



**TERAPIAS
BIOLÓGICAS**

Volumen 3 · octubre 2015

AIO®

Actualidades e Innovaciones en Oncología



ENTREVISTA

Dr. José Emilio Mille
Dr. Joel Salazar
Dra. Silvia Rivas

INNOVACIONES EN ONCOLOGÍA

Quimioterapia y terapia hormonal
en cáncer de próstata hormonosensible

Nuevo lanzamiento en México
de Blinatumomab

Ceritinib en cáncer de pulmón
de células no pequeñas
con rearrreglo de ALK

TERAPÉUTICA EN IMÁGENES

MOA "Mecanismo de Acción"
PET/CT (Tomografía por Emisión
de Positrones/Tomografía Computada)
De IMAGENUS

ESPACIO CULTURAL

"Museo Nacional de Arte" (MUNAL)

CONGRESOS

Reseña de International Academic
Oncology Meetings 2015



Una publicación de Comexfarma
Empresa enfocada a la Salud



Una nueva opción en Cáncer de Mama

HALAVEN®

Es la opción en **tercera línea** de tratamiento que extiende la **Supervivencia Global** más allá de **13.2 meses** en pacientes con **cáncer de mama localmente recurrente o metastásico***, que han sido tratados previamente con una antraciclina y un taxano.



*Cortes, J. et al. Monoterapia con eribulina frente al tratamiento de elección del médico en pacientes con cáncer de mama metastásico (EMBRACE): Estudio fase 3 abierto aleatorizado. Lancet, 2012; 377: 914-923.
Aviso COFEPRIS No. 153300202C4618

Clave de Almacén: HAL0093-15



Editorial



Éste, es el tercer número de nuestra revista AIO, que gracias a los comentarios vertidos en ella y a la entusiasta participación de los expertos médicos que nos han apoyado con sus comentarios cada vez crece más y mantiene una alta calidad.

Esta edición incluye una entrevista al Dr. Emilio Mille, Subdirector de Servicios Paramédicos del INCan con el tema del seguro de gastos catastróficos en cáncer. Quizá, el Dr. Mille sea una de las personas que conoce mejor el funcionamiento administrativo del también llamado, en el argot hospitalario, seguro popular en oncología. Cabe mencionar que el INCan es el único hospital que cuenta casi con todas las coberturas para adultos en oncología, entre ellas figuran las siguientes neoplasias: mama, cérvix, testículo, próstata, linfomas de bajo grado, trasplante de médula y la más reciente, cáncer de colon. Estoy seguro que los comentarios del Dr. Mille nos ayudarán a entender mejor la complejidad del proceso administrativo así como los beneficios que el Seguro Popular ha otorgado a los pacientes.

El Dr. Samuel Rivera, médico del prestigioso Hospital de Oncología Siglo XXI comenta el estudio CHARTED, un trabajo que sin duda cambiará la forma de tratar a ciertos pacientes, al adicionar quimioterapia en forma inicial al tratamiento hormonal con enfermedad metastásica. El doctor Rivera, entrañable amigo, es uno de los referentes nacionales en la patología genitourinaria, por lo que su comentario sobre este estudio deja ver la necesidad de trabajar más en conjunto con nuestros colegas urólogos, ante los cambios que en el caso de cáncer de próstata, obligan desde el inicio, al abordaje multidisciplinario.

Por su parte, Dr. Omar Macedo, médico adscrito del INCan al departamento de oncología médica en el servicio de tumores de tórax, nos deleita con un comentario muy valioso sobre el uso y secuencia de los inhibidores ALK en cáncer de pulmón, que hace pocos años han demostrado el beneficio que proporcionan a los pacientes con esta mutación.

Desde Guadalajara, el Dr. Benito Sánchez, quien está adscrito en la Unidad de Ginecología del IMSS en el Centro Médico de Occidente en Guadalajara, hace una aportación interesante al comentar el uso de exemestano y supresión ovárica en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama; el Dr. Sánchez cuenta con amplia experiencia en tratar a pacientes con esta neoplasia por lo que tengo la certeza de que su comentario será de utilidad a colegas que atiendan a este grupo de pacientes y les proporcionará elementos para reflexionar sobre las alternativas de tratamiento.

Como noticia, les comento que a partir de este número, tenemos un apartado más, el de hematología con el comentario de la doctora Silvia Rivas, Jefa del Departamento de Hematología del INCan, y con ella iniciaremos las invitaciones respectivas a nuestros compañeros hematólogos para contar con su punto de vista sobre algún tema hemato-oncológico, que al fin y al cabo son de interés común para ambas especialidades. El comentario de la Dra. Rivas versa sobre la evolución de las terapias blanco en hematología, pues con exactitud, fue aquí donde iniciaron este tipo de tratamientos y sus mejores exponentes son el ácido retinoico para la leucemia promielocítica, el imatinib para a leucemia mielocítica crónica y el rituximab para los linfomas.



Esperamos mantener el apoyo de la comunidad médica, indispensable para lograr el contenido de calidad que les ofrecemos y procuramos que la información publicada sea de utilidad. Asimismo, deseamos que nuestros patrocinadores de la industria farmacéutica continúen creyendo en este proyecto, y que dicho sea de paso, en el siguiente número tendremos una agradable y muy interesante sorpresa para ellos.

Enhorabuena amigos y colegas, un saludo y abrazo a la comunidad hemato-oncológica.

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

Reserva de derechos al uso exclusivo del título 04-2015-032013174900-102

Actualidades e Innovaciones en Oncología (AIO).

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

Director Editorial
Dr. José Luis Aguilar Ponce
Comité Editorial Científico
Dra. Paula Cabrera Galeana
Dr. Germán Calderillo Ruiz
Dra. Patricia Cortés Bernal
Dr. D. Jaime de la Garza Salazar
Dr. Jaime Arturo Guel Pañola
Dra. Nora G. Cesarman Mauss

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
Dra. Silvia Rivas Vera

Realización:
Director General:
Lic. Luz Gaytán Caballero
Redacción y coordinación:
Lic. Karla I. Estrada Baca
Diseño Gráfico:
Héctor Pérez Rivera
Traductora:
Dra. Gabriela Mora García

Editorial:
Comexfarma de México, S.A. de C.V.
Adolfo Prieto 1458, casa 1
Col. Del Valle, C.P. 03100
México D.F. Tel. 5335 0508
www.comexfarma.com
Impreso en:
Litogil, S.A. de C.V.
Calle Tolteca 169, Col. San Pedro de los Pinos. Del. Álvaro Obregón
C.P. 01180, México D.F.

Contenido

ENTREVISTA

Dr. José Emilio Mille 2
Dr. Joel Salazar 4
Dra. Silvia Rivas 5

INNOVACIONES EN ONCOLOGÍA

Quimioterapia y Terapia Hormonal en Cáncer de Próstata hormonosensible
Opinión del Dr. Samuel Rivera Rivera 8
10

Nuevo lanzamiento en México de Blinatumomab (Blinicyto)
Opinión de la Dra. Karla Espinosa Herrera 11
12

Ceritinib en Cáncer de Pulmón de células no pequeñas con rearrreglo de ALK
Opinión del Dr. Omar Eleazar Macedo Pérez 14
18

Exemestano adyuvante con supresión Ovárica en Cáncer de Mama pre menopáusico
Opinión del Dr. Benito Sánchez Llamas 19
21

TERAPÉUTICA EN IMÁGENES

MOA "Mecanismo de Acción" PET / CT (Tomografía por Emisión de Positrones/Tomografía Computada) De IMAGENUS 24

ESPACIO CULTURAL

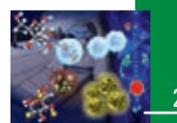
"Museo Nacional de Arte" (MUNAL)
Un recinto que aporta al público experiencias novedosas para la comprensión y goce del arte 26

CONGRESOS

International Academic Oncology Meetings 2015
Próximos Congresos 28
28

IPP'S

Información Para Prescribir 29



Dr. José Emilio Mille Loera Logros del Programa del Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos

Dr. José Emilio Mille Loera, Subdirector de Servicios Paramédicos. Responsable del Programa del Fondo de Protección Contra Gastos Catastróficos. Instituto Nacional de Cancerología.



En días pasados tuvimos la oportunidad de visitar al Dr. Emilio Mille, Subdirector de Servicios Paramédicos y responsable del Fondo de Protección Contra Gastos Catastróficos en el INCan, y conversar con él sobre el Seguro Popular, el impacto que ha tenido en el INCan, beneficios, problemática y en general el desarrollo y futuro de este programa que con tanto éxito ha llevado a cabo. A continuación lo comentado:

El Sistema de Protección Social en Salud (SPSS), mejor conocido como Seguro Popular, es el mecanismo por el cual el Estado garantizará el acceso efectivo, oportuno, de calidad, sin desembolso al momento de su utilización y sin discriminación a los servicios médico quirúrgicos, farmacéuticos y hospitalarios que satisfagan de manera integral las necesidades de salud. El Seguro Popular fue creado para brindar protección financiera a la población no derechohabiente, mediante un esquema de aseguramiento de salud, público y voluntario.

La Comisión Nacional de Protección Social en Salud (CNPSS), busca brindar a la población que no cuenta

con seguridad social, el acceso a un esquema de protección financiera que proteja la salud y el patrimonio de las familias. Para lograr su objetivo la Comisión cuenta con diversas estrategias y programas de atención a la población, entre ellos el Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos, Embarazo Saludable, Seguro Médico Siglo XXI y otros.

El Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos (FPcGC) cubre padecimientos de alta especialidad; se consideran catastróficos debido a que los gastos que se derivan para su diagnóstico, tratamiento quirúrgico, radioterapia y los medicamentos para quimioterapia que se requieren son de alto costo debido al grado de complejidad de la enfermedad.

El INCan, solo podrá participar con la atención de pacientes con cáncer en las patologías autorizadas por el Consejo de Salubridad General y por la Comisión Nacional de Protección Social en Salud, para esto deberán contar previamente con la acreditación correspondiente por parte de la Dirección General de Calidad y Educación en Salud y firmar un "Convenio de Colaboración en Materia de Prestación de Servicios Médico Hospitalarios" o en su caso el "Convenio Modificatorio" que permita adherirse a la inclusión de una nueva patología oncológica.

Desde el 2005 el INCan se ha ido integrando paulatinamente a las diferentes patologías autorizadas para ser cubiertas por el Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos (FPcGC). *Tabla 1*

AÑO DE INCLUSIÓN POR PATOLOGÍA AL SEGURO POPULAR
(Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos)

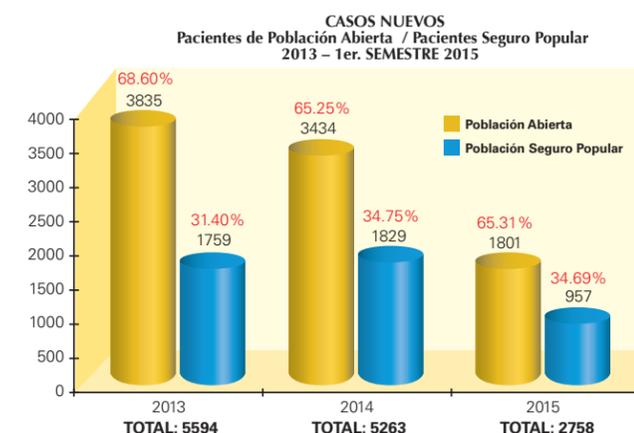
PATOLOGÍA FPcGC	AÑO DE INCLUSIÓN
Cáncer Cérvico-Uterino	2005 / 2010
Cáncer de Niños y Adolescentes	2008
Cáncer de Mama	2008
Cáncer de Testículo	2011
Linfoma No Hodgkin (Folicular y Difuso)	2011
Trasplante de Médula Ósea en Adultos	2011
Cáncer de Próstata	2012
Cáncer de Colon y Recto	2015

Tabla 1. Fuente: Subdirección de Servicios Paramédicos, FPcGC

El paciente que cuenta con "Póliza de Afiliación" ante la CNPSS y cuya patología está cubierta por el FPcGC; no realizará ningún desembolso para sus consultas, exámenes de laboratorio, estudios de gabinete y tratamiento. Estos procedimientos deberán apegarse al "Protocolo Técnico" vigente para cada una de las patologías autorizadas, en donde se especifica la etapa clínica, las intervenciones autorizadas, los medicamentos que se podrán prescribir y el equipamiento e insumos con los que debe contar la Institución.

El pago que realiza la CNPSS a través del Comité Técnico del Fideicomiso está sustentado en el análisis de costos que realiza la propia Comisión y que se encuentra establecido en el "Tabulador de Compensación Económica" con base a las fases de atención para cada una de las enfermedades cubiertas.

El Sistema de Protección Social en Salud otorga ventajas para los pacientes, médicos y para la Institución: El paciente recibe una atención integral sin desembolso, lo que le permite asistir a todas sus consultas, estudios y recibir tratamientos completos de cirugía, quimioterapia y/o radioterapia; esto implica un apego terapéutico superior al 90% de los pacientes y por tanto la supervivencia y el control de la enfermedad se logran de mejor manera, ya que para el paciente y su familia, el costo no significa una limitante. El personal médico y paramédico trabaja con menor presión en relación a la economía del paciente, se hacen mejores diagnósticos y se estadifica con base a estudios auxiliares de diagnósticos completos y por ende el tratamiento se puede establecer de manera integral, sin riesgos de abandono o pérdida de pacientes por falta de recursos económicos. La Institución cuenta con casos completos para fines de investigación y docencia, además la recuperación de los recursos económicos por los servicios prestados es total y oportuna.



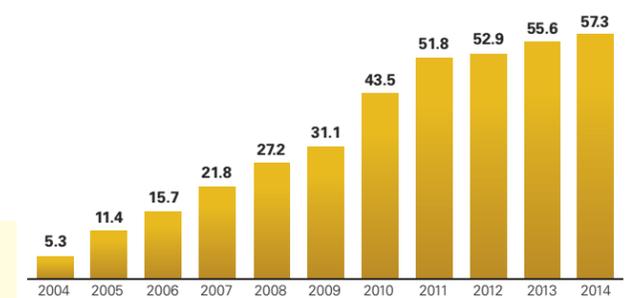
Gráfica 1. Fuente: Subdirección de Servicios Paramédicos, FPcGC

El INCan atiende por año, un promedio de 5500 pacientes de nuevo ingreso; de éstos, el 33.61% son cubiertos por el Seguro Popular (FPcGC) y el restante 66.39% es población abierta. *Gráfica 1*

Sin embargo, pese a que el programa es exitoso, y se demuestra la utilidad médica financiera de estos programas, hay áreas de oportunidad, como es la determinación de cuotas reales por los servicios prestados y en especial sobre el costo de medicamentos, habrá que ampliar el número de padecimientos que actualmente cubre el FPcGC como pueden ser, el cáncer de ovario epitelial, cáncer de pulmón y otras enfermedades oncológicas no cubiertas.

