

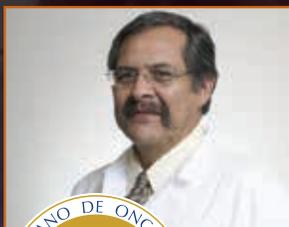


**TERAPIAS  
BIOLÓGICAS**

Volumen 1 · abril 2015

**AIO**®

Actualidades e Innovaciones en Oncología



#### ENTREVISTA

Dr. Marcelino Ramírez  
Dr. Gilberto Morgan

#### INNOVACIONES EN ONCOLOGÍA

Resultados positivos  
de supervivencia global en  
estudio COMBI-d fase III

Detección de cáncer  
de pulmón con TC de baja  
dosis de radiación

Estudio CLEOPATRA

#### TERAPÉUTICA EN IMÁGENES

MOA Cloruro de Radio Ra-223

#### CONGRESOS

Próximos Congresos



Una publicación de Comexfarma  
Empresa enfocada a la Salud





# Nuestra pasión enciende el progreso

En Eisai, el cuidado de la salud humana es nuestra meta. Nuestras terapias son creadas para impactar la vida de los pacientes y de sus familias. Somos Eisai, donde la innovación médica es más que nuestro trabajo – es *nuestra pasión*.



*hvc*  
human health care

## Editorial



Hace diez años ya, que en una oficina del Instituto Nacional de Cancerología nació la idea de hacer un congreso que complementara la información que no se analizaba puntualmente en otros eventos, de una nueva forma de entender la fisiopatología y tratamiento del cáncer. Que hiciera señalamientos más puntuales en cuanto a los nuevos tratamientos que se irían posicionando paulatinamente como los nuevos esquemas estándar en el abordaje terapéutico de esta enfermedad, a la que cada vez vamos venciendo más en muchos aspectos, desde la prevención hasta un mejor control de las diferentes neoplasias aún en etapas avanzadas, pasando por una manera más eficiente de hacer un diagnóstico en etapas más tempranas y realizar una mejor manera de clasificar los tumores.

El congreso de terapias biológicas, dentro de uno de sus objetivos contempla el mantener actualizado al médico oncólogo sobre las innovaciones terapéuticas con este tipo de medicamentos, desde sus indicaciones hasta conocer y tratar de manera óptima sus efectos secundarios, y creemos que hemos logrado mantener dentro de un gran nivel de calidad la información que se ha presentado en cada congreso.

Ha sido difícil llegar a ello, pero ha valido la pena y nos llena de gran satisfacción el grado de aceptación a nivel nacional que tiene este congreso. Esto no hubiera sido posible sin el apoyo incondicional de las diferentes instituciones que están involucradas en el tratamiento del cáncer, en especial las autoridades del Instituto Nacional de Cancerología, sin el cual este congreso no se hubiera podido realizar. Una mención especial de agradecimiento es para la Industria Farmacéutica que ha colaborado en forma irrestricta para patrocinar este evento.

Por otra parte, ante la necesidad de difundir entre la comunidad médica oncológica diversos tópicos, desde científicos hasta de opinión acerca de temas variados que afecten el quehacer oncológico, surge esta colaboración con la revista AIO, Actualidades e Innovación en Oncología, quien ya había estado colaborando con la Sociedad Mexicana de Oncología y que ahora se vuelve un órgano de difusión del Congreso de Terapias Biológicas y en el futuro del Colegio Mexicano de Oncología Médica, en cuanto termine su proceso de conformación, con lo que esperamos darle voz a la comunidad oncológica en general, además de invitarlos a participar en el análisis de diversos artículos de interés académico relacionados con la oncología.

La comunidad oncológica ha crecido como una gran familia, de hecho se ha perdido un poco la perspectiva de las primeras generaciones con respecto de las nuevas en el sentido que como los centros formadores de residentes generalmente estaban en la Ciudad de México, después Guadalajara y desde hace menos de cinco años ya son varios los puntos en la República Mexicana que se han convertido en sitios con cursos universitarios y reconocimiento de la especialidad. Así, existen poco más de 1,200 oncólogos en el país, pero desafortunadamente no tenemos datos fidedignos de cuántos médicos integran cada especialidad y dónde se encuentran laborando, no tenemos un directorio confiable en el cual, tanto pacientes como colegas de la misma especialidad o de otras puedan consultar los datos de determinado médico. Contar con un directorio que pueda ser consultado al público ha sido uno de los objetivos del Dr. Marcelino Ramírez, quien ha hecho un gran labor para que la constitución de dicho colegio sea una realidad y quien ha apoyado además esta iniciativa de tener un órgano de difusión para los colegas oncólogos, dando pie a estrechar y optimizar esfuerzos para un mayor beneficio a la comunidad médica y por consiguiente del benefactor final que son nuestros pacientes.



Esperamos cumplir con las exigencias nuestros compañeros oncólogos en este nuevo reto de mantener este órgano informativo que seguramente servirá de complemento a diferentes esfuerzos ya emprendidos por otros de nuestros amigos, colaboradores y colegas.

Finalmente gracias a la empresa Comexfarma, que ha tenido la visión y la confianza de trabajar en colaboración con el comité organizador del Congreso de Terapias para cumplir con esta nueva meta que nos hemos trazado en conjunto.

**Atentamente:**  
**Dr. José Luis Aguilar Ponce**

Certificado de licitud de contenido y de título en trámite.

### Director Editorial

Dr. José Luis Aguilar Ponce

### Comité Editorial Científico

- Dra. Paula Cabrera Galeana
- Dr. Germán Caderillo Ruiz
- Dra. Patricia Cortés Bernal
- Dr. D. Jaime de la Garza Salazar
- Dr. Jaime Arturo Guel Pañola

- Dr. Omar Macedo Pérez
- Dr. Juan Antonio Matus Santos
- Dr. Gilberto Morgan Villela
- Dr. Marcelino Ramírez Márquez
- Dr. Samuel Rivera Rivera
- Dr. Benito Sánchez Llamas
- Dr. Eduardo Téllez Bernal

### Realización:

**Directora General:**

Lic. Luz Gaytán Caballero

**Redacción y Coordinación:**

Lic. Karla I. Estrada Baca

**Diseño Gráfico:**

Héctor Pérez Rivera

**Actualidades e Innovaciones en Oncología (AIO).**

Revista trimestral (4 publicaciones al año),  
Distribución gratuita a Médicos Oncólogos

### Editorial:

**Comexfarma de México, S.A. de C.V.**

Adolfo Prieto 1458, casa 1

Col. Del Valle, C.P. 03100

Mexico D.F. Tel. 5335 0508

www.comexfarma.com

**Impreso en:**

Litogil, S.A. de C.V.

Calle Toltteca 169, Col. Sn. Pedro

de los Pinos, Del. Álvaro Obregón

C.P. 01180, México D.F.



Actualidades e Innovaciones en Oncología

## Contenido

### ENTREVISTA

Dr. Gilberto Morgan Villela  
Dr. Marcelino Ramírez Márquez



2  
3

### INNOVACIONES EN ONCOLOGÍA

GSK anuncia resultados positivos de supervivencia global en estudio COMBI-d.

Nivolumab (opdivo).

Comentados por el Dr. Arturo Guel Peñola.



6  
10

Detección de cáncer de pulmón con TC de baja dosis de radiación.

FDA aprueba Nivolumab, primera inmunoterapia para cáncer pulmonar.

Comentados por el Dr. Omar Macedo Pérez.



12  
16

Estudio CLEOPATRA, incrementa la supervivencia de forma significativa.

Goserelina, para protección ovárica durante quimioterapia adyuvante para cáncer de mama.

Comentados por la Dra. Paula Cabrera Galeana.



18  
20

### TERAPÉUTICA EN IMÁGENES

MOA Cloruro de Radio Ra-223



26

### ESPACIO CULTURAL

Ciudad de Petra, Jordania.



29

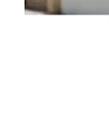
### CONGRESOS

Próximos Congresos



30

### IPP'S



31

## Dr. Marcelino Ramírez Márquez Constitución del Colegio Mexicano de Oncología Médica



Dr. Marcelino Ramírez Márquez, Médico General con especialidad en Medicina Interna en el Hospital Universitario de Chihuahua y en Oncología en el Instituto Nacional de Cancerología.



Universitario de Chihuahua y en Oncología Médica en el Instituto Nacional de Cancerología en la ciudad de México.

Con 28 años de práctica profesional en Oncología Médica, el Dr. Ramírez Márquez manifiesta que ha existido desde hace tiempo una inquietud en todos los Oncólogos para la conformación del Colegio Mexicano de Oncología Médica, relata que hace aproximadamente 15 años se hicieron los primeros esfuerzos para su conformación sin llegar a concretarse, sin embargo al persistir esta inquietud, él mismo y un grupo de colegas han iniciado los trámites para su constitución.

El Dr. Ramírez Márquez declara que el interés principal por el que se forma el Colegio es asegurar la práctica ética de la Oncología Médica y establecer los mecanismos que certifiquen la calidad y el nivel de atención en la práctica de la Oncología. Asimismo, el representar y defender los intereses y derechos de los miembros como trabajadores de la salud.

Los beneficios principales de la conformación del CMOM (Colegio Mexicano de Oncología Médica) serán el asegurar que todos los médicos afiliados cuenten con los conocimientos, habilidades, preparación y certificaciones para el correcto ejercicio de la profesión en beneficio de sí mismos y de la sociedad; que actualicen y amplíen de forma constante sus conocimientos; fomentar la enseñanza entre el CMOC y otros colegios similares tanto en México como en el extranjero; establecer mecanismos que certifiquen la calidad y el nivel de atención en la práctica.

Como órgano colegiado, se tendrá representación para fungir como árbitro en los conflictos entre profesionales y su práctica oncológica, podrán iniciar acciones de cabildo para proponer un recetario especial normalizado para la prescripción de medicamentos oncológicos considerados como de alto riesgo y asignados únicamente a Oncólogos Médicos certificados. También se tendrá representación ante las aseguradoras para lograr un acuerdo económico de beneficio mutuo para la atención a pacientes oncológicos.

La palabra *colegiación* proviene del término colegio, el cual se deriva del latín *collegium* o *collegere* que significa reunir, de acuerdo con la Real Academia de la Lengua Española; *colegio* es la sociedad o corporación de hombres o conjunto de colegas de la misma dignidad o profesión. En cuanto a la *colegiación* señala que es la acción y efecto de colegiar o colegiarse.<sup>1</sup>

Las características anteriores las observamos en las asociaciones de profesionales que surgieron como grupos de personas pertenecientes a una misma profesión que tienen como objetivo, entre otros, tener una representación única. Y es el caso de la Oncología Médica, que en nuestro país requiere de una representación única y voz propia.

Por lo anterior, el Colegio Mexicano de Oncología Médica quedará constituido muy pronto, tarea a la que se han dedicado algunos médicos y que ha estado liderada por el Dr. Marcelino Ramírez Márquez quien cursó la carrera de médico general en la Universidad Autónoma de Chihuahua, con especialidad en Medicina Interna en el Hospital

En palabras del Dr. Ramírez Márquez, todos los Oncólogos Médicos del país con una formación oncológica uniforme deben interesarse en pertenecer a este Colegio dado que conlleva un interés común y en los tiempos actuales y venideros es de suma importancia estar unidos y representados para defender y fomentar la práctica médica.

Por último, aclara que la constitución de este Colegio viene a complementar las asociaciones existentes de las cuales la mayoría de los Oncólogos Médicos son miembros, tal es el caso de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO), la cual tiene otros fines y diferentes alcances que de ninguna manera deben contraponerse con la existencia de Colegios de cada subespecialidad.

En cuanto a la situación actual de la Oncología en Chihuahua, el doctor comenta que todas las instituciones de salud públicas cuentan con servicios de Oncología para el adecuado manejo de las diversas neoplasias, sin embargo, la práctica oncológica se encuentra centralizada pues existen médicos de todas las especialidades concentrados en Ciudad Juárez y Chihuahua capital y existen otras poblaciones que registran un crecimiento importante, tal es el caso de Delicias, Ciudad Cuauhtémoc, Hidalgo del Parral, Nuevo Casas Grandes y Ciudad Camargo que carecen de especialistas para el manejo de pacientes con cáncer y éstos deben trasladarse a Chihuahua o Cd. Juárez para su atención. Por lo anterior, a pesar de que las instituciones de salud pública cuentan con todas las especialidades en Oncología, sufren de sobrepoblación de pacientes lo que origina en ocasiones una atención deficiente y carencia de recursos tanto humanos como de medicamentos.

En cuanto a la atención privada, se cuenta con dos hospitales de tercer nivel con atención oncológica de altura que sin embargo se encuentra limitada principalmente por la cobertura de los seguros de gastos médicos mayores ya que los altos costos de la atención oncológica y sobre todo lo concerniente a medicamentos de última generación, hacen muy complicada la atención particular.

El Dr. Marcelino Ramírez Márquez nació en Durango pero siempre ha radicado en Chihuahua en donde fue el primer Oncólogo Médico del hospital del Seguro Social, del hospital Lázaro Cárdenas del ISSSTE y del Centro Estatal de Cancerología de la Secretaría de Salud; actualmente es catedrático en la materia de Oncología en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Chihuahua y ha sido Gobernador en dos ocasiones del capítulo Chihuahua de Oncología. Labora en el Centro Oncológico de Chihuahua dependiente del hospital CIMA en donde se cuenta con una Tomoterapia (Radioterapia de Intensidad Modulada guiada por Imagen), la primera existente en el país y en América Latina con la cual se proporciona radioterapia de la más alta calidad y un Centro de Oncología para la Aplicación de Quimioterapia siendo el único que como Centro Oncológico se encuentra certificado por la Joint Commission Internacional (JCI).

El hospital CIMA cuenta con una Tomoterapia (Radioterapia Helicoidal Guiada por Imagen en Tiempo Real), la primera existente en el país.



(1) Real Academia Española, Diccionario de la lengua española 22ª. ed. Madrid, 2001. Consultado en la página de internet de la Real Academia de la Lengua Española; <http://buscon.rae.es>, el 9 de abril de 2015 a las 7:45 pm.

