



Revista Argentina de **Cancerología**

Órgano de la Sociedad Argentina de Cancerología, Asociación Civil

Editorial. Prof. Dr. Miguel Falasco - 27 noviembre 1928 - 4 agosto 2014

Mario F. Bruno

Progresos y promesas en melanoma

Gabriela Cinat

Algunas novedades ESMO 2014

Isaac Fleischer

Resumen desayuno de trabajo: “El impacto de los medicamentos de alto costo en oncología”

Luis R. Balbiani, Mario F. Bruno, Cecilia Ciosa, Isaac Fleischer, Gustavo García, Monike Lutzky Susel, Eduardo J. Podestá, Juan P. Ré.

Resumen desayuno de trabajo: “Manejo clínico de las metástasis óseas y sus complicaciones”

Guillermo Lerzo, Miguel Buonamasa, Donoso, Esteban Vagni, Liliana Chiachiarelli, Jennifer Castro, Luis A. Costa, Emiliano Molina.

Cáncer de próstata resistente a la castración. Heterogeneidad tumoral y selección de tratamientos

Juan Pablo Sade

Investigación en psicooncología. Creencias y motivaciones de salud en mujeres urbanas frente al cáncer de mama y al examen mamográfico

Ester Daniel y Mario Bruno





Zytiga

acetato de abiraterona

EL ANÁLISIS FINAL DEL ESTUDIO COU 302*,
CON UNA MEDIANA DE SEGUIMIENTO DE MÁS DE 4 AÑOS, DEMOSTRÓ QUE:



Prolonga la sobrevida global en forma estadísticamente significativa.



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



Mejora en la sobrevida global,
comparado con placebo más prednisona

*Referencia: Ryan CJ et al, ESMO 2014 (abstract #7530)

ZYTIGA® NOMBRE GENÉRICO: ACETATO DE ABIRATERONA. CONDICIÓN DE VENTA: venta bajo receta archivada (Argentina), Bajo receta médica (Bolivia), Receta Médica en Establecimientos tipo A (Chile), Bajo receta (Paraguay), Bajo receta profesional (Uruguay). COMPOSICIÓN: cada comprimido contiene Acetato de Abiraterona 250 mg, excipientes C.S. ACCIÓN TERAPEUTICA: Inhibidor de la biosíntesis de andrógenos. INDICACIONES: ZYTIGA en combinación con prednisona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC) que son asintomáticos o levemente sintomáticos después del fracaso de la terapia de privación androgénica y en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC) que han recibido previamente quimioterapia con docetaxel. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN: La dosis recomendada de ZYTIGA es de 1000 mg administrados por vía oral una vez al día en combinación con 5 mg de prednisona administrados por vía oral dos veces al día. ZYTIGA debe tomarse con el estómago vacío. No se deben consumir alimentos durante por lo menos dos horas antes y una hora después de tomar la dosis de ZYTIGA. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua. CONTRAINDICACIONES: Embarazo: ZYTIGA puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. ZYTIGA está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. Si se utiliza este medicamento durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, se le debe advertir sobre el peligro potencial para el feto. ZYTIGA no está indicado en niños. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Hipertensión, hipocalcemia y retención de líquidos debido a exceso de mineralocorticoides. Utilizar ZYTIGA con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular (aumentos en la presión arterial, hipocalcemia o retención de líquidos; como por ejemplo, aquellos con insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio reciente o arritmia ventricular). Insuficiencia corticoadrenal: Se ha informado insuficiencia corticoadrenal en los estudios clínicos realizados en pacientes que recibieron ZYTIGA en combinación con prednisona luego de la interrupción de esteroides diarios y/o con estrés o infección concurrente. Hepatotoxicidad: Han ocurrido aumentos marcados en las enzimas hepáticas que llevaron a la interrupción del fármaco o modificación de la dosis. Interacciones Medicamentosas: Evitar la administración concomitante de acetato de abiraterona con sustratos de CYP2D6 que posean un índice terapéutico estrecho (es decir, tiordiazina). Evitar o usar con precaución fuertes inductores del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital). La coadministración de Ketokonazol (un fuerte inhibidor de CYP3A4) en sujetos sanos, no tuvo efecto clínicamente 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, tos, hematuria, hipertensión, arritmia, polaquiuria, nicturia, 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 <1% de los pacientes que recibieron ZYTIGA. Reacciones Adversas Cardiovasculares: La mayoría de las arritmias fueron de grado 1 o 2. Hubo una muerte asociada con arritmia y un paciente con muerte súbita del grupo de ZYTIGA. La isquemia cardíaca o infarto de miocardio produjo 2 muertes en el grupo de ZYTIGA. La insuficiencia cardíaca que provocó muerte tuvo lugar en 2 pacientes en el grupo ZYTIGA. Hubo 7 muertes por paro cardíaco respiratorio. PRESENTACIÓN: Los comprimidos ZYTIGA de 250 mg se encuentran disponibles en frascos con 120 comprimidos. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DEL REGISTRO: ARGENTINA: JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires, Argentina. Fecha de última revisión: 04/12/2013. BOLIVIA: SCHMIDTS PHARMA S.R.L. Edificio Hansa 6º piso. Av. Mcal. Santa cruz esq. Yanacocha, La Paz, Bolivia. CHILE: JOHNSON & JOHNSON CHILE S.A., Av. Kennedy 5454 piso 12, Vitacura, Santiago, Chile. PARAGUAY: VICENTE SCAVONE & CIA., Pastora Céspedes y Don Vicente Scavone, San Lorenzo, Paraguay. URUGUAY: JOHNSON & JOHNSON URUGUAY S.A. Camino Carrasco 5436, Montevideo, Uruguay. Para consultas escribir al mail: infojanssen@janar.jnj.com y en Chile al infojanssen@anch.jnj.com o comunicarse a las siguientes líneas gratuitas: Argentina: 0-800-122-0238; Bolivia: 800-100-990 Chile: 800-835-161; Paraguay: 00980-0521-0040; Uruguay: 000-405-296638. Este prospecto abreviado no contiene toda la información necesaria para la prescripción de este medicamento, siempre debe consultarse el prospecto completo del producto.



Janssen Argentina
0800-122-0238
infojanssen@janar.jnj.com



Revista Argentina de Cancerología

Órgano de la Sociedad Argentina de Cancerología, Asociación Civil

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

Comisión Directiva 2012-2013

Presidente

Dr. Marcelo Blanco Villalba

Vicepresidente

Dr. Mario Félix Bruno

Secretario General

Dr. Guillermo Streich

Secretario de Actas

Dr. Daniel Rampa

Tesorero

Dr. Jorge Ramón Puyol

Director de Publicaciones

Dr. Guillermo Streich

Vocales Titulares

1ª Dra. Mónica Liliana López

2ª Dra. Clelia Vico

3ª Dra. Luisa Rafailovici

4ª Dr. Ricardo Santos

Órgano de Fiscalización

Dra. Rosa Woscoboinik de Levin

Dra. Liliana González

Capítulo de Psicooncología y Cuidados Paliativos

Lic. Luisina Onganía

Capítulo de Neurooncología

Dra. Alejandra Rabadán

Capítulo de Oncopediatría

Dra. Guadalupe Rey

Capítulo de Prevención

Dra. Rosa Woscoboinik de Levin

Dr. Daniel Rampa

Capítulo del Interior

Dra. Mónica Repetto

Capítulo de Gestión Institucional

Dr. Juan Pablo Re

Capítulo de Estomatología

Dra. Nelly Frascino

Past-Presidents

Dr. Norberto Brocato

(1996-1997)

Dr. Antonio Guardo

(1998-1999)

Dra. Silvia L. Jovtis †

(2000-2001)

Dra. Stella Maris Espora

(2002-2003)

Dra. Clelia Vico

(2004-2005)

Dra. Silvia Jovtis †

(2006-2007)

Dra. Clelia Vico

(2008-2009)

Dr. Marcelo Blanco Villalba

(2010-2011)

Dra. Mónica Liliana López

(2012-2013)



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. Liliana González

Capítulos:

Oncopediatría: Dra. Guadalupe Rey

Neurooncología: Dra. Alejandra Rabadán

Psicooncología y Cuidados Paliativos: Lic. Luisiana Onganía

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

Del Interior: Dra. Mónica Repetto

Gestión Institucional: Dr. Juan Pablo Re

Estomatología: Dra. Nelly Frascino

Dra. Clelia Vico
Secretaría General 2012 - 2013

Dra. Mónica Liliana López
Presidente 2012 - 2013

Dr. Guillermo Streich
Secretario General 2014 - 2015

Dr. Marcelo Blanco Villalba
Presidente 2014 - 2015



YERVOY[®]
(ipilimumab)
Para infusión intravenosa

SPRYCEL[®]
dasatinib



IXEMPRA[®]
(ixabepilona) para infusión IV



Comunidad
PASOS
Programa de Asistencia y Orientación en Salud

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

0800 362 4876
www.comunidadpasos.com



Bristol-Myers Squibb

Para mayor información acerca de nuestros productos sirvase contactar
a nuestro representante o al departamento médico de Bristol-Myers Squibb Argentina SRL
Monroe 801 (C1248BKC) Tel.: 0800 666 1179, Fax: (54 11) 4789-8559
www.b-ms.com.ar

Editorial. Prof. Dr. Miguel Falasco - 27 noviembre 1928 - 4 agosto 2014	7
Mario F. Bruno	
Progresos y promesas en melanoma	9
Gabriela Cinat	
Algunas novedades ESMO 2014	12
Isaac Fleischer	
Resumen desayuno de trabajo: “El impacto de los medicamentos de alto costo en oncología”	15
Luis R. Balbiani, Mario F. Bruno, Cecilia Closa, Isaac Fleischer, Gustavo García, Monike Lutzky Susel, Eduardo J. Podestá, Juan P. Ré.	
Resumen desayuno de trabajo: “Manejo clínico de las metástasis óseas y sus complicaciones”	19
Guillermo Lerzo, Miguel Buonamasa, Donoso, Esteban Vagni, Liliana Chiachiarelli, Jennifer Castro, Luis A. Costa, Emiliano Molina.	
Cáncer de próstata resistente a la castración. Heterogeneidad tumoral y selección de tratamientos	21
Juan Pablo Sade	
Investigación en psicooncología. Creencias y motivaciones de salud en mujeres urbanas frente al cáncer de mama y al examen mamográfico	31
Ester Daniel, Mario F. Bruno, María Rosario Poggi y Ana Kohan	

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

Producción editorial, comercial y gráfica



Content Medicine © 2014

tel./fax (5411) 3220-1905

e-mail: info@contentmedicine.com

<http://contentmedicine.com/>

Diseño gráfico y editorial: Andrés Bermejo Fernández

Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcialmente, sin el permiso del editor y de los autores.

El contenido de los conceptos vertidos en los trabajos publicados en la presente edición es de exclusiva responsabilidad de los autores.

Hecho el depósito legal en la República Argentina. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual 08856. ISSN 0325 -142X

www.socargcancer.org.ar



VIVIR MÁS Y MEJOR



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

www.nexavar.com.ar

0800-888-Nexo(6396)

www.bayerpharma.com.ar



NEXAVAR

FÓRMULA Cada comprimido recubierto contiene: 200 mg de sorafenib. **ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Antineoplásico. **INDICACIONES** Tratamiento de pacientes con carcinoma celular renal (CCR) avanzado. Tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) no operable. **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** Adultos: 400 mg (2 comprimidos de 200 mg) tomados dos veces al día fuera de las comidas, por lo menos 1 hora antes ó 2 horas después de las mismas. Duración del tratamiento: El tratamiento debe continuarse hasta que ya no suponga ningún beneficio clínico para el paciente o hasta que se manifieste una toxicidad no aceptable. **Pediatría:** no se ha establecido la seguridad y eficacia de NEXAVAR en pacientes pediátricos. **Ancianos** (mayores de 65 años) sexo o peso corporal del paciente no exigen ningún ajuste de dosis. **Pacientes con insuficiencia hepática:** La exposición sistémica y datos de seguridad fueron comparables en pacientes con CHC con insuficiencia hepática Child-Pugh A y B. NEXAVAR no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) **Pacientes con insuficiencia renal:** no es necesario efectuar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave no sometidos a diálisis. NEXAVAR no se ha estudiado en pacientes dializados. **Pacientes con toxicidad cutánea:** Esquema sugerido de modificación de dosis en pacientes con toxicidad cutánea: Grado 1: Adormecimiento, disestesia, parestesia, hormigueos, tumefacción indolora, eritema o falta de confort en manos o pies que no interrumpen la vida normal diaria. Toda aparición Continuar con el tratamiento con NEXAVAR y considerar una terapia tópica para el alivio sintomático. Grado 2: Eritema doloroso y tumefacción de manos o pies y/o falta de confort que afecta las actividades normales del paciente : 1° aparición: Continuar con el tratamiento con NEXAVAR y considerar una terapia tópica para el alivio sintomático. Si No hay una mejora dentro de los siete días o hay una 2° ó 3° aparición: Interrumpir el tratamiento con NEXAVAR hasta que la toxicidad disminuya a grado 0 o 1. Luego de reanudar el tratamiento con sorafenib, disminuir la dosis diaria en 1 nivel (a 400 mg diarios o cada segundo día). 4° aparición: interrumpir el tratamiento con NEXAVAR. **GRADO3:** Descamación, ulceración, ampollas o dolores severos en manos y pies, o falta de confort severo que provoca que el paciente esté inhabilitado de trabajar o de realizar las actividades diarias. 1° o 2° aparición: Interrumpir el tratamiento con NEXAVAR hasta que la toxicidad disminuya a grado 0 o 1. Luego de reanudar el tratamiento con NEXAVAR, disminuir la dosis 1 nivel (400 mg diarios o 400mg cada segundo día). 3° aparición: Discontinuar el tratamiento con NEXAVAR. **CONTRAINDICACIONES NEXAVAR** está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave conocida a sorafenib o a cualquiera de sus excipientes. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO** Embarazo: El sorafenib puede causar daño cuando es administrado a una mujer embarazada. Lactancia: no se sabe si el sorafenib es excretado por la leche humana. **Hipertensión:** en los pacientes tratados con sorafenib, se ha observado un incremento de la incidencia de hipertensión. En general la hipertensión fue de leve a moderada, se produjo al inicio del tratamiento y fue controlable con una terapia antihipertensiva estándar. La presión sanguínea deberá controlarse durante las primeras seis semanas de la terapia con NEXAVAR y luego controlarse y tratarse en caso necesario, según las prácticas médicas estándar. En caso de hipertensión grave o persistente, o de crisis hipertensivas a pesar de un tratamiento antihipertensivo adecuado, debe ser considerada la interrupción temporaria o permanente de NEXAVAR. **Isquemia cardíaca y/o infarto:** Se sopesará la interrupción temporal o permanente de NEXAVAR si el paciente presenta isquemia cardíaca o infarto de miocardio **Prolongación del intervalo QT:** NEXAVAR ha demostrado prolongar el intervalo QT / QTc que puede conducir a un mayor riesgo de arritmias ventriculares. Cuando se utiliza NEXAVAR en estos pacientes debe ser considerado el control periódico con electrocardiogramas y electrolitos (magnesio, potasio, calcio) durante el tratamiento. **Hemorragia:** puede producirse un incremento del riesgo de sangrado después de la administración de sorafenib. Si un evento hemorrágico precisa de intervención médica, es recomendable considerar la interrupción permanente de NEXAVAR **Perforación gastrointestinal:** la perforación gastrointestinal es un evento adverso poco frecuente informado en menos del 1% de los pacientes medicados con NEXAVAR. **Complicaciones en la cicatrización de heridas:** no se han realizado estudios formales sobre el efecto de NEXAVAR en la cicatrización de heridas. En pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas mayores, se recomienda una interrupción transitoria del tratamiento con NEXAVAR como medida de precaución. **REACCIONES ADVERSAS.** Las reacciones adversas más frecuentes (≥20%) entre los pacientes con carcinoma hepatocelular o carcinoma de células renales, que se consideraron relacionadas con NEXAVAR, comprenden fatiga, pérdida de peso, erupción o descamación, reacción cutánea en manos y pies, alopecia, diarrea, anorexia, náuseas y dolor abdominal. **Datos adicionales de varios ensayos clínicos.** Los demás acontecimientos adversos y anomalías de laboratorio relacionados con la medicación, que se exponen seguidamente, se notificaron en ensayos clínicos (muy frecuentes: 10% o más; frecuentes: desde el 1% hasta menos del 10%; poco frecuentes: del 0,1% hasta menos del 1%). **Cardiovasculares:** frecuentes: insuficiencia cardíaca congestiva*, isquemia o infarto de miocardio*, poco frecuentes: crisis hipertensiva*. **Raro:** prolongación del intervalo QT. **Dermatológicos:** muy frecuentes: eritema; frecuentes: dermatitis exfoliativa, acné, rubefacción; poco frecuentes: folliculitis, eccema, eritema multiforme, queratoacantomas / carcinoma espinocelular. **Digestivos:** muy frecuentes: aumento de la lipasa, aumento de la amilasa; frecuentes: mucositis, estomatitis (incluidas la sequedad de boca y glosodinia), dispepsia, disfagia; poco frecuentes: pancreatitis, reflujo gastrointestinal, gastritis, perforación gastrointestinal*. Recuerde que las elevaciones de la lipasa son muy frecuentes (41%, ver más adelante); el diagnóstico de pancreatitis no se debe establecer únicamente sobre la base de unas cifras anormales de laboratorio. **Trastornos generales:** muy frecuentes: hemorragia (incl. gastrointestinal*) y del aparato respiratorio* así como casos poco frecuentes de hemorragia cerebral*), astenia, dolor (incluidos el dolor de boca, tumoral y el dolor óseo); frecuentes: disminución del apetito, trastorno sedogripal, febrícula; poco frecuentes: infección. **Hematológicos:** muy frecuentes: leucocitopenia, linfocitopenia; frecuentes: anemia, neutrocitopenia, trombocitopenia; poco frecuentes: valor anormal de INR. **Hipersensibilidad:** poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad (entre ellas, reacciones cutáneas y urticaria). **Metabólicos y nutricionales:** muy frecuentes: hipofosfatemia; frecuentes: aumentos pasajeros de las transaminasas; poco frecuentes: deshidratación, hiponatremia, aumentos pasajeros de la fosfatasa alcalina, aumento de la bilirrubina (incluida la ictericia), hipotiroidismo, colelitiasis, colangitis. **Osteomusculares:** frecuentes: artralgia, mialgias. **Sistema nervioso y psiquiatría:** frecuentes: depresión; poco frecuentes: acúfenos, leucoencefalopatía posterior reversible*. **Aparato Renal/Genitourinario:** frecuentes: falla renal. **Aparato reproductor:** frecuentes: disfunción eréctil; poco frecuentes: ginecomastia. **Respiratorios:** frecuentes: roncquera; poco frecuentes: rinores, eventos similares a la enfermedad pulmonar intersticial. * Estos acontecimientos pueden ser potencialmente mortales o mortales. **Tales acontecimientos son poco frecuentes o menos frecuentes que los acontecimientos poco frecuentes.** Además, durante los ensayos clínicos con NEXAVAR se notificaron de manera infrecuente los siguientes acontecimientos adversos de interés médico: accidente isquémico transitorio, arritmia, tromboembolia. No se estableció la relación causal entre estos acontecimientos y NEXAVAR. **Experiencias adversas postcomercialización:** Se han identificado las siguientes reacciones farmacológicas adversas durante el uso postautorización de NEXAVAR®. **Dermatológicos:** dermatitis por respuesta anamnéica a radioterapia, síndrome de Stevens-Johnson. **Hipersensibilidad:** angioedema, reacción anafiláctica. **Trastornos hepatobiliares:** hepatitis inducida por drogas (se han observado casos potencialmente mortales y mortales). **PRESENTACIÓN:** Envases con 112 comprimidos. **VENTA BAJO RECETA.** Fabricado por Bayer Schering Pharma AG, Leverkusen, Alemania. En Argentina: Importado y distribuido por BAYER S.A. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 53.101, Vers. CCDS 17 var 3975
Fecha de revisión: 22/06/2011

Prof. Dr. Miguel Falasco (27 noviembre 1928 - 4 agosto 2014)

La Sociedad Argentina de Cancerología quiere rendir un homenaje al profesor Dr. Miguel Falasco, vicepresidente de la Asociación Médica Argentina, entidad que cobija nuestra sociedad. Con el fallecimiento del Dr. Falasco, perdemos no solo a un gran médico, sino también a un ser humano excepcional, caracterizado por su honestidad, bondad y generosidad. Difundir sus palabras es el mejor homenaje.

Nació en Villa Castellino, Avellaneda, y en la casa de su infancia, en la calle Di Tella, tuvo su consultorio particular. Cuenta el Dr. Falasco: «Mi padre era un inmigrante italiano que llegó a Avellaneda en 1902. Alguien dijo alguna vez que la patria es aquel lugar que uno recuerda de cuando era chico. Y es verdad». Respecto a la elección de su profesión, nos dice: «La verdad es que nunca supe por qué se me dio por la Medicina. Lo cierto es que siempre me gustó. Fui el primero de la familia y nunca quise ser otra cosa».

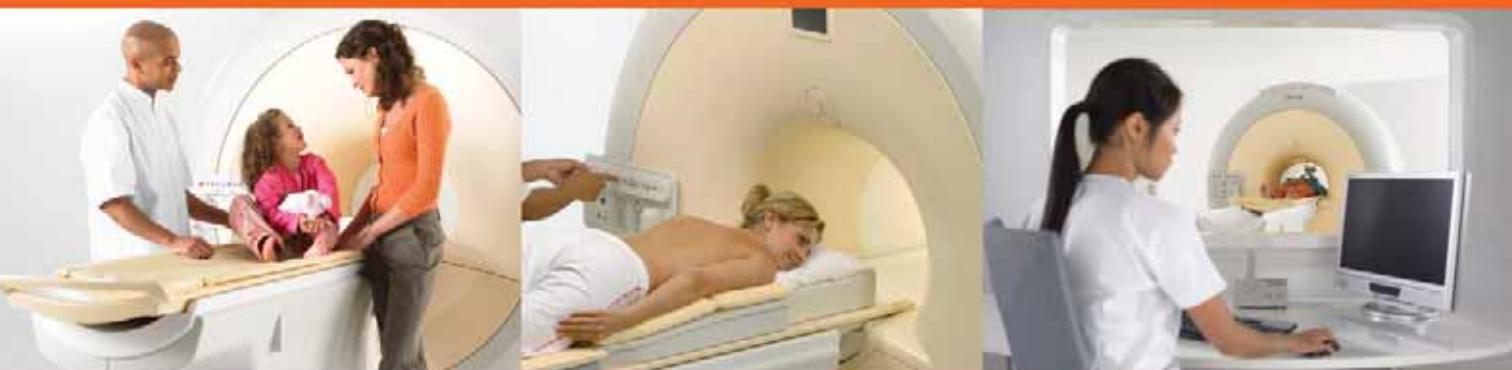
Se casó con Iris hace más de medio siglo, y con ella tuvo cuatro hijos, hoy todos médicos y exalumnos suyos. Miriam, Viviana, Silvia y Miguel Ángel.

Apenas recibido, ingresó al Hospital Dr. Pedro Fiorito de la mano de su maestro, el doctor Juan Lorenzo Silvestre, y no se fue nunca más, ni siquiera cuando se jubiló en el área asistencial. El Dr. Falasco decía: «Me retiré de la medicina asistencial y de la Facultad de Medicina de la UBA, pero tuve la suerte de que me propusieran como profesor consulto para seguir haciendo lo mismo que hacía antes, estar con los alumnos». Su ingreso a la docencia fue en 1958 y nunca más la abandonó. Su concepto de la enseñanza era el siguiente: «La docencia es amor, no hay otra. El 80% de los profesores de Medicina de la UBA no cobra un peso. Si aprendiste algo, estás obligado a enseñárselo a otro. Eso para mí es la docencia».