En este contexto, el garante de la protección de la salud y la atención médica de calidad, está compartido entre el Gobierno Federal y las Instituciones de Salud; asegurar el acceso efectivo a servicios de salud de calidad para todos los mexicanos, implica un considerable reto, en cuya atención, han sido llamadas todas las Instituciones del Sector Salud. En este esfuerzo la participación del Sistema de Protección Social en Salud, adquiere un papel fundamental, puesto que a lo largo de 10 años de operaciones, ha demostrado su efectividad en el financiamiento de servicios de salud, bajo un modelo de aseguramiento público voluntario, que actualmente alberga a 57.3 millones de afiliados en todo el país; garantizando a su vez el derecho inalienable de la protección a la salud. *Gráfica 2*

CRECIMIENTO ACUMULADO DE AFILIADOS 2004 -2014
Comisión Nacional de Protección Social en Salud



Gráfica 2. Fuente: Informe de Resultados 2014. Sistema de Protección Social en Salud. www.seguro-popular.gob.mx

El SPSS, ha permitido ampliar las opciones en servicios de salud para la población que carece de seguridad social, permitiendo asegurar condiciones óptimas de diagnóstico y tratamiento para la población mexicana, así como lograr el impulso para el acceso a servicios de salud de alta calidad y a los beneficiarios del programa de manera gratuita.

Dr. Joel Salazar Cavazos Futuro y beneficios reales para Oncólogos Médicos y pacientes a través del Colegio Mexicano de Oncología Médica.

Dr. Joel Mario Salazar Cavazos, Médico Cirujano por la Facultad de la U.A.N.L., y especialista en Medicina Interna en la U.A.N.L. y Hospital Do Meixeiro, Pontevedra España. Oncólogo Médico por U.A.N.L. y Hospital Valle de Hebrón de la Universidad Autónoma de Barcelona, Gobernador de SMEO Nuevo León 2013-2014, miembro de SMeO, SLACOM, ASCO y ESMO.



Aquí les presentamos la reseña de la plática sostenida con el Dr. Joel Salazar, miembro de la mesa directiva de la organización a cargo de la constitución del Colegio Mexicano de Oncología Médica (CMOM). Durante el tiempo que el Dr. Salazar dedicó a nuestro medio, nos comentó cómo visualiza el futuro y los beneficios reales para los Oncólogos Médicos y para los pacientes a través de la constitución del CMOM, así como las funciones principales de éste y el futuro, desde su punto de vista, para un Colegio de esta naturaleza; para finalizar, nos mencionó las fortalezas y debilidades a su parecer para la Oncología en nuestro país, a continuación su comentario.

“Desde hace algunos años se han hecho intentos para reunir en un Colegio a todos los oncólogos médicos del país, recuerdo al menos dos que se quedaron en el tintero por diferentes razones. En el esfuerzo actual, especialistas de todos los estados de México, teniendo como presidente al Dr. Marcelino Ramírez, hemos llegado a instancias que no habían sido alcanzadas pre-

viamente. Más de cien oncólogos médicos entregaron la documentación que avala su formación universitaria, cédula emitida por la dirección general de profesiones y la certificación por el Consejo Mexicano de Oncología para iniciar los trámites legales de la fundación.

He considerado muy relevante desde el inicio de este proceso, recalcar el respeto y deslinde de objetivos y funciones que el colegio tendrá para con el resto de las asociaciones o sociedades que involucran a los oncólogos del país y con las que se deberá coexistir en sana armonía. Los líderes de este proyecto tienen claro que las aportaciones del Colegio serán el complemento de los organismos ya existentes como son el Consejo Mexicano de Oncología y la Sociedad Mexicana de Oncología, mismos a los que seguiremos perteneciendo y participando en sus actividades, ya que sus funciones han sido y seguirán siendo invaluable e inigualables para el desarrollo, crecimiento y regulación de la oncología en México.

El CMOM pretende cubrir las necesidades de defensa y protección del paciente oncológico y su familia ante la práctica indebida de la especialidad y ejercer en las instancias concernientes los derechos legales profesionales para todos los oncólogos médicos del país.

Hay diferentes formas de lograr este objetivo, de acuerdo con nuestros ideales, la manera más efectiva de lograrlo es la formación de un organismo que vigile la práctica correcta de la oncología médica y que ésta misma sea ejecutada única y exclusivamente por los profesionales de la salud debidamente entrenados y certificados para el ejercicio profesional y que así lo acrediten.

Así mismo, el colegio a través de su mesa directiva, deberá abogar por los derechos de todos sus agremiados ante las instituciones y personas para las que presten sus servicios, con el fin de asegurar un trato justo y las compensaciones apropiadas de acuerdo con los servicios prestados y las labores desempeñadas.

En resumen, los objetivos del CMOM son:

- Vigilar y asegurar que el ejercicio de la práctica profesional se haga de forma ética, correcta y dentro del marco legal que permita a los oncólogos médicos trabajar con dignidad.
- La defensa y protección de médicos y pacientes ante las instancias, instituciones y organismos reguladores correspondientes.
- Apoyar y aportar en la consecución, desarrollo y crecimiento de las sociedades médicas existentes y a las que con orgullo y respeto pertenecemos.

Respecto al panorama actual y lo que se espera en el futuro en nuestro país, la oncología médica ha crecido sustancialmente en los últimos años, sin embargo, aún queda mucho trabajo por hacer en todos los niveles, en especial, en la prevención, haciendo especial hincapié en la educación y apego de la población para asegurar el éxito de las campañas de tamizaje y poniendo énfasis en la identificación de individuos con antecedentes personales y/o familiares que los hagan susceptibles a la búsqueda de mutaciones genéticas que aumenten el riesgo de padecer la enfermedad, para así, implementar tratamientos profilácticos cuando sea prudente.

Por ello, me parece de gran importancia mencionar el Centro de Evaluación del Riesgo en Oncología (CERO) ubicado en la ciudad de Monterrey y al que orgullosamente pertenezco; es el primer sitio en su género en México, dedicado exclusivamente a la prevención y diagnóstico oportuno del cáncer, en donde contamos con especialistas en Oncología, asesores genéticos y un grupo de especialistas que tendrán funciones de asesoría cuando se requiera. Aunados a los estudios rutinarios de tamizaje como laboratorios de análisis clínicos, radiología y estudios endoscópicos, CERO tiene convenios con una red de laboratorios de biología molecular y genética en México, Estados Unidos y Europa para la búsqueda de mutaciones genéticas que predisponen a enfermedades oncológicas en los sujetos que según su historia familiar y/o personal así lo justifiquen. CERO es una aportación del Grupo Opción Oncología, con más de 12 años de práctica en la ciudad de Monterrey Nuevo León. Espero que en el corto plazo, existan centros públicos y privados de prevención de cáncer en todo el país, este es el futuro inmediato de la práctica oncológica, si no se le presta especial atención, nos quedaremos rezagados ante la evolución de la medicina.

Dra. Ma. Silvia Rivas Vera La importancia de las terapias biológicas en hematología.



Dra. Ma. Silvia Rivas Vera, Hematóloga Médica de la UNAM, y Jefe del Departamento de Hematología del Instituto Nacional de Cancerología (INCan)

El panorama de las terapias biológicas en hematología es fascinante, de hecho representa el gatillo que dispara toda la cascada de oportunidades diagnósticas y terapéuticas tanto en hematología maligna y benigna, como en oncología.

Durante las últimas décadas se han realizado importantes avances en la investigación básica los cuáles han permitido el desarrollo de las terapias dirigidas, en beneficio de los pacientes con múltiples tipos de neoplasias hematológicas, ya sea en combinación con la quimioterapia, como monoterapia, en primera línea, o bien como manejo en enfermedad refractaria o en recaída.

La leucemia promielocítica es, sin lugar a dudas, la primera entidad que permitió la utilización de una terapia biológica sobre un blanco molecular específico con resultados sorprendentes, lo que la convirtió en la

TEMODAL + Radioterapia = El estándar del tratamiento en glioblastomas.^{1,2} En pacientes con glioblastoma de reciente diagnóstico la sobrevida fue significativamente mayor en pacientes tratados con Temozolomida y radioterapia vs. radioterapia sola (p<0.0001)^{3,a}

Resumen del estudio clínico fase III EORTC/NCIC con seguimiento a 5 años.

573 pacientes adultos con glioblastoma multiforme grado IV de reciente diagnóstico fueron distribuidos al azar para recibir tratamiento con radioterapia estándar o bien la quimioterapia concomitante, seguida de hasta 6 ciclos de Temozolomida adyuvante.³

286 pacientes fueron asignados a radioterapia sola (dosis total 60 Gy* en 30 fracciones diarias de 2 Gy en cada administración) vs. 287 pacientes con radioterapia/Temozolomida (La quimioterapia concomitante consistió en temozolomida vía oral en dosis diaria de 75 mg/m² administrada por 7 días por semana por lo menos por 49 días).³

Después de 4 semanas de descanso los pacientes recibieron más de 6 ciclos de Temozolomida oral adyuvante (150-200 mg/m²) por 5 días cada 28 días.³

La duración del estudio fue en promedio 61 meses.³ El objetivo final primario fue evaluar la supervivencia global.³ La supervivencia fue mayor en el grupo de radioterapia más temozolomida que en el grupo de radioterapia sola durante todo el seguimiento. La tasa de riesgo de muerte, por sus siglas en inglés hazard ratio (HR) en el grupo de radioterapia y temozolomida con respecto al grupo de radioterapia sola fue de 0,63 (IC 0,53 - 0,75 95%p <0,0001).

Información Seleccionada de Seguridad

TEMODAL está indicado para el tratamiento de Glioblastoma multiforme de diagnóstico reciente concomitantemente con radioterapia y posteriormente como tratamiento adyuvante.

TEMODAL también está indicado en Glioma maligno, como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico, que muestra recurrencia o progresión después del tratamiento estándar. Como tratamiento de primera línea para pacientes con melanoma maligno metastásico avanzado. TEMODAL está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a sus componentes.

TEMODAL también está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacción hipersensible a dacarbazina (DTIC), debido a que ambos fármacos son metabolizados a 5-(3-metil triazeno-1-yl)imidazol-4-carboxamida (MTIC). El uso de TEMODAL está contraindicado también en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Se requiere profilaxis contra neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP, por sus siglas en inglés) para todos los pacientes que reciben TEMODAL y radioterapia concomitantes para el esquema prolongado de 42 días (con un máximo de 49 días). Debe monitorearse cuidadosamente a todos los pacientes tratados con temozolomida, particularmente los pacientes que reciben esteroides, por el desarrollo de PCP independientemente del esquema. En pacientes con glioblastoma multiforme recién diagnosticado:

- Se recomienda profilaxis antiemética antes de la dosis inicial de temozolomida concomitante.
- Se recomienda enfáticamente la profilaxis antiemética durante la fase adyuvante.

En pacientes con glioma recurrente o progresivo: los pacientes que han experimentado vómito severo (grado 3 ó 4) en ciclos de tratamiento anteriores podrían necesitar de tratamiento antiemético.

Los pacientes tratados con TEMODAL podrían experimentar mielosupresión, incluyendo pancitopenia prolongada, que podría derivar en anemia aplásica, que en algunos casos ha resultado en un desenlace fatal. Algunas veces, la exposición a medicamentos concomitantes asociado con anemia aplásica, incluyendo carbamazepina, fenitoína y sulfametoxazol/trimetoprim, complica la evaluación. Antes de la administración de la dosis, se deben cumplir los parámetros de laboratorio siguientes: cuenta absoluta de neutrófilos (ANC)³ 1,5 x 10⁹/L y la cuenta plaquetaria exceda 100 x 10⁹/L. Si el ANC cae a <1,0 x 10⁹/L o la cuenta plaquetaria es <50 x 10⁹/L durante cualquier ciclo, el siguiente ciclo deberá reducirse en 50 mg/m². La dosis más baja recomendada es 100 mg/m². (Véase DOSIS Y ADMINISTRACIÓN para información completa sobre dosificación para glioma maligno recurrente o progresivo, melanoma maligno y glioblastoma multiforme recién diagnosticado). Efecto la función hepática: No se observaron tendencias cuando la depuración de TEMODAL se graficó contra los parámetros individuales de función hepática.

TEMODAL cápsulas no debe abrirse ni masticarse, sino que deben tragarse las cápsulas enteras con un vaso con agua. Si una cápsula resulta dañada, evite el contacto del contenido en polvo con la piel o las membranas mucosas. En caso de tener contacto con el polvo, deben lavarse las manos. Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

Reacciones secundarias y adversas

Resultados del laboratorio: Se observó mielosupresión (neutropenia

y trombocitopenia), anomalidades en los neutrófilos Grado 3 o Grado 4, incluyendo eventos neutropénicos, en 8 % de los pacientes, anomalidades trombocíticas Grado 3 o Grado 4, incluyendo eventos trombocitopénicos, en 14 % de los pacientes tratados con TEMODAL.

Pacientes adultos con glioma recurrente o progresivo, o melanoma maligno: En estudios clínicos, los efectos no deseados que se presentaron con mayor frecuencia fueron trastornos gastrointestinales, específicamente náusea (43%) y vómito (36%). Estos efectos generalmente fueron CTC Grado 1 o 2 (severidad leve a moderada) y fueron auto-limitantes o fácilmente controlados con antieméticos convencionales. La incidencia de náusea y vómito severo fue del 4%. La mielosupresión severa, predominantemente trombocitopenia, fue el evento adverso (AE) limitante de la dosis y se presentó en 9% de todos los pacientes. Se reportó anemia, neutropenia, leucopenia, linfopenia y pancitopenia. La mielosupresión generalmente fue predecible y se presentó con mayor frecuencia en los primeros ciclos, presentándose el nadir de plaquetas y neutrófilos un poco posteriormente en el ciclo (normalmente entre los días 21 a 28) y la recuperación fue rápida (por lo general en las siguientes 1-2 semanas). No se observó evidencia de mielosupresión acumulada.