Para mayor información ingresar a: [www.cmom.com.mx](http://www.cmom.com.mx)

## Dr. Gilberto Morgan Villela “Considero que como oncólogos médicos, pertenecer al colegio es un privilegio así como un compromiso con nuestra especialidad”

La constitución del Colegio Mexicano de Oncología Médica, además de ser una necesidad imperante, es hoy una realidad y al respecto, platicamos con el Dr. Gilberto Morgan Villela, titular de la Jefatura de Oncología del Hospital San Javier en Guadalajara, Jalisco, quien nos comentó puntualmente que para él, la necesidad principal de conformar este Colegio es que la Oncología en México necesita tener voz propia ya que es una especialidad en donde la evolución de la ciencia ha

tenido un crecimiento exponencial de tal manera que el tratamiento médico del cáncer requiere de un alto conocimiento de los profesionales en este campo y el Colegio daría las bases y sentaría las reglas a todos los Oncólogos Médicos del país para el correcto ejercicio de la profesión y la especialidad y sobre todo contribuiría a crear conciencia sobre la importancia de ejercer esta profesión dentro de las normas establecidas para ofrecer atención de calidad al paciente con cáncer.



150 Years  
Science For A Better Life

# Oncología @ Bayer

Pasión. Innovación. Dedicación.

MAP L.MX.SM.06.2013.0396



En cuanto a los beneficios y alcance del CMOM, el Dr. Morgan opina que los beneficios son diversos y en el que está más interesado es en que los Oncólogos Médicos puedan decidir sobre la evolución de su especialidad así como hacia dónde se dirige y sobre todo se interesa en la creación de foros científicos de Oncología Médica con potencial de crecimiento de acuerdo a la evolución en el conocimiento del cáncer a nivel mundial y con ello desarrollar una especialidad fortalecida en el conocimiento actual.

Otro gran beneficio será que como Colegio se puedan consensar estrategias y políticas que sean en beneficio del grupo y de la comunidad, tal como poder discutir las prioridades de la Oncología Médica y su relación con la Industria Farmacéutica, por ejemplo; los alcances de esta representación única serán directamente proporcionales a la fortaleza del grupo y de su interés de tener voz propia y con ello llevar a la Oncología Médica a un nivel de excelencia para lo cual considera que es necesario luchar arduamente y por ello invita a sus colegas a luchar en pro de la excelencia de su especialidad.

Al preguntarle por qué los Oncólogos Médicos de todo el país se deben afiliar al CMOM, el Dr. Morgan respondió que el pertenecer al Colegio será un privilegio y un compromiso con su especialidad ya que van a promover sus intereses y los de los pacientes y finalmente podrán contar con un foro propio en donde se puedan dictar las políticas de su especialidad.

Para concluir, pedimos al Dr. Morgan que nos relatará la situación actual en cuanto a la Oncología y el sistema de salud en su Estado, así como algún tema de interés relacionado, a lo cual comentó:

“El diagnóstico de Cáncer es uno de los eventos más temidos por el ser humano. Raramente diagnosticado antes del siglo XX, el cáncer ahora compite con enfermedades cardiovasculares como primera causa de muerte en el mundo. El número de hombres, mujeres y niños que mueren por cáncer cada año se ha duplicado en los últimos 25 años.

Las comunidades más afectadas suelen ser las menos preparadas para detectar y tratar la enfermedad así como proporcionar el cuidado adecuado a los pacientes. Es claro que las estrategias actuales para controlar el cáncer no están funcionando.

Cánceres prevenibles no están siendo prevenidos. Hay pacientes sufriendo y muriendo innecesariamente por

cánceres que son detectables y tratables. El modelo para desarrollar nuevas terapias efectivas NO está cumpliendo sus objetivos.

Considero que todos estos conceptos nos hacen reflexionar sobre la importancia de tener una organización lo suficientemente sólida para contar en nuestro país con una Oncología Médica de excelencia y pienso que esto se podrá lograr con la formación de un Colegio de Oncología Médica que luche por cambiar los paradigmas de la Oncología.”



Dr. Gilberto Morgan Villela Médico Oncólogo Titular de la Jefatura de Oncología del Hospital San Javier en Guadalajara, Jalisco.

# GSK anuncia resultados positivos de supervivencia global en estudio COMBI-d, fase III, de la combinación dabrafenib (Tafinlar™) y trametinib (Mekinist™)

Febrero 6 de 2015. Publicado: Londres, RU – anuncio de LSE <http://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/2015>; London UK – LSE announcement

GlaxoSmithKline plc (LSE/NYSE: GSK) anunció hoy los resultados de supervivencia global (SG) en el estudio COMBI-d que demuestran una reducción estadísticamente significativa de riesgo de muerte (RR 0.71; IC 95%: 0.55, 0.92, p=0.011) de la combinación de dabrafenib (Tafinlar™) y trametinib (Mekinist™) comparada con la monoterapia de dabrafenib en pacientes con melanoma metastásico con mutaciones en BRAF V600E/K. El perfil de seguridad fue consistente con el perfil observado de la combinación hasta la fecha; no se observaron problemas de seguridad nuevos.

Patrick Vallance, Presidente de Investigación y Desarrollo de Farmacéuticos de GSK, dijo: "Los resultados finales de supervivencia global del estudio COMBI-d, el segundo estudio fase III en mostrar resultados de supervivencia positivos de la combinación comparados con la monoterapia de inhibidores BRAF, refuerzan aún más la justificación científica de combinar inhibidores MEK y BRAF y remarcan el potencial de la combinación de dabrafenib y trametinib en el tratamiento del melanoma metastásico con mutaciones en BRAF V600E/K."

"Estamos profundamente agradecidos por el apoyo y compromiso de los pacientes, sus familias y los investigadores que participaron en este estudio."

La realización de este estudio es un requisito posterior a la comercialización para la aprobación acelerada de la FDA para la combinación en los Estados Unidos. Los datos finales del COMBI-d se presentarán a las autoridades regulatorias para su revisión en los próximos meses.

## Acerca del COMBI-d

Este estudio pivotal, fase III, aleatorizado, doble-ciego (NCT01584648) que comparó la combinación del inhibidor BRAF (dabrafenib), y el inhibidor MEK (trametinib), con la terapia de agente único con dabrafenib y placebo en pacientes con melanoma cutáneo no resecable (estadio IIIC) o metastásico (estadio IV) con mutaciones en BRAF V600E/K. El estudio aleatorizó 423 pacientes de sitios de

investigación en Australia, Europa y norte y sur América. El objetivo primario fue que el investigador evaluara la supervivencia libre de progresión (SLP). Los objetivos secundarios incluían SG, tasa de respuesta objetiva (TRO), duración de respuesta (DR) y seguridad. No había cruce entre los brazos de tratamiento.

Análisis previos del corte de datos de agosto de 2013 del estudio COMBI-d mostraron que el brazo de la combinación tuvo como resultado una reducción del 25% en el riesgo de progresión de la enfermedad y/o riesgo de muerte, comparado al brazo de monoterapia de dabrafenib (HR 0.75 [95% CI: 0.57, 0.99], p=0.035) de acuerdo con la evaluación de los investigadores. La mediana de SLP fue de 9.3 meses en pacientes tratados con la combinación en comparación con 8.8 meses en pacientes tratados solo con dabrafenib. Los resultados de SG presentados previamente fueron provisionales; los datos anunciados hoy son el análisis estadístico final planeado.

Cuando se realizó el análisis primario, los eventos adversos más comunes (≥20%) en el brazo de la combinación fueron fiebre, fatiga, cefalea, náuseas, escalofríos, artralgia, diarrea, erupción cutánea, hipertensión y vómito. Más pacientes presentaron EAs que condujeron a modificaciones de dosis en el brazo de monoterapia con dabrafenib. Una mayor incidencia (51% vs. 28%) y gravedad (3.6% vs. 2%) de la pirexia ocurrió con la combinación. El aumento en la incidencia de hiperqueratosis ocurrió con monoterapia de dabrafenib (32% vs. 3%).

## Acerca de Trametinib (Mekinist) y Dabrafenib (Tafinlar)

El uso de la combinación de trametinib y dabrafenib en pacientes con melanoma no resecable o metastásico que tiene mutación en BRAF V600E/K, está aprobado en los Estados Unidos y Australia.

A GSK le fue otorgada la licencia de tramentib en 2006 por Japan Tobacco Inc. (JTI). GSK tiene los derechos exclusivos en todo el mundo para desarrollar, fabricar y comer-

cializar tramentib, mientras que JTI aún tiene derechos de promoción compartida en Japón.

-Tafinlar y Mekinist son marcas registradas del grupo GSK.

## Información de seguridad importante de la combinación de Mekinist y Tafinlar

El siguiente es un resumen de información de seguridad importante proveniente de la información para prescribir en los Estados Unidos (U.S. Prescribing Information) relacionado al uso en pacientes con melanoma no resecable o metastásico de mutación BRAF V600E o V600K.

## Advertencias y Precauciones: Combinación de Mekinist y Tafinlar

### Neoplasias Primarias Recientes (cutáneas y no cutáneas)

Cuando Tafinlar fue usado en combinación con Mekinist en la dosis recomendada, la incidencia de carcinoma de células basales se incrementó. La incidencia de carcinoma de células basales fue de 9% (5/55) en pacientes que recibieron la combinación comparado con 2% (1/53) en pacientes que recibieron Tafinlar como agente único. Tafinlar tuvo como resultado una incidencia mayor de carcinoma de célula escamoso cutáneo (CCEC), queratoacantoma y melanoma. CCEC, incluyendo queratoacantoma, ocurrió en 7% de los pacientes que recibieron la combinación y en 19% de los pacientes que recibieron Tafinlar como agente único. Los pacientes que recibieron Mekinist en combinación con Tafinlar, se identificaron 4 casos de malignidades no cutáneas.

### Promoción de tumores en Melanoma de tipo salvaje BRAF

Experimentos in vitro han demostrado paradójica activación de la vía MAP cinasa y un incremento en la proliferación de células BRAF no mutadas que están expuestas a inhibidores BRAF.

### Hemorragia

El tratamiento con la combinación resultó en mayor incidencia y gravedad de eventos hemorrágicos: 16% (9/55) en pacientes tratados con la combinación en comparación con 2% (1/53) en pacientes tratados con Tafinlar como agente único. La hemorragia intracraneal fue fatal en 2 (4%) pacientes que recibieron la combinación.

### Eventos tromboembólicos venosos

El tratamiento con la combinación tuvo como resultado una incidencia mayor de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP): 7% (4/55) de los pacientes tratados con la combinación a diferencia de ninguno de los 53 pacientes tratados con Tafinlar como agente único. La embolia pulmonar fue fatal en un paciente que recibió la combinación (2%).

### Cardiomiopatía

Cuando Mekinist fue usado en combinación con Tafinlar en la dosis recomendada, se produjo cardiomiopatía (definida como insuficiencia cardiaca, disfunción ventricular izquier-

# El medio exacto para posicionar tus productos



**Contenidos editoriales diseñados para respaldar el posicionamiento de tus productos y marcas**

## • Tríptico MOA

Tríptico informativo para médicos con la imagen explicativa del mecanismo de acción de un medicamento y los datos más relevantes sobre el mismo.

## • Atlas de la Información al Paciente

Material explicativo para facilitar la comunicación médico-paciente, en este material el profesional de la salud tiene el último contacto con tu marca antes de prescribir.

## • Desarrollos Científicos a la medida

Proyectos editoriales científicos relacionados con las Ciencias de la Salud.

**Ponemos a tu disposición nuestros servicios:**

- Diseño Gráfico especializado en Ciencias de la Salud
- Diseño Editorial
- Campañas de Comunicación
- Desarrollo WEB, páginas, apps en formatos iOS y Android
- Traducciones científicas y técnicas de cualquier idioma al español

**Queremos ser parte del éxito de tus productos, contáctanos**

**t. (55) 5335 0508**



lgaytan@comexfarma.com  
kestrada@comexfarma.com  
www.comexfarma.com

da o fracción de eyección ventricular izquierda disminuida [FEV1]), en 9% (5/55) de los pacientes tratados con la combinación y en ninguno de los pacientes tratados con Tafinlar como agente único.

**Toxicidades Oculares**

Oclusión de la vena de la Retina (OVR): En estudios clínicos de Mekinist la incidencia de OVR fue de 0.2% (4/1,749). OVR puede producir edema macular, disminución visual, neovascularización y glaucoma.

Desprendimiento de Epitelio Pigmentario de Retina (DEPR): en la aleatorización de la fase II, parte de la fase I/II del estudio abierto, 2% (1/55) de los pacientes que recibieron Mekinist en combinación con Tafinlar desarrollaron DEPR.

Uveítis e Iritis: Durante los ensayos clínicos de la combinación, se presentó uveítis en un 1% (2/202) de los pacientes.

**Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI)**

En ensayos clínicos de Mekinist (N= 329) como agente único, la EPI o neumonitis se presentó en 2% de los pacientes.

**Reacciones febriles graves a los medicamentos**

Pueden ocurrir reacciones febriles graves y fiebre de cualquier gravedad acompañadas de hipotensión, rigor o escalofrío, deshidratación o insuficiencia renal, cuando Mekinist se utiliza en combinación con Tafinlar. La incidencia y severidad de la pirexia aumentan cuando Mekinist se da con Tafinlar en comparación con la administración de Tafinlar como agente único.

La incidencia de fiebre (grave y no grave), fue de 71% (39/55) en pacientes tratados con la combinación, y de 26% (14/53) en pacientes tratados con Tafinlar como agente único. Las reacciones febriles de cualquier gravedad, acompañadas de hipotensión, rigores o escalofrío, ocurrieron en 25% (14/55) de los pacientes tratados con la combinación en comparación con el 2% (1/53) de los pacientes tratados con Tafinlar como agente único.

**Toxicidad cutánea grave**

La incidencia de cualquier toxicidad cutánea, de las cuales, las más comunes son salpullido, dermatitis eruptiva acneiforme, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar o eritema, fue similar para pacientes que recibieron la combinación (65% [36/55]) comparada con pacientes que recibieron Tafinlar como agente único (68% [36/53]). A través de todos los ensayos clínicos de la combinación (N= 202), la toxicidad cutánea severa que requirió hospitalización ocurrió en 2.5% (5/202) de los pacientes.

**Hiper glucemia**

La hiper glucemia puede ocurrir cuando Mekinist es usado en combinación con Tafinlar. La incidencia de hiper glucemia

Grado 3 basada en valores del laboratorio fue de 5% (3/55) en pacientes tratados con la combinación, en comparación con 2% (1/53) en pacientes tratados con Tafinlar como agente único.

**Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa**

Tafinlar, el cual contiene una fracción de sulfonamida, conlleva un riesgo potencial de anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

**Toxicidad fetal**

Tanto Tafinlar como Mekinist pueden causar daño fetal cuando se administran durante el embarazo. Tafinlar también puede producir ineffectividad de anticonceptivos hormonales.