Respecto de la tarea asistencial, tenía un concepto muy alto de la función social de los médicos: «Son los responsables del cuidado de la salud física, psíquica y espiritual de los seres humanos, y no deben ocuparse solo de las personas enfermas. Su función va más allá, incluye la promoción de los hábitos sanitarios y la prevención. Que hoy estés bien, no quiere decir que mañana no puedas estar mejor. Y esto ya lo enseñaban los chinos hace cinco mil años».

En relación con el Hospital Fiorito, expresaba: «Es como mi casa. Aquí están mis hijos, mis discípulos y la comunidad. Este hospital, también, es mi patria». Consecuente con sus ideas, sus últimos días, los pasó en “su casa”, el Hospital Fiorito, por el que dio su vida.

Dr. Mario F. Bruno
Vicepresidente Sociedad Argentina de Cancerología



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

Progresos y promesas en melanoma

Gabriela Cinat

Melanoma ha sido este año la patología sobre la que se han presentado los datos más interesantes en la reunión de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) 2014. A continuación, se describe una breve reseña de los trabajos seleccionados:

Inmunoterapia

Con respecto a la enfermedad avanzada, los agentes inmunoterápicos han cobrado protagonismo: los anticuerpos anti-PD-1, tales como nivolumab y pembrolizumab, y la combinación de inhibidores de CTLA-4 y PD-1 (ipilimumab y nivolumab) han mostrado resultados más que alentadores.

Nivolumab (Bristol-Myers Squibb) es un anticuerpo monoclonal anti-PD-1, diseñado para bloquear el *check point* inmunológico en las células T y reactivar la inmunidad antitumoral. Algunos tumores producen ligandos de dicho receptor y “paralizan” a los linfocitos que combatirán el tumor en el microambiente tumoral.

En esta reunión, se presentaron los datos actualizados del ensayo de fase 1 (CA209-003), publicado en *The New England Journal of Medicine* (NEJM) en 2012, siendo los datos de seguimiento a más largo plazo con este tipo de moléculas (anti-PD-1) en lo que respecta a la sobrevida. Tomando como referencia 24 semanas, el 64% de los pacientes (n=107) se halló en respuesta, con una media de duración de la misma

de 22,9 meses; el porcentaje de sobrevida a 2 y 3 años fue del 48% y el 41%, respectivamente. La media de sobrevida de la cohorte de pacientes que recibió la dosis elegida para continuar en los ensayos de fase 2-3 fue de 20,3 meses. Solamente se registró un 5% de toxicidades grado 3-4, que se compara favorablemente con los agentes anti-CTLA-4.

Otra molécula que despertó sumo interés es el pembrolizumab (Merck), un anticuerpo monoclonal humanizado monoclonal anti-PD-1. Los resultados de un gran estudio de fase 1 de 411 pacientes con melanoma avanzado demuestran que el anticuerpo anti-PD-1 pembrolizumab (MK-3475, anteriormente denominado lambrolizumab) es altamente activo en dicha patología.

El estudio incluyó a siete cohortes de pacientes con criterios de elegibilidad y regímenes de dosis diferentes de pembrolizumab como agente único. Se observó actividad en todos los niveles de dosis y los subgrupos de pacientes, independientemente de la terapia previa con ipilimumab, el estado funcional, los niveles de LDH, estado de la mutación BRAF, el estadio del tumor, y el número y tipo de terapias previas.

En general, el 34% de los pacientes experimentó la respuesta del tumor, según la comisión de evaluación de revisión independiente. Esto incluyó a un 40% de los 190 pacientes no tratados previamente con

ipilimumab y a un 28% de los 221 pacientes cuya enfermedad había progresado a ipilimumab previamente. En el momento del análisis (octubre de 2013), el 88% de las respuestas fueron comunicadas en curso. La duración de las mismas osciló de 6 a 76 semanas, y aún no se había llegado a la duración media.

La tasa de supervivencia a 1 año estimado entre los 411 pacientes del estudio fue del 69%. En 1,5 años, la tasa de supervivencia global estimada fue del 62% y no se alcanzó la media de duración de supervivencia global. La tasa de supervivencia a 1 año fue del 74% en los pacientes que recibieron pembrolizumab que no habían sido tratados previamente con ipilimumab y el 65% en los pacientes que habían recibido tratamiento con ipilimumab.

El perfil de toxicidad de los anticuerpos monoclonales anti-PD-1 es considerablemente más favorable que el de los anti-CTLA-4. Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado fueron fatiga, prurito y erupciones cutáneas, pero ni éstos ni cualquier otro evento adverso específico afectó a más del 1% al 2% de los pacientes. Solamente el 4% de los pacientes interrumpió el tratamiento debido a un efecto secundario relacionado con los fármacos.

La inmunoterapia combinada de ipilimumab (Yervoy®, Bristol-Myers Squibb) y nivolumab, consiste en el uso de agentes que bloquean a dos de los *check point* inmunológicos conocidos. El ensayo de fase 1 presentado en esta reunión comprende a 53 pacientes en estadio III o IV inoperable (metastásico) que habían recibido hasta tres tratamientos anteriores. El mismo ha mostrado resultados sin precedentes en cuanto a la supervivencia global para el melanoma metastásico: 85% a 1 año y 79% a los 2 años. La media de supervivencia global de los 53 pacientes tratados en el estudio fue de 40 meses, hallazgo también sin precedentes.

Las tasas de respuesta completa registradas son las mayores que se han comunicado (17%), observándose la reducción del tumor de, por lo menos, un 80% en 22 de 53 pacientes (42%).

La actividad fue similar en pacientes con enfermedad BRAF mutante y de tipo salvaje, e independiente de

la magnitud de la expresión del ligando del receptor PD-1 (PD-L1) en el tumor.

Una desventaja de esta combinación es un aumento de la tasa de eventos adversos (62% grado 3-4), si bien los mismos suelen ser manejables y reversibles en la gran mayoría de los pacientes. Los más frecuentes son alteración de las enzimas hepáticas, amilasa, lipasa, rash y diarrea.

A efectos de ubicar esta información en contexto, es importante destacar que la mejor media de supervivencia global en una cohorte de pacientes con melanoma metastásico, incluso en aquellos tratados con las nuevas terapias dirigidas, es de alrededor de 24 meses. Asimismo, las tasas de respuesta se aproximan a la de estas últimas. Se aguardan ansiosamente los resultados de los ensayos de fase 3 que se encuentran en curso en la actualidad, ya que estas observaciones surgen de un estudio pequeño de fase 1.

Es importante destacar que el tratamiento inmunoterápico más eficaz en la enfermedad avanzada (monodroga o combinaciones) no está definido aún y, posiblemente, no sea el mismo para los distintos escenarios de esta enfermedad.

En cuanto a tratamientos adyuvantes, el estudio más esperado fue el estudio aleatorizado, doble ciego, de fase 3, EORTC 18071. El objetivo del estudio fue determinar el efecto de ipilimumab adyuvante en pacientes estadio III melanoma de alto riesgo de recurrencia. En dicho estudio, se evaluó a un total de 951 pacientes, randomizados 1:1 a placebo o ipilimumab.

Los pacientes que recibieron ipilimumab demostraron una media de supervivencia libre de recaída (objetivo primario del estudio) de 26,1 meses, en comparación con 17,1 meses en el grupo placebo (índice de riesgo: 0,75; intervalo de confianza [IC] 95%: 0,64-0,90; p=0,0013). La toxicidad fue significativa, incluyendo 5 muertes (1,1%) por dicha causa, aunque es importante aclarar que el esquema que se utilizó es diferente al aprobado para enfermedad avanzada, la dosis es mayor e incluye mantenimiento. Si bien los resultados son significativos en cuanto al objetivo primario, por el momento no resultan muy diferentes a los históricos obtenidos con interferón en altas

dosis. Considerando estos datos, es importante aguardar los resultados en cuanto a sobrevida en este estudio y la presentación del ensayo de fase 3 que compara ipilimumab con interferón en altas dosis.

Terapias dirigidas

La combinación del inhibidor de MEK trametinib (Mekinist®, GlaxoSmithKline) y el inhibidor de BRAF dabrafenib (Tafinlar®, GlaxoSmithKline) obtuvo aprobación condicional a través del Programa de Aprobación acelerado de la *Food and Drug Administration* (FDA) a principios de este año. Sin embargo, su homólogo europeo, el Comité de la Agencia Europea de Medicamentos de Uso Humano (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) indicó que los datos facilitados hasta la fecha por GlaxoSmithKline no permitieron al Comité, por el momento, concluir en un balance riesgo/beneficio favorable de la combinación. Quedan pendientes los resultados con un mayor tiempo de seguimiento de estudios ya presentados, y resultados de ensayos de fase 3 no comunicados aún.

La indicación específica es para trametinib en combinación con dabrafenib en adultos con melanoma no resecable o metastásico con la mutación BRAF V600.

En ASCO 2014 se presentó el estudio COMBI-D, un estudio de fase 3, en el cual 423 pacientes fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 para recibir dabrafenib más trametinib (n=211) o dabrafenib con placebo (n=212). Las dosis utilizadas en la combinación fueron las recomendadas para cada uno de los fármacos cuando se utilizan como monofármaco: 2 mg de trametinib una vez al día y 150 mg de dabrafenib dos veces al día.

Tras una media de seguimiento de 9 meses, la media de la sobrevida libre de progresión (objetivo primario del estudio) fue de 9,3 meses con la combinación, frente a 8,8 meses para dabrafenib más placebo. La tasa de respuesta fue del 67% versus el 51% para la combinación frente a dabrafenib, respectivamente. La razón de riesgo fue de 0,63 a favor de la combinación (IC 95%: 0,42-0,94; p=0,023). Un análisis actualizado de la sobrevida está previsto luego de ocurridos el 70% de los eventos.

En general, las tasas de eventos adversos registradas fueron similares en ambos grupos. Sin embargo, se requieren más modificaciones de la dosis en el grupo de combinación en comparación con dabrafenib como agente único. Asimismo, la combinación se asoció con una mayor tasa de pirexia (51% versus 28%) y escalofríos (30% versus 16), en comparación con dabrafenib solo.

El número de pacientes que desarrolló carcinoma cutáneo de células escamosas y queratoacantomas fue menor con la combinación (2% versus 9%) y la presencia de nuevos melanomas primarios también fue menos frecuente en el grupo de combinación. Esta disminución de la frecuencia de tumores se debe al efecto del trametinib (inhibidor de MEK) en aquellas células no melanoma en las cuales el inhibidor de BRAF favorece la aparición de segundas neoplasias.

Se espera disponer de los resultados actualizados del COMBI-D y los resultados de COMBI-V (combinación versus vemurafenib, el objetivo primario se basa en la sobrevida) para finales de este año. Asimismo, el estudio COMBI-AD fase 3 actualmente está explorando la combinación de dabrafenib más trametinib como un tratamiento adyuvante para pacientes con melanoma mutado-V600 de alto riesgo BRAF positivo.

Algunas novedades ESMO 2014

Isaac Fleischer

Enfoque actual y ¿futuro? del cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC)

El replanteo del enfoque sobre diversas patologías oncológicas tiene un exponente pionero y ejemplificador en el cáncer de pulmón. De acuerdo con los criterios de la medicina personalizada, hay que contar para el blanco adecuado con la droga justa o con la mejor combinación en el paciente indicado.

En primer lugar, es necesario considerar el enfoque anatomopatológico que tiende a modificarse. Se están planteando nuevas clasificaciones de orden pragmático que procuran tener en cuenta implicancias clínico-terapéuticas. De esta forma, surgen tres tipos de adenocarcinoma: el bronquioloide, el magnoide y el escamoide. Cada uno de ellos tiene un patrón genético característico.

El bronquioloide es más frecuente en mujeres no fumadoras y se manifiesta como un carcinoma bronquioloalveolar. Tiene frecuentes mutaciones del EGFR y es tratable por los inhibidores de tirosinquinasa (TKI), EGFR dirigidos. Hay otros genes implicados en esta variedad que en el futuro podrían tener utilidad terapéutica.

El magnoide se ve en fumadores y se asocia a múltiples mutaciones (KRAS, TP53, STK11, etc.). Se benefician más con los agentes quimioterápicos tradicionales.

El escamoide es el de más alto grado, máxima agresividad con mínima respuesta terapéutica y pocas alteraciones genómicas. Las alteraciones genéticas se estudian cada vez más y orientan acerca de los tratamientos a realizar, sea terapia dirigida, quimioterapia o una combinación de ambos. También, para el carcinoma escamoso se propuso una clasificación molecular o genética.

Se destacan las dificultades actuales de este método: costo, adecuación del material, tiempo de espera de los estudios y mutación no acompañada de medicación aprobada.

Los cambios genéticos pasibles de ser aprovechados por terapias dirigidas permiten lograr una sobrevida global superior con respuesta a largo plazo. En general, son tratamientos de primera línea bajo la forma de monoterapia.

Los tumores no vinculables a cambios genéticos útiles tienen peor respuesta; y a veces, pueden usarse terapias dirigidas en líneas posteriores.

Los diversos cambios genéticos observables en cáncer de pulmón se pueden clasificar en:

- mutaciones (EGFR, Her2, KRAS, BRAF, etc.);
- reordenamientos genómicos (ALK, ROS1, RET, etc.);
- amplificación (MET, EGFR, MYC, etc.).

Ya está aceptado ampliamente el estudio del EGFR que está mutado del 10% al 15% de los casos y que permite el uso de los TKI con resultados muy favorables respecto de la quimioterapia. Otro estudio útil es la traslocación ALK EML4 que favorece el uso del crizotinib (Estudio PROFILE).

Hay múltiples cambios genéticos que, si bien por el momento no tienen tanta importancia práctica, se están estudiando en forma permanente. El estudio genético permite obtener conclusiones con respecto a la resistencia a los tratamientos. Por ejemplo, una determinada secuencia del exón 20 se vincula con la resistencia al gefitinib. También hay una explicación genética de la resistencia al crizotinib que se puede sortear con el uso del ceritinib.

La estrategia tras la progresión a la terapia dirigida consiste en el uso de citotóxicos. Con posterioridad, al hacerse resistente a la quimioterapia, se demostró que el tumor puede repoblarse con células sensibles a la terapia dirigida inicial, que podría reutilizarse.

Otro tema de interés actual es el de la inmunoterapia en cáncer de pulmón. La inmunoterapia puede ser activa, a base de vacunas terapéuticas, o pasiva, con el uso de anticuerpos monoclonales.

Se hicieron diversos estudios de inmunidad activa, como el de la vacuna MAGEA 3 (Proyecto MAGRIT), sin respuestas satisfactorias. Otros estudios con otras vacunas (MUC 1 y otras) mostraron alguna ventaja en el período libre de enfermedad, pero no en la supervivencia. Estas terapéuticas suelen tener resultados pobres por los múltiples mecanismos de escape que tienen los tumores.

Con mayor interés, se estudian variantes terapéuticas basadas en inmunoterapia pasiva. Los anticuerpos monoclonales actúan ante el complejo PD1 (receptor de membrana) y PDL 1, que es una proteína codificada por el gen CD274. Esta unión favorece el crecimiento tumoral de forma que los anticuerpos monoclonales que atacan esta estructura inhiben al tumor. Varios se encuentran en estudio, pero los más alentadores (en fase III) son el nivolumab y el pembrolizumab.

Enfoque de los tratamientos neoadyuvantes en el cáncer de mama

En los casos de enfermedad tumoral mamaria localmente avanzada, se intenta un tratamiento prequirúrgico con el fin de poder desarrollar posteriormente una cirugía conservadora.

Esta tendencia se aplica cada vez más y de su análisis y estudio retrospectivo, se pueden obtener conclusiones interesantes y útiles desde el punto de vista práctico, que pueden utilizarse para optimizar los resultados.

Es importante tener en cuenta que la enfermedad residual se asocia al pronóstico ulterior y, de su estudio, puede resultar el criterio terapéutico a tener en cuenta con posterioridad. Los componentes de la enfermedad residual podrían contener el clon letal en una eventual propagación metastásica si no se logra la curación.

Al hacer los tratamientos neoadyuvantes, mueren las células sensibles y se repuebla el tumor con células resistentes al tratamiento instituido, que deberán ser estudiadas y consideradas para plantear *a posteriori* las terapéuticas adyuvantes pertinentes.

Un intento de clasificar las respuestas al tratamiento neoadyuvante nos permite dividir los grados de respuesta en respuestas completas (RC) y en 3 grados de respuestas parciales. Estas se clasifican como *Residual Cancer Burden* (RCB) RCB1: residuo mínimo, RCB 2: residuo intermedio y RCB 3: residuo extenso. Cuanto mayor es la respuesta, mayor es el período libre de enfermedad (PFS). La práctica muestra un vínculo entre el estadio clínico, los receptores hormonales, el grado histológico y el Her2 con la respuesta.

El estudio de la enfermedad residual incluye estudios anatómicos, histológicos, celulares, del medio ambiente tumoral, proteómicos y genómicos.

El seguimiento y evaluación anatómica de los tumores residuales debe hacerse con la ayuda de la resonancia magnética (RNM), ya sea la tradicional o las modernas técnicas más sofisticadas como la

Dynamic Contrast Enhanced (DCE MR), que da información indirecta del tumor a través de los vasos tumorales; la *Diffusion Weighted Imaging* (DWI MR), que es una técnica de difusión que informa acerca de las necrosis logradas; o la espectroscopia, que comunica sobre la actividad fosfolipídica relacionada con la actividad tumoral. Con respecto al PET, sus deducciones no parecen ser tan útiles en la evaluación de resultados tras la neoadyuvancia mamaria. Está en experimentación el uso del FLT PET, en el que se usa como radionucleido un análogo de la timidina.

Además de la evaluación del tamaño del tumor pos-NAT, postratamiento neoadyuvante (*Neoadjuvant Treatment*, NAT), se puede medir el Ki 67, un índice de proliferación celular que cuanto más alto es su nivel postrapéutico, peor es el pronóstico. Con respecto a la variación de los subtipos, suele aumentar el luminal A, bajar el luminal B, los Her2 y los triples negativos. Con relación a la determinación genética postratamiento, los genes luminales expresan buen pronóstico y los genes de *stem-cells*, mal pronóstico. Hay otras observaciones de cambios genéticos con probable utilidad futura, como el descenso de la proteína de EGFR, el incremento de los dímeros EGFR/Her3 o el aumento de la proteína MET.

Otras situaciones observadas pos-NAT son pacientes con RE+ y Her2, que hacen neoadyuvancia con anastrozol, tienden a disminuir en el tumor residual el RE y a aumentar el Her2. Disminuye el IGF-1 R, que es una tirosinquinasa con eventual utilidad terapéutica, y hay pérdida del PTEN, que es una enzima supresora tumoral. Los pacientes con Her2+ tienden a bajar su tenor de tal modo que la enfermedad residual desarrolla resistencia a los agentes anti-Her.

Se están realizando xenoinjertos con tejidos residuales para investigar nuevas asociaciones terapéuticas de utilidad pos-NAT.

Sobre las determinaciones en el medio ambiente tumoral, se verifica un aumento de los linfocitos TIL, que tiene marcado valor pronóstico.

Debe mencionarse que, con renovado interés, se está realizando el estudio de las células tumorales

circulantes (CTC), cuya aparición implica riesgo de progresión. El DNA circulante se detecta en el 90% de pacientes con cáncer de mama metastásico, y su utilidad es que puede preceder la recaída clínica en varios meses. Además, de su estudio, puede inferirse sensibilidad a determinadas drogas.

Todo lo antes mencionado ayuda a seleccionar el tratamiento adyuvante más adecuado a realizar después de la extirpación quirúrgica del resto tumoral pos-NAT.

Fuente

Congreso ESMO 2014, Madrid, 26 al 30 de septiembre de 2014.

Resumen desayuno de trabajo: “El impacto de los medicamentos de alto costo en oncología”

XVI Congreso Argentino de Cancerología. Agosto de 2014, Abasto Hotel, Buenos Aires.

Participantes por orden alfabético: Luis R. Balbiani (coordinador); Mario F. Bruno, Cecilia Closa, Isaac Fleischer, Gustavo García, Monike Lutzky Susel, José E. Podestá, Juan Pablo Ré.

Los medicamentos de alto costo (MAC) son una realidad preocupante en el tratamiento oncológico actual. El aumento de los precios de las nuevas drogas es dramático y pone en peligro la sustentabilidad del sistema de salud. Con esto, queda demostrado que, si bien la salud es un problema de todos y no tiene precio, lo cierto es que tiene un costo.

En relación con estos fármacos, y teniendo en cuenta que se trata de un bien superior, la salud, no entran en juego las leyes habituales de la oferta y la demanda que son las que manejan el mercado en otras áreas. Es así que, por lo menos en nuestro medio, el que consume no es el que paga, y los que efectivamente pagan, o sea los financiadores (empresas privadas, obras sociales, el Estado), son considerados entes poderosos que permiten la imposición de altos costos por parte de los fabricantes y los proveedores.

Uno de los panelistas refiere que, en la empresa a la que pertenece, los pacientes que consumen MAC son el 0,31%, y a ellos se les debe adjudicar el 10% del presupuesto. Otro participante, que representa a una empresa con 1.200.000 afiliados, describe que el gasto en los pacientes que consumen MAC es el 30% del presupuesto total. El peligro repetimos es la no sustentabilidad del sistema debido a tratamientos que, en su mayoría, no son curativos.

En el centro de esta problemática, está el médico oncólogo, quien debe estar adecuadamente instruido y que, además, debe ser criterioso e intentar liberarse de las presiones que sobre él se ejercen, que provienen de distintos ámbitos: los pacientes, los familiares, la industria farmacéutica, la prensa, la Justicia y el Estado que, a través de las agencias reguladoras, suele dictar normas de uso copiando a agencias

extranjeras, que presentan realidades frecuentemente diferentes a las nuestras. Las indicaciones aprobadas no son siempre las más racionales. Por eso, en esta reunión se centralizó el debate entre indicaciones aprobadas frente a indicaciones racionales.

Un agravante es la prescripción de medicamentos oncológicos por profesionales no oncólogos que, a menudo, incrementan el gasto sin un beneficio proporcional, por lo que se propone impulsar la validación terapéutica.

Se menciona la reciente formación en nuestro medio del Foro Argentino para el Estudio Racional de los Recursos Terapéuticos de Alto Costo, integrado por un grupo de profesionales preocupado por mejorar la relación costo-efectividad. Estos profesionales son responsables de la problemática económica de los MAC en distintas empresas de salud (privadas, sociales y estatales). Entre sus metas, está la de hacer una campaña de concientización no solo con los profesionales de la salud, sino también con las autoridades de los tres poderes: el Ministerio de Salud, por las normas; los legisladores, por la elaboración de una Ley de Alto Costo; y fundamentalmente, los señores jueces, para intentar contrarrestar la lamentable tendencia a resolver la enorme mayoría de los amparos en forma automática con el pedido del paciente.

Otra de las metas de la agrupación es la de elaborar normas orientativas acerca de los tratamientos más costo-efectivos y entrar en contacto con la industria farmacéutica para lograr convenios de mutua responsabilidad que racionalicen los costos, como por ejemplo, los convenios de gasto compartido.



