARGA®) cada uno con 40 mg de Regorafenib, tomado por vía oral una vez por día durante 3 semanas de terapia seguidas de 1 semana sin terapia para completar un ciclo de 4 semanas. El tratamiento debe continuar mientras se observa un beneficio o hasta que ocurra una toxicidad inaceptable. Modificación de la dosis: es posible que se requieran interrupciones y/o reducciones de la dosis en función de la seguridad y la tolerabilidad individuales. Las modificaciones de la dosis se aplicarán en pasos de 40 mg (un comprimido). La dosis diaria más baja recomendada es de 80 mg. La dosis diaria máxima es de 160 mg. **Contraindicaciones:** hipersensibilidad conocida al principio activo Regorafenib o a cualquiera de los excipientes. No se conocen otras contraindicaciones hasta el momento. **Reacciones adversas:** se observaron reacciones adversas muy frecuentes: infección, trombocitopenia, anemia, disminución del apetito, cefalea, hemorragia, hipertensión, distonía, diarrea, estomatitis, vómitos, náuseas, hiperbilirrubinemia, reacción cutánea de manos y pies, erupción, alopecia, fatiga, dolor, fiebre, inflamación de las mucosas, pérdida de peso. **Frecuentes:** leucopenia, hipotirodismo, hipocalcemia, hipofosfatemia, hiponatremia, hipomagnesemia, hiperuricemia, temblores, trastornos del gusto, boca seca, reflujo gastroesofágico, gastroenteritis, aumento de las transaminasas, piel seca, erupción exfoliativa, rigidez muscular esquelética, proteinuria, aumento de la amilasa, aumento de la lipasa, indios intersticial normalizado anormal. **Poco frecuentes:** reacciones de hipersensibilidad, infarto de miocardio, ictericia de obstrucción, crisis hipertensiva, perforación gastrointestinal, fistula gastrointestinal, lesión hepática grave, trastorno de las urias, eritema multiforme. **Raras:** carcinoma cutáneo de células escamosas, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica. **Reacciones adversas hematológicas:** disminución de la hemoglobina, disminución del recuento de plaquetas, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de linfocitos, disminución del calcio, disminución del potasio, disminución del fósforo, bilirrubina elevada, aumento de ALT y AST, proteinuria, aumento del índice internacional normalizado, aumento de la lipasa, aumento de la amilasa. **Advertencias y precauciones:** Tenga especial cuidado con Stivarga: si tiene algún problema hepático, si tuvo o tiene problemas de sangre y si está tomando warfarina o algún otro medicamento que haga que la sangre sea menos espesa para prevenir coágulos de sangre; si tiene dolor torácico o problemas cardíacos; si tiene presión arterial alta; si tiene problemas graves de estómago o intestinos; si aparecen problemas en la piel; si ha tenido recientemente o tendrá un procedimiento quirúrgico. **Sobredosificación:** no existe un antídoto específico para la sobredosis de STIVARGA®. En caso de que se sospeche una sobredosis, debe interrumpirse inmediatamente al STIVARGA®. Un profesional médico debe implementar el mejor cuidado de apoyo, y el paciente debe quedar en observación hasta su estabilización clínica. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología. En Argentina: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-9669/2247. Hospital A. Posadas, Tel.: (011) 4854-6848-4958-7777. Centro de Asistencia Toxicológica La Plata - Tel.: (0221) 481-5555. **Presentación:** Stivarga®: caja con 1 frasco con 28 comprimidos recubiertos y caja con 3 frascos con 28 comprimidos recubiertos cada uno. ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA. Conserve a temperatura ambiente no mayor a 25 °C. Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños. Importado y distribuido por: BAYER S.A. Ricardo Gutiérrez 3652 | (B1605END1) Munro, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado No.5725. Fecha de última revisión: 6.2015 ccdd v5.0. Verca bajo receta archivada.