**Interacciones medicamentosas**

**Efectos de otros medicamentos en Dabrafenib**

Medicamentos que inhiben o inducen enzimas que metabolizan fármacos: dabrafenib es primordialmente metabolizado por CYP2C8 y CYP3A4. Fuertes inhibidores o inductores de CYP2C8 y CYP3A4 pueden incrementar o disminuir, respectivamente, concentraciones de dabrafenib.

**Medicamentos que afectan el pH gástrico**

Medicamentos que alteran el pH del tracto gastrointestinal superior (por ejemplo inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de receptor de H2, antiácidos) pueden alterar la solubilidad de dabrafenib y reducir su biodisponibilidad.

**Efectos de Dabrafenib en otros medicamentos**

Dabrafenib induce CYP3A4 y CYP2C9. Dabrafenib disminuyó exposiciones sistémicas de midazolam (un substrato CYP3A4), warfarina S (un substrato CYP2C9), y warfarina R (un substrato CYP3A4/CYP1A2). La coadministración de dabrafenib con otros substratos de estas enzimas, incluyendo dexametasona, o anticonceptivos hormonales, puede resultar en disminución de la concentración y pérdida de eficacia.

**Combinación de Trametinib con Dabrafenib**

La coadministración de 2 mg una vez al día de trametinib y 150 mg de dabrafenib dos veces al día no presentó interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes con otros medicamentos.

Para información para prescribir en EE.UU. (U.S. Prescribing Information) y folleto de Información al paciente de Mekinist® (trametinib): <https://www.gsksource.com/gskprmt/docs/documents/MEKINIST-PI-PI-PIL.PDF>

Para Información de Prescripción en E.U. (U.S. Prescribing Information) Guía de Medicación de Tafinlar® (dabrafenib): <https://www.gsksource.com/gskprmt/docs/documents/TAFINLAR-PI-MG.PDF>

Para Información de Prescripción detallada de Mekinist® (trametinib) en Australia: [http://www.gsk.com.au/resources.ashx/prescriptionmedicinesproductschilddataproinfo/1990/FileName/A5A6DF2E45A98313AE02F68DA2B2203B/Trametinib\\_Tablet\\_PI\\_001\\_Approved.pdf](http://www.gsk.com.au/resources.ashx/prescriptionmedicinesproductschilddataproinfo/1990/FileName/A5A6DF2E45A98313AE02F68DA2B2203B/Trametinib_Tablet_PI_001_Approved.pdf)

# Opinión del Dr. Arturo Guel Pañola Tratamientos de primera línea para pacientes con melanoma maligno metastásico con mutación de BRAF.



Dr. Arturo Guel Pañola  
Oncólogo Médico, Hospital Central  
Dr. Ignacio Morones Prieto,  
San Luis Potosí, S.L.P.  
Profesor titular del Curso de Oncología en  
la Facultad de Medicina de la Universidad  
Autónoma de San Luis Potosí (UASLP).

si se adicionaban inhibidores de MEK a los inhibidores de BRAF.

Esta combinación fue la que exploró el estudio COMBI-d, un fase III con 423 pacientes con melanoma maligno EC IIIc ó IV con mutaciones en BRAF V600E/K, el cual comparó por una parte trametinib (Mekinist) más dabrafenib (Tafinlar), y por otra parte dabrafenib (Tafinlar) más placebo.

Los resultados para supervivencia global mostraron una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de muerte con un HR de 0.71, con intervalos de confianza de 0.55, 0.92 y una p=0.011 para el brazo de la combinación comparado al brazo de monoterapia con dabrafenib.

Los efectos adversos más comunes con la combinación fueron artralgias, escalofrío, diarrea, fatiga, fiebre e hipertensión.

Estos resultados refuerzan la racional científica de la combinación de inhibidores de MEK y BRAF y aunque los datos finales de estos estudios se enviarán a las agencias reguladoras de drogas como FDA para su análisis y aprobación en los próximos meses, varios expertos en el tema consideran que la terapia de combinación será el nuevo estándar de manejo en pacientes con melanoma metastásico y mutaciones en BRAF.

Una preocupación obvia será el alto costo económico que sin duda alcanzarán estas combinaciones terapéuticas y que dificultarán sin lugar a dudas su utilización en nuestros pacientes mexicanos.

El manejo sistémico del melanoma maligno metastásico ha tenido un cambio dramático en los años recientes con la aprobación de 4 nuevas drogas, consecuencia ésta a su vez de los estudios iniciales del proyecto del genoma humano, que en el año de 2002 identificaron que mutaciones en BRAF, un componente de la vía de señalización de la MAP quinasa, ocurrían con una frecuencia alta de hasta el 40% en los pacientes con melanoma maligno.

Esto llevó a varias compañías biotecnológicas a desarrollar inhibidores de BRAF como arma terapéutica y finalmente a la aprobación de vemurafenib y dabrafenib como tratamientos de primera línea para pacientes con melanoma maligno metastásico con mutación de BRAF.

Sin embargo se observó que aunque estas drogas generan respuestas favorables y en ocasiones dramáticas, son la mayoría de las veces de corta duración, con un promedio de entre 5 y 6 meses, lo cual es ocasionado por la aparición de resistencia tumoral a través de la vía de MAP quinasa, sin embargo esta resistencia podía ser bloqueada

# FDA (U.S. Food and Drug Administration) Nivolumab (Opdivo)

El 4 de marzo del año en curso, la FDA (U.S. Food and Drug Administration), otorgó la aprobación a nivolumab (OPDIVO®, de Bristol Myers Squibb Company) para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón escamoso de células no pequeñas (CPCNP) metastásico que progresaron posterior al tratamiento con quimioterapia basada en platino. Nivolumab fue aprobado inicialmente en diciembre de 2014 para el tratamiento del melanoma no resecable o metastásico previamente tratado. Nivolumab es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor PD-1 y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2, liberando así la vía PD-1 que media la inhibición de la respuesta inmune, incluida la respuesta inmune antitumoral.

La aprobación se basó en la mayor supervivencia global (SG) de los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a nivolumab o docetaxel en un estudio abierto, aleatorizado multicéntrico, multinacional en pacientes con CPCNP escamoso metastásico que habían experimentado la progresión de la enfermedad durante o después de un régimen previo de quimioterapia; los pacientes recibieron nivolumab (n = 135), 3 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas, o docetaxel (n = 137) 75 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa cada 3 semanas, en el que el objetivo principal de eficacia fue la SG.

Nivolumab demostró una mayor SG estadísticamente significativa al compararlo con docetaxel en el análisis intermedio del protocolo pre-especificado. La mediana de SG fue de 9.2 meses (IC de 95%: 7.3-13.3) para pacientes asignados a nivolumab, y 6 meses (IC 95%: 5.1-7.3) para los asignados a docetaxel (RR 0.59%, IC: 0.44-0.79, p=0.0025).

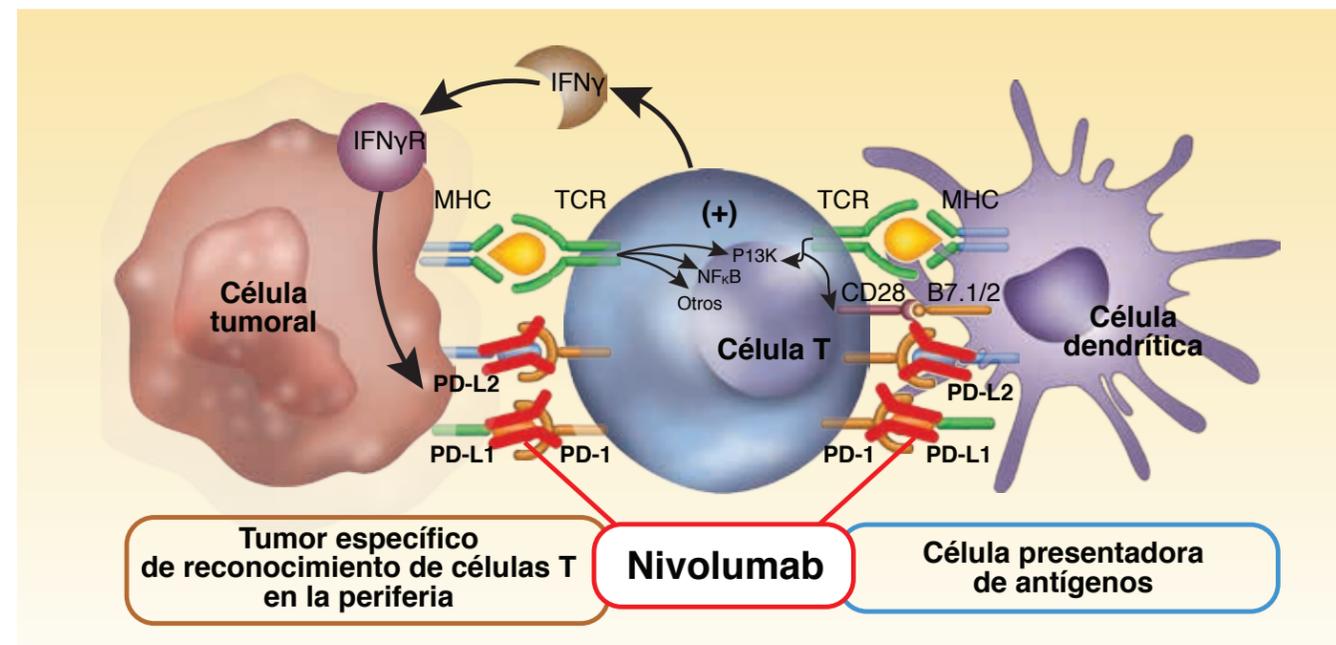
Esta aprobación fue apoyada por un estudio de un solo brazo, multinacional, multicéntrico en pacientes con CPCNP metastásico, escamoso que había progresado después de recibir una terapia basada en platino y al menos un régimen sistémico adicional. Los pacientes recibieron nivolumab (n=117) 3mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas, en el que el resultado de eficacia fue la tasa de respuesta objetiva confirmada (TRO) medida por un comité de revisión independiente utilizando Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST v1.1). La TRO fue del 15% (IC 95%: 9,22), todas fueron respuestas parciales. En el momento del análisis, 10 de los 17 pacientes respondieron (59%), habían tenido una respuesta con duración de 6 meses o más.

Las reacciones adversas más comunes (con tasa mayor o igual al 30%) entre los 117 pacientes que recibieron nivolumab en el estudio anterior de una sola línea, fueron tos, disnea, dolor musculoesquelético, disminución del apetito y fatiga. Las reacciones adversas a la droga más frecuentes de grado 3 y 4 que se observaron en al menos el 5% de los pacientes tratados con nivolumab fueron disnea, fatiga y dolor musculoesquelético. Las reacciones adversas inmuno-mediadas, clínicamente significativas incluyeron neumonitis, colitis, hepatitis, disfunción renal, nefritis, hipotiroidismo e hipertiroidismo.

La dosis recomendada de nivolumab es de 3mg/kg vía intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas.

La información completa de prescripción está disponible en: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/125527s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125527s000lbl.pdf)

## Opinión del Dr. Arturo Guel Pañola Estudio de la inmuno-oncología cobra cada vez mayor relevancia en el paciente con cáncer.



El estudio de la Inmuno-Oncología cobra cada vez mayor relevancia en el paciente con cáncer. Derivado de un mejor conocimiento en esta área, se ha identificado a la inmunoterapia como una herramienta importante para el tratamiento del paciente oncológico. Un ejemplo de lo anterior es la reciente aprobación por la FDA (U.S. Food and Drug Administration) del uso de nivolumab (Opdivo) en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células escamosas en estadios avanzados, y que han progresado o recaído después de manejos previos con esquemas de quimioterapia basada en platinos.

La aprobación se basó en los datos arrojados por el estudio fase III denominado CheckMate-017 el cual se realizó en 272 pacientes con cáncer de pulmón de células escamosas avanzado o metastásico y que habían sido tratados previamente con quimioterapia. El estudio aleatorizó a un grupo a recibir nivolumab a dosis de 3mg/kg IV cada 2 semanas, y otro grupo a docetaxel a dosis de 75mg/m<sup>2</sup> IV cada 3 semanas.

El tratamiento con nivolumab produjo una supervivencia

global de 9.2 meses comparado a los 6 meses obtenidos en el grupo de pacientes con docetaxel, una ganancia neta de 3.2 meses.

El nivolumab es una droga que inhibe la activación del receptor de PD1. Se sabe que la sobre-regulación de la expresión de PD1 en la superficie de los linfocitos infiltrantes de tumor afecta la activación de células T, y evita por lo tanto la apoptosis de células tumorales inducida por estas células T, representando una vía de escape para el crecimiento tumoral.

Un hecho importante es que el uso de nivolumab en este escenario representa la primera vez que un abordaje con terapia inmunológica es aprobado para pacientes con cáncer de pulmón.

En nuestro país sin embargo, un reto mayúsculo será tratar de generar los mecanismos necesarios que ayuden a nuestros pacientes a poder acceder a estos medicamentos de alto costo y obtener el beneficio que los datos científicos han demostrado.



Actualidades e Innovaciones en Oncología

**AIO es la revista con la información e investigación más relevante y actualizada en Oncología.**

- Líderes de Opinión y Médicos Especialistas nos han respaldado durante más de 7 años.
- Próximamente, seremos el medio de comunicación del Colegio Mexicano de Oncología Médica.
- Más de 1500 ejemplares trimestrales distribuidas gratuitamente entre profesionales de la oncología.\*
- Por todo esto, **AIO** sigue siendo la mejor opción para posicionar sus productos y su marca.

Si desea anunciarse en **AIO**:

**01 (55) 5335 0508**

lgaytan@comexfarma.com  
www.comexfarma.com

\*Oncólogos • Oncólogos Cirujanos • Oncólogos Pediatras • Radioterapeutas • Hematólogos • Médicos Internistas • Epidemiólogos Ginecólogos-Oncólogos • Patólogos • Psicooncólogos • Algólogos • Hospitales (Jefatura de Enseñanzas)

# Detección de cáncer de pulmón con tomografía computarizada de baja dosis de radiación.

Michael K. Gould, M.D.

N Engl J Med 2014; 371:1813-1820 November 6, 2014 DOI: 10.1056/NEJMcp1404071

Publicado en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp1404071#t=article>

Este artículo de la revista inicia con una viñeta que destaca un problema clínico común. Se presentan evidencias que apoyan varias estrategias, seguidas por la revisión de los lineamientos formales, cuando éstos se presentan. El artículo termina con las recomendaciones clínicas del autor.