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

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



IMAGE GUIDED RADIATION THERAPY

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

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



VIDT CENTRO MEDICO

Excelencia en Terapia Radiante

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



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

Vidt 1924 (1425) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. - Argentina.
Tel.: (54-11) 4824-6326 / 4821-8684 (líneas rotativas). info@vidtcm.com.ar - www.vidt.com.ar


AFINITOR[®]
(everolimus) Comprimidos
2,5 mg - 5 mg - 10 mg

Duplique el impacto
en mujeres posmenopáusicas HR⁺/HER2⁻
después de la falla de IANE.¹



*Como primera línea de tratamiento,
luego de la recaída de un IANE:*

Afinitor[®] + Exemestano
demostraron un **beneficio**
significativo de SLP de
15,2 meses vs 4,2 meses
de exemestano solo.



1. HR⁺, receptor hormonal positivo; IANE, inhibidor de aromatasa no esteroideo.

AFINITOR®

(everolimus) Comprimidos
2,5 mg - 5 mg - 10 mg

AFINITOR® EVEROLIMUS. Comprimidos.

Venta bajo receta archivada

Nota importante: Antes de proceder a la prescripción, consulte toda la información respectiva.

Presentación: Comprimidos de 2,5, 5 ó 10 mg de everolimus.

Indicaciones: Para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado, en los que la enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con una terapia dirigida al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Para el tratamiento de pacientes con astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCG) asociado con esclerosis tuberosa (ET) que requiere intervención terapéutica, pero no es candidato para la resección quirúrgica curativa. La efectividad de Afinitor® se basa en un análisis del cambio del volumen de SEGA. No se ha demostrado beneficio clínico tal como la mejora en los síntomas relacionados. Para el tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados de origen pancreático (pNET) progresivos en pacientes con enfermedad irrecusable, localmente avanzada o metastásica. La seguridad y eficacia de Afinitor® en el tratamiento de pacientes con tumores carcinoides no han sido establecidas. Para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos, en combinación con inhibidor de la aromatasa, después de una terapia endocrina previa. Para el tratamiento de pacientes con TSC con angiomiolipoma renal que no requiere cirugía inmediata.

Posología: CM, pNET, RCC, TSC con angiomiolipoma renal: una dosis de 10 mg al día. ASGC: la dosis diaria de inicio recomendada es de 4,5 mg/m² de acuerdo a la Superficie Corporal (BSA) redondeada a la concentración en mg de Afinitor® más cercana. Se deben determinar las concentraciones sanguíneas de everolimus unas 2 semanas después de empezar a administrar Afinitor® y después de cualquier modificación de la dosis y/o de iniciar la coadministración de un inductor o un inhibidor del CYP3A4/PpP o después de cualquier cambio en la función hepática (Child-Pugh). Es preciso vigilar las concentraciones sanguíneas de everolimus y se debe ajustar la dosis para lograr concentraciones mínimas del fármaco de entre 3 y 15 ng/ml. La dosis diaria debe ser administrada oralmente en el mismo horario todos los días, consistentemente con o sin comidas. Ajuste de la dosis: Puede que haya que ajustar la dosis debido a efectos secundarios o cuando se utilice con inhibidores moderados del CYP3A4 o de la glucoproteína P o con inductores potentes del CYP3A4, función hepática (Child-Pugh) Niños: CM, pNET, RCC TSC con angiomiolipoma en ausencia de SEGA: no se recomienda su uso en niños o adolescentes. TSC con SEGA: puede ser utilizado en niños y adolescentes con función hepática normal; no ha sido estudiado en pacientes <1 año de edad. Pacientes con disfunción hepática con CM, pNET y RCC TSC con angiomiolipoma: la dosis recomendada es 7,5mg de la dosis calculada de acuerdo a BSA en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-pughA); 5 mg de la dosis calculada basada en BSA en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-pugh B) y la dosis puede disminuir a 2,5 mg diarios si no es bien tolerado; no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C), salvo que el beneficio supere a los riesgos. En este caso una dosis de 2,5 mg diarios no debe excederse. TSC con SEGA: pacientes < 18 años de edad: no recomendado; pacientes ≥ 18 años de edad: la dosis recomendada es 75% de la dosis calculada basado en BSA en pacientes con falla hepática leve (Child-Pugh A); 25% de la dosis calculada en BSA en pacientes con falla hepática moderada (Child-Pugh B); no recomendado en pacientes con falla hepática severa (Child-Pugh C) El ajuste de dosis debe ser realizado si el estado hepático (Child-Pugh) cambia durante el tratamiento.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la rapamicina o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones: Neumonitis no infecciosa: se han descrito casos de neumonitis no infecciosa en los pacientes que recibieron Afinitor®, que a veces fueron graves y en raras ocasiones tuvieron un desenlace mortal. Un diagnóstico de neumonitis no infecciosa debe ser considerado en pacientes con signos y síntomas respiratorios no específicos como hipoxia, derrame pleural, tos o disnea y en los cuales causas infecciosas, neoplásicas y otras causas no médicas han sido excluidas. A veces, el tratamiento de la neumonitis puede necesitar interrupción y discontinuación del tratamiento. El uso de corticosteroides puede ser indicado. Afinitor® puede ser reiniciado a dosis más bajas. Infecciones: Afinitor® es un inmunodepresor. Se han descrito casos de enfermedades bacterianas, micosis, virosis o de infecciones por protozoos, tanto localizadas como sistémicas, en pacientes tratados con Afinitor® (por ejemplo, neumonía, aspergilosis, candidiasis y reactivación de la hepatitis B). Algunos de ellos fueron graves y en ocasiones resultaron mortales. Se deben tratar las infecciones pre-existentes antes de instaurar el tratamiento con Afinitor®. Mientras se administra Afinitor®, se debe estar atento a los síntomas y signos de infecciones bacterianas, virosis o micosis invasoras potenciales. Si surge una infección, es necesario instaurar de inmediato un tratamiento adecuado y considerar la posibilidad de interrumpir o de suspender definitivamente la administración de Afinitor®. Si se diagnostica una micosis generalizada invasora, interrumpa el tratamiento con Afinitor® y administre un antimicótico apropiado. Reacciones de hipersensibilidad: se han observado reacciones de esta clase con

everolimus y otros derivados de la rapamicina. Úlceras bucales: En los pacientes tratados con Afinitor® se han observado úlceras, estomatitis y mucositis orales. El manejo de estas reacciones adversas puede requerir reducción, interrupción temporal o discontinuación de la dosis: se recomienda su tratamiento tópico, pero deben evitarse los colutorios a base de alcohol etílico o peróxido de hidrógeno, yoduro, o tomillo. Afinitor® puede reiniciarse a la misma dosis o con una menor dosis. Insuficiencia renal: Se han observado casos de insuficiencia renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en pacientes tratados con Afinitor®. La función renal de los pacientes debe ser monitoreada particularmente donde los pacientes tienen riesgo adicional que pueden comprometer su función renal. Vigilancia y pruebas de laboratorio: Se recomienda supervisar la función renal, la glucemia, lípidos en sangre y los hemogramas completos antes de iniciar el tratamiento con Afinitor®, así como periódicamente durante el mismo. Distinción hepática: BC, NET, RCC, TSC con angiomiolipoma renal: No se recomienda en pacientes con disfunción hepática grave (Child-Pugh C) salvo que los beneficios potenciales superen los riesgos. TSC con SEGA: no recomendado en pacientes < 18 años de edad con insuficiencia hepática o en pacientes ≥ 18 años de edad con insuficiencia hepática severa. Vacunas: Se debe evitar el uso de vacunas atenuadas y contacto cercano con personas que recibieron vacunas atenuadas. Para pacientes pediátricos con SEGA que no requieren tratamiento inmediato, completar la vacunación con virus vivos recomendada antes de comenzar con el tratamiento con Afinitor®, de acuerdo a los lineamientos locales. Embarazo: Afinitor® no debe administrarse durante el embarazo a menos que los posibles beneficios justifiquen el riesgo para el feto. A los pacientes hombres tomando Afinitor® no se les debe prohibir ser padres. Mujeres en edad de procrear: Se deben emplear métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento con Afinitor® y en las 8 semanas siguientes a la finalización del mismo. Lactancia: Las mujeres que toman Afinitor® no deben amamantar. Fecundidad: Afinitor® puede comprometer la fecundidad masculina y femenina. Se han observado irregularidades menstruales (amenorrea secundaria) e desbalance asociado a hormona luteinizante (LH)/ hormona foliculo estimulante (FSH) en pacientes mujeres recibiendo Afinitor®.

Interacciones: Se debe evitar el tratamiento simultáneo con inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej.: ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina, telitromicina) y de la glucoproteína P. Cautela con los inhibidores moderados del CYP3A4 o de la glucoproteína P (eritromicina, verapamilo, diltiazem, fluconazol, ciclosporina, amprenavir, fosamprenavir, aprepitant). Considerar la disminución de la dosis de Afinitor® cuando sea co-administrada con inhibidores moderados. Se debe evitar el tratamiento simultáneo con inductores potentes del CYP3A4 o de la glucoproteína P (p. ej.: rifampicina, rifabutina) y con otros inductores del CYP3A4 o de la glucoproteína P, como la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), la carbamazepina, el fenobarbital, la fenitoína, el efavirenz, la nevirapina, la dexametasona, la prednisona y la prednisolona. Considerar el incremento de la dosis de Afinitor® cuando se co-administra con inductores potentes. Se debe evitar el jugo de pomelo, la fruta estrella, así como el pomelo, naranjas de Sevilla y cualquier otro alimento que afecte al CYP3A4 o la glucoproteína P. Tener precaución al utilizar en combinación con substratos del CYP- 3A4 con índice terapéutico estrecho administrados oralmente.

Reacciones adversas: CM, TNE, CCR: Muy frecuentes (≥10%): Infecciones, anemia, trombocitopenia, disminución del apetito, hiper glucemia, hipercolesterolemia, disgeusia, cefalea, neumonitis, epistaxis, tos, disnea, estomatitis, diarrea, náuseas, vómitos, erupción cutánea, prurito, fatiga, edema periférico, astenia, disminución del peso. Frecuentes (≥1 a <10%): Neutropenia, leucopenia, linfopenia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, diabetes mellitus, hipopotasemia, deshidratación, insomnio, hipertensión arterial, hemorragia, sequedad de boca, dolor abdominal, dolor bucal, dispepsia, distagia, piel seca, trastorno ungueal, eritema, acné, eritrodismetasia palmoplantar, artralgias, insuficiencia renal, fiebre, inflamación de mucosas, elevación de la alanina aminotransferasa (ALAT), elevación de la aspartato aminotransferasa (ASAT), elevación de la creatinina en sangre. Infrecuentes (<1%): Pancitopenia, aplasia exclusivamente eritrocítica (eritroblastopenia), aguesia, insuficiencia cardiaca congestiva, trombosis venosa profunda, hemoptisis, embolia pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, aumento de la diuresis diurna, proteinuria, insuficiencia renal aguda, menstruación irregular, amenorrea, dolor torácico no cardíaco, cicatrización deficiente de heridas. Frecuencia desconocida: Hipersensibilidad. TSC: Muy frecuentes (≥10%): Infección de las vías respiratorias superiores, hipercolesterolemia, estomatitis. Frecuentes (≥1 a <10%): Sinusitis, otitis media, rinofaringitis, infección de las vías urinarias, faringitis, celulitis, neumonía, gastroenteritis vírica, faringitis estreptocócica, anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, linfopenia, disminución del apetito, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hipertrigliceridemia, cefalea, disgeusia, hipertensión arterial, tos, epistaxis, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, dolor bucal, flatulencia, estreñimiento (constipación), gastritis, acné, erupción cutánea, dermatitis acneiforme, piel seca, proteinuria, amenorrea, menstruación irregular, menorragia, hemorragia vaginal, retraso de la menstruación, fatiga, fiebre, irritabilidad, elevación de la lactato deshidrogenasa en sangre, elevación de la lutropina (hormona luteinizante) en sangre. Infrecuentes (<1%): Herpes zóster, bronquitis vírica, hipersensibilidad, insomnio, agresividad, neumonitis, elevación de la folitropina (hormona foliculoestimulante) en sangre. Anomalías de laboratorio: Se han observado anomalías en algunos análisis hematológicos y de bioquímica clínica. En ensayos clínicos, el tratamiento con everolimus se ha asociado a casos graves de reactivación de hepatitis B, algunos de ellos mortales. Cabe prever que se produzca una reactivación de las infecciones durante los periodos de inmunodepresión.

Envases: envase conteniendo 30 comprimidos.

BSS: 24/01/2013

Material para uso exclusivo del profesional. Prohibida su exhibición y/o entrega a pacientes, consumidores y/o al público en general.

Resumen desayuno de trabajo: “Manejo clínico de las metástasis óseas y sus complicaciones”

XVI Congreso Argentino de Cancerología. Agosto de 2014, Abasto Hotel, Buenos Aires.

Coordinador: Guillermo Lerzo.

Disertantes: Miguel Buonamasa, Donoso, Esteban Vagni.

Secretaria: Liliana Chiachiarelli.

Asistentes: Jennifer Castro, Luis A. Costa, Emiliano Molina.

Las metástasis óseas son un evento que se produce en el cáncer avanzado y pueden complicar la calidad de vida. Se presentan con dolor, fracturas patológicas, alteraciones neurológicas, hipercalemia.

Para el diagnóstico, es necesario realizar varios estudios: radiografías, fosfatasa alcalina, centellograma óseo, tomografía computada, resonancia nuclear magnética. Se debe valorar al paciente en cuanto a su sobrevida si es metástasis única o múltiple y por el tamaño de la lesión.

Se considera realizar biopsia en metástasis de primario desconocido, metástasis única, diagnóstico diferencial del primitivo y en cáncer de mama para valorar que no hubo cambios en receptores hormonales y Her2/neu.

El tratamiento es multidisciplinario; intervienen oncólogo, traumatólogo, neurocirujano, especialista en imágenes, radioterapeuta, cuidados paliativos o tratamiento del dolor, odontólogos. El propósito es calmar el dolor y evitar fracturas y compresión medular, por lo tanto, mejorar la calidad de vida.

Tratamientos:

Cirugía

Se realiza cuando el paciente presenta inestabilidad mecánica, déficit neurológico, fracturas patológicas, compresión medular metastásica. El procedimiento

depende del tiempo de sobrevida y de la disponibilidad de la prótesis necesaria.

Radioterapia

Se indica para calmar el dolor y posterior al tratamiento quirúrgico.

Puede ser local (externa) o sistémica.

Radioterapia local: se realiza radioterapia convencional 2D o radioterapia 3D para preservar órganos cercanos. Como los pacientes tienen dificultad para movilizarse, se trata de tratamientos cortos. En general, dosis de 300 cGy en 10 días; otras opciones son dosis de 800 cGy en 1 día (pacientes en mal estado general) o dosis de 400 cGy en 5 aplicaciones, según la tolerancia.

Radioterapia sistémica: son los radionucleidos, se emplean para metástasis dolorosas múltiples, actúan en lesiones osteoblásticas. Tienen que tener captación selectiva, retención prolongada en la lesión, aclaración rápida, disponibilidad adecuada. Son fósforo 32, renio 186 y 188, estaño 117 y, los más utilizados, estroncio 89 y samario 153.

Duración de respuesta (calmar el dolor): de 2 a 4 meses.

Contraindicaciones: fractura inminente, embarazo, mielodepresión, compresión medular, insuficiencia renal.

Innovación: radio 223 podría actuar como antitumoral en cáncer de próstata avanzado (en estudio).

Oncología

Se debe realizar el tratamiento oncoespecífico para el tumor que produjo la metástasis y, además, pamidronato, ácido zoledrónico, denosumab. El pamidronato o el ácido zoledrónico actúan inhibiendo los osteoclastos, con controles de funcionamiento renal, calcemia, fosfatemia, kalemia, magnesemia.

Pamidronato: dosis 60 a 90 mg c/28 días. En infusión de 2 horas. Se utiliza para el tratamiento de la hipercalcemia producida por las metástasis óseas.

Ácido zoledrónico: dosis de 4 mg c/28 días. EV, diluido de 15 a 20 minutos.

Denosumab: dosis de 120 mg SC c/28 días. Anticuerpo monoclonal que actúa en el RANK ligando de los osteoclastos. Se puede utilizar cuando el paciente tiene insuficiencia renal.

Los tres pueden producir osteonecrosis de maxilar, lo que obliga a suspender el tratamiento. Por este motivo, se debe pedir interconsulta con odontología antes de comenzar el tratamiento y, además, instruir al paciente para que no realice ningún procedimiento odontológico mientras hace el tratamiento con bifosfonatos o denosumab.

Los tres medicamentos mencionados van asociados con calcio y vitamina D.

Cáncer de próstata resistente a la castración. Heterogeneidad tumoral y selección de tratamientos

Juan Pablo Sade

Introducción

El cáncer de próstata es la neoplasia más frecuente en el hombre y la segunda causa de muerte por cáncer (1). Un número considerable de pacientes con enfermedad localizada desarrollan enfermedad metastásica en un tiempo variable luego del tratamiento local, sea este cirugía, radioterapia o combinaciones de estos con hormonoterapia. Esta progresión es lógicamente más frecuente en los pacientes con tumores de riesgo intermedio-alto (definido fundamentalmente por el valor de PSA, el puntaje de Gleason y el estadio tumoral T) (2). El cáncer de próstata metastásico es una enfermedad incurable pero con prolongada sobrevida. Este periodo está marcado inicialmente por una sensibilidad muy alta de la enfermedad a la deprivación androgénica o castración médica. Pero invariablemente luego de un tiempo promedio de 18 a 24 meses la enfermedad evoluciona hacia la resistencia a la castración (CPRC). CPRC se define por la progresión tumoral bioquímica o clínica a pesar de un nivel de testosterona de 50 ng/dl o menos (3). Esta etapa recibía el nombre de cáncer de próstata andrógeno independiente, pero ha sido descartado debido a la demostración de que los tumores permanecen, por lo menos parcialmente, sensibles al bloqueo androgénico hasta etapas más avanzadas de la enfermedad (4). Más aun, desde que el término

CPRC se utiliza se han desarrollado anti andrógenos mucho más potentes por lo que es seguro que incluso esta denominación sea abandonada con el tiempo o cumpla solo un papel regulatorio sin ninguna connotación biológica, algo similar a lo que ocurre actualmente con el término pre o post docetaxel. Pero el término CRPC engloba pacientes completamente diferentes en sus características y en su pronóstico. Tan solo 10 años atrás las opciones de tratamiento para los pacientes sintomáticos con CPRC estaban limitadas a medidas paliativas como el uso de mitoxantrona más prednisona (5). Debido a la escasez de opciones terapéuticas con evidencia disponible el tratamiento de esta enfermedad era mayormente empírico, basado en maniobras hormonales con drogas antiguas luego de la resistencia a la castración y la utilización tardía y limitada de la quimioterapia paliativa. En 2004 el docetaxel demostró por primera vez en 2 estudios randomizados controlados una prolongación de la sobrevida de alrededor de 3 meses (6,7). Este fue el inicio de una nueva etapa en la que progresivamente la evidencia fue reemplazando al empirismo reinante.

Con el avance en el entendimiento de la biología molecular del receptor androgénico y las alteraciones que esta vía sufre en la célula tumoral se comprendió que los mecanismos por los cuales la célula tumoral se vuelve resistente a la deprivación son múltiples,

variables entre pacientes, evolutivos en el tiempo y progresivos. Esto ha permitido el desarrollo de múltiples drogas con distinto mecanismo de acción que han revolucionado el tratamiento de esta enfermedad, siendo el tumor sólido en el que más avances ha habido en los últimos 3 años.

Tabla 1: drogas utilizadas en CPRC

Droga	SVG (meses)	Características de la población	Estudio
Pre-docetaxcel			
Sipuleucel T	25,8 vs. 21,7	Minimamente sintomáticos, sin mts. viscerales, sin corticoides	IMPACT (NEJM 2010)
Abiraterone	35,3 vs. 30,1	Minimamente sintomáticos, sin mts. dolor mínimo vs. prednisona	CO-AA-302 (NEJM 2013)
Radium 223	14,0 vs. 11,2	Hsta PS:2, solo mts. óseas antes o después docetaxcel	ALSYMPCA (NEJM 2014)
Docetaxcel			
Doc/prednisona	18,9 vs. 16,5	vs.. mitoxantrona	TAX 327 (NEJM 2004)
Doc/Estramust.	17,5 vs. 15,6	vs.. mitoxantrona	SWOG 99-16 (NEJM 2004)
Post-docetaxcel			
Abiraterone	14,8 vs. 10,9	vs.. placebo ambas ramas recibieron prednisona	CO-AA-301 (NEJM 2011)
Cabazitaxel	15,1 vs. 12,7	vs.. mitoxantrona, pacientes refractarios a docetaxcel incluidos	TROPIC (LANCET 2010)
Enzalutamida	18,4 vs. 13,6	vs.. placebo, puede ser sin corticoides	AFFIRM (NEJM 2013)

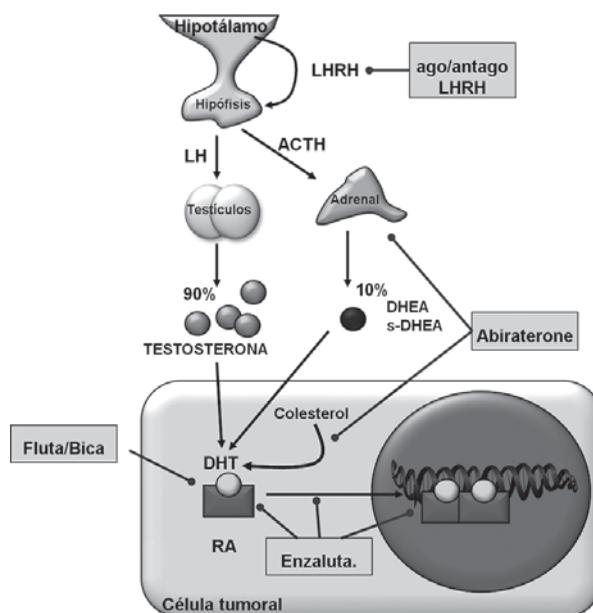
Dado que los pacientes con CPRC son un grupo muy heterogéneo la elección de los tratamientos debe ser individualizada. En esta revisión se analizarán los parámetros clínicos y biológicos que permiten categorizar a los pacientes de manera predictiva y pronóstica, y de esa manera asistir en la toma de decisiones a la hora de secuenciar las distintas opciones disponibles.

Mecanismos de resistencia a la castración

El entendimiento sobre el funcionamiento de la vía androgénica ha cambiado dramáticamente en la última década. El Hipotálamo produce LHRH en pulsos durante el día. Esta hormona promueve la producción de LH en la hipófisis. La LH actúa sobre las células de Leydig en los testículos y se produce testosterona (8). Esta vía

es responsable de la mayoría de la testosterona producida (50 a 90% dependiendo de la edad) (9). Por otro lado precursores de testosterona como dihidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de DHEA y androstenediona son producidos en las glándulas suprarrenales. Estos son tomados por la próstata y otros órganos blancos y también por las células tumorales y son convertidos a testosterona y dihidrotestosterona (10-13). El receptor androgénico (AR) es un factor de transcripción que se halla en el citoplasma. Luego de la unión con DHT se libera de las heat shock proteins (HSP), sufre un cambio conformacional y se dimeriza, lo que le permite trasladarse al núcleo. Allí se une a cofactores activadores e inicia la transcripción de múltiples genes que promueven supervivencia y proliferación y de marcadores como Kalikrein-related peptidasa3 (KLK3) o PSA. (14,15). Esta actividad transcripcional es el conductor del cáncer de próstata temprano y parcialmente también de fases más avanzadas.