Otros eventos adversos reportados frecuentemente incluyen fatiga (22%), estreñimiento (17%) y cefalea (14%). También se reportó anorexia (11%), diarrea (8%), erupción cutánea, pirexia, astenia y somnolencia (6% cada uno). Menos comunes (2% a 5%) y en orden descendente de frecuencia fueron dolor abdominal, dolor, mareo, disminución de peso, malestar general, dispepsia, alopecia, temblores, prurito, disnea, pervisión del gusto, parestesia y petequias.

leucemia aguda con mayor probabilidad de curación. Esta leucemia tiene un patrón citogenético y molecular constante que es la translocación (15:17) que produce la formación de una proteína de fusión anómala denominada PML/RAR alfa, una forma aberrante del receptor del ácido retinoico (RAR) que recluta complejos co-represores que impiden que el promielocito alcance su madurez.

Antes de este descubrimiento se pensaba que las células cancerosas correspondían al estado terminal de un trastorno irreversible, de modo que había que destruirlas; este resultado introdujo con fuerza un nuevo paradigma en la oncología: es posible normalizar el funcionamiento de las células cancerosas.

El segundo paso importante fue la introducción de imatinib "la primera droga del siglo XXI" para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC). Este tipo de leucemia se caracteriza por la translocación (9;22) que también genera una proteína de fusión anormal. Esta proteína posee actividad tirosina quinasa que provoca que la célula neoplásica se multiplique en forma continua. El imatinib es una molécula que interfiere con los sitios de activación de esta proteína anormal, gracias a lo cual el pronóstico de los pacientes ha mejorado en forma notable, convirtiendo a la LMC en una enfermedad indolente con un menor riesgo de progresión a leucemia aguda y un mejor pronóstico de la enfermedad. En la actualidad, se encuentran en uso 3 inhibidores de tirosinquinasa: imatinib, dasatinib y nilotinib. Los tres con un alto grado de efectividad y perfiles de seguridad amplios; está por demostrarse objetivamente la mayor efectividad de uno sobre el otro, o bien, su mejor indicación estratificando por riesgos o por identificación de genes implicados en la resistencia específica, comorbilidades u otras características, pero fundamentalmente, el tiempo por el que deberán ser administrados.

Otro avance importante en la terapia oncológica, en referencia a los linfomas, fue la elaboración del anticuerpo monoclonal (AcMo) anti-CD20 en 1997, rituximab, que se une de manera específica al antígeno CD20. Su mecanismo de acción incluye la apoptosis mediada por anticuerpos, la citotoxicidad mediada por complemento y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), lo que produce la lisis de las células CD20 positivas presentes en la gran mayoría de los linfomas, tanto indolentes como más agresivos. Hoy día, se dispone ya de nuevos AcMo dirigidos contra un epítopo diferente del antígeno CD20 como el ofatumomab que tiene similar citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), pero que produce lisis celular dependiente del complemento (CDC) más fuerte; así como el obinutuzumab, un AcMo humanizado que muestra una actividad superior de la ADCC y directamente induce la apoptosis de las células del

linfoma, mientras que se reduce la actividad de la CDC. La eficacia de los AcMo en combinación con la quimioterapia ha quedado demostrada.

La radioinmunoterapia es otra estrategia para optimizar la eficacia del anticuerpo monoclonal anti-CD20 mediante la combinación del anticuerpo con un radioconjugado, itrio90 ibritumomab tiuxetan o tositumomab de yodo131.

Recientemente se han introducido anticuerpos biespecíficos, esta estrategia terapéutica consiste en unir dos anticuerpos monoclonales con el objeto de señalar las células neoplásicas al sistema inmunológico. El ejemplo más sobresaliente es blinatumomab, un anticuerpo con especificidad dual para CD19 y CD3 que se encuentran en estudio para leucemia aguda linfoblástica y algunos tipos de linfomas.

En el caso del Mieloma Múltiple, ha sido posible mejorar la supervivencia gracias al desarrollo de nuevas terapias dirigidas no sólo a la desregulación de las vías intracelulares de las células del mieloma como son los inhibidores de proteasomas (bortezomib, carfilzomib) sino también enfocadas a la interacción con el microambiente de la médula ósea como los agentes inmunomoduladores como lenalidomida y pomalidomida que desempeñan un papel fundamental en el tratamiento actual de esta enfermedad.

En un intento por desarrollar modalidades de tratamiento más específicas, menos tóxicas y con una gama más amplia de aplicación, se están investigando nuevos agentes. Estos incluyen desacetiladores de histonas (HDAC), inhibidores del proteasoma, inhibidores de (mTOR) y moléculas pequeñas, inhibidores miembros de la familia de bcl-2 (venetoclax) y de la tirosin quinasa de Bruton (ibrutinib).

Los avances en la identificación de blancos terapéuticos en hematología dependen de una mejor comprensión de la biología del desarrollo linfocitario incluyendo mecanismos que regulan la proliferación, diferenciación, interacción con las células inmunes y el microambiente, la movilidad, difusión y respuesta a los antígenos.

Las terapias dirigidas han revolucionado el tratamiento oncológico, combinan un mecanismo de acción novedoso, toxicidad relativamente baja y la posibilidad de asociarlas con los antineoplásicos convencionales para aumentar la eficacia antitumoral.

El desarrollo de un enfoque de tratamiento específico ha ampliado las opciones terapéuticas y la eficacia del tratamiento para los pacientes con neoplasias hematológicas. Sin duda, en un futuro cercano, la terapia dirigida personalizada jugará un papel más importante en el tratamiento de estas enfermedades.



D.R. © 2013 Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., E.U.A. Todos los derechos reservados. Prohibida su reproducción parcial o total.
Merck Sharp & Dohme de México, S.A. de C.V.
Av. San Jerónimo 369, Piso B, Col. La Otra Banda, C.P. 01090, México, D.F.
10-15-ONCO-1089656-0000 SSA 143300202C1240

Referencias 1. Mehta MP, Buckner JC, Sawaya R, Cannon G. Neoplasms of the central nervous system. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. Cancer Principles and Practice of Oncology, 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:1975-2032. 2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Central Nervous System Cancers. V.1.2010. Disponible en: www.nccn.org. Consultado el 1 de Octubre de 2013. 3. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomized phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. Lancet. 2009;10:459-466.

Quimioterapia y terapia hormonal en Cáncer de Próstata hormonosensible

Christopher J. Sweeney, et. al, Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer, Publicado el 5 de Agosto, 2015, en NEJM.org. The New England Journal of Medicine 2015;373:737- 46. DOI: 10.1056/NEJMoa1503747

Los estudios previos sobre quimioterapia más ADT que no mostraban algún beneficio, eran pequeños estudios que incluían principalmente pacientes con una carga tumoral relativamente baja.^{9,10} Las definiciones de una carga alta de enfermedad han incluido la presencia de metástasis visceral, una carga de metástasis ósea categorizada por sitio (más allá del esqueleto axial) o por un alto número de lesiones, o una combinación de estos.

En este estudio, el estudio E3805, los pacientes recibieron ADT como monoterapia o ADT más docetaxel al inicio para cáncer de próstata metastásico hormonosensible.

Método: Supervisión del estudio

El objetivo primario del estudio E3805 fue determinar si la terapia con docetaxel al inicio de ADT para cáncer de próstata metastásico hormonosensible resultaría en una mayor supervivencia global que la obtenida con ADT como monoterapia.

Pacientes

Los pacientes elegibles debían tener un diagnóstico de cáncer de próstata por patología o un escenario clínico consistente con cáncer de próstata con un nivel elevado de antígeno prostático específico (PSA); evidencia radiológica de enfermedad metastásica y una calificación del estado de desempeño por ECOG de 0, 1 o 2.

Se permitió ADT adyuvante previo en caso de que la duración de la terapia fuera de 24 meses o menos y haya ocurrido progresión al menos 12 meses después de completar la terapia. Los pacientes que estuvieron recibiendo ADT por enfermedad metastásica eran elegibles si no había evidencia de progresión y el tratamiento se había iniciado en los 120 días previos a aleatorización. Se requería que la función orgánica fuera adecuada para el tratamiento con docetaxel.

Plan de tratamiento, estratificación y aleatorización.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a ADT en monoterapia o a la terapia combinada con ADT más docetaxel a una dosis de 75mg por metro cuadrado de superficie corporal, administrado cada 3 semanas por 6 ciclos, con pre medicación con 8mg de dexametasona oral a 12hrs, 3hrs y 1hr previo a la infusión con docetaxel. No fue necesario administrar prednisona diaria.

Se requirió que los pacientes tomaran al menos 500mg de carbonato de calcio oral y al menos 400 UI de vitamina D por día.

Monitoreo de los efectos tóxicos y eficacia

Se siguió a los pacientes asignados a la terapia combinada cada 3 semanas durante el período de administración de docetaxel y posteriormente cada 3 meses. Los pacientes asignados a ADT en monoterapia fueron seguidos cada 3 meses.

Se midieron los niveles de PSA en cada consulta programada. Se realizaron pruebas por imagen (tomografía computarizada [TC] de abdomen y pelvis, gammagrama óseo con tecnecio 99m y radiografía o TC de tórax) al inicio y al momento de documentarse resistencia a la castración o según fuera indicado. Se determinó progresión de enfermedad por imagen de acuerdo con los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST), versión 1.013

Resultados: Pacientes

De julio del 2006 a diciembre del 2012 se reclutó un total de 790 pacientes y se sometieron a aleatorización.

Todos los pacientes asignados en forma aleatoria fueron seguidos e incluidos en el análisis primario de su grupo asignado. En el análisis interino planeado en octubre del 2013, se había obtenido el 53% de la información completa planeada, se habían obtenido los criterios pre especificados para significancia y los datos fueron liberados por el Comité de Monitoreo de Datos y Seguridad. Este reporte representa los datos con una fecha de corte de supervivencia al 23 de diciembre del 2013; la mediana de seguimiento fue de 28.9 meses, con 136 muertes en el grupo con monoterapia con ADT y 101 muertes en el grupo en combinación. Todos los demás datos reflejan la base de datos al 23 de diciembre del 2014.

Las características de los pacientes estuvieron bien balanceadas entre los dos grupos (Tabla 1). La mediana de edad fue de 64 años (rango, 36 a 88) en el grupo con tratamiento combinado y 63 años (rango 39 a 91) en el grupo con monoterapia con ADT. En ambos grupos, aproximadamente el 85% de los pacientes fueron caucásicos, aproximadamente el 70% tenía una calificación de ECOG de 0, aproximadamente

el 65% presentaba enfermedad de alto volumen y aproximadamente el 60% tenía una calificación de Gleason de 8 o mayor.

En ambos grupos, el 73% de los pacientes no habían recibido terapia local previa para cáncer de próstata con fines curativos. Entre los pacientes que iniciaron con ADT previo a la aleatorización, la mediana de tiempo desde el inicio de ADT a la aleatorización fue de 1.2 meses (rango, 0 a 3.9) en el grupo con tratamiento combinado y 1.3 meses (rango, 0 a 3.9) en el grupo con monoterapia.

Sobrevida

La mediana de supervivencia global fue de 13.6 meses más con la adición de docetaxel a ADT en etapa temprana que con ADT solo (57.6 meses vs. 44.0 meses; proporción de riesgo de muerte en el grupo con tratamiento combinado, 0.61; intervalo de confianza del 95% [IC], 0.47 a 0.80; P<0.001).

El beneficio en el último análisis fue más notable en el subgrupo con enfermedad de alto volumen que en la población global del estudio (Fig. 1B), con una mediana de supervivencia global que fue de 17.0 meses más en el grupo con tratamiento combinado que en el grupo con ADT solo (49.2 meses vs. 32.2 meses; la proporción de riesgo de muerte, 0.60; IC del 95%, 0.45 a 0.81; P<0.001). La mediana de supervivencia al momento del análisis no se había alcanzado en el subgrupo con enfermedad de bajo volumen en ninguno de los grupos del estudio (Fig. 1C). Se detectó un beneficio con el tratamiento de docetaxel en todos los subgrupos analizados.

Objetivos finales secundarios y efectos tóxicos

La proporción de pacientes que tuvieron un decremento en el nivel de PSA a menos de 0.2ng por mililitro a los 12 meses fue del 27.7% en el grupo con tratamiento combinado, comparado con el 16.8% en el grupo solo con ADT (P<0.001). La mediana de tiempo al desarrollo de cáncer de próstata resistente a castración (bioquímica, sintomática o radiográfica) fue de 20.2 meses con la terapia combinada, comparada con 11.7 meses solo con ADT (proporción de riesgo en el grupo con tratamiento combinado, 0.61; IC 95% 0.51 a 0.72; P<0.001).

La mediana de tiempo a la progresión clínica fue de 33.0 meses con la terapia combinada, comparada con 19.8 meses con ADT únicamente (proporción de riesgo, 0.61; IC 95%, 0.50 a 0.75; P<0.001).

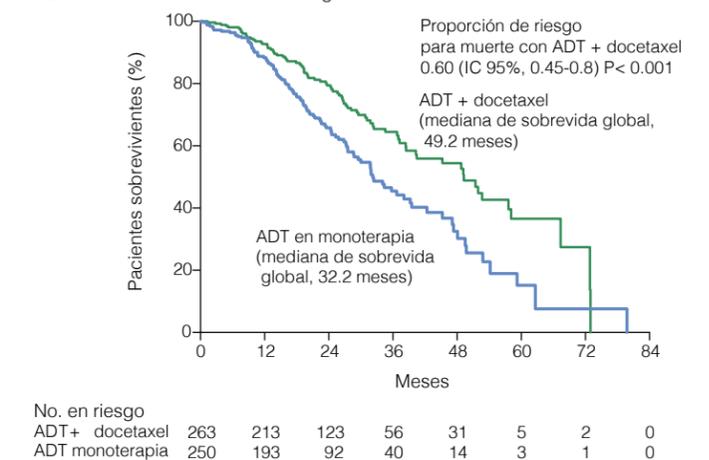
Entre los pacientes que recibieron terapia combinada, aproximadamente el 2% presentó una reacción alérgica relacionada al tratamiento grado 3 o 4; la fatiga grado 3 ocurrió en 4% de los pacientes y la diarrea, la estomatitis, la neuropatía motora y la neuro-

patía sensorial grado 3 ocurrieron a una tasa de 1% o menos cada una.