Una mujer de 60 años de edad viene a revisión de seguimiento de hipertensión esencial. No presenta síntomas excepto disnea de pequeños esfuerzos de larga duración; reporta específicamente que no tiene tos o dolor de pecho y que su peso no ha cambiado. No tiene historia personal de cáncer o historia familiar de cáncer de pulmón. Reporta fumar una cajetilla de cigarrillos al día desde la edad de 16 años. En visitas previas, declinó la ayuda para dejar de fumar, citando la situación estresante que vive al ser la asistente principal de su esposo discapacitado. ¿Debería de aconsejar un estudio de detección de cáncer de pulmón con tomografía computarizada de baja dosis de radiación (TC).

## EL PROBLEMA CLINICO

El cáncer de pulmón es la causa de muerte más común en el mundo por cáncer.<sup>1</sup> En los Estados Unidos, es la causa principal de muerte por cáncer tanto en hombres como en mujeres resultando en más muertes que la suma de las muertes por cáncer de tórax, colon-recto y próstata.<sup>2</sup> A pesar de los avances en su diagnóstico, determinación de etapa clínica y tratamiento, solo el 18% de los pacientes con cáncer de pulmón sobreviven después de 5 años de haber sido diagnosticados.<sup>2</sup> Científicos, médicos y promotores han buscado por tiempo un tipo de prueba que sea seguro y efectivo para la identificación de cáncer de pulmón durante la fase previa a síntomas clínicos, cuando se presume que su tratamiento curativo sea más efectivo.

## PUNTOS CLINICOS CLAVES

Detección de cáncer de pulmón con tomografía computarizada de baja dosis de radiación.

- El estudio Nacional de Exámenes de Pulmón (NLST por sus siglas en inglés) mostró que el estudio con to-

mografía computarizada de bajas dosis de radiación redujo el riesgo de muerte por cáncer de pulmón un 20% entre personas de 55 a 74 años de edad con un antecedente de tabaquismo de al menos 30 paquete/año y que continuaban fumando o que habían dejado de fumar en los últimos 15 años.

- Los riesgos de los exámenes incluyeron resultados frecuentes de falsos positivos que requirieron vigilancia por TC y menos frecuentemente originaron biopsias o cirugías que revelaron casos de benignidad.
- La mayoría de las indicaciones recomiendan que a fumadores de alto riesgo y aquéllos que dejaron de fumar, se les ofrezca la detección por tomografía de baja dosis de radiación, una vez que se les hayan informado los pros y contras y puedan tomar una decisión individual informada.
- Existe preocupación de que el balance positivo entre los beneficios y daños de la detección en las condiciones ideales del NLST sean difíciles de replicar cuando la detección de cáncer de pulmón sea introducida en diversas prácticas clínicas.
- A los fumadores se les debe hacer notar que la participación en la detección mediante tomografía no garantiza que dejen de fumar. Los pacientes que dan positivo a la prueba de detección tienen mayores posibilidades de dejar de fumar que aquellos que dan negativo, pero la relación del efecto de participar en dichas pruebas y las probabilidades de dejar de fumar son inciertas.

## ESTRATEGIAS Y EVIDENCIAS

El estudio Nacional de Exámenes de Pulmón (NLST por sus siglas en inglés), que incluyó más de 50,000 personas participando en 33 centros en E.U., ha provisto hasta la fecha la evidencia más fuerte respecto a los beneficios potenciales de las pruebas de detección de cáncer de pulmón. Los participantes tenían de entre 55 y 74 años de edad, con antecedentes de tabaquismo de al menos 30

paquetes/año (los ex fumadores debían haber dejado de fumar dentro de los 15 años anteriores)<sup>14,15</sup>; se les asignaron de forma aleatoria a tres rondas de pruebas anuales con dosis bajas de TC o de radiografía de tórax. La radiografía se usó como un control activo para facilitar el reclutamiento y permitir la comparación con resultados de pruebas de detección de cánceres de ovario, colon, pulmón y próstata, los cuales mostraron que las detecciones anuales con radiografía de tórax no redujeron la mortalidad de cáncer de pulmón, comparados con aquéllos que no tuvieron pruebas de detección.

El NLST mostró una reducción del 20% en la mortalidad por cáncer de pulmón con TC de bajas dosis de radiación en comparación con las radiografías de tórax (247 vs. 309 muertes por cada 1000 año-paciente de seguimiento).<sup>17</sup> En términos absolutos, esto se traduce en aproximadamente 3 muertes menos por cáncer de pulmón por cada 1000 personas de alto riesgo quienes recibieron pruebas de detección por TC de dosis bajas (*Tabla No. 1*). A fin de poner estos datos en contexto, la magnitud del beneficio es al menos tan grande como la reportada por mortalidad por cáncer de mama con detección mamográfica anual en mujeres de entre 10 y 59 años de edad.<sup>18,19</sup> Adicionalmente, se observó una reducción del 6.7% en el riesgo relativo de muerte por cualquier causa, aunque dicho beneficio se explicaba casi en su totalidad por el menor número de muertes por cáncer de pulmón.<sup>20</sup>

Los resultados falsos positivos fueron comunes con la TC con bajas dosis, pero las complicaciones de pruebas invasivas no los fueron.<sup>17</sup> En cada una de las tres rondas de pruebas de detección, 39% de los participantes del grupo de TC con dosis bajas, tuvieron al menos un resultado positivo; más del 95% de los resultados fueron falsamente positivos. La mayoría de los pacientes que resultaron positivos en las pruebas de detección requirieron pruebas mediante imágenes, incluyendo 81% de los participantes que resultaron positivos durante las pruebas de base. Después de tres rondas de pruebas de detección, una minoría de los participantes fueron sometidos a muestreos invasivos de tejidos mediante biopsia por aguja (2%), broncoscopia (4%), o cirugía (4%). Relativamente pocas de las cirugías (24%) se realizaron en pacientes con nódulos benignos, pero la mayoría de las biopsias no quirúrgicas (73%) revelaron resultados benignos y fueron por lo tanto, en potencia evitables. Entre los participantes con resultados positivos de las pruebas de detección en el grupo de TC con dosis bajas, 1% tuvo al menos una complicación relacionada con las pruebas invasivas, pero solo el 20% de estas complicaciones ocurrieron entre los participantes que no tuvieron cáncer de pulmón.

La reducción en la mortalidad por cáncer de pulmón observada en el NLST no ha sido confirmada aún. Hasta ahora, varias de las pruebas aleatorias de TC con dosis bajas realizadas en Europa han sido inconclusas,<sup>21,23</sup> aunque sólo una de los pruebas (cuyos resultados no se encuentran disponibles aún) fue adecuadamente diseñada para detectar una reducción similar (25%) en la mortalidad por cáncer de pulmón.<sup>24</sup> Resultados falsos positivos han sido comunes en la mayoría de las pruebas. Una revisión sistemática de ocho pruebas controladas aleatorias y 13 estudios de cohorte sin control en los que se emplearon pruebas de detección por TC de dosis bajas, demostró que la frecuencia promedio de los resultados positivos por detección fueron del 20% por cada ronda de pruebas, aunque el rango fluctuó del 3 al 50% por ronda. Entre los estudios realizados, la tasa de seguimiento por imagenología no invasiva varió ampliamente (del 1 al 45%), así como por biopsias no quirúrgicas (1 al 4%) y por biopsias quirúrgicas (1 al 6%); además del NLST, ningún otro estudio ha reportado complicaciones durante las pruebas invasivas. En la mayoría de los estudios, más del 90% de los resultados positivos fueron falsos.<sup>20</sup>

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La paciente de 60 años descrito en la viñeta, fumadora con 44 paquetes/año de historia de fumadora, cumple con los criterios de elegibilidad del NLST y el Equipo de Trabajo de los Servicios Preventivos del gobierno de los E.U. para la detección del cáncer de pulmón. De acuerdo con la Herramienta para la Toma de Decisiones del Centro Memorial Sloan Kettering para la Detección de Cáncer de Pulmón, el riesgo estimado de muerte por cáncer de pulmón en un período de 6 años con ausencia de detección es del 2.0%.<sup>51</sup> Asumiendo que la reducción del 20% en la mortalidad por cáncer de pulmón observado en el NLST sea consistente a lo largo de los grupos de riesgo, la probabilidad de que el paciente en cuestión se beneficie personalmente por la detección es ligeramente mayor que la probabilidad para el participante promedio en el NLST, con una reducción absoluta de riesgo estimada del 0.4%, o 4 muertes menos por cada 1000 personas.

Por lo tanto, según la mayoría de las actuales directrices, a este paciente se le deben ofrecer detección y la participación en un programa de toma de decisiones compartidas en el cual el médico le informa sobre los beneficios potenciales y riesgos (*Tabla No. 3*) y el paciente comparte sus valores y preferencias. Cada persona tiende a valorar las ventajas y desventajas de manera distinta, y no es irracional que una persona elegible decida declinar la detección. En este caso, el médico debe ordenar la espirometría para evaluar la disnea de esfuerzo y descartar una severa EPOC la cual, en caso de presentarse, alteraría

el balance en contra de la detección. Independientemente de que se realice la detección, al paciente se le debe aconsejar que la detección no es un sustituto para dejar de fumar y que se le debe ofrecer el tratamiento con terapia conductual de apoyo y farmacoterapia a fin de optimizar sus probabilidades para dejar de fumar de manera exitosa.

*El Dr. Gould reporta recibir un apoyo salarial por parte de Arquímedes para ayudar a desarrollar modelos computacionales para la detección de cáncer de pulmón, sirve como miembro invitado del Comité Consejero para Coberturas y Desarrollo de Evidencias de Medicare para la detección de cáncer de pulmón, y participa en el desarrollo del Lung-RADS de la Asociación Americana de Radiología. No se reportó ningún conflicto de intereses relacionado con este artículo.*

**REFERENCIAS**

- World Health Organization. Cancer: fact sheet no. 297. 2014 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en>).
- Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014;64:9-29. CrossRef | Web of Science | Medline
- National Lung Screening Trial Research Team. The National Lung Screening Trial:

overview and study design. Radiology 2011;258:243-253. CrossRef | Web of Science | Medline

- National Lung Screening Trial Research Team. Baseline characteristics of participants in the randomized national lung screening trial. J Natl Cancer Inst 2010;102:1771-1779[Erratum, J Natl Cancer Inst 2011;103:1560.] CrossRef | Web of Science | Medline
- The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med 2011;365:395-409. Free Full Text | Web of Science | Medline
- Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2009;151:716-26. W[Erratum, Ann Intern Med 2010;152:199-200, 688.] CrossRef | Medline
- Hendrick RE, Helvie MA. Mammography screening: a new estimate of number needed to screen to prevent one breast cancer death. AJR Am J Roentgenol 2012;198:723-728. CrossRef | Web of Science | Medline
- Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. JAMA 2012;307:2418-2429[Erratum, JAMA 2012;308:1324, 2013;309:2212.] CrossRef | Web of Science | Medline
- Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, et al. CT screening for lung cancer brings forward early disease – the randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. Thorax 2012;67:296-301. CrossRef | Web of Science | Medline
- Pastorino U, Rossi M, Rosato V, et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. Eur J Cancer Prev 2012;21:308-315. CrossRef | Web of Science | Medline
- Van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G, et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). Int J Cancer 2007;120:868-874. CrossRef | Web of Science | Medline
- Preventive Services Task Force. Screening for lung cancer. 2013.
- Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Lung cancer screening decision tool. 2014 (<http://nomograms.mskcc.org/Lung/Screening.aspx>).

Tabla 1

**Beneficios y riesgos potenciales de 3 rondas de pruebas anuales de detección por TC de dosis bajas, en comparación con radiografía de tórax o sin pruebas de detección.\***

Resultados	Diferencia No. de eventos/1000 personas detectadas
<b>CTVs casos de detección con radiografía de tórax</b>	
Muerte por cáncer pulmonar	< 3-4
Muerte por otra causa que no fuera cáncer pulmonar	> 0-1
<b>CTVs casos sin realización de pruebas de detección</b>	
Resultados falsos positivos con TC de baja dosis	> 375
Biopsia invasiva por nódulos benignos	> 41
Procedimientos quirúrgicos por nódulos benignos	> 10
Complicaciones por procedimientos invasivos por nódulos benignos	> 3
Cáncer inducido por radiación	Indeterminado
Abandono del hábito de fumar	Indeterminado

\* Los estimados se basan en el National Lung Screening Trial.<sup>1</sup>

Tabla 3

**Elementos clave para tener en consideración en la detección de cáncer de pulmón con el uso de TC de dosis bajas.**

La detección anual de cáncer pulmonar en fumadores de alto riesgo y exfumadores con el uso de TC de bajas dosis es al menos tan efectiva para prevenir la muerte, como la detección por mastografía de cáncer de mama en mujeres de 50 a 59 años de edad.

Entre fumadores de alto riesgo y exfumadores, la detección con TC de bajas dosis (junto con la evaluación subsecuente y tratamiento) previene 1 de 5 muertes por cáncer pulmonar.

La detección de cáncer pulmonar con TC de bajas dosis no es una sola prueba. Es un proceso que involucra pruebas anuales y seguimiento de las anomalías detectadas.

Los resultados falsos positivos ocurren en 1 de cada 5 exámenes con TC de bajas dosis. Por cada 20 exámenes es probable que se produzca un resultado falso positivo que revele cáncer pulmonar.

La mayoría de los resultados falsos positivos requerirán seguimiento con una o más TC, sin embargo, la minoría (5%) requerirán de otra evaluación como puede ser biopsia o cirugía.

La TC de bajas dosis no sustituye el dejar de fumar. Dejar de fumar es la forma más efectiva de reducir el riesgo de muerte por cáncer pulmonar y tiene otros importantes beneficios para la salud, inmediatos y de largo plazo en aspectos cardiovasculares y respiratorios.