Figura 1: Vía Androgénica y sitios de acción de las drogas.



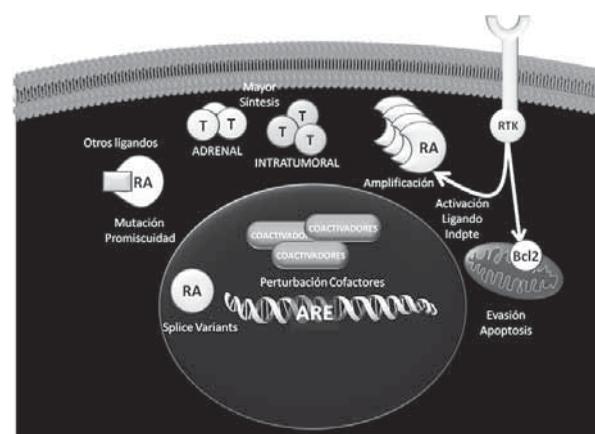
Los mecanismos de resistencia pueden dividirse en dos grandes grupos:

1. dependientes de la señalización androgénica y
2. Independientes.

Brevemente, ya que se encuentra fuera del objetivo de este artículo, estos son los mecanismos más relevantes de Resistencia:

- Sobreexpresión o Amplificación del RA : es uno de los mecanismos más frecuentes y consecuencia de la presión selectiva ejercida por los tratamientos (16).
- Sobreexpresión de CYP17A: Es inducida por inhibidores del mismo como abiraterone y causa de resistencia al mismo (17).
- Mutación de RA: varios tipos de mutaciones han sido descritas (18) pero las más relevantes son las que afectan el dominio de unión al ligando. Son causa de resistencia a antiandrógenos y de activación de receptor por glucocorticoides.
- Splice variants del RA: carecen por completo de la porción de unión al ligando y sin embargo se localizan en el núcleo y son transcripcionalmente muy activas. Es uno de los mecanismos más potentes de resistencia a las nuevas terapias hormonales (19-23).
- Activación del RA por otras vías: Múltiples vías alternativas (interleuquina 6 , HER2,Src,FGF,IGF) han sido implicadas en la fosforilación y activación del RA en presencia de cantidades pequeñas o nulas de ligando (24,25).
- Activación de vías totalmente independientes del RA: múltiples son las vías que se van seleccionando a lo largo del tratamiento e interaccionan entre sí para volver en algún momento realmente hormono independiente al tumor. Por citar algunos ejemplos: activación PI3K-AKT-mTor (26), deleciones de PTEN. (27,28) , evasión de la apoptosis(29),activación HGF-cMET en el microambiente óseo (30,31), Crecimiento de población celular con características neuroendócrinas carentes de RA que activan NFKB (32).

Figura 2: mecanismos CRPC.



CRPC: Segunda línea hormonal

Cuando se presenta progresión por aumento del PSA o por imágenes el primer paso es evaluar si el paciente tiene niveles de castración de testosterona sérica. Estos niveles se han establecido por consenso por debajo de 50 ng/dL (33). Sin embargo los datos indican que incluso niveles de 20 ng/dL son suficientes para estimular el crecimiento de la célula tumoral (34-37). De todas maneras la mayoría de los pacientes lograron niveles de castración con BAC o monoterapia con agonistas LHRH y por lo tanto presentan por definición CRPC.

Distintas maniobras hormonales eran y aún son usadas en esta situación. La adición de un antiandrógeno no esteroideo ha mostrado reducir el PSA y producir algunas respuestas objetivas e incluso disminuir el dolor en alrededor de 30% de los pacientes y por un periodo de 3 a 5 meses (38,39). Si el paciente estaba recibiendo tratamiento con BAC el antiandrógeno puede ser retirado o cambiado por otro y de manera similar se observan respuestas en 20 a 40% de los pacientes por algunos meses (40-45). Esto se debe a que el antiandrógeno favorece la traslocación de RA al núcleo pero actúa como un represor de la transcripción, luego por mutaciones del RA se convierte en un agonista promoviendo la transcripción. (48-50). El cambio a otro antiandrógeno actuaría de manera similar (51-56). Otra manipulación hormonal que tiene más de 30 años es el uso de ketoconazol (57). Esta droga inhibe la enzima CYP17 que cataliza 2 reacciones para la síntesis de testosterona (58). Los resultados con su uso son igualmente limitados que con las otras

maniobras y sin impacto demostrado en la sobrevida de los pacientes. (59)

El abiraterone produjo un avance importante tanto clínica como conceptualmente. Inhibe también las 2 actividades de CYP17: 17 α hidroxilasa y 17,20-liasa. Estas acciones son requeridas para producir DHEA, DHEA-S, y androstenediona en las suprarrenales que son convertidas a testosterona en la próstata y los tejidos tumorales. Los niveles de testosterona caen drásticamente. Múltiples estudios incluso el ensayo fase 3 randomizado y controlado COU-AA-302 (60-62) han demostrado la efectividad de esta droga en pacientes con CPRC. Este último fue detenido prematuramente luego que el análisis interino demostrara una significativa prolongación en SLP: 16,5 vs. 8,3 meses y SVG aunque este último aún inmaduro.

La enzalutamida es el otro tratamiento aprobado, aunque actualmente solo en fase postquimioterapia, basados en los resultados del estudio AFFIRM (63). Recientemente se han presentado los resultados del estudio PREVAIL en ASCO GU 2014 que evaluó el uso de enzalutamida prequimioterapia. Basados en un 30% de reducción del riesgo de muerte y 81% de reducción de riesgo de progresión radiográfica el comité de monitoreo de datos ha recomendado detener prematuramente el ensayo y ofrecer enzalutamida a todos los participantes. Con estos resultados es altamente probable que esta droga sea aprobada en esta indicación en el futuro cercano.

Otros tratamientos pre-quimioterapia

Sipuleucel-T es la primera inmunoterapia celular que ha demostrado mejorar la sobrevida en un carcinoma (64,65). Las células presentadoras de antígenos (células dendríticas) del propio paciente son incubadas con una proteína de fusión de fosfatasa ácida prostática (PAP) más factor estimulante de colonias granulocito-macrófago (GM-CSF) y reinfundidas en el paciente. Esto activa la células dendríticas para que activen a su vez a los linfocitos T citotóxicos responsables de la inmunidad antitumoral. Los resultados del estudio IMPACT mostraron una prolongación de la sobrevida de 4,1 meses sobre el placebo, 84% de los pacientes no habían recibido docetaxel previamente y debían estar asintomáticos

o mínimamente sintomáticos. A pesar de la ventaja en sobrevida no hubo respuestas por PSA ni medible por imágenes. Por estos motivos esta terapia es apropiada para pacientes con una relativamente lenta progresión por PSA sin metástasis viscerales, asintomáticas y con un sistema inmune indemne. Dadas estas restricciones y el altísimo costo de este tratamiento su aplicabilidad es limitada, ha sido aprobada solo en EE. UU. De todas maneras abre un nuevo camino de investigación potencialmente muy útil para el tratamiento de cáncer de próstata.

Radium 223. Los radiofármacos han sido usados desde hace muchos años para el control del dolor en cáncer de próstata. Samario 153 y Estroncio 89 son emisores de partículas beta. Se localizan en zonas de recambio óseo como las metástasis, dañan el ADN de las células tumorales vecinas y disminuyen el dolor, pero no han demostrado prolongar la sobrevida de los pacientes y por las características de las partículas beta que penetran hasta 2,5 mm son mielotóxicos limitando su utilidad (66). Radium-223 es un emisor alfa que se localiza también en las metástasis óseas dada su similitud con el calcio, pero penetra solo 2 a 10 células por lo que produce un daño medular muy limitado. Tanto los estudios fase 2 (67,68) como el estudio ALSYMPCA (69) han demostrado no solo disminución de los eventos óseos sino también prolongación de la sobrevida. El 43% de los pacientes en este estudio no habían recibido docetaxel .

Rol de la quimioterapia en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm).

El primer tratamiento con probada prolongación de la sobrevida en cáncer de próstata fue el docetaxel (6,7). Si bien los taxanos actúan inhibiendo los microtúbulos, específicamente en cáncer de próstata también inhiben la traslocación de RA al núcleo (70,71). En 2004, dos estudios fueron publicados al respecto. El TAX 327 randomizó 1006 pacientes con CPRC a mitoxantrona o docetaxel cada 3 semanas o docetaxel semanal. La mitoxantrona fue seleccionada como comparador por su efecto paliativo sin impacto en la sobrevida (72-76). La rama con docetaxel cada 3 semanas fue significativamente superior y además produjo beneficios en control del dolor, respuesta por PSA y calidad de vida. En el estudio SWOG 99-16

770 pacientes fueron randomizados a docetaxel más Estramustina versus mitoxantrona. De manera similar al TAX mostro claras ventajas para la rama con docetaxel. Por resultados similares pero menor toxicidad y mayor facilidad se impuso el régimen de docetaxel más prednisona cada 3 semanas. Desde un punto de vista regulatorio y no biológico el CPRCm se dividió en una etapa pre-docetaxel y otra post.

Tratamientos post docetaxel

Luego de la introducción de docetaxel se creó una nueva necesidad de tratamiento para los pacientes no respondedores o progresados a docetaxel. Varios años pasaron hasta la aparición de terapias efectivas. En el año 2010 cabazitaxel fue la primera droga que demostró beneficios claros en sobrevida (75). cabazitaxel es un potente agente antimicrotúbulos que es efectivo en líneas celulares resistentes a docetaxel debido a que no es sustrato de la proteína de extrusión MDR, uno de los reconocidos mecanismos de resistencia a los taxanos. En el estudio TROPIC 755 pacientes progresados a docetaxel fueron randomizados a cabazitaxel 25 mg/m² cada 21 días vs. mitoxantrona, considerada el estándar de facto en esta situación. El cabazitaxel prolongó la sobrevida 2,4 meses así como la SLP y mejoró la respuesta por PSA (39,2% vs. 17,8%). Al análisis final de datos en septiembre de 2009 la sobrevida media fue de 15,1 meses (95% CI 14,1-16,3) para el grupo con cabazitaxel y 12,7 (11,6-13,7) meses para el grupo control.

Abiraterone demostró inicialmente sus beneficios en el estudio COU-AA-301 (76) en la misma población de pacientes, es decir progresados a docetaxel. En este estudio 1195 pacientes fueron randomizados a abiraterone 1000 mg versus placebo. En un análisis interino pre planeado la sobrevida fue 14,8 meses vs. 10,9 por lo que el estudio fue detenido. La respuesta por PSA fue 29% vs. 6%

Enzalutamide es un antiandrógeno de segunda generación con mayor afinidad por el RA, sin actividad agonista parcial del mismo. Además impide el ingreso del RA al núcleo y su unión al ADN. En el estudio fase III AFFIRM en una vez más la misma población que los dos anteriores la sobrevida con enzalutamida fue de 18,4 meses vs. 13,6 meses con placebo. Nuevamente los puntos finales secundarios

como respuesta por PSA, calidad de vida y respuesta por imágenes fueron también positivos.

Secuenciación

Generalmente las nuevas drogas oncológicas son desarrolladas en vacíos artificiales o sobre necesidades insatisfechas en estudios fase III con puntos finales predeterminados para lograr la aprobación por las entidades regulatorias y sin tener en cuenta los cambios que se producen mientras se está desarrollando el estudio y que pueden alterar la realidad existente. Un buen ejemplo de esto es lo que ha sucedido con el CPRC. De manera artificial y sin un correlato biológico claro esta etapa de la enfermedad se ha dividido en pre y post docetaxel. Por mayor facilidad en obtener resultados positivos dado el vacío existente la mayoría de las drogas inician su desarrollo en la etapa post para luego intentar el pasaje a la etapa pre. En este sentido disponemos de 3 drogas que han sido o serán aprobadas en una misma población post-Docetaxel y 2 pre-Docetaxel. Excluidos están el Radium 223, ya que los criterios de selección y sus posibilidades de combinación son diferentes al resto y Sipuleucel-T ya que su costo no puede ser afrontado por la mayoría de los sistemas de salud. De este modo se nos plantean 3 preguntas:

1. En CPRC pre docetaxel: cuales y cuantas líneas hormonales utilizar.
2. Cuando iniciar quimioterapia.
3. En CPRC post docetaxel: seguir con quimioterapia (cabazitaxel) o con hormonas (abiraterone o enzalutamida).

Dada la falta de evidencia sobre secuenciación la decisión recae en 2 pilares: parámetros clínicos de la enfermedad y el paciente: síntomas, velocidad de progresión, respuesta a primera línea hormonal, PSA, Gleason, metástasis viscerales vs. óseas exclusivas, comorbilidades; y de los tratamientos: como toxicidades y características de las poblaciones incluidas en los estudios aprobatorios.

Preguntas 1 y 2

Lo primero que se debe resaltar es la necesidad obvia y lógica de abandonar viejas estrategias con el único beneficio probado de bajar el PSA. Esto hace referencia a la utilización de drogas tóxicas e inespecíficas en su accionar como el ketoconazol y los estrógenos o la manipulación excesiva de los viejos antiandógenos como el agregado, retirada o cambio de bicalutamida y flutamida.

Heterogeneidad tumoral y biomarcadores clínicos y biológicos útiles para la selección de tratamientos

El abiraterone y en el futuro reciente con seguridad la enzalutamida se han constituido en las opciones válidas de segunda línea hormonal. El planteo deberá ser entonces cual elegir o si utilizar ambas secuencialmente o más aun detectar aquellos pacientes que son malos candidatos para una segunda línea hormonal. Entre las características de estos últimos cabe mencionar: corto tiempo de respuesta a BAC o primera línea hormonal, metástasis viscerales de inicio o rápida progresión, síntomas como dolor óseo, discordancia entre PSA y volumen de enfermedad como sucede en los tumores poco diferenciados y en concordancia con esto Gleason alto (mayor de 8) en el tumor primario y tiempo de duplicación del PSA (95-101).

Resistencia cruzada entre tratamientos: docetaxel post AA

Dado que estas drogas más potentes serán usadas cada vez más temprano en el curso de la enfermedad que pasara con la efectividad de los tratamientos posteriores? Los agentes antimicrotúbulos basan su efectividad antitumoral en múltiples mecanismos. En el cáncer de próstata es sabido que uno de ellos es impedir la traslocación del receptor androgénico al núcleo (102).

Un estudio ha reportado sobre la efectividad de docetaxel post abiraterone . Mezynski y colaboradores presentaron su experiencia en 35 pacientes con una tasa de respuesta por PSA de 26%,(103) y un tiempo a la progresión de solo 4,6 meses con una SVG de 12,5 meses. Resultados claramente inferiores a los

originalmente reportados en los estudios fase 3 con docetaxel con SVG mayores a 17 meses.

Tabla 2a: Estudios retrospectivos de secuenciación y resistencia cruzada.

	TAX 327 DOC	Mezynski ABI-DOC
Número de pacientes		35
Descenso PSA 50% o mayor	45%	25,7%
SLP	7,7 meses	4,6 meses
SVG	20,8 meses	12,5 meses

Pregunta 3

Una vez que el paciente ha sido tratado con docetaxel y ha progresado es necesario resaltar algunas características de esta etapa. Primero es importante establecer de manera fehaciente la progresión, esta debe ser según los parámetros establecidos por el PCWG (104), es decir que el solo aumento de PSA no es suficiente ya que es frecuente que durante la etapa inicial de tratamiento con quimioterapia haya un aumento transitorio y leve del mismo. A la progresión las opciones son dos : continuar con cabazitaxel o rotar a tratamiento hormonal. Por supuesto que en el futuro próximo será cada vez mayor la cantidad de pacientes que haya recibido abiraterone e incluso enzalutamida pre quimioterapia por lo que esta decisión será más sencilla. O quizás no, ya que son múltiples las nuevas hormonoterapias en desarrollo en esta etapa y probablemente más de una de ellas arrojaran resultados positivos. Es importante analizar la evidencia de que disponemos hasta el momento. Esta es retrospectiva y en general monoinstitucional pero sin duda informativa. Lo primero es mencionar la menor efectividad del docetaxel luego de la utilización de abiraterone, efecto lógico dado que uno de los mecanismos de acción del docetaxel como se mencionó previamente es la inhibición de la traslocación nuclear del RA. Afortunadamente el cabazitaxel al ser un antimicrotúbulo más potente parece retener su efectividad en este contexto. Por otro lado la resistencia cruzada entre hormonas. Tanto el abiraterone post enzalutamida o la secuencia inversa han demostrado tener menor

actividad, una vez más una consecuencia lógica dado su superposición de acción sobre la misma vía y la evolución progresiva hacia una verdadera hormona independencia con la selección que se produce con cada tratamiento.

Resistencia cruzada entre tratamientos: cabazitaxel post AA y enzalutamida

Dos estudios han reportado sobre la efectividad de cabazitaxel luego de docetaxel y abiraterone o enzalutamida (105,106).

En el estudio de Pezaro y colaboradores del Royal Marsden de Inglaterra (105) 41 pacientes que recibieron abiraterone (n=32) enzalutamida (n=4) o ambos (n=5) fueron tratados con una mediana de 6 ciclos de cabazitaxel con una respuesta mayor a 50% por PSA en 39% de los pacientes y un tiempo a la progresión de 4,6 meses con una sobrevivida media de 15,8 meses.

En el estudio presentado en ESMO 2012 por Albiges (106) 38 pacientes progresados a docetaxel y abiraterone recibieron cabazitaxel a una dosis un poco menor: 20 mg/m². El PSA mediano al inicio del tratamiento era de 350ng/ml y 85% recibieron factores estimulantes de colonia desde el ciclo 1. El 56% de los pacientes evaluables tuvieron una respuesta de PSA de 50% o mayor.

Ambas experiencias demuestran la falta de resistencia cruzada al menos con cabazitaxel, de manera distinta a lo que se ha reportado con docetaxel.

Tabla 2b: Estudios retrospectivos de secuenciación y resistencia cruzada.

	TROPIC DOC - CABA	Pezaro DOC-ABI / ENZA-CABA	Albiges DOC-ABI- CABA
Número de pacientes		41	38
Descenso PSA 50% o mayor	39,2%	45%	56%
SLP		4,6 meses	
SVG	29,4 meses	15,8 meses	

Resistencia cruzada entre tratamientos: AA y enzalutamida

Cinco estudios con distintas secuenciaciones entre enzalutamida y abiraterone han sido reportados hasta la fecha. (Tabla 2). (107-109)

Abiraterone post enzalutamida

En el estudio anglo-francés Johann Lorient y col. del Gustave Roussy (107) reportan sobre 38 pacientes que habían recibido enzalutamida en el estudio AFFIRM fueron tratados a la progresión con abiraterone. Durante este estudio 55% de los pacientes habían tenido una respuesta por PSA con descenso del 50% con enzalutamida y 63% descenso mayor a 30%. Solo 3 (8%) de estos pacientes obtuvieron una respuesta por PSA (descenso mayor al 50%). Otros 7 pacientes (18%) tuvieron un descenso mayor al 30%. La SLP mediana fue de 2,7 meses y la SVG mediana de 7,2 meses. De los 17 pacientes que no obtuvieron respuesta con enzalutamida solo 1 (6%) tuvo respuesta con abiraterone. En este mismo estudio 16 pacientes recibieron placebo en el AFFIRM y al ser tratados con abiraterone 5 (36%) y 4 (29%) tuvieron descenso del 30 y 50% respectivamente con SLP de 6,5 m y SVG de 11,4 meses.

En el estudio Canadiense (108) Noonan y col. revisaron 25 pacientes que fueron tratados en 3 centros en Canada que habían recibido docetaxel y enzalutamida con la que habían obtenido un 64% de descenso superior al 30% de PSA. Solo 11% obtuvieron la misma respuesta con abiraterone y tan solo un paciente (3%) una respuesta superior al 50%. El tiempo a la progresión fue de 15,4 semanas.

Tabla 2c: Estudios retrospectivos de secuenciación y resistencia cruzada.

	COU-AA-301 DOC-ABI	Lorient DOC-ENZA ABI	Noonan DOC-ENZA ABI
Número de pacientes		38	25
Descenso PSA 50% o mayor	38%	8%	3%
SLP	5,6 meses	2,7 meses	3,8 meses
SVG	15,8 meses	7,2 meses	11,7 meses

Enzalutamida post abiraterone Acetato(AA)

En el estudio alemán (109) Scharder y col. reportan sobre 35 pacientes tratados con enzalutamida luego de docetaxel y AA en el programa de acceso expandido. El 48,6% (17 pacientes) fueron resistentes a enzalutamida, el 28,6% (10 pacientes) tuvieron un descenso del 50% o más del PSA. De los respondedores el tiempo a la progresión fue de 4 meses.

En el estudio danés (110) Thomsen y col. reportan sobre 24 pacientes pre tratados con docetaxel y abiraterone que recibieron enzalutamida también como parte de un programa de acceso expandido de Dinamarca. Solo 46% de ellos tuvo un descenso del PSA de 30% o más y la sobrevida fue de apenas 4,8 meses.

En el estudio inglés (111) Bianchini y col. analizaron 39 pacientes del mismo programa de acceso expandido pero en Inglaterra con resultados igualmente pobres: 41% tuvieron un descenso de PSA del 30% y 12,8% un descenso mayor o igual al 50%. el tiempo a la progresión fue de solo 2,8 meses.

Para finalizar resultados muy similares han sido reportados con el nuevo antiandrógeno ARN-509 con porcentajes disimiles de respuesta entre poblaciones pre y post-abiraterona (112).

Tabla 2d: Estudios retrospectivos de secuenciación y resistencia cruzada.

	AFFIRM DOC-ENZA	Schrader DOC-ABI- ENZA	Thomsen DOC-ABI- ENZA	Bianchini DOC-ABI- ENZA
Número de pacientes		35	25	39
Descenso PSA 50% o mayor	54%	28,6%	16,6%	12,8%
SLP	8,3 meses	4,0 meses		2,8 meses
SVG	18,4 meses	8,4 meses ¹ 6,4 meses ²	4,8 meses	

¹ si ↓ PSA > 50 %

² si ↓ PSA < 50 %

Cabe resaltar que pese a la evidente resistencia cruzada existente entre hormonoterapias algunos pocos pacientes presentan respuesta a una luego de progresar a la otra incluso sin haber respondido a la primera. Esto es sin embargo infrecuente e imposible de predecir actualmente.

Conclusiones

Por todo lo anteriormente analizado en el contexto de la segunda línea hormonal disponemos de 2 opciones probadas: abiraterone ya disponible y enzalutamida en el futuro cercano. Estas drogas deben reemplazar de manera definitiva a viejas maniobras y por otro lado no hay evidencia de que puedan ser ambas administradas secuencialmente o menos aún concurrentemente antes de iniciar quimioterapia.

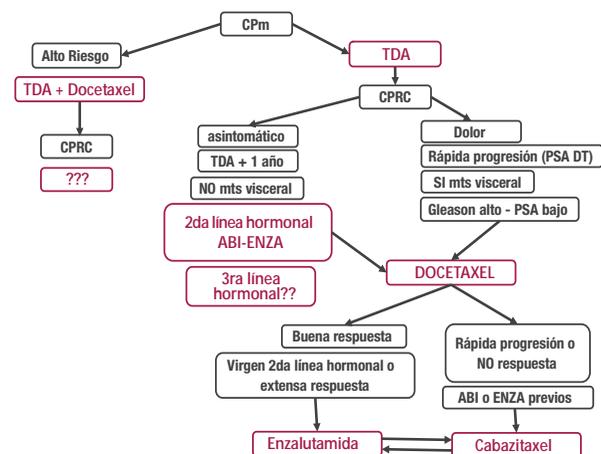
Cabe resaltar que hay pacientes con parámetros de agresividad que son malos candidatos para una segunda línea hormonal y deberían recibir quimioterapia precozmente. Luego de utilizar drogas más potentes en su poder de castración es probable que el docetaxel arroje resultados inferiores a los habituales, afortunadamente el cabazitaxel siendo una droga más potente retiene su actividad y en el futuro tendremos datos sobre su posible utilización en primera línea versus docetaxel (113).