Terapia asignada administrada y terapia subsecuente

Aproximadamente el 86% de los 390 pacientes en el grupo con tratamiento combinado que iniciaron la terapia asignada completaron 6 ciclos de terapia con docetaxel y aproximadamente 74% de todos los pacientes tratados recibieron todos los ciclos planeados sin modificaciones de la dosis.

1B Pacientes con enfermedad de gran volumen



1C Pacientes con enfermedad de bajo volumen

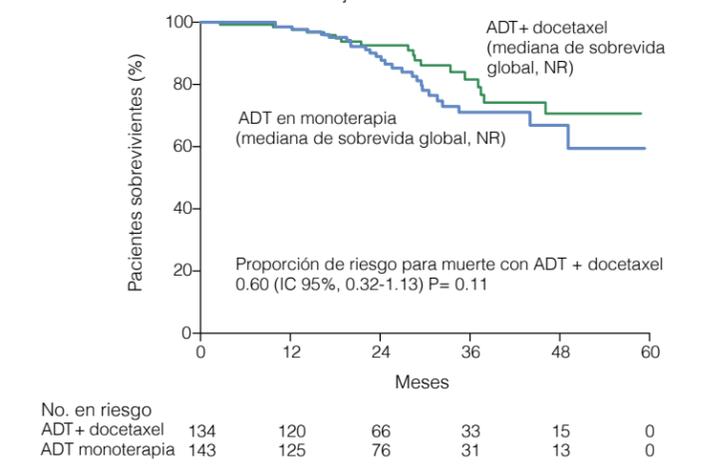


Figura 1. Estimados por Kaplan-Meier respecto a la supervivencia general. La mediana de duración y seguimiento fue de 28.9 meses en todos los pacientes (Panel A), 29.2 meses entre los pacientes con enfermedad de gran volumen (Panel B), y 27.6 meses entre los pacientes con enfermedad de bajo volumen (Panel C). el ADT muestra la terapia de privación de andrógeno y el NR no alcanzado.

9. Millikan RE, Wen S, Pagliaro LC, et al. Phase III trial of androgen ablation with or without three cycles of systemic chemotherapy for a advanced prostate cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 5936-42.
 10. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate Metastatic prostate cancer (GETUG-AFU15): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14: 149-58. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod
 13. Therasse P, Arzoo SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst 2000; 92:205-

Opinión del Dr. Samuel Rivera Rivera. Quimioterapia y terapia hormonal en Cáncer de Próstata hormonossensible

Oncólogo Médico, especialista en tumores genitourinarios y ginecológicos, adscrito al Centro Médico Siglo XXI del IMSS, así como al Hospital ABC, Vicepresidente de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO), y miembro distinguido del Consejo Mexicano de Oncología.



La suma de las diferentes opciones terapéuticas al tratamiento hormonal se ha traducido en una mejoría en las evoluciones de los pacientes; como ejemplo, la radioterapia en la enfermedad NOM0. Recordemos que la hormonoterapia ha sido un tratamiento preponderante desde hace más de 70 años.

Desde el año 2004, la quimioterapia citotóxica en el cáncer de próstata específicamente con docetaxel, ha tenido un papel fundamental en su manejo; aunque estaba reservada a la enfermedad en etapas más avanzadas de su evolución, es decir, en el escenario de resistencia a la castración.

Hace algunos años, en la búsqueda de mejorar la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata, se ha estudiado la incorporación de esta herramienta terapéutica al tratamiento hormonal en la enfermedad metastásica que es sensible a la castración, y más aún, como un manejo adyuvante asociado a terapia hormonal siguiendo a la radioterapia en la etapa localizada de alto riesgo de esta enfermedad.

Los intentos relevantes de demostrar la utilidad del uso de docetaxel en la enfermedad sensible a la terapia de privación androgénica (ADT) primaria, inician con el estudio fase III GETUG 15, en donde se explora el uso de esta combinación. Pese a los

esfuerzos, el resultado es desalentador, ya que la supervivencia global no es significativa y es esta variable el objetivo primario. Entre las razones para explicar este resultado se encuentra el tipo de pacientes incluidos en el estudio, probablemente con una carga tumoral más baja.

En el año 2014 (10 años después de los primeros resultados con docetaxel en cáncer de próstata resistente a la castración), se presentaron en el Congreso de la American Society of Clinical Oncology (ASCO), los resultados del estudio CHARTED (y recién se publicaron en el NEJM (The New England Journal of Medicine), con 790 pacientes en donde se combina quimioterapia con docetaxel a 75 mg/m² cada 3 semanas por 6 ciclos con manejo hormonal con ADT, versus ADT sola, catalogando a los pacientes con enfermedad de alto volumen (4 o más lesiones metastásicas y que por lo menos una de ellas fuera de las vértebras o la pelvis, o bien enfermedad visceral) que correspondió al 70% de los pacientes; o bajo volumen tumoral, habiéndose encontrado beneficio en el objetivo primario que fue la supervivencia global con 57.6 meses Vs. 44 meses (HR 0.61, 95% CI, 0.47 a 0.80), con un seguimiento de 28.9 meses, y con marcado beneficio en aquellos con volumen tumoral alto, con una ganancia en supervivencia como nunca se había observado en cáncer de próstata con una terapia citotóxica: 17 meses en estos pacientes (49.2 meses vs 32.2 meses; HR 0.60; 95% CI, 0.45 a 0.81; P<0.001). Asimismo, es de llamar la atención, que en el análisis de subgrupos, los que tuvieron mayor beneficio fueron aquellos que pudieran haber tenido un patrón más desfavorable de la enfermedad (ECOG 1 o 2 vs 0, edad mayor de 70 años) o enfermedad de alto volumen con metástasis óseas solas, Gleason < 8, o que no tuvieran tratamiento para prevenir eventos esqueléticos relacionados. La mediana de tiempo al desarrollo de resistencia a la castración fue 20.2 meses con la terapia combinada comparada con 11.7 meses con ADT sola. La tolerancia al manejo fue aceptable, con las toxicidades ya conocidas provocadas por docetaxel (fatiga, leucopenia, neutropenia, neurotoxicidad). La neutropenia grados 3 y 4 fue del 12% y neutropenia febril G3 y 4 fue de 6%, menos que lo reportado en el GETUG AFU 15 y STAMPEDE (7.5% y 12% respectivamente).

Estos resultados rompen un paradigma no sólo en el manejo hormonal en el cáncer de próstata, sino que abren la puerta para investigar el uso de quimioterapia en otras neoplasias sensibles a la manipulación hormonal. La publicación de este artículo significa el cierre al círculo de información que estaba pendiente de completar.

Estos resultados se refuerzan con la presentación en ASCO y ESMO de este año (2015) del estudio STAMPEDE con el brazo de quimioterapia con y sin ácido zoledrónico en el cual se demuestra de nueva cuenta el beneficio de combinar docetaxel con hormonoterapia. Los resultados de este estudio confirman la utilidad de este esquema sin dejar lugar a dudas sobre la conveniencia de incorporar dicha medida a la práctica rutinaria en estos pacientes. Asimismo, muestran un beneficio en supervivencia global con el uso de docetaxel, a pesar de que el agregar ácido zoledrónico no impacta en forma alguna el beneficio en supervivencia para estos pacientes.

Por otro lado, se ha evaluado el uso de quimioterapia con docetaxel a las dosis estándar por 6 ciclos, y ADT por 24 meses después de radioterapia externa; este estudio valoró la supervivencia global en pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo,

la cual fue estadísticamente significativa, aunque en todavía no puede ser recomendada como una terapia estándar en este grupo de pacientes.

Por último, en septiembre de este año, en el Congreso de la ESMO se presentó un meta-análisis con resultados basados casi en 3,000 pacientes con enfermedad metastásica, que incluyó los estudios mencionados y se mostró un HR de 0.77 (0.68,0.87) p<0.0001, con una mejoría absoluta de 10% en la supervivencia (de 40% a 50%) a 4 años, a favor del grupo de docetaxel. De igual forma, se observó una reducción absoluta en la falla de un 15% (de 80% a 65%) en 4 años (supervivencia libre de falla: HR=0.64 (0.58-0.70) p<0.0001).

Dado lo anterior, podríamos concluir que el docetaxel debe ser considerado como un nuevo estándar de tratamiento en pacientes con enfermedad metastásica sensible a la terapia de privación androgénica. Así cuando la quimioterapia parecía haber quedado relegada a pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración que progresaran después de algunas nuevas opciones de hormonoterapia, nuevamente toma un lugar primordial en la enfermedad metastásica sensible a la terapia de privación androgénica.

Nuevo Lanzamiento en México de Blinatumomab (Blincyto)

El tratamiento de los pacientes con Leucemia Linfoblástica de células B (LAL-B) refractaria o en recaída (R/R) incluye diferentes esquemas de quimioterapia y Trasplante Alogénico en segunda respuesta completa, con resultados poco satisfactorios. La supervivencia de los pacientes es de tres a cinco meses, independientemente del esquema de quimioterapia utilizado como reinducción.

El descubrimiento y la mayor comprensión de las interacciones que regulan el sistema inmune han contribuido al desarrollo de nuevos tratamientos con actividad antitumoral mediada por activación inmune. Los agentes que se dirigen a estas moléculas pueden modular las respuestas inmunitarias ejerciendo efectos antagonistas o agonistas.

En diciembre de 2014, la Food and Drug Administration (FDA) concedió la aprobación acelerada para blinatumomab (BLINCYTO, Amgen Inc.) para el tratamiento de Leucemia Linfoblástica de células B (LAL-B) refractaria o en recaída (R/R), filadelfia negativo.

Blinatumomab es un anticuerpo bi-específico (BiTE®), anti-CD3 y anti CD-19, cuya función es dirigir a las células T hacia a las células B precursoras que expresan CD-19 lo que resulta en la activación de células T específica. La activación del sistema inmune produce liberación de citocinas inflamatorias y apoptosis de las células B precursoras.

La aprobación se basa en el mantenimiento de respuesta completa (RC) y la reducción en la enfermedad mínima residual (EMR) a menos de 10⁻⁴ en el Protocolo Multicéntrico MT103-211 que incluyó a 185 pacientes con LAL-B R/R Filadelfia negativo. El tratamiento fue administrado a través de infusión continua durante 4 semanas de un ciclo de 6 semanas de duración. Fueron utilizados hasta dos ciclos para la inducción y tres ciclos de consolidación.

En dicho protocolo, el 32% de los pacientes con LAL-B R/R Filadelfia negativo alcanzaron RC con 2 ciclos de tratamiento con blinatumomab como agente único (mediana de 6,7 meses, rango, 0.46-16.5

meses). 31 % de los pacientes en el estudio tuvo RC con o sin recuperación hematológica completa, con una reducción en EMR a <10-4. (tabla 1)

Las reacciones adversas más comunes fueron fiebre (62%), cefalea (36%), edema periférico (25%), neutropenia febril (25%), náuseas (25%), hipokalemia (23 %), rash (21%), temblor (20%) y estreñimiento (20%). El 50% de los pacientes presentaron toxicidad neurológica y fue un motivo frecuente de interrupción del tratamiento. El síndrome de liberación de citocinas, se informó en el 11% de los pacientes.

Para pacientes con un peso mínimo de 45 kg, la dosis recomendada y horario para blinatumomab es 9 mcg / día en los días 1-7 y 28 mcg/día en los días 8-28 del primer ciclo de 42 días, y 28 mcg/día 1-28 días en los ciclos posteriores. El medicamento puede ser administrado de forma ambulatoria, con una bomba de infusión continua.

n % [95% IC]	n=185		
	RC	RCh	RC/RCh
60 (32.4) [25.7 - 39.7]	17 (9.2) [5.4 - 14.3]	77 (41.6%) [34.4 - 49.1]	
EMR			
N1/N2 (%)	48 - 60 (80.0)	10/17 (58.8)	58/77 (75.3)
[95% IC]	[67.7 - 89.2]	[32.9 - 81.6]	[64.2 - 84.4]
DR/SLR			
Mediana, meses (rango)	6.7 (0.46 - 16.5)	5.0 (0.13 - 8.8)	5.9 (0.13 - 16.5)

(tabla 1)

Con la aprobación de COFEPRIS en julio de 2015, blinatumomab se convierte en el primer BiTE® aprobado en México, y la primera inmunoterapia de agente único en ser aprobada para el tratamiento de pacientes con LLA de células B precursoras refractaria o recurrente, cromosoma Filadelfia negativo.

Actualmente están en desarrollo dos estudios fase III para pacientes pediátricos, uno diseñado por el "National Cancer Institute/Children's Oncology Group" y otro por el "International Group of Berlin-Frankfurt-Münster" (BFM). En la actualidad, un estudio en curso Fase III de combinación quimioterapia con o sin blinatumomab en pacientes con diagnóstico reciente de LAL-B Filadelfia negativo se lleva a cabo en los EE.UU. por el Eastern Cooperative Group of Oncology.

Hasta ahora, blinatumomab ha mostrado una eficacia prometedora con un perfil de seguridad favorable en pacientes con LAL B R/R o en pacientes con EMR positivo y está siendo actualmente investigado en fases tempranas de la enfermedad, lo que confirma la importancia de la inmunoterapia como una estrategia terapéutica para los pacientes con LLA.

Bibliografía

1. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125557b1.pdf
2. <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/blinatumomab>
3. Topp MS et al Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2015 Jan;16(1):57-66

Opinión de la Dra. Karla Espinosa. Blinatumomab

Médico cirujano de la Universidad Panamericana con subespecialidad en hematología en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, , médico adscrito American British Cowdray Medical Center I.A.P. y coordinadora de la clínica de leucemias agudas linfoblásticas INCan.

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad que resulta de la proliferación clonal de células precursoras de estirpe linfoide, y se caracteriza por falla en la médula ósea e infiltración celular. Su presentación y pronóstico es heterogéneo, por lo tanto el tratamiento de estos pacientes debe ser individualizado.