# Opinión del Dr. Eleazar Omar Macedo Pérez

## La detección de CP con TCBD, recomendado por las asociaciones de EUA<sup>1</sup>.

El artículo publicado recientemente en NEJM por el Dr Michael Gould<sup>1</sup>, en donde se revisan las recomendaciones para el screening de cáncer pulmonar (CP) utilizando tomografía computada con baja dosis de radiación (TCBDR), se basa en el estudio del The National Lung Screening Trial Research Team (NLST), en el cual fueron incluidos pacientes con riesgo muy elevado de desarrollar cáncer pulmonar: edad 55-74 años con historia de tabaquismo intenso (>30 paquetes/año) que fuesen fumadores actuales o hubieran dejado de fumar hace menos de 15 años. En este estudio más de 50,000 pacientes fueron aleatorizados a radiografía de tórax o TCBDR (Basal y anualmente por 2 años), demostrando una reducción en la mortalidad del 20% (247 vs. 309 muertes por 100,000 pacientes/año de seguimiento, P = 0.004). <sup>2</sup> **El screening de CP con TCBDR está recomendado por la mayoría de las asociaciones de EUA<sup>1</sup>.**

**¿Cómo podemos ver de manera práctica estos resultados?**

La reducción de la mortalidad del 20% en este estudio representa en términos absolutos 3.5 muertes menos de CP por cada 1,000 personas de alto riesgo sometidas a screening con TCBDR. Esto significa que el número necesario de estudios a realizar (TCBDR) es de 320 para salvar a un paciente. Este número representa un número 3 veces menor que las mastografías necesarias para salvar a una paciente sometida a screening para cáncer de mama. De hecho, la magnitud del beneficio con el screening con TCBDR es mayor que el beneficio alcanzado con mastografía anual en mujeres de 50-59 años de edad.

Sin embargo, **¿es posible aplicar esta estrategia de screening para cáncer pulmonar en México?** El cáncer pulmonar en México representa la primera causa de muerte por cáncer (sumando las muertes por cáncer en ambos géneros)<sup>3</sup>. En EUA el tabaquismo es el principal factor de riesgo para cáncer pulmonar, puesto que 85-90% de los pacientes tienen historia de tabaquismo<sup>4</sup>. Sin embargo en México se ha reportado que sólo el 55% de los casos de cáncer pulmonar están asociados a tabaquismo y un elevado porcentaje están relacionados con exposición

crónica a humo de leña (ECHL) o antecedente de tuberculosis (TB)<sup>5</sup>. Esto hace suponer que con los criterios de inclusión del NLST muchos pacientes con riesgo de cáncer pulmonar en nuestro país no serían incluidos (pacientes con exposición a humo de leña o TB). Además, en el estudio original del NSLT<sup>2</sup> hubo una elevada tasa de falsos positivos [FP] (24.2% de los pacientes sometidos a TCBDR tuvieron al menos un hallazgo positivo, 96.4% de los cuales fueron FP). Un hallazgo positivo en la tomografía hace necesario someter a los pacientes a un estudio invasivo para confirmar o descartar el diagnóstico. Siendo México un país endémico en tuberculosis, ¿cuál es la incidencia de nódulos pulmonares falsos negativos?; ¿será mayor que el 96.4% de los FP encontrados en el estudio del NLST en donde se incluyeron sólo personas de EUA? Por otra parte, para screening de cáncer pulmonar en México ¿es suficiente incluir sólo a personas que reúnan los criterios del NSLT o deberán ser incluidas personas con antecedente de ECHL?

Es necesario generar estudios en nuestra población incluyendo personas con historia de tabaquismo y sin tabaquismo pero con ECHL para contestar estas interrogantes. Actualmente se está realizando un estudio interinstitucional entre el INCan y el INER en población de alto riesgo sometida a screening de cáncer pulmonar con TCBDR. El cáncer pulmonar es un problema de salud pública mundial y nacional y se espera un aumento en la incidencia en las próximas dos décadas<sup>3</sup> y con ello un aumento en la mortalidad debido a que la mayoría de los diagnósticos se establecen en estadios avanzados. Lo anterior hace necesario establecer estrategias para detectar tempranamente la enfermedad, lo cual incrementará la posibilidad de cura por CP.

**REFERENCIAS:**

- Gould Michael K. Lung-Cancer Screening with Low-Dose Computed Tomography. N Engl J Med 2014;371:1813-20.
- The National Lung Screening Trial Research Team: Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. N Engl J Med 2011;365:395-409.
- Torres-Sánchez Luisa E. et al. Tendencias en la mortalidad por cáncer en México de 1980 a 2011. Salud Pública Méx 2014; Vol. 56(5):473-491.
- <http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/cancerfactsfigures2014/>.
- Arrieta O. et al. Clinical and pathological characteristics, outcome and mutational profiles regarding non-small-cell lung cancer related to wood-smoke exposure. J Thorac Oncol. 2012 Aug;7(8):1228-34.

# FDA Aprueba Nivolumab, primera inmunoterapia para cáncer pulmonar

Publicado en MedScape MULTISPECIALITY <http://www.medscape.com/viewarticle/840890>  
4 de marzo de 2015

Nivolumab (Opdivo, Bristol-Myers Squibb Company) es la primera inmunoterapia disponible para uso en el tratamiento de cáncer pulmonar. El medicamento acaba de ser aprobado por la Administración Estadounidense de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) para uso en pacientes con cáncer de pulmón escamoso de células no pequeñas (CPNM) metastásico o avanzado con progresión durante o después de quimioterapia basada en platino.

Una indicación adicional de nivolumab: el medicamento fue aprobado el año pasado para pacientes con melanoma no resecable o metastásico que no responden más a otros medicamentos.

La FDA hizo notar durante el comunicado que la aprobación de su indicación para el cáncer pulmonar llega con tres meses de anticipación.

También hizo notar que el cáncer pulmonar es la primera causa de muerte por cáncer en los Estados Unidos, con una estimación de 224,210 nuevos diagnósticos y 159,260 muertes en 2014. El CPNM es el tipo más común de cáncer pulmonar, afectando a 7 de cada 8 pacientes con cáncer pulmonar, subrayó la agencia.

La aprobación está apoyada en los resultados de un estudio clínico que fue detenido previo a su término después de mostrar un beneficio de supervivencia, el fabricante anunció este resultado de primer orden recientemente, pero los datos clínicos no han sido publicados aún. La compañía solo indicó que el estudio (conocido como CheckMate 017) fue conducido en 272 pacientes con CPNM escamoso, avanzado o metastásico y que fue abierto. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a los tratamientos de 3mg/kg de nivolumab intravenoso cada 2 semanas, o de 75mg/m<sup>2</sup> de docetaxel intravenoso cada 3 semanas.

Ahora la FDA revela que ese estudio fue diseñado para medir la supervivencia global (SG) y encontró que los pacientes que recibieron nivolumab vivieron 3.2 meses más

que aquellos que recibieron docetaxel. Adicionalmente, la compañía reveló que la mediana de SG fue de 9.2 meses en el grupo de nivolumab (95% IC, 7.3 - 13.3) y 6 meses en el grupo de docetaxel (95% IC, 5.1, 7.3), mostrando una reducción de 41% en el riesgo de muerte (RR, 0.59; 95% IC, 0.44 - 0.79; P=.00025).

Esta es la primera vez que una inmunoterapia ha mostrado un beneficio de supervivencia en cáncer pulmonar, sin embargo, ha habido poco entusiasmo durante los últimos dos años en cuanto al potencial de nuevas inmunoterapias para esta enfermedad, basándose en resultados anteriores.

Nivolumab es una de varias inmunoterapias nuevas que actúan sobre la vía de la muerte programada, es un inhibidor PD-1, y esta acción bloquea el sistema inmunológico del cuerpo de atacar a las células cancerosas, explicó la FDA.

“La FDA trabajó de forma proactiva con la empresa para facilitar la pronta presentación y revisión de este importante estudio clínico cuando los resultados estuvieron disponibles por primera vez a finales de diciembre de 2014”, dijo el Dr. Richard Pazdur, director de la Oficina de Productos Oncológicos y Hematológicos del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos de la FDA. “Esta aprobación otorgará a los pacientes y profesionales de la salud el conocimiento de las ventajas de supervivencia asociadas con nivolumab y ayudará a guiar la atención para los pacientes y futuros estudios sobre cáncer pulmonar”.

La agencia señaló que la seguridad y eficacia de nivolumab en el tratamiento de CPNM escamoso fue apoyado por un estudio de un solo brazo de 117 pacientes. Estos pacientes habían progresado después de recibir una terapia basada en platino y al menos un régimen sistémico adicional, y después fueron tratados con nivolumab. Los resultados muestran que 15% de los pacientes tenían una tasa de respuesta objetiva, que muestra la contracción ya sea parcial o completa desaparición del tumor. Entre el 15% que respondió, más de la mitad (59%) tuvieron respuestas con duración de 6 meses o más.

Los efectos secundarios más comunes del nivolumab son fatiga, disnea, dolor musculoesquelético, disminución del apetito, tos, náusea y estreñimiento. Los efectos secundarios más graves son aquellos de inmunomodulación severos que involucran órganos sanos, incluyendo pulmones, colon, hígado, riñones y glándulas hormonales, señaló la agencia.

La fundación “LUNGevity” (lung=pulmón), una organización sin fines de lucro, dio la bienvenida a este nuevo “extraordinario” medicamento con pronunciamientos de dos de sus miembros del consejo de asesoría científica.

“La inmunoterapia está transformando el paradigma del tratamiento del cáncer pulmonar, proporcionando hasta ahora la más promisorio opción en el tratamiento de segunda línea para pacientes con cáncer pulmonar de células escamosas”, dijo la doctora Julie Brahmer, directora de cáncer torácico en el Centro de Cáncer Johns Hopkins Kimmel y profesora de oncología asociada en Johns Hopkins en Baltimore. “Aún hay trabajo por hacer para determinar qué inmunoterapia puede ayudar mejor a determinado paciente

y qué combinaciones de tratamientos son más exitosas. Los resultados de los estudios con nivolumab muestran la importancia de la investigación en cáncer pulmonar y el extraordinario poder de colaboración entre investigadores, médicos y pacientes. La coincidencia de intereses de pacientes e investigadores ha expeditado el proceso subyacente a este tratamiento; de investigación básica, a estudios clínicos, hacia el primer paso a la inmunoterapia como primer tratamiento para cáncer pulmonar. Esto es solo la punta del iceberg.”

El Doctor David Carbone, con doctorado en medicina, director del Centro Torácico James en la Universidad Estatal de Ohio en Columbus, coincide. “El nuevo y revolucionario campo de la inmunoterapia ha transformado por completo la manera en que tratamos y entendemos la enfermedad. Aun cuando no es una panacea para todos, la inmunoterapia es un salto extraordinario en los tratamientos de cáncer pulmonar, y solo mostrará más resultados al continuar la investigación develando más innovadoras y alentadoras maneras de aprovechar el potencial de esta terapia.”

## Opinión del Dr. Eleazar Omar Macedo Pérez La FDA aprueba Nivolumab.



Dr. Eleazar Omar Macedo Pérez  
Oncólogo Médico Instituto Nacional de  
Cancerología. Tumores Torácicos  
M. en Ciencias Médicas

La era de las terapias blanco ha mejorado sustancialmente el pronóstico de los pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP). Sin embargo este beneficio no aplica a todos los pacientes y, particularmente hablando de las mutaciones de EGFR y la positividad para ALK, estas

son casi exclusivas de pacientes con histología adenocarcinoma. Los pacientes con CPCNP de histología escamosa en etapas avanzadas son tratados en primera línea con una combinación de un agente platinado con gemcitabina, paclitaxel o vinorelbine y a la progresión la única opción de tratamiento es docetaxel, con tasas de respuesta <10% y una mediana de supervivencia de entre 6-8 meses. En la última década se han realizado al menos 14 ensayos clínicos en segunda línea para demostrar una mejoría en la supervivencia en ambas histologías (CPCNP escamoso y no escamoso) y todos han fallado. Recientemente fueron publicados dos estudios fase III aleatorizados que compararon docetaxel monodroga versus docetaxel/ramucirumab (Estudio REVEL) o docetaxel/nintedanib (Lung 1). En ambos estudios se incluyeron pacientes con histología escamosa y no escamosa. Sin embargo aunque hubo un beneficio en supervivencia libre de progresión y

supervivencia global, este beneficio sólo fue significativo en los pacientes con histología adenocarcinoma, nuevamente sin demostrar beneficio en histología escamosa.

Recientemente fue aprobado por la FDA nivolumab en segunda línea en pacientes con CPCNP avanzado con histología escamosa, basados en un estudio Fase III aleatorizado realizado en 272 pacientes que comparó docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas versus nivolumab 3mg/kg cada 2 semanas (Estudio CheckMate017), cuyo objetivo primario fue supervivencia global. El objetivo primario se logró, teniendo nivolumab 3.2 meses más supervivencia que docetaxel, con una reducción del riesgo de muerte del 41% (6 vs 9.2 meses, HR 0.59, p=.00025). Esta mejoría en supervivencia representa un beneficio muy significativo, con lo cual finalmente aumentarán las posibilidades terapéuticas y de supervivencia de este grupo de pacientes, puesto que con este resultado los pacientes ganan una línea más de tratamiento.

**¿Qué pasa si los pacientes son seleccionados para recibir nivolumab de acuerdo a la expresión de PDL-1?**

Seguramente esto aumentaría el beneficio de la inmunoterapia y la ganancia en supervivencia sería más significativa. Sin embargo, aún no se ha validado la mejor técnica ni el porcentaje para considerar positivo determinado punto de corte, por lo que seguramente en los estudios que actualmente se están corriendo (segunda y primera línea), este parámetro será determinado. Además, actualmente se está definiendo aún si el tratamiento con nivolumab deberá darse como monoterapia o en combinación con docetaxel en segunda línea.

No cabe duda que la inmunoterapia tiene un papel fundamental en el manejo del cáncer y el cáncer pulmonar no es la excepción. Será necesario determinar un biomarcador confiable para optimizar el manejo de los pacientes con cáncer pulmonar avanzado.

# Estudio CLEOPATRA: La Supervivencia global incrementa de forma significativa al adicionar Pertuzumab a Trastuzumab/Docetaxel en cáncer de mama metastásico HER2 positivo

Por: Matthew Stenger  
Publicado: 2 de marzo de 2015 en "THE ASCO POST™" [www.ascopost.com](http://www.ascopost.com)

**Puntos clave:**

- La adición de Pertuzumab a trastuzumab y docetaxel prolonga significativamente la supervivencia global en mujeres con cáncer de mama metastásico HER2 positivo.
- La SG estimada fue 94.4% vs 89.0% en un año, 80.5% vs 69.7% a 2 años, y 68.2% vs 54.3% a 3 años y 57.6% vs 45.4% a los 4 años.

un incremento significativo de 15.7 meses en la mediana de supervivencia global a 50 meses de seguimiento con la adición de pertuzumab (Perjeta) a trastuzumab (Herceptin) y docetaxel en tratamiento de primera línea en mujeres con cáncer de mama metastásico HER2 positivo. Un reporte inicial del estudio CLEOPATRA muestra una mejoría significativa en el objetivo primario de la supervivencia libre de progresión en el régimen que contenía pertuzumab.