Una vez que el paciente es iniciado en quimioterapia la secuencia más lógica es continuar con la misma a la progresión, es decir docetaxel y luego cabazitaxel dada la semejanza en su aplicación y su toxicidad no acumulable, como la hematológica manejable con el uso de factores, como muestran las experiencias de acceso expandido, y su casi nula neurotoxicidad. Esta secuencia esta aun más justificada si abiraterone o enzalutamida han sido utilizadas en segunda línea hormonal ya que múltiples reportes demuestran la resistencia cruzada entre las subsecuentes maniobras hormonales.

El siguiente algoritmo se ha construido teniendo en cuenta las características de cada uno de los estudios pivotaes. Debido a la inexistencia actual de biomarcadores predictivos y estudios

comparativos entre drogas, son las características clínicas y biológicas de cada paciente las que permiten definir una mejor secuenciación. Seguramente esta secuencia actual se seguirá modificando con los resultados de múltiples estudios en curso y con el más profundo entendimiento de los cambios en la biología de la enfermedad que se producen con la presión selectiva de los tratamientos.

Mi algoritmo



Es sin duda un tiempo excitante en el tratamiento de Cáncer de Próstata, el tumor sólido con mayores avances en los últimos años. Como en cada tumor el objetivo siempre debe ser seleccionar el tratamiento correcto para el paciente correcto en el momento correcto.

Referencias

1. www.cancer.org. Facts and Figures 2013.
2. D'Amico AV. Combined-modality staging for localized adenocarcinoma of the prostate. *Oncology* (Williston Park). 2001 Aug;15(8):1049-59.
3. Ryan C, Tindall D. Androgen Receptor Rediscovered: The New Biology and Targeting the Androgen Receptor Therapeutically. *J Clin Oncol* 2011;29:3651-3658.
4. Hu R, et al. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2010;5:753-764.
5. Tannock IF, Osoba D, Stockler M. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol.* 1996 Jun;14(6):1756-64.
6. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, et al. docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Eng J Med* 2004; 351:1513-20.
7. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Eng J Med* 2004;351:1502-12.
8. Griffin JE, Ojeda SR (editors). Textbook of endocrine physiology. New York: Oxford University Press; 2004.
9. Labrie F, Bélanger A, Luu-The V, et al. DHEA and the intracrine formation of androgens and estrogens in peripheral target tissues: its role during aging. *Steroids.* 1998;63:322-8.
10. Labrie F, Bélanger A, Simard J, et al. DHEA and peripheral androgen and estrogen formation: intracrinology. *Ann NY Acad Sci.* 1995;774:16-28.
11. Geller J, Albert J, Loza D. Steroid levels in cancer of the prostate—markers of tumour differentiation and adequacy of anti-androgen therapy. *J Steroid Biochem.* 1979;11:631-6.
12. Titus MA, Schell MJ, Lih FB, et al. Testosterone and dihydrotestosterone tissue levels in recurrent prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2005;11:4653-7.
13. Dillard PR, Lin M-F, Khan SA. Androgen-independent prostate cancer cells acquire the complete steroidogenic potential of synthesizing testosterone from cholesterol. *Mol Cell Endocrinol.* 2008;295:115-20.
14. Heinlein CA, Chang C. Androgen receptor in prostate cancer. *Endocr Rev.* 2004;25:276-308.

15. Murtha P, Tindall DJ, Young CY. Androgen induction of a human prostate-specific kallikrein, hKLK2: characterization of an androgen response element in the 5' promoter region of the gene. *Biochemistry*. 1993;32:6459-64.
16. Visakorpi T, Hyytinen E, Koivisto P, *et al*. In vivo amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer. *Nat Genet*. 1995;9:401-6.
17. Cai C, Chen S, Ng P, *et al*. Intratumoral de novo steroid synthesis activates androgen receptor in castration-resistant prostate cancer and is upregulated by treatment with CYP17A1 inhibitors. *Cancer Res*. 2011;71:6503-13.
18. Taplin M-E, Rajeshkumar B, Halabi S, *et al*. Androgen receptor mutations in androgen-independent prostate cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9663. *J Clin Oncol*. 2003;21:2673-8.
19. Steinkamp MP, O'Mahony OA, Brogley M, *et al*. Treatment-dependent androgen receptor mutations in prostate cancer exploit multiple mechanisms to evade therapy. *Cancer Res*. 2009;69:4434-42.
20. Dehm SM, Schmidt LJ, Heemers HV, *et al*. Splicing of a novel androgen receptor exon generates a constitutively active androgen receptor that mediates prostate cancer therapy resistance. *Cancer Res*. 2008;68:5469-77.
21. Watson PA, Chen YF, Balbas MD, *et al*. Constitutively active androgen receptor splice variants expressed in castration-resistant prostate cancer require full-length androgen receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:16759-65.
22. Hu R, Isaacs WB, Luo J. A snapshot of the expression signature of androgen receptor splicing variants and their distinctive transcriptional activities. *Prostate*. 2011;71:1656-67.
23. Hu R, Lu C, Mostaghel EA, *et al*. Distinct transcriptional programs mediated by the ligand-dependent full-length androgen receptor and its splice variants in castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res*. 2012;72:3457-62.
24. Ueda T, Mawji NR, Bruchovsky N, Sadar MD. Ligand-independent activation of the androgen receptor by interleukin-6 and the role of steroid receptor coactivator-1 in prostate cancer cells. *J Biol Chem*. 2002;277:38087-94.
25. Craft N, Shostak Y, Carey M, Sawyers CL. A mechanism for hormone-independent prostate cancer through modulation of androgen receptor signaling by the HER-2/neu tyrosine kinase. *Nat Med*. 1999;5:280-5.
26. Carver BS, Chapinski C, Wongvipat J, *et al*. Reciprocal feedback regulation of PI3K and androgen receptor signaling in PTEN-deficient prostate cancer. *Cancer Cell*. 2011;19:575-86.
27. Krohn A, Diedler T, Burkhardt L, Mayer PS, De Silva C. Genomic deletion of PTEN is associated with tumor progression and early PSA recurrence in ERG fusion-positive and fusion-negative prostate cancer. *Am J Pathol*. 2012 Aug;181(2):401-12.
28. Sircar K, Yoshimoto M, Monzon FA, Koumakpayi IH, Katz RL. PTEN genomic deletion is associated with p-Akt and AR signalling in poorer outcome, hormone refractory prostate cancer. *J Pathol*. 2009 Aug;218(4):505-13.
29. Raffo AJ, Perlman H, Chen MW, *et al*. Overexpression of bcl-2 protects prostate cancer cells from apoptosis in vitro and confers resistance to androgen depletion in vivo. *Cancer Res* 1995;55: 4438-45.
30. Verras M, Lee J, Xue H, *et al*. The androgen receptor negatively regulates the expression of c-Met: implications for a novel mechanism of prostate cancer progression. *Cancer Res*. 2007;67:967-975.
31. Knudsen BS, Gmyrek GA, Inra J, *et al*. High expression of the Met receptor in prostate cancer metastasis to bone. *Urology*. 2002;60:1113-1117.
32. Ren Jie Jin, Yongsoo Lho, Linda Connelly, *et al*. The Nuclear Factor-kB Pathway Controls the Progression of Prostate Cancer to Androgen-Independent Growth. *Cancer Res* 2008;68:6762-6769.
33. Rove KO, Debruyne FM, Djavan B, *et al*. Role of testosterone in managing advanced prostate cancer. *Urology*. 2012;80:754-62.
34. Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, *et al*. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology*. 2000;56:1021-4.
35. Morote J, Orsola A, Planas J, *et al*. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol*. 2007;178:1290-5.
36. Perachino M, Cavalli V, Bravi F. Testosterone levels in patients with metastatic prostate cancer treated with luteinizing hormone-releasing hormone therapy: prognostic significance? *BJU Int*. 2010;105:648-51.
37. Pickles T, Hamm J, Morris WJ, *et al*. Incomplete testosterone suppression with luteinizing hormone-releasing hormone agonists: does it happen and does it matter? *BJU Int*. 2012;110:E500-7.
38. Labrie F, Dupont A, Giguere M, *et al*. Benefits of combination therapy with flutamide in patients relapsing after castration. *Br J Urol*. 1988;61:341-6.

39. Kucuk O, Fisher E, Moinpour CM, *et al.* Phase II trial of bicalutamide in patients with advanced prostate cancer in whom conventional hormonal therapy failed: a Southwest Oncology Group study (SWOG 9235). *Urology*. 2001;58:53-8.
40. Kelly WK, Scher HI. Prostate-specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome. *J Urol*. 1993;149:607-9.
41. Scher HI, Kelly WK. Flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1993;11:1566-72.
42. Small EJ, Srinivas S. The antiandrogen withdrawal syndrome. Experience in a large cohort of unselected patients with advanced prostate cancer. *Cancer*. 1995;76:1428-34.
43. Figg WD, Sartor O, Cooper MR, *et al.* Prostate-specific antigen decline following the discontinuation of flutamide in patients with stage D2 prostate cancer. *Am J Med*. 1995;98:412-14.
44. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, *et al.* Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol*. 2004;22:1025-33.
45. Sartor AO, Tangen CM, Hussain MHA, *et al.* Antiandrogen withdrawal in castrate-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group trial (SWOG 9426). *Cancer*. 2008;112:2393-2400.
46. Masiello D, Cheng S, Bublely GJ, *et al.* Bicalutamide functions as an androgen receptor antagonist by assembly of a transcriptionally inactive receptor. *J Biol Chem*. 2002;277:26321-6.
47. Chen CD, Welsbie DS, Tran C, *et al.* Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med*. 2004;10:33-9.
48. Baek SH, Ohgi KA, Nelson CA, *et al.* Ligand-specific allosteric regulation of coactivator functions of androgen receptor in prostate cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:3100-5.
49. Joyce R, Fenton MA, Rode P, *et al.* High dose bicalutamide for androgen independent prostate cancer: effect of prior hormonal therapy. *J Urol*. 1998;159:149-53.
50. Kassouf W, Tanguay S, Aprikian AG. Nilutamide as second line hormone therapy for prostate cancer after androgen ablation fails. *J Urol*. 2003;169:1742-4.
51. Davis NB, Ryan CW, Stadler WM, Vogelzang NJ. A phase II study of nilutamide in men with prostate cancer after the failure of flutamide or bicalutamide therapy. *BJU Int*. 2005;96:787-90.
52. Suzuki H, Okihara K, Miyake H, *et al.* Alternative nonsteroidal antiandrogen therapy for advanced prostate cancer that relapsed after initial maximum androgen blockade. *J Urol*. 2008;180:921-7.
53. Kolvenbag GJ, Furr BJ, Blackledge GR. Receptor affinity and potency of non-steroidal antiandrogens: translation of preclinical findings into clinical activity. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 1998;1:307-14.
54. Bohl CE, Gao W, Miller DD, *et al.* Structural basis for antagonism and resistance of bicalutamide in prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:6201-6.
55. Pont A, Williams PL, Azhar S, *et al.* ketoconazole blocks testosterone synthesis. *Arch Intern Med*. 1982;142:2137-40.
56. Yamaoka M, Hara T, Kusaka M. Overcoming persistent dependency on androgen signaling after progression to castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2010;16:4319-24.
57. Pont A. Long-term experience with high dose ketoconazole therapy in patients with stage D2 prostatic carcinoma. *J Urol*. 1987;137:902-4.
58. Attard G, Reid AHM, Yap TA, *et al.* Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol*. 2008;26:4563-71.
59. Ryan CJ, Smith MR, Fong L, *et al.* Phase I clinical trial of the CYP17 inhibitor abiraterone acetate demonstrating clinical activity in patients with castration-resistant prostate cancer who received prior ketoconazole therapy. *J Clin Oncol*. 2010;28:1481-8.
60. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, *et al.* abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013;368:138-48.
61. Scher HI, Fizazi K, Saad F, *et al.* Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367:1187-97.
62. Kantoff P, Higano CS. Integration of immunotherapy into the management of advanced prostate cancer. *Urol Oncol*. 2012;30:S41-7.
63. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, *et al.* Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:411-22.

64. Pandit-Taskar N, Batraki M, Divgi CR. Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases. *J Nucl Med.* 2004;45:1358-65.
65. Nilsson S, Franzén L, Parker C, *et al.* Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol.* 2007;8:587-94.
66. Nilsson S, Franzén L, Parker C, *et al.* Two-year survival follow-up of the randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of radium-223 chloride in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Clin Genitourin Cancer.* 2013;11:20-6.
67. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, *et al.* Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369:213-23.
68. Zhu M-L, Horbinski CM, Garzotto M, *et al.* Tubulin-targeting chemotherapy impairs androgen receptor activity in prostate cancer. *Cancer Res.* 2010;70:7992-8002.
69. Kuroda K, Liu H, Kim S, *et al.* docetaxel down-regulates the expression of androgen receptor and prostate-specific antigen but not prostate-specific membrane antigen in prostate cancer cell lines: implications for PSA surrogacy. *Prostate.* 2009;69:1579-85.
70. Berry W, Dakhil S, Modiano M, *et al.* Phase III study of mitoxantrone plus low dose prednisone versus low dose prednisone alone in patients with asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Urol.* 168:2439-43.
71. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, *et al.* Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 study. *J Clin Oncol.* 1999;17:2506-13.
72. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, *et al.* Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol.* 1996;14:1756-64.
73. Osoba D, Tannock IF, Ernst DS, Neville AJ. Health-related quality of life in men with metastatic prostate cancer treated with prednisone alone or mitoxantrone and prednisone. *J Clin Oncol.* 1999;17:1654-63.
74. Ernst DS, Tannock IF, Winquist EW, *et al.* Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. *J Clin Oncol.* 2003;21:3335-42.
75. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, *et al.* abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364:1995-2005.
76. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, *et al.* Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. *Lancet.* 2010;376:1147-54
95. Loriot Y *et al.* ASCO GU 2012. abstr 213
96. Susan Halabi, Nicholas J. Vogelzang, Alice B. Kornblith, San-San Ou, Philip W. Kantoff, Nancy A. Dawson and Eric J. Small. Pain Predicts Overall Survival in Men With Metastatic Castration-Refractory Prostate Cancer. *JCO.* May 20, 2008 vol. 26 no. 15 2544-2549
97. Andrew J. Armstrong, Elizabeth S. Garrett-Mayer, Yi-Chun Ou Yang, Ronald de Wit, Ian F. Tannock, Mario Eisenberger. A Contemporary Prognostic Nomogram for Men with Hormone-Refractory Metastatic Prostate Cancer: A TAX327 Study Analysis. *Clin Cancer Res.* November 1, 2007 13; 6396.
98. Ryan CJ, y cols. 103° de la American Association for Cancer research, 2012; Chicago, Illinois. abstr LB-434.
99. Azria D, y cols. *J Clin Oncol* 2012;30:abstr149.
100. Deborah Mukherji, Carmel Jo Pezaro, Diletta Bianchini, Andrea Zivi and Johann Sebastian De Bono. Response to abiraterone acetate in the postchemotherapy setting in patients with castration-resistant prostate cancer whose disease progresses early on docetaxel. ASCO GU 2012.
101. Yohann Loriot, Christophe Massard, Laurence Albiges. Personalizing treatment in patients with castrate-resistant prostate cancer: A study of predictive factors for secondary endocrine therapies activity. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl 5; abstr 213).
102. Zhu ML, Horbinski CM. Tubulin-targeting chemotherapy impairs androgen receptor activity in prostate cancer. *Cancer Res.* 2010;70:7992-8002.
103. Mezynski J, Pezaro C, Bianchini D, *et al.* Antitumour activity of docetaxel following treatment with the CYP17A1 inhibitor abiraterone: clinical evidence for cross-resistance? *Ann Oncol.* 2012;23:2943-7.
104. Howard I. Scher, Susan Halabi, Ian Tannock, *et al.* *J Clin Oncol.* 26:1148-1159. 2008
105. Pezaro CJ, Omlin AG, Altavilla A, Lorente D, Ferraldeschi R, Bianchini D, Dearnaley D, Parker C, de Bono JS, Attard G. Activity of cabazitaxel in Castration-resistant Prostate Cancer Progressing After docetaxel and Next-generation Endocrine Agents. *Eur Urol.* 2013 Dec 17.

106. Albiges L, Le Moulec S, Loriaut Y *et al.* Response to cabazitaxel in the postchemotherapy setting in CRPC patients previously treated with docetaxel and abiraterone acetate. *Ann Oncol* 2012, 23 : suppl 9
107. Loriaut Y, Bianchini D, Ileana E, *et al.* Antitumour activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100). *Ann Oncol.* 2013;24:1807-12.
108. Noonan KL, North S, Bittling RL, *et al.* Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after enzalutamide. *Ann Oncol.* 2013;24:1802-7.
109. Schrader AJ, Boegemann M, Ohlmann C-H, *et al.* Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients progressing after docetaxel and abiraterone. *Eur Urol.* 2013 Jul 2. [Epub ahead of print].
110. Thomsen F, Roder M, Rathenborg P *et al.* Enzalutamide treatment in patients with metastatic CRPC progressing after chemotherapy and abiraterone acetate. *Scandinavian Journal of Urology.* 2013
111. D. Bianchini, D. Lorente, A. Rodriguez-Vida, A. Omlin, C. Pezaro, R. Ferraldeschi, A. Zivi, G. Attard, S. Chowdhury, J.S. de Bono Antitumour activity of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) pre-treated with docetaxel and abiraterone. *European Journal of Cancer* (2014) 50, 78– 84.
112. Rathkopf DE, Antonarakis ES, Shore ND, *et al.* ARN-509 in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *ASCO Meet Abstr* 2013;31(6 Suppl.):48.
113. cabazitaxel Versus docetaxel Both With Prednisone in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (FIRSTANA) Clinical Trials.gov Identifier: NCT01308567.



Content Medicine trabaja de forma personalizada con el cliente desarrollando productos y servicios de excelencia, incrementando constantemente la satisfacción y los beneficios de sus clientes en el corto, mediano y largo plazo.

Somos una compañía especializada en brindar servicios de información y generación de contenidos para la Industria Farmacéutica y las Instituciones de Salud, agregando valor en cada una de nuestras comunicaciones, a través de nuestros canales: Editorial, On line y Contact Center.

www.contentmedicine.com
+54 11 3220 3380



Investigación en psicooncología. Creencias y motivaciones de salud en mujeres urbanas frente al cáncer de mama y al examen mamográfico

Dirección: Lic. Ester Daniel/Dr. Mario Bruno. Coordinación equipo de investigación: Lic. María Rosario Poggi. Análisis y procesamiento de datos: Lic. Ana Kohan.

Justificación del estudio

De acuerdo con las estadísticas publicadas por la Organización Mundial de la Salud, el cáncer de mama constituye una de las principales causas de muerte en mujeres; también, ha reportado que en las últimas dos décadas, hubo un significativo aumento de la mortalidad a escala mundial. Esta realidad confirma la importancia del diagnóstico oportuno, en el que el papel fundamental del seguimiento mamográfico está en relación favorable con las hipótesis de cura, la evitación de metástasis, el pronóstico y la potencial recuperación del paciente.

Consideramos de vital importancia esta realización, ya que como el cáncer es una enfermedad crónica, sistémica, multifactorial y silenciosa no solo aumenta la morbilidad y mortalidad, sino también los costos de la asistencia sanitaria. En casi todas las comunicaciones que parten del sistema sanitario, se insiste en la importancia del screening otorgado por el estudio mamográfico en la detección oportuna del cáncer de mama. La mamografía aparece como un método eficaz y confiable de detección oportuna, porque puede detectarse la enfermedad en etapas iniciales a través de esas imágenes y de este modo, se puede ayudar a la reducción de la tasa de mortalidad.

Desde el punto de vista personal, el paciente puede presentar complicaciones y secuelas que acarrear padecimiento subjetivo y limitaciones, además del

atravesamiento traumático del diagnóstico, que incide no solo en el paciente, sino en su entorno familiar y social.

Desde el punto de vista social, para las instituciones de salud, significa un enorme costo proporcionar servicios que son utilizados en forma inadecuada: la prolongación innecesaria de tratamientos por diagnósticos que pudieron haberse realizado oportunamente y la presencia de metástasis, recaídas y readmisiones, que podrían evitarse a partir de la conciencia del cuidado de la salud y de la visualización del comienzo del problema.

Tanto la detección oportuna como el tratamiento inmediato ofrecen las mayores posibilidades de supervivencia. Por constituir uno de los pocos cánceres que puede ser detectado en su fase preclínica, el examen mamográfico tiene gran utilidad. La *American Cancer Society* lo considera el medio más eficaz para reducir la mortalidad asociada a la enfermedad, permite además detectar los tumores que no pueden ser advertidos al tacto por estar poco desarrollados. También, reconoce que este examen es un instrumento valioso para la detección en las primeras etapas, por lo que sostiene la importancia de un estudio anual en mujeres después de los 40 años y de un seguimiento durante todo el tiempo que se encuentran en buen estado de salud.

Introducción

Si bien para la Biología la enfermedad puede ser una construcción biológica no siempre contextualizada, con relación a la salud, nuestra investigación reconoce racionalidades en cuanto proceso colectivo. El cáncer de mama afecta a 1 de cada 8 mujeres argentinas, por lo que es relevante la utilidad del examen mamográfico. Consideramos que la promoción de la salud encuentra uno de sus fundamentos en el modo como los sujetos construyen o modifican sus decisiones. En este punto, las motivaciones de salud, mitos y creencias tienen un lugar privilegiado.

También es un problema de salud pública en la Argentina, tanto por la cantidad de mujeres que son afectadas como por las complejidades que impone su control. En nuestro país, es el cáncer que tiene más altos índices de incidencia y mortalidad entre las mujeres. De ahí que la detección temprana sea fundamental para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la enfermedad.

En un marco de trabajo ecológico, humanístico y transdisciplinario, llevamos a cabo la propuesta de un diseño de investigación que apunta a medir las creencias, barreras y motivaciones de salud de las mujeres urbanas frente al estudio mamográfico.

Antecedentes

Para la selección del encuadre conceptual, se tuvo en cuenta la pertinencia y la coherencia entre la teoría, los objetivos y los propósitos de investigación que fueron expresados anteriormente. La elección bibliográfica nos permitió ejercer una exploración que tiene su correlato en el alcance de las evidencias, fruto del estudio cuantitativo. En cuanto al encuadre cualitativo, nos orientamos a enunciados que recuperen del mundo psi aquellas relaciones que despejan la presencia del inconsciente y de sus defensas frente a la elección de determinadas conductas. Asimismo, enmarcamos la lectura de nuestros datos dentro de la teoría de la psicología de la salud, ya que la investigación acerca de las relaciones entre la personalidad y la susceptibilidad ante la enfermedad y la habilidad para confrontarla, así como las preferencias humanas y las tendencias comportamentales, son algunas de las competencias de ese sistema conceptual.