La incidencia global de leucemias se calcula en 5-6/100,000 habitantes al año, aproximadamente 60% son de estirpe mieloide y 40% de estirpe linfoide.¹ En Estados Unidos se esperan 18860 nuevos casos de leucemia mieloide aguda (LAM) y 6020 nuevos casos de leucemia linfoide aguda cada año. Durante el 2012 el Globocan reportó 3383 nuevos casos en México.²

A pesar de los diversos esquemas de quimioterapia, escenarios tales como la resistencia a fármacos y la

presencia de infecciones y comorbilidades, a menudo ponen en riesgo el éxito del tratamiento. En pacientes adultos se reportan Respuestas Completas (RC) posterior a la inducción de 70-80%, sin embargo el 50% de los pacientes presentarán recaída dentro de primer año, con supervivencia global de 6 meses.³ Los mecanismos moleculares involucrados en estos fenómenos no han sido totalmente definidos sin embargo, resultados de los grupos: francés (GRALL), alemán (GMALL), español (PETHEMA) y del Grupo del Norte de Italia (NILG) han demostrado la importancia del nivel de la Enfermedad Mínima Residual (EMR) posterior a la quimioterapia de inducción.^{4,5,6} Los pacientes con un bajo nivel de EMR al final de la inducción y/o al final de la consolidación tienen una mayor probabilidad de conseguir RC prolongadas, incluso sin necesidad de efectuar Trasplante de Células Hematopoyéticas



(TCH). En los últimos años se ha estandarizado el nivel de EMR necesario para definir la respuesta molecular, que se sitúa en <0,01% (<10-4).⁷ Por otro lado, los pacientes que no han entrado en RC o tienen una respuesta molecular inadecuada tras el tratamiento de inducción deben recibir un tratamiento más intensivo que el resto de pacientes con LLA, por el alto riesgo de recaída. Estos pacientes podrían beneficiarse de nuevas terapias inmuno-oncológicas.

Las terapias inmuno-oncológicas buscan una respuesta inmune eficaz contra el cáncer y requieren de la presencia de células T activadas (específicamente células T CD8) que reconozcan al tumor y que ataquen a las células neoplásicas a través de la expresión de perforina y granzimas. Las células T CD4 tienen un papel importante al potenciar la respuesta de células T CD8.⁸ La inmunoterapia busca aumentar y modular la respuesta inmune para lograr efectos citotóxicos y lo puede lograr mediante la manipulación directa ex vivo de linfocitos autólogos, o pasivamente a través del reclutamiento de células T al sitio de tumor, a través de terapias blanco.

Blinatumomab es un anticuerpo bi-específico (BITEMR) contra CD19 y CD3, que favorece la actividad citotóxica dirigida de las células T contra las células B que expresan CD19.⁹ Blinatumomab aumenta la producción de citocinas pro-inflamatorias, incluyendo IL-2, IFN-γ, TNF-α, IL-4, IL-6 e IL-10.

Blinatumomab como agente único ha demostrado tener actividad antileucémica en pacientes adultos con LLA Philadelphia negativo en recaída o refractarios. Un estudio multicéntrico fase 2 evaluó la respuesta de 189 pacientes con LLA con características de alto riesgo, en recaída o refractarios, logrando 43% de RC posterior a dos ciclos de tratamiento y 82% de ellos alcanzaron

EMR negativa 10. En el análisis de subgrupos, los pacientes que tenían menos de 50% de blastos al inicio de tratamiento, respondieron mejor que aquellos que tuvieron un porcentaje mayor. Pacientes que habían recibido dos o más esquemas de quimioterapia previamente, tuvieron RC de 35%. Un hallazgo importante fue que la RC en el grupo con TCH previo, fue similar a aquellos que no habían recibido este tratamiento (45 y 44% respectivamente). La supervivencia libre de recaída fue de 5.9 meses y la SG de 6 meses para toda la población. La SG para aquellos pacientes que alcanzaron RC fue de 9.9 meses contra 2.7 meses en aquellos que no la alcanzaron. Los principales efectos adversos grado 3 reportados fueron fiebre y neutropenia, anemia y neumonía. Alteraciones neurológicas y/o psiquiátricas grado 3, fueron reportadas en 13%. Estas manifestaciones fueron reversibles con la suspensión del medicamento y la administración de esteroides.¹⁰

Blinatumomab aparece como una terapia prometedora para el tratamiento de pacientes con LLA Philadelphia negativo de alto riesgo (recaída o refractarios). Sobre todo parece tener un papel importante en aquellos pacientes que, después de la consolidación no han alcanzado EMR negativa y podría utilizarse como "terapia puente" para TCH alogénico. Los efectos adversos reportados se presentan principalmente en pacientes con alta carga tumoral. La presencia de encefalopatía y otras alteraciones neurológicas y psiquiátricas se presentan en un alto porcentaje de los pacientes, sin embargo con la discontinuación del tratamiento, son reversibles.

Los resultados de un ensayo fase II en pacientes con LLA Philadelphia positivo se esperan con interés. Por otro lado, un estudio fase III, llevado por el "Eastern Cooperative Oncology Group" en pacientes con diagnóstico reciente de LLA B Philadelphia negativo evalúa el uso de quimioterapia con o sin blinatumomab.

En resumen, blinatumomab ha demostrado una eficacia prometedora con un perfil de seguridad favorable en pacientes con LLA en recaída y refractarios y, actualmente está siendo investigado en fases tempranas de la enfermedad, lo que confirma la importancia de la inmunoterapia como estrategia terapéutica para estos pacientes.

1. Greer JP, Kinney M. Acute nonlymphocytic leukemia. En: Lee R, Bithell T, Foerster J, Athens J, Lukens J, eds. Wintrobe's clinical hematology 9th edition. Pennsylvania: Lea & Finger; 1993. p. 1920-46
 2. Trado-Gómez L, Mohar A. Epidemiología de las Neoplasias Hematológicas. Cancerología. 2007; 2: 109-120
 3. Kantarjian HM, et al. Cancer. 2010;116:5568-5574
 4. JM Ribera, A Oriol, M Morgades, et al. Treatment of High-Risk (HR) Philadelphia Chromosome-Negative (Ph-) Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) According to Baseline Risk Factors and Minimal Residual Disease (MRD). Results of the PETHEMA ALL-AR-03 Trial. Blood 2009; 112: Abstract 3291
 5. Bassan R, Spinelli O, Oldani E, et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of MRD in adult ALL. Blood 2009; 113: 4153-4162.
 6. Brüggemann M, Raff T, Flohr T, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard risk acute lymphoblastic leukemia. Blood 2006; 107: 116-1123
 7. Brüggemann M, Schrauder A, Raff T, et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008. Leukemia. 2010;24:521-525
 8. Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. N Engl J Med. 2014;371(16):1507-1517
 9. Raponi S, et al. Leuk Lymphoma. 2011;52:1098-1107
 10. Topp MS et al Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2015 Jan;16(1):57-66

Ceritinib en Cáncer de Pulmón de células no pequeñas con rearrreglo de ALK

Alice T. Shaw, M.D. *et al.* Ceritinib in ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer, publicado el 27 de Marzo, 2014, en NEJM.org. The New England Journal of Medicine 2014; 370:1189-97. DOI: 10.1056/NEJMoa1311107

Las alteraciones genéticas en el gen cinasa del linfoma anaplásico (ALK) están implicadas en la patogénesis de diversos tipos de cáncer en el humano.¹ ALK puede estar activado en forma aberrante por mutación, amplificación génica o rearrreglo cromosómico, resultando en la expresión de un potente conductor oncogénico. En el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), el rearrreglo de ALK ocurre aproximadamente en el 5% de los casos.²⁻⁸ Entre los pacientes con NSCLC avanzado con rearrreglo de ALK, se ha asociado crizotinib con tasas de respuesta aproximadamente del 60% en múltiples estudios y una mediana de supervivencia libre de progresión de 8 a 10 meses.⁹⁻¹¹

A pesar de las respuestas iniciales a crizotinib, la mayoría de los pacientes presentan recaída en los siguientes 12 meses debido al desarrollo de resistencia.^{12,13}

Aproximadamente un tercio de los pacientes con NSCLC con rearrreglo de ALK tienen recaída debida a una mutación adquirida en el dominio de la tirosina cinasa de ALK o amplificación del gene de fusión de ALK.^{12,13} En el resto de los casos resistentes, el gen de fusión de ALK está sin cambio y se han reportado una variedad de mecanismos de resistencia.^{12,13,19}

Ceritinib (LDK378, Novartis Pharmaceuticals) es un inhibidor tirosina cinasa de ALK oral, de molécula pequeña, que compite con ATP21. Ceritinib es 20 veces más potente que crizotinib versus ALK.²²

En modelos de xenoinjerto de NSCLC con rearrreglo de ALK, ceritinib mostró actividad antitumoral marcada en los tumores tanto sensibles como resistentes a crizotinib.

Nosotros condujimos un estudio fase 1 de ceritinib para determinar la seguridad, la dosis máxima tolerada (MTD), las propiedades farmacocinéticas y la actividad antitumoral de este fármaco en pacientes con NSCLC con rearrreglo de ALK y otros tipos de cáncer con alteraciones de ALK.

Método

Los pacientes elegibles tenían cáncer localmente avanzado o metastásico con alteraciones genéticas

en ALK. En pacientes con NSCLC, se requirió comprobar el rearrreglo de ALK en al menos el 15% de las células tumorales mediante prueba de fluorescencia en hibridación in situ (FISH) con el uso de sondas de desensamblado.

Diseño del estudio

El objetivo primario fue determinar la MTD de ceritinib en pacientes adultos con tumores en los que se encontraba una alteración genética en ALK. Los objetivos secundarios clave fueron describir el perfil de seguridad y de los eventos colaterales, el perfil farmacocinético y la actividad antitumoral de ceritinib. El estudio incluyó una fase de escalación de dosis, seguida por una fase de expansión en la que todos los pacientes recibieron tratamiento a una dosis máxima establecida en la fase de escalación de dosis. En esta fase, el tratamiento incluyó una sola dosis de ceritinib, seguida por un período de evaluación farmacocinética de 3 días y la dosificación oral diaria subsecuente para el resto del ciclo. La dosis diaria de ceritinib se continuó en ciclos de 21 días. La dosis inicial fue de 50mg diarios, en base a los datos preclínicos de seguridad.

Evaluaciones del estudio

Se clasificaron los eventos adversos de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos, versión 4.0.

Se obtuvieron muestras de sangre para evaluaciones farmacocinéticas tanto en la fase de escalación de dosis como en la de expansión del estudio.

Todos los pacientes se sometieron a exámenes de imagen del tumor al inicio, incluyendo tomografía computarizada de tórax y abdomen, así como imagen de cerebro. Se obtuvieron escaneos de re-estadificación a intervalos de 6 semanas durante el tratamiento y fueron evaluadas por investigadores de acuerdo a los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos, versión 1.0.

Análisis estadístico

La MTD se definió como la dosis asociada con la probabilidad más alta de ocurrencia de eventos tóxi-

cos que limitaran la dosis en 16% a menos del 33% de los pacientes y como la dosis que no excedió los criterios de sobredosificación (<25% de probabilidad de ocurrencia de eventos tóxicos que limitaran la dosis en ≥ 33% de los pacientes).

Resultados – Pacientes

Al 19 de Octubre del 2012, se habían tratado un total de 130 pacientes: 59 en la fase de escalación de dosis y 71 en la fase de expansión. La mayoría de los pacientes (122 de 130 pacientes [94%]) tenían NSCLC avanzado y habían recibido quimioterapia citotóxica previamente.

Un total de 83 de los 122 pacientes con NSCLC (68%) habían recibido crizotinib previamente. De los 8 pacientes con otros tipos de cáncer (no NSCLC), 4 tenían cáncer de mama, de los cuales, además uno presentaba rhabdomyosarcoma alveolar, otro adenocarcinoma rectal, otro linfoma anaplásico de células grandes y otro tumor miofibroblástico inflamatorio.

Eventos adversos

Los pacientes en la fase de escalación de dosis del estudio fueron tratados a niveles de dosis de 50 a 750mg diarios. Los eventos tóxicos que limitaron la dosis ocurrieron en 6 pacientes durante el ciclo 1 a dosis diarias de 400mg o más.

Los eventos tóxicos que limitaron la dosis incluyeron diarrea (a una dosis diaria de ≥ 600mg), vómito (a 750mg diarios), náusea (a 750 mg diarios), deshidratación (a

600mg diarios, un nivel elevado de alanina aminotransferasa (a 400mg diarios), e hipofosfatemia (a 400mg diarios). Todos los eventos tóxicos limitantes de la dosis se resolvieron con la discontinuación de tratamiento. Se reinició el tratamiento en todos los pacientes excepto uno, que tenía progresión simultánea de la enfermedad. En todos los pacientes se interrumpió el fármaco del estudio durante 8 días o menos.

Los eventos adversos más comunes incluyeron náusea (en 82% de los pacientes), diarrea (en 75%), vómito (en 65%), fatiga (en 47%) e incremento en los niveles de alanina aminotransferasa (en 35%). Los eventos adversos más comunes grado 3 o 4 considerados como relacionados con el fármaco del estudio fueron niveles aumentados de alanina aminotransferasa (en 21% de los pacientes), niveles aumentados de aspartato aminotransferasa (en 11%), diarrea (en 7%) e incremento en los niveles de lipasa (en 7%) (tabla 2), todos los cuales fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento.

Nosotros notamos 4 casos de enfermedad pulmonar intersticial que se relacionaron posiblemente a la terapia con ceritinib; todos se resolvieron con la discontinuación de ceritinib y la administración de tratamiento estándar. También observamos un caso de prolongación del intervalo QT corregido grado 3 asintomático que se relacionó posiblemente con ceritinib. Un total de 66 de los 130 pacientes (51%) requirieron al menos una reducción de dosis y la mediana del período de interrupción de tratamiento fue de 7.3 días.