**Detalles del estudio**

Es un estudio doble ciego, con 808 pacientes que fueron

aleatorizadas entre febrero de 2008 y julio de 2010 para recibir pertuzumab, trastuzumab y docetaxel (n=402) o placebo, trastuzumab, y docetaxel (n=406) en ciclos de 3 semanas. Las dosis del estudio fueron 840mg de pertuzumab el día 1 del ciclo 1 seguidos por 420mg el día 1 de los ciclos subsecuentes, 8mg/kg de trastuzumab el día 2 del ciclo 1 seguidos de 6mg/kg el día 1 de los ciclos subsecuentes, y 75mg/m<sup>2</sup> de docetaxel el día 2 del ciclo 1 y el día 1 de los ciclos subsecuentes. Las pacientes debían de tener una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de >50% al inicio y no haber recibido más de un tratamiento hormonal para enfermedad metastásica. La quimioterapia adyuvante o neoadyuvante con o sin trastuzumab fue permitida.

**Mejoría en la supervivencia global**

La mediana de seguimiento fue de 49.5 meses (rango= 0-70 meses) en el grupo de pertuzumab y 50.6 meses (rango= 0-69 meses) en el grupo de control. La mediana de supervivencia global fue de 56.5 meses (intervalo de confianza 95% [IC] = 49.3 no alcanzados) en el grupo de pertuzumab vs 40.8 meses (intervalo de confianza 95% IC: 35.8-48.3 meses) en el grupo de control (diferencia = 15.7 meses; tasa de riesgo [RR] = 0.68, P<.001). Las tasas de supervivencia estimada fueron 94.4% vs 89.0% al año 1, 80.5% vs 69.7% a los 2 años, 68.2% vs 54.3% a los 3 años, y 57.6% vs 45.4% a los 4 años.

**Subgrupo y análisis de sensibilidad**

El análisis exploratorio de subgrupos, generalmente mostró un beneficio consistente con la adición de pertuzumab de acuerdo al tratamiento previo adyuvante/neoadyuvante, la región de estudio, la edad, la raza o etnia y el estatus de los receptores de hormonas. RRs fueron 0.59 entre las pacientes con enfermedad visceral y 1.11 entre aquellas que no la padecían (P=.03 por interacción). Entre 47 pacientes del grupo de pertuzumab y 41 en el grupo de control con tratamiento previo de trastuzumab, la RR fue 0.80 (95% IC=0.44-1.47).

Se realizaron análisis de sensibilidad para ajustar los resultados en 48 pacientes (12%) sin progresión de la enfermedad que cruzaron desde el grupo de control para recibir pertuzumab. Todas habían estado recibiendo tratamiento de estudio por ≥2 años. La mediana de supervivencia global fue de 56.5 vs 39.6 meses (RR = 0.63, P <.001) cuando los datos de estas pacientes fueron censurados en el momento de la primera dosis de pertuzumab y 56.5 vs 34.7 meses (RR = 0.55, P <.001) cuando se excluyeron los datos.

En general, la terapia subsecuente fue recibida por el 77% de las pacientes en el grupo de pertuzumab y 79% en el grupo de control después de la discontinuación del tratamiento de estudio, incluyendo el tratamiento HER2-dirigido

(usualmente trastuzumab) en el 73% y 71%; y capecitabina en el 55% y 58% de quienes que recibieron tratamiento subsecuente.

En la evaluación del investigador, la mediana de supervivencia libre de progresión fue 18.7 vs 12.4 meses (RR=0.68, P<.001). La mediana de duración de la respuesta entre 275 pacientes en el grupo de pertuzumab y 233 en el grupo de control con respuesta en evaluación independiente fue 20.2 vs 12.5 meses.

**Sin nuevas señales de seguridad**

Las tasas de eventos adversos fueron consistentes con las reportadas en el análisis primario de supervivencia libre de progresión, con cefalea de cualquier grado, infección del tracto respiratorio superior y espasmos musculares que ocurren con una incidencia de ≥5% más alta en el grupo de pertuzumab. La mayoría de los eventos adversos en ambos grupos fueron de grado 1 o 2 y se asociaron a la administración de docetaxel.

En general, se observó disfunción ventricular izquierda en el 6.6% de las pacientes del grupo de pertuzumab y en el 8.6% de las pacientes en el grupo de control. Un nuevo caso de disfunción ventricular izquierda sintomática se observó en una paciente del grupo de pertuzumab después de 40 meses; este evento se solucionó 3 meses después de discontinuar pertuzumab y trastuzumab. Se observaron reducciones en FEVI ≥10% desde el inicio a un valor absoluto de <50% en 6.1% y 7.4% de las pacientes, con reducciones invertidas en 21 (87.5%) de 24 pacientes en el grupo de pertuzumab y 22 (79%) de 28 en el grupo de control.

La muerte, debida a neutropenia febril o infecciones, ocurrió en 1.7% de las pacientes en el grupo de pertuzumab y en 1.5% de las pacientes en el grupo de control.

Los investigadores concluyeron: "En pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo, la adición de pertuzumab a trastuzumab y docetaxel, en comparación con la adición de placebo, mejoró significativamente la mediana de supervivencia global de 56.5 meses y amplió los resultados de análisis previos que mostraron eficacia en esta combinación de medicamentos"

*Sandra M. Swain, MD, es la autora corresponsal de este artículo en "The New England Journal of Medicine". El estudio fue financiado por F. Hoffmann-La Roche y Genentech. Para la divulgación completa de los autores del estudio, visite [www.nejm.org](http://www.nejm.org).*

*El contenido en esta publicación no ha sido revisado por la American Society of Clinical Oncology, Inc. (ASCO®) y no refleja necesariamente sus ideas y opiniones.*

# Opinión de la Dra. Paula Cabrera Galeana Estudio CLEOPATRA: Supervivencia global significativa.

El beneficio de adicionar Pertuzumab a Trastuzumab/Docetaxel en cáncer de mama metastásico HER2 positivo



Dra. Paula Cabrera, Oncóloga Médica Instituto Nacional de Cancerología

### ¿Qué reflexiones genera este resultado?

Podríamos pensar en el impacto de continuar la terapia anti-Her2 después de la progresión. La información que nos comparte la Dra. Swain en Lancet Oncol 2013 documenta que el 68.5% del grupo placebo y el 71.1% del grupo de la combinación recibieron alguna terapia anti-Her2 a la progresión de la enfermedad. (Trastuzumab, lapatinib o trastuzumab-emtansine.) Sobre todo durante el segundo análisis preliminar ya que posteriormente el entrecruzamiento a pertuzumab fue permitido a partir de julio del 2012.

Es necesario tomar en consideración que alrededor del 90% de las pacientes tratadas nunca habían estado expuestas a terapia anti-Her2. Y las pacientes que recibieron trastuzumab en adyuvancia o neoadyuvancia fueron incluidas siempre y cuando tuvieran más de 12 meses de periodo libre de enfermedad.

Si revisamos el estudio fase II reportado por Baselga en JCO 2010 señala una supervivencia libre de progresión de 5.5 meses con la combinación pertuzumab y trastuzumab (sin quimioterapia) en pacientes que presentaron progresión durante una terapia que incluyera trastuzumab como manejo de la enfermedad metastásica.

El estudio CLEOPATRA abre la discusión sobre la importancia de la quimioterapia durante la terapia anti-Her2 y expone con la información publicada hasta el momento que el mejor escenario para su utilización es durante la primera línea de manejo de la enfermedad metastásica Her2 positivo.

Los resultados de los estudios VELVET y PHEREXA (ambos fase II) donde se explora el duplete pertuzumab+trastuzumab combinado con vinorebina o capecitabina respectivamente para el manejo en segunda línea de la enfermedad

metastásica Her2 positivo asociado a la información que se obtenga del estudio PERTAIN donde se retoma el concepto de la hormonoterapia en combinación con agentes anti-Her2 para el grupo de Her2 positivo con RH positivos, nos ayudarán a definir cuál es la mejor forma de utilizar pertuzumab.

Es necesario e importante considerar los procesos inmunológicos involucrados alrededor de la combinación pertuzumab-trastuzumab. Tenemos evidencia in Vitro de que esta combinación de medicamentos incrementa la actividad de las células natural killers con lo que se aumenta el grado de bloqueo de las células tumorales que sobre-expresan Her2 y además la combinación de estos fármacos disminuye la población de las llamadas células madre (stem cells). Por lo que los efectos inmunológicos secundarios sin duda llamarán la atención en los próximos años.

Los adultos mayores con frecuencia no son representados de manera suficiente en los estudios clínicos. En el estudio CLEOPATRA la población mayor de 65 años representó 15.7%, 67 pacientes en el grupo placebo y 60 en el grupo de pertuzumab. Los resultados en supervivencia libre de progresión fueron 10.4 meses para el grupo placebo y 21.6 meses en el brazo de pertuzumab. Por lo que su uso se recomienda en esta población. Destaca la diarrea grado 3 como efecto secundario presentado con mayor frecuencia en el grupo de pertuzumab (14.8%). El 90%

y 95% de las pacientes toleró 6 ciclos de docetaxel en ambos grupos. No se reportaron efectos cardíacos graves, y fue necesario un ajuste de dosis por debajo de 75mg/m<sup>2</sup> en el 31.1% de las pacientes del grupo de pertuzumab.

En resumen, el estudio CLEOPATRA, demuestra la efectividad de la terapia con trastuzumab-pertuzumab-docetaxel en términos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Asimismo, pone en la mesa preguntas sobre el impacto inmunológico de la combinación, la secuencia del tratamiento, combinaciones con otros tipos de quimioterapia u hormonoterapia. Respuestas que ayudarán a obtener el máximo beneficio del pertuzumab.

**BIBLIOGRAFÍA:**

1. Sandra M. Swain, MD, Sung-Bae Kim, MD, Javier Cortés, MD, Jungsil Ro, MD, Vladimir Semiglazov, MD, Mario Campone, MD, Eva Ciruelos, MD, Jean-Marc Ferrero, MD, Andreas Schneeweiss, MD, Adam Knott, PhD, Emma Clark, MSc, Graham Ross, MD, FPPM, Mark C. Benyunes, MD, and José Baselga, MD P on behalf of the C study group. Overall survival benefit with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer in CLEOPATRA, a randomised Phase 3 study. Lancet Oncol. 2013;14(6):461-471.
2. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2012;366(2):109-119.
3. Harbeck N, Beckmann MW, Rody A, et al. HER2 Dimerization Inhibitor Pertuzumab - Mode of Action and Clinical Data in Breast Cancer. Breast Care (Basel). 2013;8(1):49-55.
4. Miles D, Baselga J, Amadori D, et al. Treatment of older patients with HER2-positive metastatic breast cancer with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: subgroup analyses from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CLEOPATRA). Breast Cancer Res Treat. 2013;142(1):89-99.
5. Baselga J, Gelmon K, Verma S, et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. J Clin Oncol. 2010;28(7):1138-1144.
6. Capelan M, Pugliano L, De Azambuja E, et al. Pertuzumab: new hope for patients with HER2-positive breast cancer. Ann Oncol. 2013;24(2):273-282.
7. Diessner J, Bruttel V, Becker K, et al. Targeting breast cancer stem cells with HER2-specific antibodies and natural killer cells. Am J Cancer Res. 2013;3(2):211-220.
8. Palumbo R, Sottotetti F, Riccardi A, et al. Which patients with metastatic breast cancer benefit from subsequent lines of treatment? An update for clinicians. Ther Adv Med Oncol. 2013;5(6):334-350.

La terapia anti-Her2 ha cambiado la historia natural de las pacientes con cáncer de mama Her2 positivo. Los resultados ya conocidos del estudio CLEOPATRA son un parte aguas sobre la combinación de drogas anti-Her2 ambas anticuerpos monoclonales al mismo blanco terapéutico.

Hablar de resultados claros y buenos puede llevarnos a lugares comunes. ¿existe información adicional que nos pueda aportar este estudio?, o bien, la contundencia en sobrevida global de 56.5 meses publicada en febrero del 2015 en NEJM cierra el capítulo de esta combinación.

El estudio CLEOPATRA tuvo como objetivo principal aumentar la supervivencia libre de progresión durante la terapia de primera línea en cáncer de mama avanzado Her2 positivo, este objetivo fue alcanzado con una diferencia entre los brazos de 6.3 meses (HR 0.68, 95% IC=0.58-0.80 p <0.0001). Vale la pena destacar que la supervivencia global (objetivo secundario) incrementó más del doble en relación con el objetivo primario es decir 15.7 meses de diferencia en supervivencia global para el grupo de la combinación (HR 0.68 95%IC=0.56-0.84 p=0.0002).

Permita que **efika TAF** sea su mejor contador\*

Acceso en cualquier momento desde cualquier dispositivo móvil o fijo conectado a Internet

Aplicación en la **NUBE**

\*Promociones Especiales para Médicos y Especialistas en el Sector Salud. Mencione que lo vio en la revista AIO y obtenga los beneficios de esta promoción. Válida hasta el 31 de mayo de 2015. Aplican restricciones

---

Paquetes desde **\$350.00**

Precio en pesos mexicanos. Incluye I.V.A. Costo incluye: 50 folios, acceso al sistema, membresía, soporte técnico y manuales de uso

- **Todo en Uno**  
Timbre todo tipo de CFDI's desde el mismo sistema: Factura Recibo de Honorarios, Recibo de Arrendamiento, Recibo de Donativo, Carta Porte, Nota de Crédito, Nómina.
- **Sistema Único**  
Sistema Integrado de alto rendimiento en una plataforma muy sencilla de usar: Fácil, Rápido y Seguro.
- **Validador de Facturas**  
Podrá validar las facturas que le envíen sus proveedores.

- **Mejoras Fiscales**  
Addendas, Impuestos Especiales, Retenciones Especiales.
- **Contabilidad Electrónica**  
Módulos disponibles Egresos, Cobranza y Contabilidad.