Consideramos un marco referencial factible de estimular la prevención y promoción de salud que ayude a

fundamentar cómo los sujetos construyen o modifican sus decisiones y acciones particulares o grupales.

El modelo de creencias cuenta con un recorrido de más de cincuenta años de reformulación que invita al uso y apropiación de sus fundamentos como apoyo y motor en la intervención de los comportamientos individuales con incidencias en salud, en tanto resultado del conjunto de creencias y valoraciones internas que el sujeto aporta a una situación determinada. «El comportamiento en salud y en enfermedad se ha conocido históricamente como la actividad efectuada por una persona que se cree saludable o que quiere volver a serlo con el propósito de prevenir o limitar una enfermedad o, mejor aún, de detectarla en una etapa aún asintomática» (1).

Los resultados de investigaciones consultadas confirman que las variables sociocognitivas postuladas por el modelo de creencias de salud pueden predecir el movimiento progresivo hacia estadios más comprometidos con la conducta mamográfica.

Dicho modelo utiliza cuatro variables para determinar la probabilidad de la conducta hacia la salud: gravedad percibida de cáncer de mama, vulnerabilidad percibida al cáncer de mama, beneficios y barreras percibidas de la mamografía. Permite pensar su alcance no solo respecto de las respuestas del sujeto a los síntomas, sino en relación con la adhesión al tratamiento. Por lo tanto, situándonos a modo de antesala, podemos pensar análogamente su adhesión a los programas de prevención. Es importante dejar consignado que de ningún modo se le da a tales constructos el carácter atributivo o explicativo sino como parte de un contexto singular amplio, dinámico y funcional (7).

Como resultado del estudio, se pudieron detectar algunos factores que influyen significativamente en la participación en un programa de cribado mamográfico: considerar que la mamografía es innecesaria sin síntomas, creer que es una práctica dolorosa y que ocasiona vergüenza.

Creemos que preguntarnos acerca de aquellas conductas de evitación u acceso al sistema de salud son el eje de la prevención.

La susceptibilidad consiste en una percepción subjetiva del riesgo de contraer una determinada condición de salud. La severidad se relaciona con la

percepción individual de cuán severa es la enfermedad o de su no intervención o tratamiento cuando existe. Los beneficios percibidos surgen de la creencia del sujeto en relación con la eficacia de aquellas conductas disponibles en el repertorio para enfrentar la enfermedad, mientras que las barreras percibidas se definen a través de los elementos potencialmente negativos que pueden oponerse a la conducta en cuestión que intenta llevarse a cabo en interacción con las demás dimensiones del modelo.

Con respecto a pruebas de detección precoz de enfermedades, estas creencias son necesarias, ya que el individuo también debe creer que se puede tener la enfermedad aun en ausencia de síntomas. Cualitativamente, preferimos hablar de detección oportuna, ya que suponemos, junto con otros estudios (10), que se está potencialmente enfermo.

Procesos y técnicas

Se aplicó la Escala sobre creencias y actitudes ante el cáncer de mama, elaborada por Champion (2), formato tipo Likert. Contiene las variables de «vulnerabilidad percibida» al cáncer de mama, «gravedad percibida» de esta enfermedad, así como «motivación para la salud», a través de una combinación de los cuestionarios de Andreu Vaillo y cols. (3) y de Montano y Taplin (4).

Se basa en que la probabilidad de ejecutar una acción para evitar una enfermedad es producto de un proceso en que la persona necesita creer varias cosas. Primero, que es susceptible de sufrirla. Segundo, que la ocurrencia de la enfermedad puede tener una severidad moderada en su vida. Tercero, que tomar una acción factible y eficaz en particular puede ser benéfica para reducir la susceptibilidad o su severidad superando o representando mayor importancia que las barreras psicológicas acerca de costos, conveniencia, dolor, incomodidad del examen o de la acción preventiva.

Este estudio se llevó a cabo en Buenos Aires durante 2013. La muestra fue de tipo incidental y estuvo conformada por un total de 287 mujeres, cuya amplitud de edad estuvo entre los 30 y los 80 años, con una media de 53,72 y DS= 9,833.

De las 287 mujeres, 167 (57,2%) eran pacientes no oncológicas, las 120 restantes (41,8%) eran de población general sin patologías. El 93,4% eran de la Argentina, el 3,8% de Paraguay, el 1,4% de Bolivia, el 0,7% de Uruguay y el 0,3% del Perú.

La distribución del Nivel de Estudios alcanzado de la muestra estuvo distribuido de la siguiente manera: el 27,5%, secundarios; el 26,5%, terciarios; el 20,6%, primarios; el 18,1%, universitarios; el 1%, universitarios incompletos.

A todas se les administró una escala que estaba conformada por una grilla para relevar los datos sociodemográficos básicos: edad, nivel de estudios, trabajo y otros tres grupos de preguntas. El primer grupo de preguntas tenía la función de indagar acerca de si se habían hecho o no estudios en el último tiempo y cinco preguntas del tipo Verdadero/Falso para que pudieran expresar su posición respecto de cada tópico. Le seguía una serie de 11 ítems que trataban acerca de las barreras en relación con el estudio mamográfico, con formato tipo Likert de cinco opciones, y debían elegir una entre «totalmente de acuerdo» y «totalmente en desacuerdo». Continuaba una serie de preguntas acerca de los beneficios de hacerse estos estudios, formada por 5 ítems con formato tipo Likert de cinco opciones de respuesta. Finalmente, se ofrecían 3 preguntas relacionadas con la percepción de la predisposición que las mujeres informaban tener. Se realizaron los estudios psicométricos iniciales para corroborar la confiabilidad y validez de la escala. No se presentan aquí, ya que exceden el objetivo de este trabajo. Debido a que se llegó a resultados esperados muy aceptables respecto del funcionamiento de la escala, se estudiaron las respuestas desde el punto de vista descriptivo.

A continuación, comunicamos los resultados. Se observa que el 80,5% de la muestra se ha hecho una mamografía en los últimos dos años y que el 90,9% de los mismos sujetos, en los últimos cinco años, se ha practicado un PAP y Colposcopia. A su vez, el 87,4% de la muestra considera que es falso que la mamografía sea impostergable solo en personas de alto riesgo. El 66,2% piensa que la mamografía duele. En esta misma línea, gran parte de la muestra (89,2%) supone que el estudio debe practicarse aunque no haya molestias y cree que es falso que no haya una cura para el cáncer (69%).

Asimismo, se ha realizado el análisis de las frecuencias de cada escala con la totalidad de la muestra dividiéndola entre pacientes y no pacientes para contrastar los grupos. También, se establecieron las correlaciones con los puntajes obtenidos de cada escala para cada grupo por separado. Esto último se hizo para indagar cuáles eran las relaciones que se presentaban con mayor fuerza.

Podría afirmarse que las medias de los pacientes de barreras y de beneficios se encuentran relacionadas (siendo la relación lineal significativa; $p= 0,00$). Asimismo, el caso de la media para barreras correlaciona con la media de predisposición (siendo la relación lineal significativa; $p= 0,00$). Por lo tanto, hay interdependencia lineal negativa en el caso de barreras y beneficios ($r= -0,666$) y una relación lineal positiva muy débil entre barreras y predisposición ($r= 0,374$).

A partir de estos datos, se puede inferir que los pacientes que creen en la eficacia de las conductas disponibles para enfrentar la enfermedad perciben menos elementos potencialmente negativos que funcionan como barreras a la hora de asumir conductas saludables.

En cuanto a los no pacientes, se podría aseverar que las medias para barreras y para beneficios se encuentran relacionadas (siendo la relación lineal significativa; $p= 0,00$). Asimismo, el caso de la media para barreras correlaciona positivamente con la media de predisposición (siendo la relación lineal significativa; $p= 0,00$). Por lo tanto, hay interdependencia lineal negativa en el caso de barreras y beneficios ($r= -0,701$) y una relación lineal positiva entre barreras y predisposición ($r= 0,635$). Al igual que en el caso de los pacientes, aquellos sujetos que creen en la eficacia de las conductas disponibles para enfrentar la enfermedad perciben menos elementos potencialmente negativos que funcionan como barreras a la hora de realizar conductas saludables. A su vez, los no pacientes que expresaron tener mayor predisposición a padecer cáncer de mama obtuvieron valores altos en la escala barreras.

Evidencia de eficacia

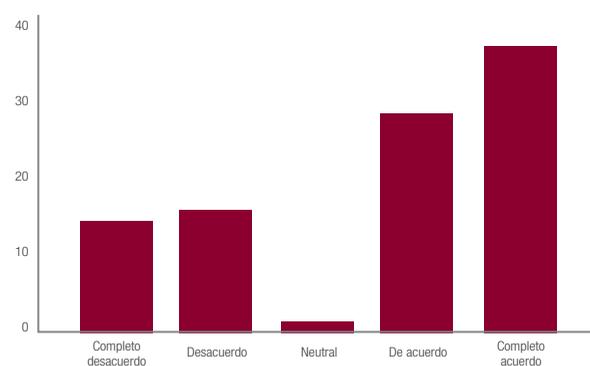
A partir de los resultados comparativos entre el grupo de pacientes y no pacientes, se concluye que los datos más relevantes a tener en cuenta radican en las

medias con sus desvíos para las diversas escalas reflejadas en la Tabla 1 se observan diferencias estadísticamente significativas en las escalas que indagan sobre las barreras y la predisposición, sin embargo, entre ambos grupos, no aparecen diferencias en cuanto a la percepción de los beneficios de hacerse estudios mamográficos.

Tabla 1. Comparación de medias y desviaciones típicas de los subgrupos pacientes y no pacientes

	Pacientes (n= 167)		No Pacientes (n= 120)	
	Media	DS	Media	DS
Barreras	3,246	1,137	3,682	1,162
Beneficios	2,688	0,933	2,565	1,019
Predisposición	3,220	0,945	3,48	1,032

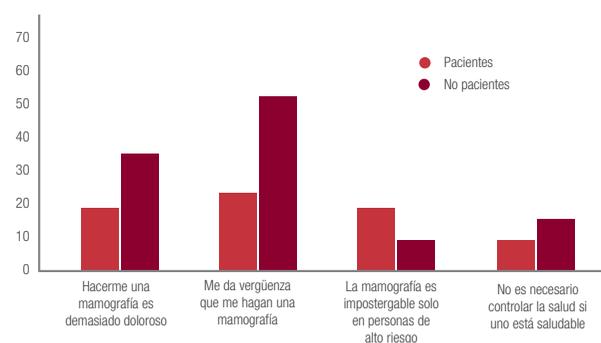
Me da mucha vergüenza que me hagan una mamografía



Debido a que es mayor el puntaje en barreras en el grupo de las no pacientes, sería en sí misma la fundamentación empírica para trabajar sobre este grupo con el fin de lograr una mayor concientización acerca de la importancia que tiene el estudio mamográfico en la prevención primaria del cáncer de mama y así apuntar a la detección temprana del cáncer de mama. A su vez, como fue mencionado previamente, se ha observado que las mujeres que refieren tener mayor predisposición al cáncer obtuvieron valores más elevados en barreras, lo que agravaría la problemática mencionada.

En la Figura 1, se observa un recorte de las preguntas que arrojaron diferencias significativas entre los grupos de pacientes y no pacientes. El porcentaje corresponde a la cantidad de mujeres de ambos grupos que se encuentran totalmente de acuerdo con la afirmación. De esta manera, podría destacarse que un mayor porcentaje de mujeres que son no pacientes tienen creencias que se podrían considerar negativas a la hora de llevar a cabo conductas saludables.

Figura 1. Contraste de respuestas entre pacientes y no pacientes



De acuerdo con las estadísticas publicadas por la Organización Mundial de la Salud, el cáncer de mama constituye una de las principales causas de muerte en mujeres; también, ha reportado que en las últimas dos décadas, hubo un significativo aumento de la mortalidad a escala mundial. Esta realidad confirma la importancia del diagnóstico oportuno, en el que el papel fundamental del seguimiento mamográfico está en relación favorable con las hipótesis de cura, la evitación de metástasis, con favorecer el pronóstico y de la potencial recuperación del paciente.

Desde el punto de vista personal, el paciente puede presentar complicaciones y secuelas que acarrear padecimiento subjetivo y limitaciones. Además del atravesamiento traumático del diagnóstico, que además incide no solo en la paciente, sino en su entorno familiar y social.

Desde el punto de vista social, significa un enorme costo para las instituciones de salud proporcionar servicios que son utilizados en forma inadecuada: la prolongación innecesaria de tratamientos por diagnósticos que pudieron haberse detectado oportunamente, y la presencia de metástasis, recaídas y readmisiones, que podrían evitarse a partir de la conciencia del cuidado de la salud y de la visualización del comienzo del problema.

Es necesario llevar a cabo otros estudios con muestras diferentes y de tipo probabilística para corroborar los resultados hallados en este estudio preliminar y, por un lado, llegar a estudiarla estabilidad de los instrumentos y, por el otro, realizar generalizaciones acerca de los resultados obtenidos.

Sabemos que la consideración de la perspectiva intercultural, las tecnologías, el universo del lenguaje simbólico, las propias relaciones con el cuerpo, los

conocimientos previos y el deseo personal son variables capaces de producir tanto beneficios prácticos como de facilitar nuestro marco de referencia; sin embargo, en el trabajo de nuestra propuesta, las hemos postergado para un próximo avance.

Agradecimientos

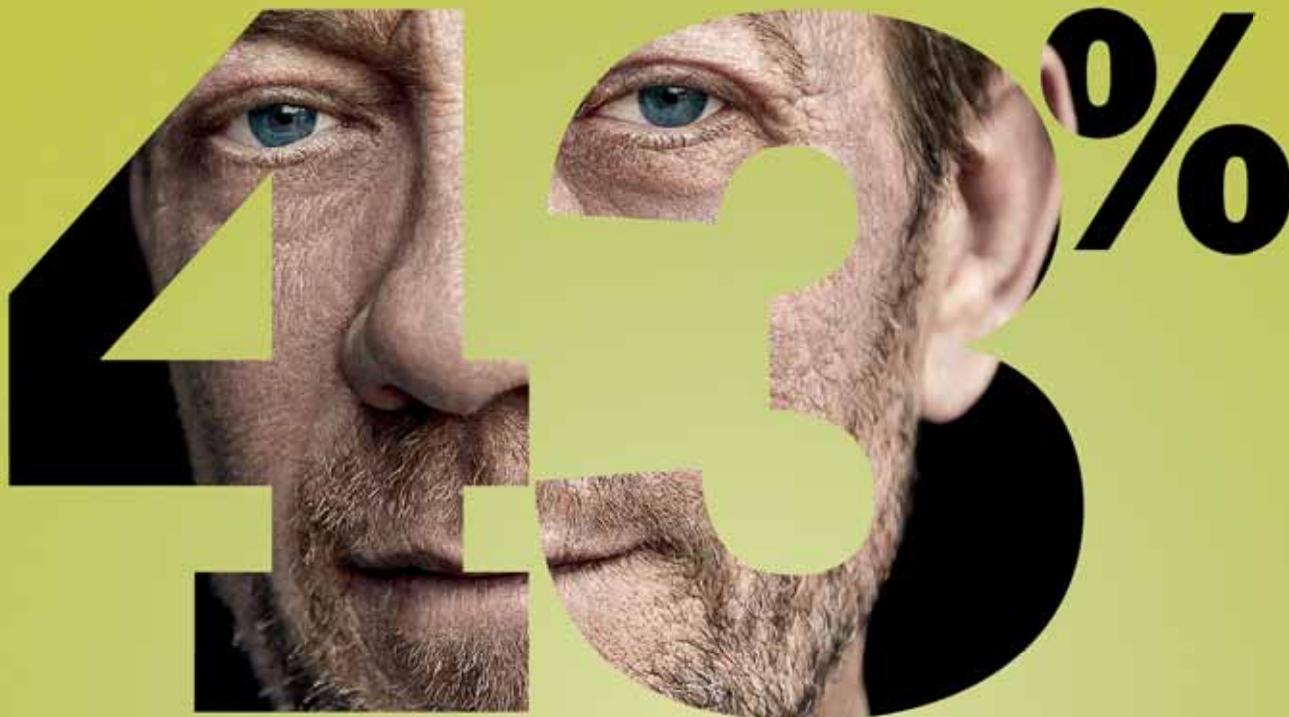
Trabajo de campo y colaboración

Servicio de Oncología Hospital Argerich, Clínica Breast, Clínica San Camilo, Lic. Verónica Lucini, Lic. Fernanda Montaña, Lic. Gabriela Musumeci, Lic. Evangelina Spagnolo, Marcos Bustos, Juan Rojas, Macarena Costoya, Matías Dos Santos.

Referencias

- Cabrera A, Tascón G, Lucumí C. Creencias en salud: historia, constructos y aportes del modelo. *Rev. Fac. Nac. Salud Pública*. 2001; 19 (1): 91-101.
- Galdón Garrido MJ, Durá Ferrandis E, Andreu Vaillo Y, Tuells Hernández J. Creencias de salud relacionadas con la participación en un programa de cribado mamográfico. *Psicología Conductual*. 2000; 8 (2): 357-373.
- Andreu Vaillo Y, Galdón Garrido MJ, Durá Ferrandis E, García V, Ibáñez E. Participación en cribados mamográficos y creencias de salud: perspectiva de un proceso. *Psicooncología*. 2007; 4 (2-3): 345-365.
- Durá Ferrandis E, Andreu Vaillo Y, Galdón Garrido MJ, Tuells Hernández J. Razones de no asistencia a un programa de cribado mamográfico. *Psicooncología*. 2004; 1 (1): 31-50.
- Dündar PE, Özmen D, Öztürk B, Haspolat G, Akyıldız F, Çoban S, Çakıroğlu G. El conocimiento y las actitudes de autoexamen de mama y la mamografía en un grupo de mujeres en una zona rural en el oeste de Turquía. *BMC Cancer* 2006; 6: 43-43.
- Kasl S, Cobb S. Health behavior, illness behavior and sick-role behavior. *Arch Environ Health*. 1966; 12: 246-266, 534-541.
- Cabrera A, Tascón G, Lucumí C. Creencias en salud: historia, constructos y aportes del modelo. *Rev. Fac. Nac. Salud Pública*. 2001; 19(1): 91-101.
- Moreno SPE, Gil Rosales Nieto J. El modelo de creencias de salud: revisión teórica, consideración crítica y propuesta alternativa: Hacia un análisis funcional de las creencias en salud. *Rev Int Psicol Ter Psicol*. 2003; 3 (1): 91-109.
- Peinado López A, Navarro Ortega I. *Actitudes y creencias frente al cáncer de mama de las mujeres de 50 a 64 años de la comunidad de Madrid*, Madrid, Dirección General de Salud Pública, 1998.
- Champion V. Instrument refinement for breast cancer screening behaviors. *Nurs Res*. 1993; 42: 139-143.
- Andreu Vaillo Y, Galdón Garrido M, Durá Ferrandis E, Carretero Gómez S, Tuells Hernández J. Edad, creencias de salud y asistencia a un programa de cribado mamográfico en la comunidad Valenciana. *Rev. Esp. Salud Pública*. 2004; 78(001): 65-82.

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



MAYOR MEDIANA DE SLP* VS SORAFENIB²

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

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

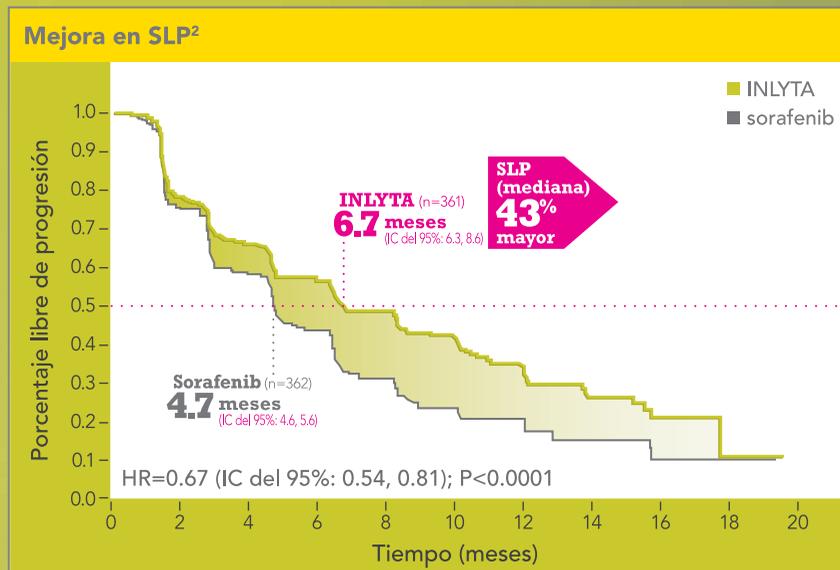
*SLP: Supervivencia Libre de Progresión.

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

PRESENTAMOS INLYTA®

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

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



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

- **Superior SLP vs sorafenib: 33% menor riesgo de progresión de la enfermedad o muerte (P<0.0001)²**
- **Resultados de un análisis de un subgrupo pre-especificado de SLP promedio vs sorafenib²:**
 - 12.1 meses vs 6.5 meses después de citoquinas (HR=0.46; IC del 95%: 0.32, 0.68; P<0.0001)
 - 4.8 meses vs 3.4 meses después de sunitinib (HR=0.74; IC del 95%: 0.57, 0.96; P=0.0107)

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

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

Los EAs fueron generalmente manejables¹

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

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



Inlyta
axitinib

Gen distinto



Terapia distintiva

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

7.7
meses de
mediana de SLP

vs

3.0
meses de
mediana de SLP

XALKORI

Quimioterapia



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

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

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

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

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

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

XALKORI (CRIZOTINIB). Cápsulas. Venta bajo receta archivada. Industria Alemana. COMPOSICIÓN: Cada cápsula de XALKORI 200 mg contiene: Crizotinib 200 mg, dióxido de silicio coloidal 2,00 mg, celulosa microcristalina 83,00 mg, fosfato de calcio dibásico anhidro 83,00 mg, almidón sódico glicolato 20,00 mg, estearato de magnesio 12,00 mg. Cada cápsula de XALKORI 250 mg contiene: Crizotinib 250 mg, dióxido de silicio coloidal 2,50 mg, celulosa microcristalina 103,75 mg, fosfato de calcio dibásico anhidro 103,75 mg, almidón sódico glicolato 25,00 mg, estearato de magnesio 15,00 mg. ACCIÓN TERAPÉUTICA: Agente antineoplásico, código ATC: L01XE16. INDICACIONES: XALKORI es un inhibidor de quinasas indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico (CPCNP) con resultado positivo para la quinasas del linfoma anaplásico (ALK, por sus siglas en inglés), determinado mediante un test aprobado por FDA. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: La dosis y el régimen recomendados de XALKORI es de 250 mg por vía oral, dos veces al día. Continuar el tratamiento siempre y cuando el paciente obtenga beneficio clínico con la terapia. Las cápsulas deben ingerirse enteras. XALKORI puede administrarse con o sin las comidas. En caso de omisión de una dosis de XALKORI, compense dicha dosis, salvo que resten menos de 6 horas hasta la dosis siguiente. Modificación de la dosis: Puede requerirse la interrupción y/o reducción de la dosis según la seguridad y la tolerabilidad individuales. En caso de que se requiera una reducción de la dosis, reduzca la dosis de XALKORI a 200 mg por vía oral, dos veces al día. Si se requiere una reducción mayor, la dosis deberá reducirse a 250 mg por vía oral, una vez al día.