Tabla 2. Eventos Adversos Grado 3 o 4 que se sospecha estaban relacionados con la terapia con Ceritinib.*

Evento	Dosis					
	50-30mg/día (N=10)	400mg/día (N=14)	500mg/día (N=10)	600mg/día (N=10)	700mg/día (N=5)	750mg/día (N=81)
	Número de pacientes con evento (porcentaje)					
Cualquier evento	2 (20)	4 (29)	3 (30)	5 (50)	4 (80)	46 (57)
Nivel elevado de alanina aminotransferasa	1 (10)	1 (7)	2 (20)	0	4 (80)	19 (23)
Nivel elevado de aspartato aminotransferasa	0	1 (7)	0	0	3 (60)	10 (12)
Diarrea	0	1 (7)	1 (10)	1 (10)	0	6 (7)
Nivel elevado de lipasa	0	0	0	1 (10)	0	8 (10)
Náusea	0	0	1 (10)	0	0	6 (7)
Fatiga	0	0	1 (10)	0	0	5 (6)
Vómito	0	0	0	1 (10)	0	5 (6)
Hipofosfatemia	0	1 (7)	0	1 (10)	0	2 (2)
Nivel elevado de amilasa	0	0	0	1 (10)	0	2 (2)
Nivel elevado de fosfatasa alcalina	0	0	0	0	1 (20)	2 (2)
Hiperglicemia	0	0	0	0	0	3 (4)

* Los eventos adversos enlistados aquí son los reportados en por lo menos 2% de los pacientes y los cuales se sospechó estaban relacionados con el fármaco del estudio. Se clasificaron los eventos de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos, versión 4.0. Los pacientes que tuvieron más de una ocurrencia del mismo evento se contabilizaron una vez en cada categoría. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo con la dosis inicial recibida.

Farmacocinética

Los análisis de farmacocinética mostraron que la exposición a ceritinib aumentaron con la dosis. El incremento en la concentración plasmática máxima (Cmax) fue ligeramente mayor que proporcional a las dosis diarias en el rango de 50mg a 750mg.

La Cmax de ceritinib se alcanzó aproximadamente 6 horas después de recibir la dosis y la media de vida media terminal de ceritinib fue de aproximadamente 40 hrs.

Eficacia

Un total de 114 pacientes con NSCLC recibieron al menos 400 mg de ceritinib diariamente, de quienes 1 (1%) presentó respuesta completa confirmada, 65 (57%) tuvo respuesta parcial confirmada y 25 (22%) tuvo enfermedad estable; 12 pacientes (11%) tuvieron progresión de enfermedad en las primeras evaluaciones de re estadificación y para 11 pacientes (10%), no se supo la respuesta debido a discontinuación temprana del estudio.

La tasa global de respuesta fue del 58% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 48 a 67). Entre los 78 pacientes con NSCLC que recibieron 750 mg diarios, 46 presentaron respuesta parcial confirmada, para una tasa global de respuesta del 59% (IC del 95%, 47 a 70).

La mayoría de los pacientes con NSCLC que fueron tratados con ceritinib habían recibido crizotinib previamente (83 de 122 pacientes [68%]). Entre los pacientes con tratamiento previo con crizotinib, la tasa global de respuesta fue del 56% (IC 95%, 45 a 67) entre los que recibieron ceritinib a una dosis de 400mg o más diariamente (45 de 80 pacientes) y 56% (IC 95%, 41 a 70) entre los que fueron tratados con ceritinib a una dosis de 750mg diarios (28 de 50 pacientes). Algunas respuestas fueron rápidas y dramáticas. Además, se observaron respuestas en lesiones no tratadas en el sistema nervioso central en pacientes que habían recibido crizotinib previamente. Entre los 34 pacientes que no habían recibido crizotinib previamente y que fueron tratados con al menos 400mg de ceritinib diariamente, 21 presentaron respuesta parcial, para una tasa global de respuesta del 62% (IC 95%, 44 a 78).

Duración de respuesta y sobrevida libre de progresión

Entre los 66 pacientes con NSCLC que tenían una respuesta y que habían sido tratados al menos con 400mg de ceritinib diariamente, 64% (IC 95%, 50 a 74) tuvieron una duración de respuesta de 6 meses o más. La mediana de duración de respuesta fue de 8.2 meses (IC 95%, 6.9 a 11.4); sin embargo, los datos para el 47% de los pacientes con una respuesta (31 de 66) fueron censados al momento del corte de datos. Entre los 114 pacientes con NSCLC que recibieron al menos 400mg de ceritinib diariamente,

la mediana de seguimiento fue de 9.5 meses (rango, 0.3 a 24.4) y la mediana de sobrevida libre de progresión fue de 7.0 meses (IC 95%, 5.6 a 9.5), con datos para 43 pacientes (38%) censados.

En el subgrupo de 80 pacientes con NSCLC que habían recibido crizotinib previamente, la mediana de sobrevida libre de progresión fue similar, de 6.9 meses (IC 95%, 5.3 a 8.8). En el subgrupo de 34 pacientes con NSCLC que no habían recibido crizotinib previamente, la mediana de sobrevida libre de progresión fue de 10.4 meses (IC 95%, 4.6 a no se pudo estimar), con datos para 18 pacientes (53%) censados y una mediana de seguimiento de 9.5 meses. Entre los 64 pacientes con metástasis basal a sistema nervioso central, la mediana de sobrevida libre de progresión (con una dosis diaria de ceritinib de \geq 400mg) fue similar a la de 50 pacientes sin metástasis a sistema nervioso central (6.9 y 7.0 meses respectivamente; P=0.37 mediante la prueba de rango logarítmico).

Al momento del corte, los datos de sobrevida global estaban inmaduros, con datos para el 72% de los pacientes que habían sido censados. La tasa global de sobrevida a 12 meses fue de 65% y no se había alcanzado la mediana de sobrevida global.

Determinantes moleculares de respuesta

Un total de 19 pacientes con NSCLC que habían tenido progresión de enfermedad durante el tratamiento con crizotinib fueron sometidos a repetición de biopsia tumoral en una institución antes del tratamiento del estudio. Todas las muestras fueron positivas al re arreglo de ALK de acuerdo con FISH; 2 de las 19 muestras mostraron amplificación del gen de ALK y 5 se encontraron con mutaciones secundarias de resistencia en el dominio de tirosina cinasa de ALK.

Se observó regresión tumoral en todos los pacientes, independientemente del estado molecular. Se observaron respuestas confirmadas en 6 de 7 pacientes con amplificación génica de ALK o mutación y en 7 de 12 pacientes sin alteración de ALK. Estos hallazgos sugieren que la actividad de ceritinib en pacientes cuyos tumores habían progresado durante el tratamiento con crizotinib pueden ser independientes del mecanismo subyacente de resistencia adquirida.

1. Barreca A, Lasorsa E, Riera L, et al. Anaplastic lymphoma kinase in humancancer. *J Mol Endocrinol* 2011;47:R11-R23.
2. Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, et al. EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:4275-83.
3. Takahashi T, Sonobe M, Kobayashi M, et al. Clinicopathologic features of nonsmall-cell lung cancer with EML4-ALK fusion gene. *Ann Surg Oncol* 2010;17:889-97.
4. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol* 2012;13:1011-9.
5. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:2385-94.
6. Katayama R, Shaw AT, Khan TM, et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung cancers. *Sci Transl Med* 2012;4:120ra17.
7. Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18:1472-82.
8. Shaw AT, Engelman JA. ALK in lung cancer: past, present, and future. *J Clin Oncol* 2013;31:1105-11.
9. Marsilje TH, Pei W, Chen B, et al. Synthesis, structure-activity relationships and in vivo efficacy of the novel potent and selective anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor LDK378 currently in phase 1 and 2 clinical trials. *J Med Chem* 2013;56:5675-90.
10. Li N, Michellys PY, Kim S, et al. Activity of a potent and selective phase I ALK inhibitor LDK378 in naive and crizotinib-resistant preclinical tumor models. Presented at the AACR-NCI-EORTC International Conference: Molecular Targets and Cancer Therapeutics, San Francisco, November 12-16, 2011. abstract.



Opinión del Dr. Omar Eleazar Macedo Pérez. Comentario Ceritinib

Dr. Eleazar Omar Macedo Pérez, Instituto Nacional de Cancerología, Oncología médica.



miento logre una mayor supervivencia libre de progresión en relación a crizotinib.

Y es así como llega una nueva generación de inhibidores de la vía de ALK, encabezados por ceritinib. El estudio ASCEND-1, un estudio fase I para determinar la dosis máxima tolerada y la eficacia de ceritinib en pacientes vírgenes y con terapia previa anti-ALK, representa un diseño novedoso de estudio fase I, con un grupo de expansión donde se estudiaron más de 100 pacientes, lo que permitió obtener conclusiones y realizar aprobaciones aceleradas por la FDA al demostrar datos contundentes.

Los resultados iniciales del estudio ASCEND-1 fueron publicados en el NEJM 2014 (Alice Shaw et al), basado en una población de 122 pacientes con CPCNP ALK+ avanzado, se demostró un beneficio en pacientes con progresión a crizotinib (n= 83) y vírgenes a terapia anti-ALK (n=39), con tasas de respuesta de 56% y 62%, así como SLP de 6.9 meses y 10.4 meses, respectivamente. Estos resultados en un inicio sugerían que debíamos iniciar tratamiento con crizotinib, con el cual se lograban en primera línea, tasas de respuesta de 74% y una SLP de 10.9 meses, de acuerdo a los resultados del estudio PROFILE 1014 (Mok T, et al), y a la progresión dar ceritinib (estudio ASCEND-1) que ofrece tasas de respuesta de 56% y SLP de 6.9 meses en ésta población, para una suma de 17.8 meses de SLP con esta secuencia. Sin embargo, en el estudio ASCEND-1 se siguieron agregando más pacientes y en el Congreso ESMO (European Society for Medical Oncology) de 2014 (Abstract 1295P), se presentó la actualización con 246 pacientes, 163 con tratamiento anti-ALK previo y 83 pacientes vírgenes a crizotinib, con tasas de respuesta de 56.4% y 72.3%, así como una SLP de 6.9 meses y 18.4 meses, respectivamente.

De lo anterior surge la pregunta ¿debemos utilizar ceritinib desde el inicio para alcanzar una SLP de 18.4 meses o utilizar la secuencia crizotinib-ceritinib? Desde mi perspectiva ceritinib tiene ahora un rol fundamental en pacientes con CPCNP ALK+ en segunda línea, debido a que con su aprobación reciente y a que cientos de pacientes que fueron tratados con crizotinib y han progresado a este tratamiento, se puede lograr un control de la enfermedad en un alto porcentaje. Ceritinib tiene también un papel determinante en el tratamiento de primera línea por dos razones:

El bloqueo de la vía de ALK en cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP) es sin duda el más claro ejemplo de la realidad que vivimos en la actualidad en oncología en la era de las pruebas moleculares y el tratamiento con terapias blanco. La vía de ALK fue descrita en CPCNP apenas en 2007 y sólo 4 años más tarde, se aprobó por la FDA el primer medicamento para el tratamiento de pacientes con CPCNP ALK+ en etapa avanzada (crizotinib).

Para este subgrupo de pacientes con adenocarcinoma pulmonar -que anualmente alcanza los 60,000-70,000 casos nuevos en todo el mundo-, se logró contar con una terapia que ofrecía tasas de respuesta >60%, control de la enfermedad por >10 meses y con mejoría en la calidad de vida.

Sin embargo, de manera ocasional, todos los pacientes experimentan progresión de la enfermedad y uno de los sitios afectados con mayor frecuencia por la progresión, es el sistema nervioso central. De forma tal que, las tres necesidades no cumplidas con la terapia existente son:

- Un medicamento que se sobreponga a los mecanismos de resistencia a crizotinib.
- Mejorar la penetración al sistema nervioso central y,
- Un fármaco que en pacientes vírgenes a trata-

- Un paciente puede alcanzar una SLP tan prolongada con ceritinib en primera línea que con la secuencia crizotinib-ceritinib, lo cual tienen implicaciones muy importantes debido a que se evita que el paciente pase por progresión de la enfermedad, con el riesgo potencial de presentar deterioro clínico y con ello deterioro en la calidad de vida;
- Ceritinib tiene penetración a SNC y consigue altas tasas de respuesta en pacientes con metástasis cerebrales. La progresión a SNC en el estudio PROFILE 1014 fue cercana al 50%. Además, hasta un 20-30% de los pacientes ALK+ debutan con enfermedad metastásica a SNC y en este grupo de pacientes no hay duda alguna que el tratamiento de elección deberá ser ceritinib desde el inicio.

De tal manera, que con los argumentos anteriores, las tres necesidades no cubiertas en la población de pacientes con CPCNP avanzado ALK+ se logran alcanzar:

- Ceritinib se sobrepone a la resistencia a crizotinib (indicación en segunda línea);
- Ceritinib logra actividad en SNC;
- Ceritinib consigue una SLP de 18.4 meses en pacientes vírgenes a tratamiento (indicación en primera línea).

Sólo 8 años después de ser descrita la vía de ALK disponemos de terapias con alto grado de efectividad para el tratamiento de este grupo de pacientes. Ceritinib es la segunda droga aprobada por la FDA con este propósito. Hoy día, se llevan a cabo estudios fase III que vendrán a confirmar estos resultados, así como la llegada de nuevos medicamentos que se agregarán al arsenal terapéutico del CPCNP y con ello su supervivencia. Además, la aprobación por la FDA de la inmunohistoquímica como método para determinar positividad de ALK (ya no sólo FISH), facilitará el diagnóstico de este grupo de pacientes.

Exemestano adyuvante con supresión ovárica en Cáncer de Mama pre menopáusico.

Olivia Pagani, M.D., et al. Adjuvant Exemestane with Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer, publicado el 1 de Julio, 2014, en NEJM.org. The New England Journal of Medicine DOI: 10.1056/NEJMoa1404037

El tratamiento estándar por al menos 5 años es Tamoxifeno.¹⁻³ Adicionalmente se puede recomendar la supresión adyuvante de la función ovárica (de aquí en adelante, supresión ovárica). Para las mujeres postmenopáusicas, la terapia adyuvante con un inhibidor de aromatasas, comparado con Tamoxifeno, mejora la respuesta.²⁻⁹ En 2003, el Grupo de Estudio Internacional de Cáncer de Mama (IBCSG) inició dos estudios aleatorizados fase 3, el estudio de Tamoxifeno y Exemestano (TEXT) y el estudio de Supresión de Función Ovárica (SOFT), incluyendo mujeres premenopáusicas con cáncer de mama temprano con receptor hormonal positivo, mediante la colaboración con el Grupo Internacional de Mama (BIG) y el Grupo Norteamericano de Cáncer de Mama. Los estudios fueron diseñados para determinar si la terapia adyuvante con el inhibidor de aromatasas exemestano mejoraba la sobrevida libre de enfermedad, comparado con Tamoxifeno, en mujeres premenopáusicas tratadas, más supresión ovárica y determinar el valor de la supresión ovárica en mujeres que fueran candidatas potenciales para el tratamiento con Tamoxifeno adyuvante. Aquí reportamos los resultados del análisis primario combinado planeado de los datos de TEST y SOFT comparado con exemestano adyuvante más supresión ovárica con Tamoxifeno adyuvante más supresión ovárica después de una mediana de seguimiento de 68 meses.