Mayores informes:  
**01 (55) 6386 7029**  
**01 (55) 5524 7791**  
www.efika-taf.com

# Goserelina para protección ovárica durante quimioterapia adyuvante para cáncer de mama.

Publicado en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1413204>  
 Halle C.F. Moore, M.D., Joseph M. Unger, Ph.D., Kelly-Anne Phillips, M.D., Frances Boyle, M.B., B.S., Ph.D., Erika Hitre, M.D., David Porter, M.D., Prudence A. Francis, M.D., Lori J. Goldstein, M.D., Henry L. Gomez, M.D., Carlos S. Vallejos, M.D., Ann H. Partridge, M.D., M.P.H., Shaker R. Dakhil, M.D., Agustin A. Garcia, M.D., Julie Gralow, M.D., Janine M. Lombard, M.D., John F. Forbes, M.B., B.S., Silvana Martino, D.O., William E. Barlow, Ph.D., Carol J. Fabian, M.D., Lori Minasian, M.D., Frank L. Meyskens, Jr., M.D., Richard D. Gelber, Ph.D., Gabriel N. Hortobagyi, M.D., and Kathy S. Albain, M.D. for the POEMS/S0230 Investigators  
 N Engl J Med 2015; 372:923-932 March 5, 2015 DOI: 10.1056/NEJMoa1413204

## Antecedentes

La falla ovárica es un efecto tóxico común de la quimioterapia. Estudios sobre el uso de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) para proteger la función ovárica han mostrado resultados mixtos y carecen de datos sobre embarazos resultantes.

## Métodos

Se asignaron aleatoriamente 257 mujeres pre-menopáusicas con cáncer de mama operable y receptores hormonales negativos, a recibir quimioterapia estándar con la agonista GnRH goserelina (grupo goserelina) o quimioterapia estándar sin goserelina (grupo de quimioterapia sola). El criterio de evaluación primario del estudio fue la tasa de falla ovárica a dos años del término de la quimioterapia, definida ésta como la ausencia de menstruación en los 6 meses anteriores y niveles de hormona folículoestimulante (FSH) en rango de post menopausia. Estas tasas fueron comparadas con el uso de regresión logística condicional. Los criterios secundarios incluyeron embarazos resultantes y supervivencia libre de enfermedad.

## Resultados

En el inicio, 218 pacientes fueron elegibles y se pudieron evaluar. Entre 135 pacientes con datos completos del objetivo primario, la tasa de falla ovárica fue de 8% en el grupo de goserelina y 22% en el grupo de quimioterapia sola (RR, 0.30; IC del 95% [IC], 0.09-0.97; a dos colas  $P = 0,04$ ). Debido a los datos faltantes en el criterio de evaluación primario, se realizaron análisis de sensibilidad, y los resultados fueron consistentes con los principales hallazgos. Los datos faltantes no difieren según el grupo de tratamiento o según los factores de estratificación de edad y el régimen de quimioterapia planeado. Entre las

218 pacientes que pudieron ser evaluadas, el embarazo ocurrió en más mujeres en el grupo de goserelina y en el grupo de quimioterapia sola (21% vs. 11%,  $P = 0,03$ ); las mujeres del grupo goserelina también habían mejorado en supervivencia libre de enfermedad ( $P = 0,04$ ) y la supervivencia global ( $P = 0,05$ ).

## Conclusiones

Aunque los datos faltantes debilitan la interpretación de los hallazgos, la administración de goserelina con quimioterapia apareció para proteger contra la insuficiencia ovárica, reduciendo el riesgo de menopausia precoz y mejorando las perspectivas de fertilidad. (Financiado por el National Cancer Institute y otros; POEMS/S0230 ClinicalTrials.gov number NCT00068601.)



# Opinión de la Dra. Paula Cabrera Galeana Goserelina para protección ovárica durante quimioterapia adyuvante para cáncer de mama.

La quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama ha logrado aumentar el periodo libre de enfermedad y la supervivencia global en las últimas dos décadas. Aproximadamente el 12% de las pacientes pueden tener menos de 44 años de edad. Dos de las toxicidades a largo plazo en pacientes premenopáusicas más sentidas son la falla ovárica prematura y la infertilidad.

Se sabe que la falla ovárica prematura tiene el potencial de afectar la calidad de vida de las pacientes ya que puede provocar: bochornos, alteraciones del sueño, pérdida de la libido, osteoporosis, atrofia genital, daño cardiovascular, cambios en el estado de ánimo, dispareunia entre otras alteraciones. Por otro lado, mantener la fertilidad ha sido una inquietud en el grupo de pacientes con edad reproductiva particularmente cuando no han tenido hijos.

## ¿Cómo disminuir esta toxicidad sobre las gónadas?

Ha sido tema de debate desde el año 2003 a la fecha, y una estrategia que se ha ensayado es el uso de análogos GnRH.

El mecanismo a través del cual el análogo de GnRH puede contribuir a disminuir los efectos gonadotóxicos de la quimioterapia no se encuentra bien definido. Se han sugerido los siguientes: la interrupción de la secreción de FSH, disminución de la perfusión útero-ovárica, activación de receptores de GnRH, aumento de la regulación de esfingosina-1-fosfato, una molécula intragonadal antiapoptótica, y protección de una línea germinal de células madre no diferenciadas.

La información publicada contempla: 5 estudios no aleatorios (Fox *et al.* 2003, Urruticoechea *et al.* 2008, Wong *et al.* 2012, Maisano *et al.* 2008, Recchia *et al.* 2006), con resultados contradictorios. Siete estudios aleatorios que evalúan la eficacia de los análogos de GnRH en la disminución de los efectos gonadotóxicos de la quimioterapia de los cuales 3 estudios son positivos, es decir, a favor del análogo (Bawady *et al.* 2009, Sverrisdottir *et al.* 2009, Del Mastro *et al.* 2011), y 4 estudios negativos (OPTIONS 2010, ZORO 2011, Munster *et al.* 2012, Elgindy *et al.* 2013) que no demostraron beneficio.

Diversos factores han contribuido a la variabilidad de los resultados: la edad de las pacientes, el tipo de combinación de quimioterapia, la duración de la misma, la

presencia o ausencia de receptores hormonales, los porcentajes reportados de amenorrea y su recuperación espontánea, el uso de análogos de RH, los diversos conceptos de falla ovárica, su variabilidad en la medición, la limitada información sobre embarazos, la metodología de los estudios publicados, los resultados discordantes entre la información publicada, las diferentes poblaciones representadas, la preocupación por no afectar el periodo libre de enfermedad así como la supervivencia global, son algunos de las más relevantes.

El estudio POEMS publicado recientemente en NEJM tiene un diseño aleatorio, fase III, que estratificó a las pacientes por edad, tipo de quimioterapia y trata de contestar algunas de las dudas sobre el tema.

Su objetivo primario fue la evaluación de la falla ovárica a los dos años de terminado el tratamiento la cual fue definida como amenorrea durante los 6 meses previos a la evaluación y niveles de hormona folículoestimulante en rango posmenopáusico. Los objetivos secundarios fueron: disfunción ovárica evaluada al año y a los dos años posteriores al tratamiento definida como amenorrea durante los tres meses previos a la evaluación y valores en rango posmenopáusico de la hormona folículoestimulante, estradiol y/o inhibina B; y el logro de embarazos exitosos. Así como reportar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global encontradas en los grupos.

El brazo experimental recibió goserelina 3.6mg subcutánea cada 4 semanas fue iniciada al menos una semana antes de la quimioterapia y se continuó hasta terminar el tratamiento sistémico, dos semanas antes de ello o dos semanas posterior a la finalización.

El estudio POEMS cumple su objetivo primario al documentar que la falla ovárica a dos años del término de la quimioterapia es menor para el brazo que recibió goserelina (8%) comparado con el brazo control (22%). El análisis de regresión logística por estratificación da un Odds Ratio de 0.30, 95%IC 0.09-0.97  $p=0.02$  de una cola y dos colas con  $p=0.04$ .

También cumple el objetivo secundario de reducir la disfunción ovárica a dos años 14% en el grupo goserelina contra 33% en el grupo control. OR 0.35, 95%IC 0.13-0.93  $p=0.03$ . La disfunción a un año no alcanza significancia.

El objetivo secundario de embarazos alcanzados también se cumple, el grupo de goserelina tuvo mayor número de embarazos con 21% contra 11% reportado en el grupo control. OR ajustado de 2.45 p=0.03 por lo que alcanza significancia.

Las debilidades del estudio son:

- No se alcanzó la muestra planeada, el poder con el reclutamiento obtenido fue >80% para detectar una reducción del 15% de falla ovárica.
- Faltaron datos del 38% de pacientes en el análisis de los objetivos primarios y secundarios.
- Se evaluaron para falla ovárica 69/120 pacientes en el brazo control y 66/113 pacientes en el brazo de goserelina.
- Se evaluaron para embarazo, supervivencia libre de progresión y supervivencia global 113/120 pacientes del brazo control y 105/113 pacientes del brazo de goserelina.

Sin embargo es el estudio más grande aleatorio prospectivo que evalúa el impacto de la goserelina como protector de la función ovárica.

Con las siguientes características importantes: sólo incluyó pacientes con receptores hormonales negativos, estado premenopáusico documentado, 62% de la población tenía menos de 40 años, las pacientes recibieron quimioterapia estándar para su etapa clínica en modalidad adyuvante o neoadyuvante. Incluye al embarazo como medición de fertilidad.

No olvidaremos mencionar que en el análisis de supervivencia libre de progresión se encontró que las pacientes que recibieron goserelina 89% estaban libres de progresión a 4 años contra 78% del brazo control. HR 0.47 95%IC 0.24-0.95 p=0.04 y en supervivencia global también a

4 años el 92% de las pacientes estaban vivas en el brazo de goserelina contra el 82% de las pacientes en el brazo control. HR 0.45 95%IC 0.19-1.04 p=0.06. Dado que el estudio no fue diseñado para evaluar estos objetivos y lo limitado del tamaño de la muestra, no es posible obtener conclusiones firmes a este respecto mas los resultados pueden generar varios cuestionamientos.

Podemos concluir que los resultados del estudio POEMS dan soporte a la utilización del análogo de GnRH (goserelina) durante la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama y receptores hormonales negativos que deseen disminuir el riesgo de falla ovárica y tener un embarazo posterior a su tratamiento sistémico. Considerando las debilidades del estudio deberá discutirse detalladamente la información con las pacientes. La individualización del caso y el criterio médico serán fundamentales en la aplicabilidad de estos resultados en la práctica clínica diaria.

**Bibliografía**

- 1.-Turner NH, Partridge a., Sanna G, Di Leo a., Biganzoli L. Utility of gonadotropin-releasing hormone agonists for fertility preservation in young breast cancer patients: the benefit remains uncertain. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2224-2235.
- 2.-Wong M, O'Neill S, Walsh G, Smith IE. Goserelin with chemotherapy to preserve ovarian function in pre-menopausal women with early breast cancer: menstruation and pregnancy outcomes. *Ann Oncol.* 2013;24(1):133-138.
- 3.-Blumenfeld Z, Wolff M Von. GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. *Hum Reprod Update.* 2008;14(6):543-552.
- 4.-Partridge A. Ovarian suppression for prevention of premature menopause and infertility: empty promise or effective therapy? *J Clin Oncol.* 2012;30(5):479-481.
- 5.-Halle C.F Moore, M.D., Joseph M. Unger, Ph.D., Kelly-Anne Phillips, M.D. Goserelin for Ovarian Protection during Breast-Cancer Adjuvant Chemotherapy. *N Engl J Med* 2015; 372:923-932.
- 6.-Wang C, Chen M, Fu F, Huang M. Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Cotreatment for the Preservation of Ovarian Function during Gonadotoxic Chemotherapy for Breast Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2013;8(6):e66360.
- 7.-Gerber B, von Minckwitz G, Stehle H, et al. Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study. *J Clin Oncol.* 2011;29(17):2334-2341.
- 8.-Mastro L Del, Boni L, Michelotti A. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women. *JAMA.* 2011;306(3):269-276.
- 9.-Maltaris T, Weigel M, Mueller A, et al. Cancer and fertility preservation: fertility preservation in breast cancer patients. *Breast Cancer Res.* 2008;10(2):206.
- 10.-Recchia F, Saggio G, Amiconi G, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues added to adjuvant chemotherapy protect ovarian function and improve clinical outcomes in young women with early breast carcinoma. *Cancer.* 2006;106(3):514-523.
- 11.-Beck-Fruchter R, Weiss A, Shalev E. GnRH agonist therapy as ovarian protectants in female patients undergoing chemotherapy: a review of the clinical data. *Hum Reprod Update.* 2008;14(6):553-561.
- 12.-Del Mastro L. Prevention of chemotherapy-induced menopause by temporary ovarian suppression with goserelin in young, early breast cancer patients. *Ann Oncol.* 2005;17(1):74-78.

# Aprobado en México



# MOA Cloruro de Radio Ra-223

(Mecanismo de Acción)



Cloruro de Radio Ra-223

El radio-223 ( $^{223}\text{Ra}$ ) es un emisor de partículas alfa con un periodo de semidesintegración de 11,4 días.

El medicamento es para uso intravenoso. Se debe administrar mediante inyección lenta (generalmente de hasta 1 minuto de duración).

La pauta posológica es de una actividad de 50 kBq por kg de peso corporal, administrados en intervalos de 4 semanas hasta completar 6 inyecciones.