Modificación de la dosis de XALKORI - Toxicidades hematológicas³

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

³ Salvo linfopenia (a menos que esté relacionada con eventos clínicos, p. ej. infecciones oportunistas).⁴ Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del NCI (Instituto Nacional del Cáncer).⁵ En caso de recidiva, discontinuar hasta la recuperación hasta un grado ≤2, luego retomar con una dosis de 250 mg, una vez al día. Discontinuar permanentemente en caso de una ulterior recidiva de grado 4.

Modificación de la dosis de XALKORI - Toxicidades no hematológicas

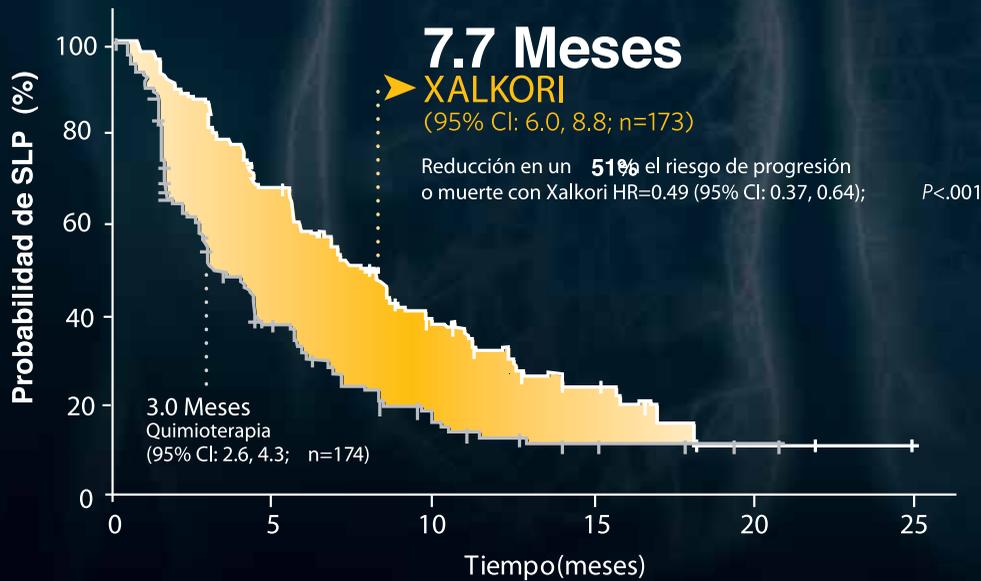
Grado de CTCAE	Posología de XALKORI
Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) o de la aspartato aminotransferasa (AST) de grado 3 ó 4, con una bilirrubina total de grado ≤1.	Discontinuar hasta la recuperación hasta un grado ≤1 o hasta el nivel basal, luego retomar con una dosis de 200mg, dos veces al día. ³
Aumento de la ALT o de la AST de grado 2, 3 ó 4 con aumento concurrente de la bilirrubina total de grado 2, 3 ó 4 (en ausencia de colestasis o hemólisis)	Discontinuar permanentemente.
Neumonitis de cualquier grado ³	Discontinuar permanentemente.
Prolongación del intervalo QTc de grado 3	Discontinuar hasta la recuperación hasta un grado ≤1, luego retomar con una dosis de 200 mg, dos veces al día. ³
Prolongación del intervalo QTc de grado 4	Discontinuar permanentemente.
Bradicardia de grado 2, 3 ⁵ - Sintomática, requiere de intervención médica	Discontinuar hasta la recuperación a grado ≤1, evaluar medicación concomitante, luego reanudar a dosis de 200mg dos veces al día. Volver a aumentar hasta dosis completa según lo clínicamente tolerado
Bradicardia de grado 4 ⁵ - Amenaza la vida	Discontinuar hasta la recuperación a grado ≤1, evaluar medicación concomitante, luego reanudar a dosis de 250mg una vez al día. Volver a aumentar hasta 200 mg 2 veces al día y luego a dosis completa según lo clínicamente tolerado

³ En caso de recidiva, discontinuar hasta la recuperación hasta un grado ≤1, luego retomar con una dosis de 250 mg, una vez al día. Discontinuar permanentemente en caso de nueva recidiva de grado 3 ó 4.⁴ No atribuible a la progresión del CPCNP, otra enfermedad pulmonar, infección o efecto de radiación. Grado⁵ 2 (sintomática, intervención médica indicada); Grado 3 (severa, intervención médica indicada); Grado 4 (amenaza para la vida, intervención médica urgente indicada). Una vez al mes, deben realizarse hemogramas completos que incluyan un recuento diferencial de leucocitos según la indicación clínica, con un aumento de la frecuencia de repetición de análisis en caso de observarse anomalías de grado 3 ó 4, o en caso de fiebre o infección. Deben realizarse análisis de función hepática en forma mensual y según indicación clínica, con un aumento de la frecuencia de repetición de análisis en caso de observarse anomalías de grado 2, 3 ó 4.

Deterioro de la función renal: Ajuste la dosis de XALKORI a 250 mg una vez al día, oralmente, en pacientes con deterioro de la función renal severo que no requieran diálisis peritoneal ni hemodiálisis. La dosis puede aumentarse a 200 mg dos veces al día con base en la seguridad y tolerabilidad individuales después de al menos 4 semanas de tratamiento. CONTRAINDICACIONES: hipersensibilidad al crizotinib o a algún otro componente de XALKORI. ADVERTENCIAS: Hepatotoxicidad: Se ha reportado hepatotoxicidad inducida por el medicamento con resultado fatal. Estos casos ocurrieron en menos del 1% de los pacientes en tratamiento con XALKORI en estudios clínicos. Deberán realizarse análisis de función hepática que incluyan ALT y bilirrubina total una vez al mes y según indicación clínica, con un aumento de la frecuencia de análisis en caso de aumento de transaminasas hepáticas, fosfatasa alcalina o bilirrubina total. Neumonitis: XALKORI ha estado asociado a casos de neumonitis severa, con riesgo de vida o letal relacionada con el tratamiento en ensayos clínicos, con una frecuencia de 1,6%. Debe controlarse a los pacientes para detectar síntomas pulmonares de neumonitis. Deben excluirse otras causas de neumonitis y discontinuar permanentemente el uso de XALKORI en pacientes con diagnóstico de neumonitis relacionada con el tratamiento. Prolongación del intervalo QT: Se ha observado prolongación del intervalo QTc. Evite usar XALKORI en pacientes con síndrome de QT largo congénito. Considere el control periódico con electrocardiogramas (ECG) y electrolitos en el caso de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias o anomalías electrolíticas o en aquellos que reciban medicamentos de los cuales se conoce que prolongan el

XALKORI aumentó en más del doble la mediana de SLP¹

MEDIANA DE SLP EN PROFILE 1007¹



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

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



intervalo QT. Discontinuar permanentemente el uso de XALKORI en pacientes que desarrollen una prolongación del intervalo QTc de grado 4. Discontinuar el uso de XALKORI en pacientes que desarrollen una prolongación del intervalo QTc de grado 3 hasta la recuperación hasta un grado ≤ 1 , luego retomar el uso de XALKORI con una dosis de 200 mg, dos veces al día. En caso de recidiva de la prolongación del intervalo QTc de grado 3, discontinuar el uso de XALKORI hasta la recuperación hasta un grado ≤ 1 , luego retomar el uso de XALKORI con una dosis de 250 mg, una vez al día. Discontinuar el uso de XALKORI permanentemente en caso de recidiva de la prolongación del intervalo QTc de grado 3. Bradicardia: Se ha informado bradicardia en estudios clínicos, usualmente el uso de XALKORI en combinación con otros agentes bradicardizantes tanto como sea posible. Se recomienda monitoreo mensual de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial. No se requiere modificación de la dosis en casos de bradicardia asintomática. En casos de bradicardia sintomática, suspender XALKORI, vuelva a evaluar el uso de medicación concomitante y ajuste la dosis de XALKORI. Análisis de ALK: Se requiere la detección de CPCNP ALK-positivo por medio de un análisis aprobado por la FDA, indicado para este uso, para la selección de los pacientes que recibirán tratamiento con XALKORI. La evaluación del CPCNP ALK-positivo deberá realizarse en laboratorios con aptitud demostrada en el uso de la tecnología específica en cuestión. Deterioro de la función renal: Si los pacientes tienen deterioro de la función renal severo que no requiera diálisis peritoneal o hemodiálisis, ajuste la dosis de XALKORI. PRECAUCIONES: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: Medicamentos que pueden aumentar la concentración de crizotinib en plasma: La administración concomitante de crizotinib con inhibidores potentes de la CYP3A aumenta las concentraciones de crizotinib en plasma. Evite el uso concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A, incluso, a título ilustrativo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina y voriconazol. Evite el pomelo o el jugo de pomelo que también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de crizotinib. Tenga precaución con el uso concomitante de inhibidores moderados de la CYP3A. Medicamentos que pueden reducir la concentración de crizotinib en plasma: La administración concomitante de crizotinib con inductores potentes de la CYP3A reduce las concentraciones de crizotinib en plasma. Evite el uso concomitante de inductores potentes de la CYP3A, incluyendo, a título informativo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampina e hipérico. Medicamentos cuyas concentraciones plasmáticas pueden verse alteradas por crizotinib: El crizotinib inhibe la CYP3A tanto in vitro como in vivo. Es posible que se requiera una reducción de la dosis para medicamentos concomitantes predominantemente metabolizados por la CYP3A. Evite la administración concomitante de crizotinib con sustratos de la CYP3A con índices terapéuticos estrechos, incluyendo, a título informativo, alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fenatolol, pimoizida, quinidina, sirolimus y tacrolimus. Embarazo y lactancia: Embarazo Categoría D: El uso de XALKORI puede provocar daños al feto al administrarse en mujeres embarazadas. Recomiende a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con XALKORI. Las mujeres en edad fértil que reciben este medicamento, o las parejas de mujeres en edad fértil que reciben este medicamento, deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante la terapia y por al menos 90 días luego de completar la terapia. En caso de que se utilice este medicamento durante el embarazo, o si la paciente o la pareja del paciente queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento, informe al paciente del riesgo potencial para el feto. Lactancia: Se desconoce si XALKORI se excreta en la leche materna. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche materna y debido a las reacciones adversas serias potenciales en lactantes con el uso de XALKORI, considere discontinuar la lactancia o el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre. Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad y la eficacia de XALKORI en pacientes pediátricos. Uso geriátrico: Los estudios clínicos de XALKORI no incluyeron suficiente cantidad de pacientes de 65 años y más de edad, con el fin de determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. De los 136 pacientes en el Estudio A, 19 (14%) tenían 65 años o más. De los 119 pacientes en el Estudio B, 16 (13%) tenían 65 años o más. Insuficiencia hepática: No se ha estudiado el uso de XALKORI en pacientes con insuficiencia hepática. Dado que el crizotinib se metaboliza extensamente en el hígado, es probable que la insuficiencia hepática aumente las concentraciones de crizotinib en plasma. Se excluyeron de los estudios clínicos los pacientes con un nivel de AST o ALT mayor de 2,5 veces el LSN, o mayor de 5 veces el LSN, si se debía a metastásis hepáticas. También se excluyeron pacientes con una bilirrubina total mayor de 1,5 veces el LSN. Por lo tanto, tenga precaución en el caso de pacientes con insuficiencia hepática. Deterioro de la función renal: No se requiere un ajuste de dosis inicial en pacientes con deterioro de la función renal leve (clearance de creatinina [CLcr] de 60 a 90 ml/min) o moderado (CLcr de 30 a 60 ml/min). La concentración en plasma de crizotinib puede aumentar en pacientes con deterioro de la función renal severo (CLcr < 30 ml/min) que no requieren diálisis peritoneal ni hemodiálisis. Ajuste la dosis de XALKORI a 250 mg una vez al día, oralmente, en pacientes con deterioro de la función renal severo que no requieran diálisis peritoneal ni hemodiálisis. La dosis puede aumentarse a 200 mg dos veces al día con base en la seguridad y tolerabilidad individual después de al menos 4 semanas de tratamiento. REACCIONES ADVERSAS: Reacciones adversas en $\geq 10\%$ de pacientes con CPCNP ALK-positivo localmente avanzado o metastásico en los Estudios A y B: Trastornos visuales, náuseas, diarrea, vómitos, constipación, trastorno esofágico, dolor abdominal, estomatitis, edema, fatiga, dolor/malestar torácico, fiebre, infección de las vías respiratorias superiores, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, disminución del apetito, artralgia, dolor de espalda, mareos, neuropatía, cefalea, disgeusia, insomnio, disnea, tos, erupción cutánea. Se informaron trastornos visuales incluyendo deterioro visual, fotopsia, visión borrosa, flóculos del humor vítreo, fotofobia y diplopia en el 62% de los pacientes en estudios clínicos. Considere una evaluación oftalmológica, en particular si los pacientes desarrollan fotopsia o nuevos flóculos del humor vítreo, o un aumento de estos. Los estados severos o el empeoramiento de los flóculos del humor vítreo y/o de la fotopsia también pueden ser signos de orificios en la retina o de un desprendimiento incipiente de la retina. Aconseje a los pacientes que tengan precaución al conducir u operar maquinarias, debido al riesgo de desarrollar trastornos visuales. Se ha producido bradicardia en 12 (5%) de los pacientes tratados con XALKORI. Todos estos casos fueron de grado 1 o 2 de severidad. Se han producido quistes renales complejos en 2 (1%) de los pacientes tratados con XALKORI. No hubo informes de anomalías en los análisis de orina ni de insuficiencia renal en estos casos. Anomalías de laboratorio: Se ha producido neutropenia, trombocitopenia y linfopenia de grado 3 o 4 en un 5,2%, 0,4% y 11,4% de los pacientes, respectivamente. SOBREDOSIS: El tratamiento de la sobredosificación de XALKORI debe consistir en cuidados paliativos generales. No existe un antídoto para el XALKORI. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247. Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648. PRESENTACIONES: XALKORI 200 mg: envase con 60 cápsulas. XALKORI 250 mg: envase con 60 cápsulas. CONSERVACIÓN: Conservar a temperatura ambiente de 20° a 25°C; se permiten excursiones de 15° a 30°C. Almacenar en su envase original. MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. No utilizar después de la fecha de vencimiento. Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica. E.M.A.M.S 56.664. Elaborado por: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Freiburg, Alemania. Importado por: Pfizer SRL, Virrey Loreto 2477, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica. Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000. Septiembre 2013 (1.0)

Haciendo que cada día cuente

para los pacientes con CCR avanzado



28 de septiembre

Graduación de Juan

15 de diciembre

Vacaciones

30 de Abril

Reunión Familiar

2 de agosto

Empezar clases de cocina

SUTENT tiene más de 7 años de experiencia en el tratamiento de más de 160.000 pacientes¹

SUTENT: Aprobado por el Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE) para el tratamiento de CCR avanzado²

SUTENT: Recomendado por la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN)³

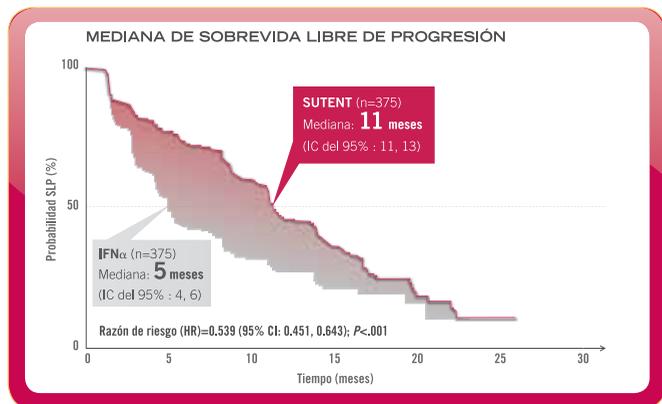
SUTENT: Primera terapia sistémica para CCR avanzado en alcanzar una tasa de sobrevida global (SG) de 2 años en una población por intención de tratar (ITT) en un estudio clínico fase 3 aleatorizado⁴

REFERENCIAS: 1. Data on file. Pfizer Inc, New York, NY. 2. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Final appraisal determination. Sunitinib for the first-line treatment of advanced and/or Network®. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Kidney cancer. V.2.2012. <http://www.nccn.org>. Accessed July 6, 2012. 4. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results Sunitinib in advanced renal cell carcinoma: clinical evidence. Eur Urol Suppl. 2008;7(9):585-592. 6. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N

SUTENT - L-MALATO DE SUNITINIB - Cápsulas. Venta bajo receta archivada. **COMPOSICIÓN:** Cada cápsula contiene: Sunitinib (como sal L-malato) 12,5 mg; 25 mg ó 50 mg. Exc.:c.s. **ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Agente al mismo. Tratamiento del carcinoma de células renales avanzado y/o metastásico. Tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) bien diferenciados, no reseccables, localmente avanzados o metastásicos, metastásico es una dosis oral de 50 mg administrada una vez al día, en un esquema de 4 semanas de tratamiento seguido por 2 semanas de descanso (esquema 4/2) para constituir un ciclo completo de 6 semanas. En recibir la dosis usual prescripta el día siguiente. Se recomienda la interrupción de la dosis y/o modificaciones de la dosis, incrementos o reducciones, a razón de 12,5 mg, en base a la seguridad y tolerancia individual. La debe ser co-administrado con un inhibidor potente de la CYP3A4, o un incremento de la dosis de SUTENT a un máximo de 87,5 mg diarios en GIST y MRCC ó 62,5 mg diarios en pNET, si debe ser co-administrado con no ha sido estudiado en sujetos con deterioro severo de la función hepática (Clase C de Child- Pugh). No es necesario un ajuste de la dosis inicial cuando se administra SUTENT a pacientes con deterioro de la función renal la exposición al sunitinib es 47% menor en sujetos con ERET en hemodilísis. Por lo tanto, las dosis subsiguientes pueden aumentarse gradualmente hasta dos veces, en base a la seguridad y tolerabilidad individual. **USO:** Hepatotoxicidad: SUTENT ha sido asociado con hepatotoxicidad, que podría causar insuficiencia hepática o la muerte. Monitorear las pruebas de la función hepática (ALAT, ASAT, bilirrubina) antes del comienzo del caso de que no se resuelvan, discontinuar el tratamiento. No se debe reiniciar la administración de SUTENT si los pacientes sufren posteriormente cambios severos en las pruebas de la función hepática o presentan signos discontinuar SUTENT ante la presencia de manifestaciones clínicas de ICC. La dosis de SUTENT debe interrumpirse y/o reducirse en los pacientes sin evidencias clínicas de ICC pero con una fracción de eyección < 50% periódicas e iniciales de la FEVI también deben considerarse mientras el paciente está recibiendo SUTENT. En los pacientes sin factores de riesgo cardíaco, debe considerarse una evaluación inicial de la fracción de incluyendo Torsade de Pointes. La Torsade de Pointes se ha observado en < 0,1% de los pacientes expuestos al SUTENT. Sunitinib debe ser empleado con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación electrocardiogramas y determinaciones de electrolitos (magnesio, potasio) durante el tratamiento. Eventos hemorrágicos: El evento adverso hemorrágico más comúnmente informado fue epistaxis. Eventos menos frecuentes serias y a veces fatales incluyendo perforación gastrointestinal, rara vez ocurrieron en pacientes con tumores malignos intraabdominales tratados con SUTENT. Los eventos hemorrágicos reportados durante la experiencia casos de hemorragia pulmonar, algunos de ellos fatales, en estudios clínicos y también se reportaron en experiencias posteriores a la comercialización en pacientes con carcinoma de células renales, GIST o cáncer de pulmón concomitante con otros factores de riesgo, como bifosfonatos o enfermedades dentales, puede incrementar el riesgo de osteonecrosis maxilar. Síndrome de lisis tumoral (SLT): Se observaron casos de SLT, algunos con Hipertensión: Se debe monitorear la tensión arterial de los pacientes y tratarlos en cuanto sea necesario con terapia antihipertensiva estándar. En casos de hipertensión severa, se recomienda la suspensión temporaria de tratados conforme a las prácticas médicas habituales antes del inicio del tratamiento con SUTENT. A los pacientes con signos y síntomas sugestivos de disfunción tiroidea se les debe realizar un monitoreo de laboratorio de la interrupción temporaria del tratamiento con SUTENT en pacientes que deban someterse a procedimientos de cirugía mayor. La decisión del momento de reiniciar la terapia con SUTENT después de una cirugía mayor experimenten estrés tal como cirugía, traumatismo o infección severa. **INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:** La administración concomitante de SUTENT con inhibidores sunitinib. El pomelo puede aumentar las concentraciones plasmáticas de SUTENT. Se deberá considerar una reducción de la dosis de SUTENT cuando el mismo deba ser administrado concomitantemente con inhibidores John's Wort (hipérico) puede disminuir las concentraciones de sunitinib. Los pacientes que reciben SUTENT no deben ingerir St. John's Wort (hipérico) en forma concomitante. Se deberá considerar un aumento de la dosis que la angiogénesis es un componente crucial del desarrollo embrionario y fetal, la inhibición de la angiogénesis causada por la administración de SUTENT puede producir efectos adversos sobre la gestación. No se cuenta acerca del riesgo potencial para el feto. A las mujeres en edad fértil se les debe aconsejar que eviten quedar embarazadas mientras estén en tratamiento con SUTENT. Lactancia: Sunitinib y sus metabolitos se excretan en la lactancia o discontinuar la droga, a causa del potencial de reacciones adversas serias en los niños en período de lactancia. Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la fertilidad: Se ha evaluado el potencial carcinogénico incidencia de hemangiosarcomas de fondo. En ratas se observó carcinoma duodenal, tumores duodenales, hiperplasia de las células de la mucosa gástrica, feocromocitoma y hiperplasia suprarrenal. Sunitinib no causó afectar la fertilidad en los humanos. **USO EN PEDIATRÍA:** La seguridad y eficacia de SUTENT en pacientes pediátricos no ha sido establecida. No se recomienda el uso de SUTENT en esta población. **REACCIONES** constipación, flatulencias, dolor abdominal, esofagitis por reflujo, dolor oral, sequedad bucal, hemorroides. Cardiovasculares: hipertensión, edema periférico, disminución de la FEVI/disfunción del ventrículo izquierdo, alteraciones del gusto, cefaleas, mareos. Oculares: edema de párpado. Músculo-esqueléticas: artralgias, dolor de espalda, mialgias, dolor/molestias en los miembros. Respiratorias: disnea, tos, infección del tracto respiratorio anormalidades en los niveles de ASAT, ALAT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total e indirecta, amilasa, lipasa, creatinina, creatininasas, fósforo, calcio, glucosa, albúmina, sodio, potasio, ácido úrico, hemoglobina, (<1%), algunos fatales, de sujetos que presentaron convulsiones y pruebas radiológicas de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (LEPR). Se recomienda la suspensión temporaria de SUTENT y manejo médico, con SUTENT debe ser discontinuado. Se observó hepatotoxicidad en los pacientes que recibieron SUTENT. Experiencia posterior a la comercialización: Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: Microangiopatía gastrointestinales: esofagitis. Trastornos hepatobiliares: colecistitis, particularmente colecistitis acalculosa. Trastornos del sistema inmune: Reacciones de hipersensibilidad, incluido angioedema. Infecciones e infestaciones: cutáneas, sepsis/choque séptico. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: formación de fístulas, algunas veces asociadas con necrosis tumoral y/o regresión*, miopatía y/o rhabdomiólisis con o sin falla renal alteraciones en el desarrollo o empeoramiento de la proteinuria. No se han evaluado de manera sistemática la seguridad del tratamiento continuo con SUTENT en pacientes con proteinuria moderada a severa. Descontinúe SUTENT en de la droga; eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson. Trastornos vasculares: eventos tromboembólicos arteriales*. Los eventos más frecuentes incluyeron accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio de SUTENT. Si fuera pertinente, la droga no absorbida puede eliminarse mediante emesis o lavado gástrico. **CONSERVACION:** Conservar a 25° C; variación admitida entre 15 - 30° C. Almacenar en su envase original, repetirse sin nueva receta médica. **PRESENTACIONES:** SUTENT 12,5 mg, SUTENT 25 mg, SUTENT 50 mg; envases con 28 cápsulas. EMAMS Cert. N° 52.933. Industria Italiana. Importado por Pfizer S.R.L. Virrey

SUTENT reportó una mediana de sobrevida libre de progresión (SLP) de más del doble vs IFN α ^{4,5}

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

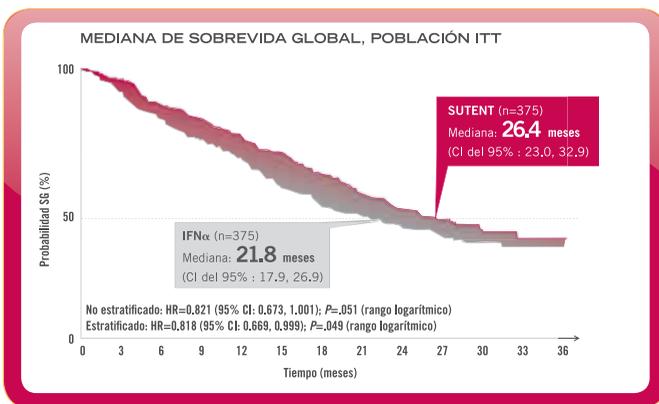


SUTENT demostró un riesgo 46% menor de progresión o muerte vs IFN α ⁴

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

SUTENT fue el primer agente en mostrar una mediana de SG mayor de 2 años⁴

en la población por intención de tratar (ITT) en un estudio fase 3 aleatorizado.