Método – pacientes

Los criterios de inclusión fueron cáncer de mama operable comprobado por histología restringido a la mama y la axila ipsilateral, con la excepción del involucramiento de ganglios inter mamarios detectados mediante biopsia de ganglio centinela; y tumor con expresión de los receptores de estrógeno y progesterona en al menos 10% de las células, evaluadas mediante prueba inmunohistoquímica. Se requirió disección axilar o biopsia negativa de ganglio centinela. La macrometástasis en ganglio centinela requirió de disección axilar o radiación.

Diseño del estudio

TEXT fue diseñado para evaluar 5 años de terapia que consistió en exemestano más el antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) versus Tamoxifeno más triptorelina en mujeres que recibieron terapia de supresión ovárica desde el inicio de la terapia adyuvante. Las mujeres elegibles se asignaron en forma aleatoria en una proporción 1:1 para recibir exemestano oral (Aromasin, Pfizer), a una dosis de 25mg diarios más triptorelina (Decapeptyl Depot [acetato de triptorelina], Ipsen; o Trelstar Depot [pamoato de triptorelina], Debio) a una dosis de 3.75mg, administrados mediante inyección intramuscular cada 28 días, o Tamoxifeno oral a una dosis de 20mg diarios más triptorelina. Se permitió

ooforectomía bilateral o radiación ovárica después de al menos 6 meses de triptorelina.

La quimioterapia fue opcional en TEXT y en caso de ser administrada, se inició en forma concomitante con triptorelina; se inició la terapia endócrina oral después de completar la quimioterapia. En caso de no administrarse quimioterapia, la terapia endócrina oral se iniciaba a las 6 a 8 semanas después de iniciar triptorelina, para permitir un decremento en la producción ovárica de estrógeno.

SOFT fue diseñado para evaluar 5 años de exemestano más supresión ovárica versus Tamoxifeno más supresión ovárica versus monoterapia con Tamoxifeno en mujeres que continuaron en premenopausia después de completar la quimioterapia adyuvante o neoadyuvante o en mujeres en quienes el tratamiento adyuvante únicamente con Tamoxifeno fuera posible. Las mujeres elegibles fueron asignadas en forma aleatoria en una proporción de 1:1:1 a exemestano más supresión ovárica (triptorelina, ooforectomía bilateral, o radiación ovárica), Tamoxifeno más supresión ovárica o Tamoxifeno solo.

En TEXT y SOFT, la terapia endócrina asignada por protocolo continuó por 5 años a partir de la fecha de aleatorización.

El objetivo final primario fue supervivencia libre de enfermedad. Los objetivos finales secundarios incluyeron lo siguiente: intervalo de tiempo sin cáncer de mama; intervalo de tiempo previo a recurrencia de cáncer de mama a un sitio distante y supervivencia global.

Los planes originales del análisis estadístico para TEXT y SOFT fueron comparar la supervivencia libre de enfermedad entre los grupos de tratamiento en cada estudio por separado, con un análisis secundario combinado planeado de exemestano más supresión ovárica versus Tamoxifeno más supresión ovárica.

Los análisis se realizaron de acuerdo con el principio de intención de tratamiento. Se calcularon los estimados de los objetivos finales de tiempo al evento de Kaplan-Meier. Se usaron los análisis de regresión de riesgo proporcional de Cox y la prueba de rango logarítmico, estratificados de acuerdo al estudio, la administración o no de quimioterapia y el estatus de ganglio linfático para estimar las proporciones de riesgo, los intervalos de confianza al 95% y los P values comparando los dos grupos.

Resultados: Población del estudio

De Noviembre del 2003 a Abril del 2011 asignamos en forma aleatoria 2359 mujeres premenopáusicas a exemestano más supresión ovárica y 2358 a Tamoxifeno más supresión ovárica. Dos tercios de las mujeres fueron reclutadas en los centros de BIG y un tercio en los centros Norteamericanos. Después de la exclusión, 4690 pacientes fueron incluidas en la

población de intención de tratamiento. La mediana de edad de las pacientes a la aleatorización fue de 43 años. Un total del 42.6% de las pacientes no recibieron quimioterapia y 57.4% recibieron quimioterapia ya fuera después de aleatorización en TEXT (34.3% de todas las pacientes) o antes de aleatorización en SOFT (23.2%). Entre las pacientes en SOFT que habían recibido quimioterapia previamente, 41.7% habían recibido Tamoxifeno durante un promedio de 4 meses antes de aleatorización en lo que se esperaba establecer o reestablecer el estado premenopáusic. La enfermedad de ganglio positivo se observó en 42.2% de las pacientes en general y en 20.7% y 8.3% de las pacientes en TEXT y SOFT que no recibieron quimioterapia, respectivamente.

Eficacia

Después de una mediana de seguimiento de 68 meses, 514 pacientes (11.0%) tuvieron recurrencia de enfermedad o un segundo cáncer invasivo o murieron. La tasa de supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue del 91.1% (intervalo de confianza [IC] 95%, 89.7 a 92.3) entre las pacientes asignadas a recibir exemestano más supresión ovárica, comparado con el 87.3% (IC 95%, 85.7 a 88.7) de las asignadas a Tamoxifeno más supresión ovárica (proporción de riesgo para recurrencia, segundo cáncer invasivo, o muerte, 0.72; IC 95%, 0.60 a 0.85; P<0.001).

A 5 años, 92.8% (IC 95%, 91.6 a 93.9) de las pacientes asignadas a recibir exemestano más supresión ovárica estuvieron libres de cáncer de mama, comparadas con el 88.8% (IC 95%, 87.3 a 90.1) de las asignadas a recibir Tamoxifeno más supresión ovárica (proporción de riesgo para recurrencia, 0.66; IC 95%, 0.55 a 0.80; P<0.001). Entre las pacientes que no recibieron quimioterapia y que fueron asignadas a recibir exemestano más supresión ovárica, 97.6% de las pacientes en TEXT y 97.5% de las incluidas en SOFT permanecieron libres de cáncer de mama a 5 años.

La recurrencia de cáncer de mama a un sitio distante se reportó en 325 pacientes (6.9%) y a 5 años la tasa de libertad de recurrencia por cáncer de mama a un sitio distante fue de 93.8% (IC 95%, 92.7 a 94.8) entre las pacientes asignadas a recibir exemestano más supresión ovárica, comparadas con 92.0% (IC 95%, 90.7 a 93.1) entre las asignadas a recibir Tamoxifeno más supresión ovárica (proporción de riesgo para recurrencia 0.78; IC 95%, 0.62 a 0.97; P=0.02).

La supervivencia global a 5 años fue del 95.9% (IC 95%, 94.9 a 96.7) entre las pacientes asignadas a exemestano más supresión ovárica y 96.9% (IC 95%, 96.0 a 97.6) entre las asignadas a Tamoxifeno más supresión ovárica; la diferencia no fue significativa.

Eventos adversos

A la mediana de seguimiento de 68 meses, 30.2% de las pacientes seguían recibiendo parte o todo el trata-

miento asignado por protocolo, 56.1% habían completado el tratamiento y 13.7% habían descontinuado todos los tratamientos asignados por protocolo en forma temprana (16.1% de las paciente en el grupo de exemestano y supresión ovárica y 11.2% de las asignadas al grupo de Tamoxifeno y supresión ovárica).

Los eventos adversos blanco grado 3 o 4 fueron reportados en 30.6% de las pacientes asignadas a recibir exemestano más supresión ovárica y en 29.4% de las asignadas a recibir Tamoxifeno más supresión ovárica. Los eventos grado 3 o 4 que fueron reportados con mayor frecuencia fueron bochornos, síntomas músculo-esqueléticos e hipertensión. Se reportó depresión en 50.2% de las pacientes con depresión grado 3 o 4 en 4.1% de las pacientes.

La osteoporosis (prueba de T, menor a -2.5) se reportó en 13.2% de las pacientes asignadas a exemestano más supresión ovárica y en 6.4% de las asignadas a

Tamoxifeno más supresión ovárica. Las fracturas, los síntomas músculo-esqueléticos, la resequeidad vaginal, el decremento de libido y la dispareunia se reportaron con mayor frecuencia en las pacientes asignadas a exemestano más supresión ovárica.

Las pacientes asignadas a exemestano más supresión ovárica reportaron significativamente mayor deterioro de hueso o dolor de articulaciones y resequeidad vaginal y una mayor pérdida de apetito sexual, en tanto que las pacientes asignadas a Tamoxifeno más supresión ovárica estuvieron significativamente más afectadas por bochornos y flujo vaginal.

1. Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, et al. Breast cancer: clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2009;7:122-92.
 2. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 2010;28:3784-96.
 3. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann Oncol 2013;24:2206-23.
 9. Van de Velde CJ, Raaijmakers C, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomized phase 3 trial. Lancet 2011;377:321-31.

Opinión del Dr. Benito Sánchez Llamas Exemestano adyuvante más supresión ovárica en pacientes pre menopáusicas con cáncer de mama

Dr. Benito Sánchez Llamas. Oncólogo Médico. Núcleo de Especialidades Oncológicas. Servicio de Oncología Médica en Hospital de Ginecología, Centro Médico Nacional de Occidente.



El cáncer de mama es el cáncer femenino más común en el mundo y la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres.¹

Aproximadamente el 80% de los cánceres de mama tienen receptores de estrógeno positivos y por lo tanto la terapia endocrina debe ser considerada de forma complementaria a la cirugía en la mayoría de las pacientes.²

El efecto benéfico de la depleción de estrógenos en el cáncer de mama es bien conocido y se fundamenta en el efecto mitógeno de éstos en neoplasias hormonodependientes, en cuyo caso la unión del estrógeno con su receptor es el paso inicial para estimular la síntesis del ADN y la replicación celular en el tejido blanco. En la actualidad la terapia endocrina consiste en:

1. La supresión ovárica, usualmente obtenida mediante agonistas de LHRH.
2. Moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (Tamoxifeno) o reguladores negativos de los receptores de estrógeno (Fulvestrant).
3. Inhibidores de aromatasa.
4. O bien, la combinación de 2 o más drogas.

Cabe mencionar que drogas inhibitoras de cinasas dependientes de ciclinas 4/6 (palbociclib) y de mTOR (everolimus) se han utilizado en investigación para vencer la resistencia a la hormonoterapia.

En mujeres pre menopáusicas con cáncer de mama operable el Tamoxifeno es la droga estándar, sin embargo, por décadas la ooforectomía ha representado una opción de terapia adyuvante efectiva. Hoy en día la supresión ovárica (SO), puede obtenerse de forma casi siempre reversible con los agonistas de LHRH.

Estudios históricos aleatorizados probaron la utilidad de la ablación ovárica en pacientes con cáncer de mama temprano y receptores estrogénicos positivos. Los resultados demostraron un incremento significativo en supervivencia en mujeres menores de 50 años, independientemente del estado ganglionar axilar.³ Estudios posteriores no mostraron ningún beneficio con la combinación de supresión ovárica + Tamoxifeno, mientras que la combinación de un agonista LHRH + inhibidor de aromatasa (exemestano) redujo en forma significativa las recurrencias comparadas con el brazo control.^{4,5} El valor real de esta modalidad sigue siendo controvertido, en particular, en mujeres sometidas a quimioterapia en las cuales se induce amenorrea.

En esta ocasión comentamos los resultados conjuntos de 2 estudios (SOFT y TEXT) para conocer el rol de la supresión ovárica asociada al inhibidor de aromatasa en mujeres pre menopáusicas con cáncer de mama hormonosensible. Dicho estudio fue publicado en New England Journal of Medicine el 1 de junio de 2014 (Adjuvant Exemestane with Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer).

La hipótesis de este trabajo fue que la asociación de la supresión ovárica con un inhibidor de aromatasa (exemestano) podía mejorar los resultados en mujeres pre menopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales positivos. Se analizaron 2 estudios fase 3 en los cuales se aleatorizó a las pacientes para recibir supresión ovárica + exemestano o supresión ovárica + Tamoxifeno por un periodo de 5 años. La supresión ovárica fue alcanzada con un agonista LHRH (triptorelina), con ooforectomía o con irradiación ovárica. El primer análisis combinado incluía 4,690 pacientes de ambos estudios y el objetivo principal era la supervivencia libre de enfermedad (SLE).

Con un seguimiento de 68 meses, la SLE a 5 años fue de 91.1% en el grupo de SO + Exemestano y de 87.3% en el grupo de SO + Tamoxifeno (HR de 0.72 y P< 0.001). No hubo diferencia en la supervivencia global entre ambos grupos (HR 1.14 y P= 0.37 para el grupo SO + Exemestano) y se reportaron efectos adversos grados 3 y 4 en el 30.6% para el grupo de SO + Exemestano vs 29.4% para el grupo de SO + Tamoxifeno.

La conclusión de éste análisis conjunto fue que en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama

temprano y receptores hormonales positivos, el tratamiento adyuvante con supresión ovárica + exemestano comparado con supresión ovárica + Tamoxifeno, mejoraba significativamente la SLE y por lo tanto disminuía el riesgo de recurrencia.

Es importante resaltar que en este estudio, dos terceras partes de las pacientes tenían entre 40 y 49 años, 42% eran ganglios positivos, 12% tenían Her 2 positivo y 42.6% no recibieron quimioterapia a pesar de que 21% de pacientes en el estudio TEXT tenía tumores mayores a 2 cm.