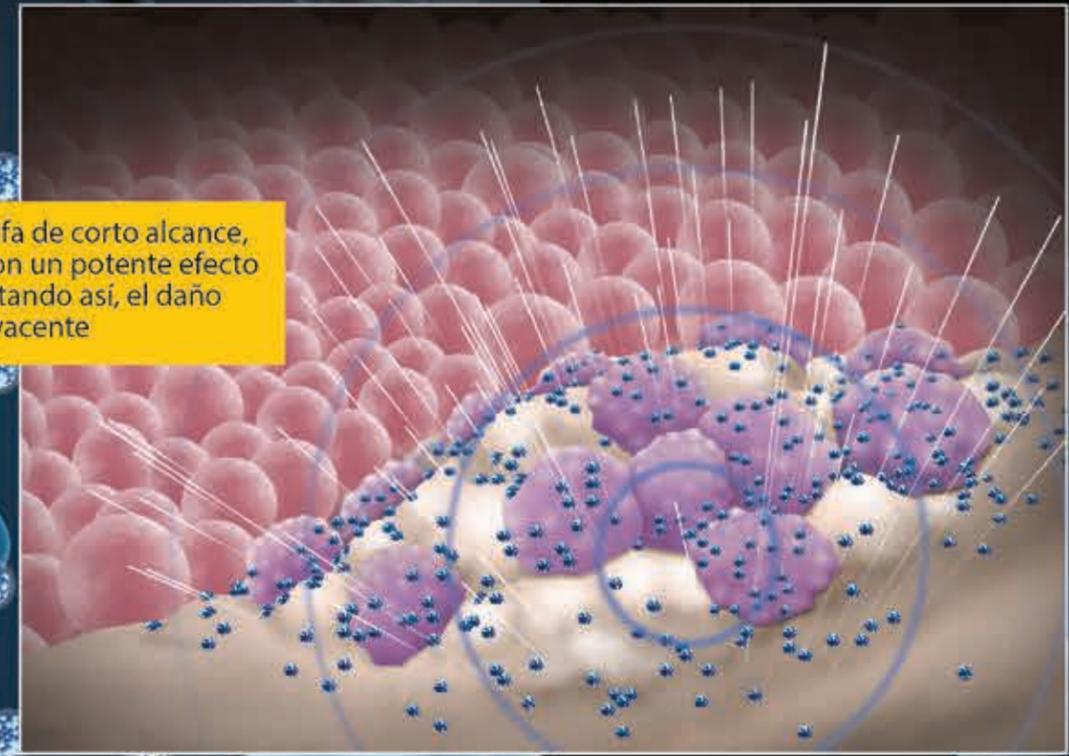
Su fracción activa radio-223 ( $^{223}\text{Ra}$ ) (en forma de dicloruro de radio-223 ( $^{223}\text{Ra}$ )) se comporta de forma similar al calcio y actúa selectivamente sobre el hueso, en concreto sobre las zonas de metástasis óseas, formando complejos con la hidroxiapatita mineral ósea. La elevada transferencia de energía lineal de los emisores alfa (80 keV/micrometro) genera una alta frecuencia de roturas del ADN de doble cadena en las células tumorales adyacentes y, como consecuencia, un potente efecto citotóxico. Efectos adicionales sobre el microambiente tumoral incluyendo los osteoblastos y los osteoclastos también contribuyen a la eficacia in vivo. El alcance de las partículas alfa emitidas por el radio-223 ( $^{223}\text{Ra}$ ) es menor de 100 micras (menos de 10 diámetros celulares), lo que reduce al mínimo los daños en el tejido normal circundante.

Se han descrito algunos biomarcadores que pueden evaluar la respuesta al tratamiento: fosfatasa alcalina ósea [FA], FA total y propéptido aminoterminal del procolágeno I N [PINP]; marcadores de resorción ósea: telopéptido carboxiterminal de los enlaces cruzados del colágeno tipo I y C-telopéptido de los enlaces cruzados del colágeno tipo I.

Radio 223 demostró mejoría en la supervivencia frente a placebo (14.9 vs 11.3 meses) en pacientes sintomáticos con carcinoma prostático avanzado con metástasis óseas que ya habían recibido previamente quimioterapia con Docetaxel o bien que no eran elegibles para dicho tratamiento.

La captación del Ra-223, es rápida y selectiva en las áreas de nueva formación ósea y alrededor de las metástasis, excretando por vía intestinal el restante

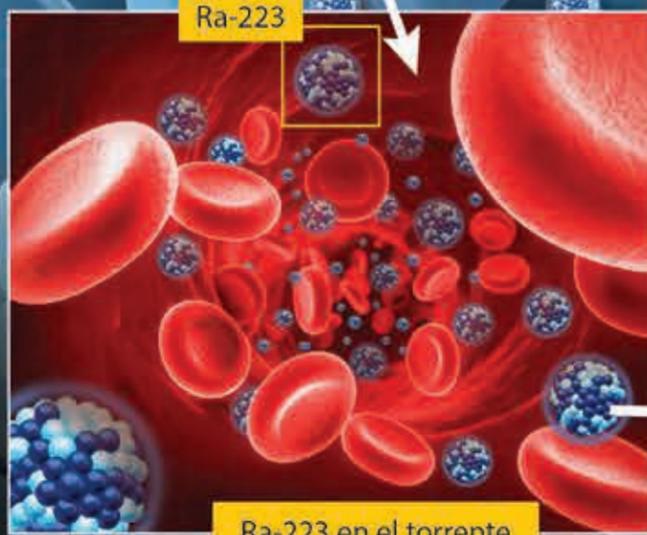
El Ra-223 emite partículas alfa de corto alcance, (< 10 células de diámetro), con un potente efecto letal en su trayectoria, limitando así, el daño en el tejido adyacente



Ra-223 se aplica vía intravenosa

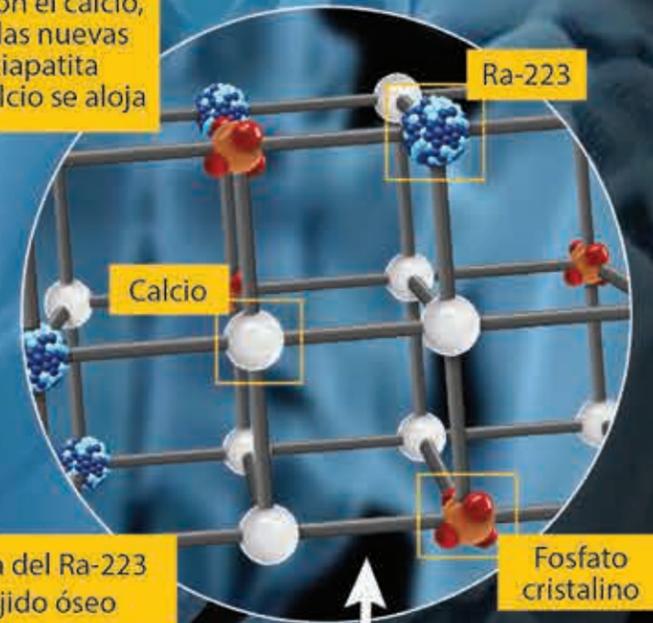


Afectaciones óseas



Ra-223 en el torrente sanguíneo

Debido a las similitudes con el calcio, el Ra-223 se incorpora a las nuevas formaciones de hidroxiapatita donde regularmente el calcio se aloja

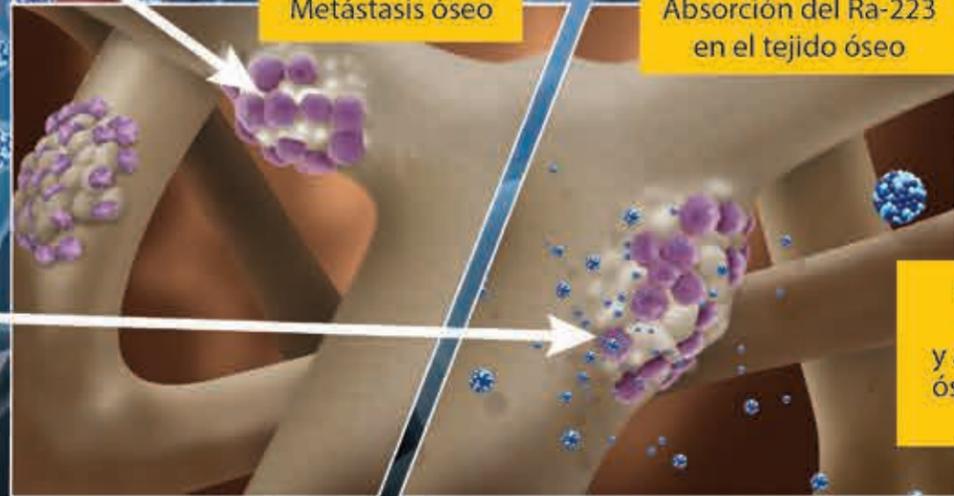


Ra-223

Calcio

Fosfato cristalino

Metástasis óseo



Absorción del Ra-223 en el tejido óseo

El mineral hidroxiapatita, se va formando dentro y alrededor de las metástasis óseas, éste consiste en calcio y fosfato cristalino

# Ciudad de Petra, Jordania. Una joya enclavada en el Valle de Aravá, Jordania

**Al-Khazneh** (La Tesorería)  
Es posible que todo este conjunto haya sido la tumba del rey Aretas IV (9 a.C. - 40 d.C.)



Lejos de nuestro estilo de vida moderno, se encuentra Petra, una de las más impresionantes maravillas creadas por el hombre y la naturaleza. Capital del antiguo reino nabateo e importante reserva arqueológica, Petra es sin duda la atracción turística más apreciada de Jordania y, por lo tanto, su lugar más visitado. *Su nombre significa 'piedra' en griego.* Localizada al este del valle de la Aravá y al sur del Mar Muerto, Petra es célebre por estar construida, labrada y tallada sobre la misma roca del valle; sus edificios más conocidos son la Tesorería y el Templo de los leones alados. Hay que verlo para creerlo.

Conocer la ciudad a fondo toma alrededor de 4 o 5 días. La entrada a la ciudad se hace a través del siq o pasadizo, un estrecho corredor de un kilómetro de longitud, que llega a medir hasta 80 metros de altura; dicho pasadizo cobró fama por aparecer en películas como Indiana Jones y la Última Cruzada. Ya que no es posible recorrer el siq en vehículo, se recomienda usar calzado cómodo y llevar agua suficiente; también es posible rentar carretas tiradas por caballos. Después de cruzar el siq, es posible rentar un burro o camello si es que uno no siente ganas de andar por la ciudad. Al interior, se pueden apreciar construcciones



**Al-Deir** (El Monasterio) junto con Al Khazneh, es uno de los monumentos más importantes y mejor conservados de Petra, aunque es mucho más grande que la Tesorería. Posiblemente fue dedicado al rey Obodas.

con una notable influencia helénica. A pesar de tener origen árabe, Petra se dejó influenciar por el estilo arquitectónico y escultórico griego; buena muestra de ello es la fachada del Templo, construcción que se visualiza a la entrada de la ciudad.

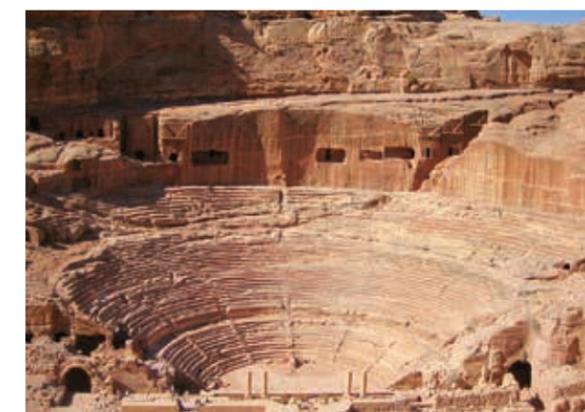
Petra era reconocida como una ciudad importante desde el siglo III a.C.; sin embargo, su auge llegó a principios del siglo I a.C. En su período de mayor esplendor, llegaron a vivir en ella entre 20 mil y 30 mil personas. Durante el siglo VII d.C. fue abandonada y se le consideró perdida hasta el siglo XIX, cuando fue redescubierta por Johann Ludwig Burckhardt, un explorador suizo, en 1812. Se puede conocer más sobre su historia visitando los dos museos que alberga esta impresionante ciudad: el museo arqueológico de Petra y el museo nabateo de Petra.

Alrededor del año 106 a.C., fue conquistada por el imperio romano; por ello, Petra cuenta con un espectacular Teatro Romano, con capacidad para más de 3 mil espectadores; también se pueden apreciar las calzadas romanas, cuyas ruinas permanecen bastante bien conservadas. Una actividad obligada al visitar Petra es visitar la Tesorería, el Propileum y el Monasterio, cuyas construcciones cuentan también con influencias griegas. Al interior de la ciudad se encuentra la extraordinaria decoración de las Tumbas, las puertas de entrada a las distintas estancias y las

columnas esculpidas en la piedra; asimismo, es posible encontrar a sus habitantes vendiendo distintos tipos de artesanías.

Las fachadas de los distintos edificios de Petra son consideradas, desde 1985, Patrimonio de la Humanidad, y desde 2007, la ciudad de Petra se ha considerado como una de las 7 maravillas del mundo moderno. Por éstas y muchas razones más, Petra, en Jordania, es un destino imprescindible para cualquier viajero.

Para mayor información sobre Petra, visite:  
<http://sp.visitjordan.com>



# Continuamos Ampliando Horizontes en



## Carcinoma de Células Renales y Carcinoma Hepatocelular



MAP L.MX.SM.02.2015.0594

## Próximos Congresos



Del 21 al 23 de mayo de 2015.  
**VIII CONGRESO NACIONAL SEHOP**  
**Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas.**  
 Barcelona, España.

Del 27 al 30 de mayo de 2015.  
**Advances in Brain Cancer Research.**  
 Washington, D.C., U.S.A.

Del 29 de mayo al 2 de junio de 2015.  
**ASCO 2015 Annual Meeting**  
 Chicago, Illinois., U.S.A.

Del 2 al 6 de junio de 2015.  
**11º Congreso Internacional de Cáncer Gástrico - IGCC 2015.**  
 Sao Paulo, Brasil.

Del 7 al 10 de junio de 2015.  
**Metabolism and Cancer.**  
 Bellevue, Wa., U.S.A.

Del 22 al 24 de junio de 2015.  
**International Conference on Prostate Cancer.**  
 Orlando, Fl., U.S.A.

Del 25 al 27 de junio de 2015.  
**Annual Meeting on Supportive Care in Cancer 2015.**  
 Copenhage, Dinamarca.

Del 1 al 4 de julio de 2015.  
**17º Gastrointestinal Cancer Congress 2015.**  
 Barcelona, España.

Del 10 al 12 de septiembre de 2015.  
**Breast Cancer Symposium 2015.**  
 San Francisco, Ca., U.S.A.

Del 21 al 24 de octubre de 2015.  
**XXXIII Congreso Nacional de Oncología, SMEO.**  
 Cancún, México.

Del 23 al 25 de Noviembre  
**XXII Congreso Argentino e Internacional de Oncología Clínica.**  
 Buenos Aires, Argentina

**REFERENCIAS:**  
<http://www.cuandopasa.com/index.php?v=n199d>  
<http://www.asco.org/>  
<http://congresos-medicos.com/congresos/oncologia-medica/>  
<http://www.smeo.org.mx/congreso/>  
<http://aaoc.org.ar/>  
<http://www.11igcc.com.br/>





**X** CONGRESO  
INTERNACIONAL  
**TERAPIAS**  
BIOLÓGICAS

Primer Simposio  
Internacional de  
Terapias Biológicas  
en Hematología

23, 24 y 25 de abril, Querétaro 2015



Consejo Mexicano de Oncología, A.C.