En pacientes que recibieron sólo el tratamiento del estudio, SUTENT duplicó la mediana de SG vs IFN α (HR=0.647, P=.003)⁴

28.1 meses con SUTENT (n=193) vs 14.1 meses con IFN α (n=162)

SUTENT demostró una tasa de respuesta objetiva 4 veces mayor vs IFN α ⁴

47% con SUTENT vs 12% con IFN α (P<.001)

SUTENT tiene un perfil de seguridad establecido⁴

Los eventos adversos más comunes que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron SUTENT para CCR metastásico sin tratamiento previo (todos los grados, vs IFN α) fueron diarrea (61% vs 15%), fatiga (54% vs 52%), náuseas (52% vs 35%), disgeusia (46% vs 15%), anorexia (34% vs 28%), dispepsia (31% vs 5%), vómitos (31% vs 12%), hipertensión (30% vs 4%), estomatitis (30% vs 4%), síndrome mano-pie (29% vs 3%), decoloración cutánea (27% vs 1%), inflamación de la mucosa (26% vs 3%), rash (24% vs 8%), piel seca (21% vs 6%), astenia (20% vs 19%), y cambios en el color del cabello (20% vs 1%)

CCR=carcinoma de células renales.

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



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

antineoplásico. **INDICACIONES:** Tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal (sigla en inglés: GIST) después de la progresión de la enfermedad durante el tratamiento con mesilato de imatinib o de la intolerancia con progresión de la enfermedad. **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** La dosis recomendada de SUTENT para los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y el carcinoma de células renales avanzado y/o el caso de pNET, la dosis recomendada de SUTENT es de 37,5 mg por vía oral una vez al día, sin período de descanso programado. Si se pierde una dosis, el paciente no debe recibir una dosis adicional. El paciente debe recibir la dosis máxima administrada en el estudio Fase 3 de pNET fue de 50 mg al día. Se deberá considerar una reducción de la dosis de SUTENT a un mínimo de 37,5 mg diarios en GIST y MRCC ó 25 mg diarios en pNET si un inductor de la CYP3A4. No es necesario ajustar la dosis cuando se les administra sunitinib a pacientes con deterioro de la función hepática leve (Clase A de Child-Pugh) o moderado (Clase B de Child-Pugh). El sunitinib leve, moderado o severo. En pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERET) en hemodiálisis, no es necesario ajustar la dosis inicial. Sin embargo, cuando se compara con pacientes con función renal normal, **CONTRAINDICACIONES:** El uso de SUTENT está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al L-malato de sunitinib o a algún otro componente de SUTENT. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE** tratamiento, durante cada ciclo de tratamiento y según esté clínicamente indicado. Interrumpir la administración de SUTENT en caso de eventos adversos hepáticos de grado 3 ó 4 relacionados con el medicamento y, en y síntomas de insuficiencia hepática. No se ha establecido la seguridad en los pacientes con ALAT o ASAT $>2,5 \times$ LSN o, en caso de metastásis hepáticas, $>5,0 \times$ LSN. Disfunción ventricular izquierda: Se recomienda y $> 20\%$ por debajo de la inicial. A los pacientes se los debe monitorear cuidadosamente en búsqueda de signos y síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) mientras reciben SUTENT. Las evaluaciones eyección. Prolongación del intervalo QT: Se ha demostrado que SUTENT prolonga el intervalo QT de manera proporcional a la dosis, lo cual podría provocar un incremento en el riesgo de desarrollar arritmias ventriculares, del intervalo QT, bajo tratamiento antiarrítmico, con enfermedad cardíaca preexistente relevante, bradicardia o alteraciones de los electrolitos. Al administrar SUTENT, debe considerarse un control periódico con incluir sangre rectal, gingival, gastrointestinal superior, genital y sangrado de heridas. Se ha observado hemorragia relacionada con el tumor en pacientes tratados con SUTENT. Las complicaciones gastrointestinales posterior a la comercialización, siendo algunos de ellos fatales, incluyeron hemorragia gastrointestinal, hemorragia respiratoria, hemorragia en el tumor, hemorragia del tracto urinario y hemorragias cerebrales. Se observaron metastásico que recibieron SUTENT. SUTENT no se encuentra aprobado para el uso en pacientes con cáncer de pulmón, Osteonecrosis maxilar (ONM): Se observó ONM en pacientes tratados con sunitinib. La exposición descendente fatal. Los pacientes que generalmente están en riesgo de SUT son aquellos con alta carga tumoral previa al inicio del tratamiento. Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca y tratados en base a la clínica. SUTENT hasta que la hipertensión esté controlada. Disfunción tiroidea: Se recomienda efectuar determinaciones de laboratorio de la función tiroidea basal. Los pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo deben ser la función tiroidea y deben ser tratados de acuerdo a la práctica médica estándar. Cicatrización de heridas: Se han reportado casos de trastornos en la cicatrización de heridas durante la terapia con SUTENT. Se recomienda debe estar basada en el criterio clínico de recuperación de la cirugía. Función suprarrenal: Se recomienda que los médicos que prescriben SUTENT monitoreen la aparición de insuficiencia suprarrenal en pacientes que potentes de la familia de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nefelnavir, ritonavir, saquinavir, telmiftricina, voriconazol) puede aumentar las concentraciones de potentes de la CYP3A4. La administración conjunta de SUTENT con inductores de la familia de la CYP3A4 [por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutin, rifapentina, fenobarbital, St. de SUTENT cuando deba ser co-administrado con inductores de la CYP3A4. **EMBARAZO Y LACTANCIA:** Embarazo Categoría D: SUTENT puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. Dado con estudios de SUTENT adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si la droga es utilizada durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, deberá ser informada leche de las ratas. Se desconoce si SUTENT o su metabolito activo principal se excretan en la leche materna. De acuerdo a la importancia que tenga la droga para la madre, el médico debe evaluar el hecho de discontinuar de sunitinib en dos especies: ratones transgénicos rasH2 y ratas Sprague-Dawley. En los ratones transgénicos rasH2, se observaron carcinomas gastroduodenales, hiperplasia de la mucosa gástrica, y un aumento en los daños genéticos cuando fue testeado en ensayos in vitro (mutación bacteriana [Test de AMES], aberración cromosómica de linfocitos humanos) y en pruebas in vivo de micronúcleos de médula ósea de rata. SUTENT puede **ADVERSAS:** Constitucionales: fatiga, astenia, fiebre, disminución de peso, escalofríos, dolor de pecho, enfermedad tipo influenza. Gastrointestinales: diarrea, náuseas, mucositis, estomatitis, glosodinia, dispepsia, vómitos, prolongación del intervalo QT. Dermatológicas: rash, decoloración de la piel/piel amarillenta, síndrome mano-pie, piel seca, alopecia, alteraciones del color del cabello, eritema, prurito, trastornos en las uñas. Neurológicas: superior. Metabolismo/nutrición: anorexia, apetito disminuido. Endocrinos: hipotiroidismo. Hemorragia/sangrado: sangrado dos sitios. Psiquiátricas: insomnio, depresión. Anormalidades de laboratorio: se han informado neutrófilos, plaquetas, linfocitos y leucocitos. Eventos tromboembólicos venosos: trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar. Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible: Se han informado casos luego de la resolución, el tratamiento puede continuarse a discreción del médico tratante. Funciones pancreática y hepática: Si los pacientes presentan síntomas de pancreatitis o de insuficiencia hepática, el tratamiento trombótica, hemorragia asociada con trombocitopenia*. Se recomienda la suspensión de SUTENT. Luego de la resolución del evento, el tratamiento puede ser reiniciado a criterio del médico tratante. Trastornos Infección seria (con o sin neutropenia)* fasciitis necrotizante, incluso del perineo*. Las infecciones más comúnmente observadas con el tratamiento con sunitinib incluyen infecciones respiratorias, del tracto urinario, aguda*. Los pacientes con signos o síntomas de toxicidad muscular deben manejarse según la práctica médica estándar. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: formación de fistulas, algunas veces asociadas y urinarios: empeoramiento de la función renal/insuficiencia renal*. proteinuria y casos raros de síndrome nefrótico. Se recomienda un análisis de orina en el periodo inicial y debe monitorearse a los pacientes para detectar pacientes con síndrome nefrótico. Trastornos respiratorios: embolismo pulmonar*. Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo: piodermia gangrenosa, incluidos casos de mejoramiento de la reacción adversa ante el retiro e infarto cerebral. (*) Incluidos algunos casos fatales. **SOBREDOSIS:** El tratamiento de la sobredosificación de SUTENT debe consistir en medidas de soporte generales. No existe un antídoto específico para la sobredosis **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.** No utilizar después de la fecha de vencimiento. Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede Loreto 2477, Buenos Aires, Argentina. DT: Farm. Sandra Maza. Para mayor información respecto al producto, comunicarse al teléfono (011) 4788-7000. Rev. Feb-2014 (1.0)

Hace que Cada Día Cuente

TAMOXIFENO GADOR® - TAMOXIFENO GADOR® 20. Comprimidos. Venta bajo receta archivada. **COMPOSICION:** TAMOXIFENO GADOR®: Citrato de tamoxifeno (equivalente a 10 mg de tamoxifeno base) 15,20 mg. Excipientes c.s. TAMOXIFENO GADOR® 20: Citrato de tamoxifeno (equivalente a 20 mg de tamoxifeno base) 30,40 mg. Excipientes c.s. **ACCION TERAPEUTICA:** Antiestrogénico. **INDICACIONES:** Tratamiento coadyuvante del carcinoma mamario, a continuación de la mastectomía total o segmentaria, la resección axilar y la irradiación mamaria, en mujeres y en hombres. Tratamiento del carcinoma metastásico de mama en mujeres, como una alternativa de la ooforectomía o la irradiación ovárica. Infertilidad anovulatoria. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** *Tratamiento del cáncer de mama.* La dosis habitualmente recomendada es de 10 a 20 mg en una o dos tomas diarias. *Tratamiento de la infertilidad anovulatoria.* Se podrá iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 20 mg, administrados los días 2º, 3º, 4º y 5º del ciclo menstrual; si esta terapia inicial no tiene respuesta, podrán ser utilizados otros esquemas con incremento de la dosis a 40 mg por día y luego a 80 mg por día durante los ciclos menstruales subsiguientes. En mujeres que no menstrúan en forma regular, se podrá iniciar el tratamiento cualquier día; si la paciente responde a la medicación con una menstruación, se efectuarán una serie de esquemas de tratamientos que comenzarán el 2º día de cada ciclo menstrual. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida al principio activo o alguno de sus componentes. Embarazo. **ADVERTENCIAS:** Discontinuar el medicamento si se produce hipercalcemia después de iniciado el tratamiento, en pacientes con cáncer mamario y metástasis ósea. Informar inmediatamente al médico si se experimentan irregularidades menstruales, sangrado vaginal, metrorragia o dolor pélvico. El tamoxifeno puede aumentar la incidencia de cambios endometriales, que incluyen hiperplasia, pólipos y cáncer de endometrio, y sarcoma uterino; no ha sido establecida aún una relación entre el tamoxifeno y el mayor riesgo de padecer otros cánceres no uterinos. Modificaciones enzimáticas y otros cambios hepáticos pueden ser asociados con la terapia. Puede haber un aumento transitorio de los síntomas cancerosos (dolor y/o aumento del volumen aparente del tumor). **PRECAUCIONES:** Se han reportado casos infrecuentes de hiperlipidemias con tamoxifeno; se recomienda el monitoreo periódico de los triglicéridos y el colesterol plasmático. En mujeres premenopáusicas, puede ocasionar elevaciones de las concentraciones plasmáticas de estradiol y supresión de la menstruación. Las mujeres no menopáusicas se encuentran expuestas al mantenimiento de su fertilidad con riesgo de embarazo y aparición de quistes funcionales del ovario y menometrorragia. Se han informado trombocitopenia con recuento de plaquetas entre 50.000 a 100.000/mm³ -registrándose episodios hemorrágicos, de incierta relación con la medicación-, leucopenia y anemia; eventualmente neutropenia y pancitopenia. Deben controlarse frecuentemente el cuadro hemático y las pruebas funcionales hepáticas. En algunas pacientes postmenopáusicas se informaron elevaciones de T₄ sin manifestaciones clínicas de hipertiroidismo, variaciones en el índice cariopícnico del moco vaginal e infrecuentes efectos estrogénicos en el Papanicolaou. **Embarazo:** El tamoxifeno no debe ser administrado durante el embarazo, dado que puede causar daño fetal en dicha circunstancia. Las mujeres en edad fértil deben ser informadas del riesgo, excluyendo el embarazo antes de iniciar el tratamiento y recomendando el uso de métodos anticonceptivos no hormonales o de barrera. **Lactancia:** Se desconoce si el tamoxifeno se excreta en la leche materna humana; se recomienda suspender la lactancia o discontinuar la medicación. **Uso en pediatría:** La eficacia y la seguridad del tamoxifeno en niños no ha sido establecida. **Interacciones medicamentosas:** El uso concomitante de tamoxifeno y anticoagulantes cumarínicos puede aumentar significativamente el efecto anticoagulante. La combinación de agentes citotóxicos con tamoxifeno puede aumentar el riesgo de accidentes tromboembólicos. El tamoxifeno y sus metabolitos inhiben al sistema de la enzima citocromo P-450 hepática y alteran el metabolismo y la eliminación de otras drogas antineoplásicas (ciclofosfamida) y barbitúricos. El uso concomitante de bromocriptina eleva los niveles de tamoxifeno y sus metabolitos. **REACCIONES ADVERSAS:** Son leves y raramente severas. Frecuentes: tuforadas, aumento y pérdida de peso; náuseas, diarrea; amenorrea, alteraciones menstruales, aumento de la frecuencia de anomalías del endometrio, retención hídrica; cambios en la piel; alteraciones del gusto, trastornos visuales, cataratas, alteraciones de la córnea, retinopatías; elevación de la urea sanguínea. Ocasionales: anorexia; depresión, vértigo, cefalea, aturdimiento; edemas periféricos; tos, fatiga, disnea; vómitos, calambres gastrointestinales; oligomenorrea, hemorragia vaginal, sequedad vaginal, flujo vaginal, prurito vulvar; dolor óseo; rash cutáneo (incluyendo informes aislados de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y pénfigo ampollar), afinamiento del cabello, caída del cabello; trombocitopenia, leucopenia (en algunos casos asociado a la aparición de anemia y/o trombocitopenia); hipercalcemia, hipercreatininemia, elevaciones de los niveles de transaminasas y fosfatasa alcalina, hiperbilirrubinemia. Raras: Accidentes tromboembólicos; neumonitis intersticial; hígado graso, colestasis, hepatitis, necrosis hepática; endometriosis, fibromas uterinos, quistes de ovario en mujeres premenopáusicas, pérdida de la libido e impotencia en varones; reacciones de hipersensibilidad (incluyendo angioedema); neutropenia; elevaciones en los niveles de LH, FSH, testosterona y estrógenos en los pacientes oligospermicos; elevación de los niveles de triglicéridos. **PRESENTACIONES:** TAMOXIFENO GADOR®: envase con 30 comprimidos. TAMOXIFENO GADOR® 20: envases con 10 y 30 comprimidos. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. **Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Sep-2009.**

ANEVOL® Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. **COMPOSICION:** Cada comprimido recubierto contiene: Anastrozol 1 mg. Excipientes: c.s. **ACCION TERAPEUTICA:** Inhibidor selectivo no esteroideo de la aromatas. **INDICACIONES:** Tratamiento de segunda línea en el cáncer de mama avanzado en mujeres posmenopáusicas, posteriormente al tratamiento con tamoxifeno u otro agente antiestrogénico con receptores estrogénicos positivos o negativos que previamente hayan respondido al tamoxifeno. Tratamiento adyuvante del cáncer de mama invasivo temprano, con receptores hormonales positivos en mujeres posmenopáusicas. Tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano en mujeres posmenopáusicas con receptores hormonales positivos que recibieron de 2 a 3 años de tratamiento con tamoxifeno adyuvante. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** Un comprimido de 1 mg por vía oral una vez al día. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida al anastrozol o a alguno de los componentes del producto. Mujeres premenopáusicas. Insuficiencia renal severa (Cl_{CR} < 20 mL/min). Enfermedad hepática moderada a severa. Pacientes bajo tratamiento con medicación conteniendo estrógenos. Terapia concurrente con tamoxifeno. Embarazo. Lactancia. **ADVERTENCIAS:** Dado que el anastrozol está indicado en mujeres posmenopáusicas, deberán realizarse estudios bioquímicos para confirmar la menopausia ante la duda sobre el estado hormonal de la paciente a tratar. No se dispone aún de información sobre la seguridad de esta medicación en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa o con insuficiencia renal severa (Cl_{CR} < 20 mL/min). **PRECAUCIONES:** Las mujeres con osteoporosis o con riesgo de padecerla deben tener una evaluación formal de su densidad mineral ósea al comienzo del tratamiento y luego a intervalos regulares, iniciando la terapia o profilaxis para la osteoporosis según con corresponda. No existen datos disponibles aún para el uso de anastrozol con los análogos de LHRH. Este producto contiene lactosa, por lo tanto no deben tomar este medicamento los pacientes con alteraciones hereditarias como intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa. Dado que se han informado casos de somnolencia y astenia con el uso de anastrozol, se debe tener extrema precaución al conducir u operar maquinarias. **Empleo en pediatría:** No se recomienda la administración de ANEBOL® en niños. **Interacciones medicamentosas:** En estudios de interacción clínica con antipirina y cimetidina no se evidenciaron interacciones clínicamente significativas mediadas por el complejo enzimático hepático del citocromo P450. El tratamiento concomitante de anastrozol con medicación que contenga estrógenos reduce o puede anular su actividad farmacológica. No se debe coadministrar tamoxifeno con ANEBOL® ya que puede disminuir su acción farmacológica. No se han observado en estudios clínicos interacciones significativas con otras drogas comúnmente prescritas. No se han presentado interacciones clínicamente significativas con los bisfosfonatos. No hay información clínica disponible sobre el uso de anastrozol en combinación con otros agentes anticancerígenos. **REACCIONES ADVERSAS:** Los eventos adversos habitualmente son leves a moderados y raramente requieren la suspensión de la medicación. Frecuentes: astenia; sofocos; náuseas; cefalea; dolor/rigidez de las articulaciones; erupción cutánea. Ocasionales: diarrea y vómitos, aumento de la fosfatasa alcalina, ALT y AST; anorexia, hipercolesterolemia; somnolencia, síndrome del túnel carpiano; sequedad vaginal, sangrado vaginal; afinamiento del cabello, alopecia, rash. Raras: aumento de la gamma GT y bilirrubina, hepatitis; dedo en gatillo; eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, urticaria y anafilaxia. No ha sido establecida una relación causal entre anastrozol y eventos tromboembólicos a las dosis habituales. **PRESENTACIONES:** Envases con 28 comprimidos recubiertos. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. **Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Ene-2012.**



Tamoxifeno Gador

Gold standard para
quimio-prevención⁽¹⁾

Anebol[®]

anastrozol 1 mg

La continuidad
terapéutica en
cáncer de mama⁽¹⁾

 **Hormonoterapia
en cáncer de mama con RE* +^(2,3)**

 **Mayor sobrevida y menor recurrencia^(1,4,5)**

PRESENTACIONES:



Tamoxifeno Gador: Envases conteniendo 30 comprimidos

Tamoxifeno Gador 20: Envases conteniendo 10 y 30 comprimidos

Anebol[®]: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos



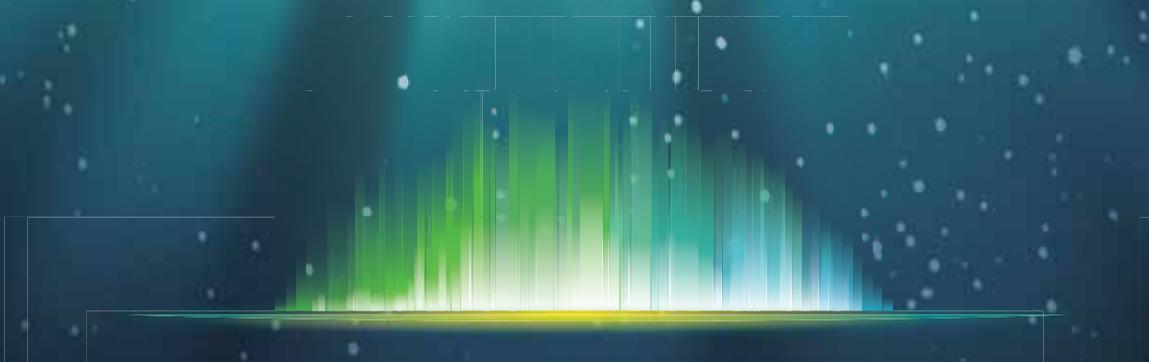
*RE: Receptores de estrógeno.

REFERENCIAS: 1- Rao RD, Cobleigh MA. Adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2012; 26(6):541-7. 2- Prospecto Tamoxifeno Gador – Tamoxifeno Gador 20. GADOR SA. Fecha de última revisión ANMAE: Sep-2009. 3- Prospecto Anebol[®]. GADOR SA. Fecha de última revisión ANMAE: Ene-2012. 4- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378:771-84. 5- Gangadhara S, Bertelli G. Long-term efficacy and safety of anastrozole for adjuvant treatment of early breast cancer in postmenopausal women. *Ther Clin Risk Manag* 2009; 5:291-300.



Gador 
Al Cuidado de la Vida

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

The background features a vertical bar chart with a color gradient from green at the bottom to blue at the top, set against a dark blue background with white speckles. The Stivarga logo is centered below the chart.

Stivarga®

(regorafenib) comprimidos 40 mg

Aprobado en Argentina

Aprobado para cáncer Colorrectal metastásico*



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

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