Este estudio nos ha permitido conocer una nueva forma de tratar a pacientes premenopáusicas con cáncer de mama hormonosensible y con potencial posibilidad de curación. Al mismo tiempo nos permite reconocer que los inhibidores de aromatasa son una opción si se asocian a una terapia de supresión ovárica en mujeres con función ovárica existente.

Por último, el estudio sugiere que en algunas pacientes hormonosensibles seleccionadas con sumo cuidado, la combinación de Exemestano + SO podría sustituir a la quimioterapia.

REFERENCIAS.

1. The American Cancer Society. What are the key statistics about breast cancer? 2015. Disponible en: URL: <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/detailedguide/breast-cancer-key-statistics>
2. Lumachi F, Sant'elfemia D, Basso S. World J Biol Chem. Current medical treatment of estrogen receptor-positive breast cancer. 2015, August 26; 6(3): 231-239 [ISSN 1949-8454 (online)]
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 1996; 348: 1189-1196 [PMID: 8898035]
4. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 2014; 371: 107-118 [PMID: 24881463 DOI: 10.1056/NEJMoa1404037]
5. Figg WD, Cook K, Clarke R. Aromatase inhibitor plus ovarian suppression as adjuvant therapy in premenopausal women with breast cancer. Cancer Biol Ther 2014; 15: 1586-1587 [PMID: 25535693 DOI: 10.4161/153840472014.972783]



Estimado Doctor: queremos compartir contigo la información más valiosa y relevante en el ámbito de la oncología...



...es por esto, que te invitamos a pertenecer a nuestro Círculo de Lectores

Para recibir la revista en tu domicilio y leerla online sin costo alguno, registra tus datos

Suscríbete a:
revistaAIO@comexfarma.com
www.comexfarma.com

XI CONGRESO INTERNACIONAL TERAPIAS BIOLÓGICAS

II Simposio Internacional de Terapias Biológicas en Hematología

7, 8, 9 de abril de 2016
 Querétaro, Qro.

Logos: ASCO (American Society of Clinical Oncology), SMeO (Sociedad Mexicana de Hematología), and the Mexican Society of Hematology.

El PET/CT (por sus siglas en inglés: Tomografía por Emisión de Positrones/ Tomografía Computarizada) es un método de imagen que combina información funcional (PET) y anatómica (CT) en un solo estudio de todo el cuerpo.

Esta conjunción obedece a la necesidad de aportar a ambas técnicas de imagen una mayor sensibilidad y especificidad, con el objetivo de brindar la detección en alteraciones metabólicas que aporta el PET al estudio anatómico de la CT, así como hacer más específicos los resultados del PET gracias a la localización exacta y caracterización de las alteraciones metabólicas mediante la fusión de estas imágenes con la CT.

Fundamento del PET/CT

Analiza la presencia de alteraciones metabólicas en diversos órganos o tejidos, o bien, la sobre-expresión de determinados receptores transmembranales o intracelulares; hallazgos presentes en numerosos procesos neoplásicos, a través de la incorporación de pequeñas cantidades de material radiactivo (^{18}F , ^{11}C , ^{68}Ga , ^{67}Cu , etc.) el cual se une a moléculas biológicas específicas (p.e.: análogo de la glucosa como la desoxiglucosa; ácidos grasos libres como el acetato; precursores de acetilcolina como la colina; aminoácidos como la metionina, tirosina o timidina, etc.) o bien, a precursores de neurotransmisores (p. e.: análogos de somatostatina, DOPA, etc.); o ligando de receptores hormonales (p.e.: estradiol o, el antígeno específico de membrana prostática (PSMA)), siendo administrado por vía intravenosa al paciente.

El radiofármaco más utilizado en el PET/CT es la ^{18}F -fluordesoxiglucosa (^{18}F -FDG) ya que nos brinda información valiosa sobre el consumo de glucosa de las células tumorales que, en la mayoría de las neoplasias, se encuentra incrementada en comparación con las células normales, lo que permite una fácil localización y evaluación de su comportamiento metabólico y con ello, la evaluación posterior de esos cambios tras la administración de los diversos tratamientos oncológicos. Su incorporación al interior de la célula se lleva a cabo mediante transportadores de glucosa transmembranales conocidos como GLUT, donde es fosforilada por la glucosa-6-fosfatasa y retenida en el citosol, pero sin ser metabolizada ni incorporada al ciclo de Krebs, a diferencia de la glucosa natural; lo que permite su acumulación en grandes cantidades y su fácil visualización en el estudio de PET. Por último, después de un tiempo de encontrarse en el citosol, se desfosforila por hexoquinasas y es liberada a la circulación sistémica, para ser eliminada por vía renal.

Aportaciones del PET/CT

Las principales aportaciones que hace un estudio de esta categoría en el terreno de la oncología son:

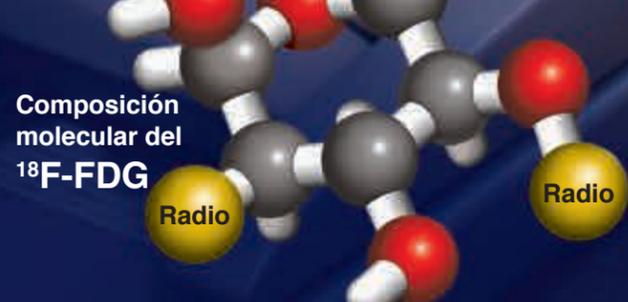
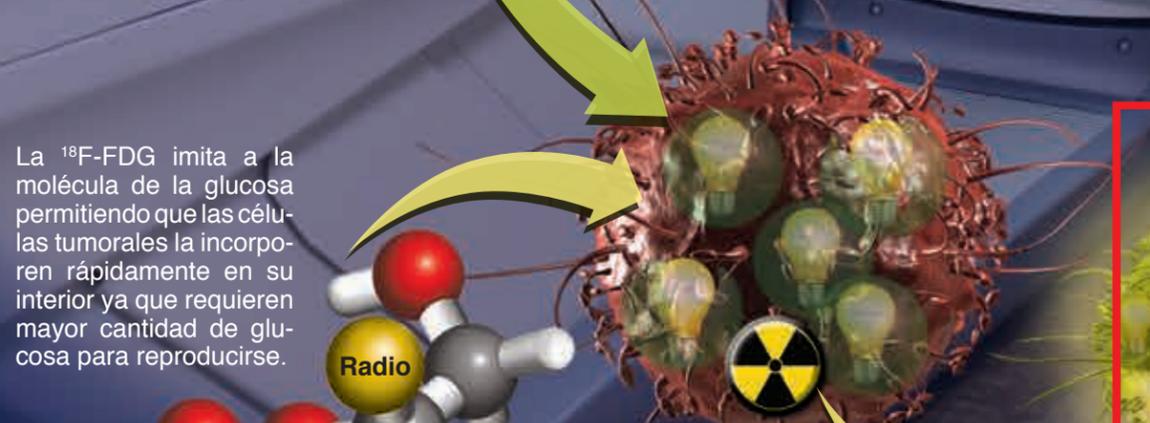
- En sospecha de neoplasia primaria oculta, aporta información sobre los órganos o lesiones que presentan alteraciones metabólicas y con ello, orienta el mejor sitio para dirigir la biopsia y evitar la posibilidad de falsos negativos, ofreciendo oportunidades para un mayor acercamiento diagnóstico.
- En pacientes con diagnóstico histopatológico reciente de neoplasia primaria, ayuda a determinar la etapa clínica de una forma más precisa que con otros métodos de imagen diagnósticos evitando hasta en un 30% de los pacientes, procedimientos intervencionistas para tal fin.
- Se considera una herramienta muy importante en la evaluación de la mayoría de los padecimientos oncológicos (linfomas, cáncer de colon, mama, tumores germinales, etc), ya que los resultados, aunados a otros auxiliares de laboratorio tales como marcadores tumorales, orientan con mayor precisión al médico tratante, sobre el tipo de respuesta a la terapia administrada.
- Permite detectar recurrencias de manera más oportuna que otros métodos de imagen convencional.

- En tumores primarios de SNC otorga mayor precisión al discernimiento entre radionecrosis y recidiva tumoral en pacientes ya tratados y mejora la especificidad cuando se fusiona con un estudio de RM.
- En caso de linfomas primarios u otros tumores primarios de SNC, apoya al diagnóstico de posibles transformaciones malignas, lo que orienta hacia un tratamiento más eficaz.

*Comentado por la
Dra. Nayelli Ortega López
Médico Nuclear de PET/CT
en Imagenus sucursal Coyoacán
Tel.: 5525-0505 Ext. 67020*

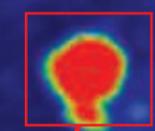


MOA Mecanismo de Acción



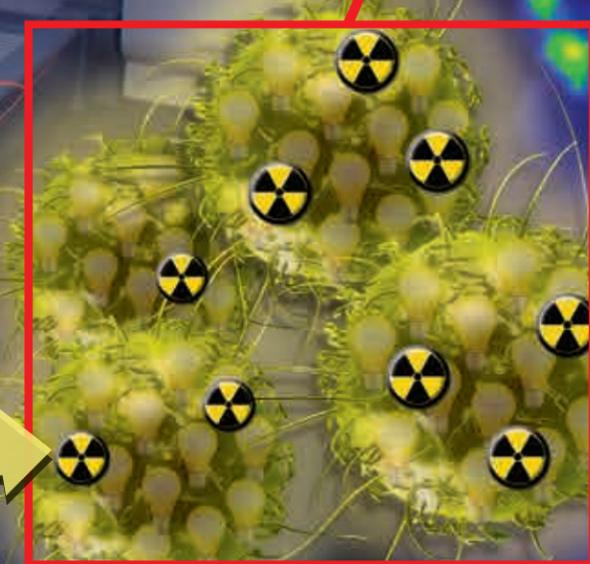
^{18}F -fluordesoxiglucosa en el PET/CT

La glucosa es absorbida por las células sanas como parte de su requerimiento energético normal para su proceso de reproducción.



Al requerir menor cantidad de glucosa para este proceso, las células sanas incorporan pocas ^{18}F -FDG, lo que da como resultado una imagen sutil de los órganos sanos en el escaner (PET).

La ^{18}F -FDG imita a la molécula de la glucosa permitiendo que las células tumorales la incorporen rápidamente en su interior ya que requieren mayor cantidad de glucosa para reproducirse.



Células cancerígenas emitiendo gran cantidad de radiación gracias a su incorporación del ^{18}F -FDG.

Las células tumorales generalmente incorporan en mucho mayor grado la ^{18}F -FDG, sin embargo; no pueden metabolizarla para la obtención de energía, lo que hace que se retenga paulatinamente más y más dentro del citosol con el paso del tiempo, dando como resultado una mejor visualización y detección de esos tejidos cuando se compara con los tejidos sanos.

La ^{18}F -FDG es un radiofármaco utilizado en la Tomografía por Emisión de Positrones (PET), modalidad de imagen médica diagnóstica

Museo Nacional de Arte (MUNAL)

En el corazón de la Ciudad de México, se encuentra el Museo Nacional de Arte, donde se exhiben obras producidas en México entre el siglo XVI y la primera mitad del siglo XX. Estas obras se presentan con una visión global de la historia del arte mexicano.

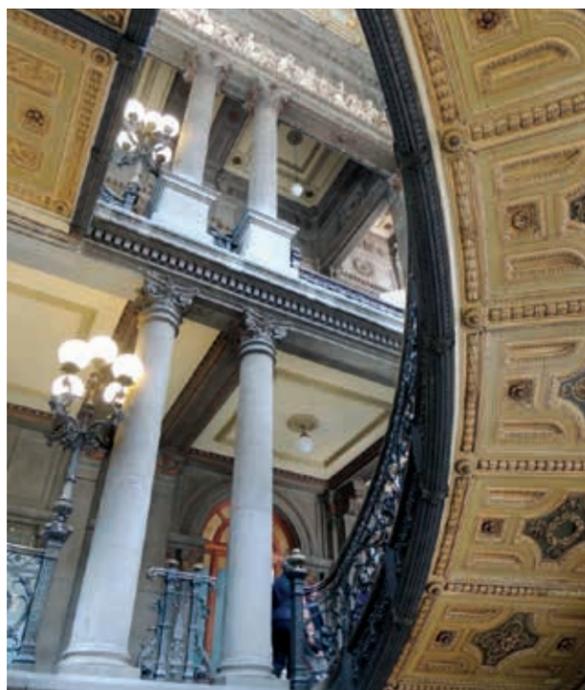


MUSEO NACIONAL DE ARTE

El Museo Nacional de Arte tiene la función de conservar, exhibir, estudiar y difundir obras de arte producidas en México entre la segunda mitad del siglo XVI y la primera mitad del siglo XX, con lo cual ofrece una visión global y sintetizada de la historia del arte mexicano de este periodo.

El inmueble, que antiguamente fungía como Palacio de Comunicaciones y Obras Públicas, está situado en el corazón del Centro Histórico de la Ciudad de México y es considerado una de las obras arquitectónicas del país más importantes de principios del siglo XX.

Por sus colecciones y sus condiciones de exhibición, así como por la calidad de las exposiciones nacionales e internacionales, el Museo Nacional de Arte es un recinto que aporta al público experiencias novedosas para la comprensión y goce del arte. *Se encuentra ubicado en Tacuba 8, Centro Histórico, Ciudad de México, CP. 06010.*



Felipe IV (1605-1665) en armadura de gala
Gaspar de Crayer, ca. 1628
The Metropolitan Museum of Art

Yo, el Rey

El Museo Nacional de Arte presentó del 1 de julio al 18 de octubre pasado, la exposición, Yo, el Rey. La monarquía hispánica en el arte; muestra que aborda la configuración y formas de representación del rey de España en las artes, a partir de una selección de cerca de 200 obras, objetos y documentos.

Esta exposición tuvo presencia de grandes maestros novohispanos con importantes pintores españoles, entre los que sobresalen José Juárez, Cristóbal de Villalpando, Miguel Cabrera, Santiago Rebull, Pantoja de la Cruz, Francisco de Zurbarán, Jean Ranc, Diego Velázquez y Francisco de Goya, entre otros.

Con obras procedentes de acervos internacionales, como Colecciones Reales del Patrimonio Nacional de España, el Museo Nacional del Prado, el Museo Lázaro Galdiano, el Museo de América, The Metropolitan Museum of Art, The Hispanic Society, así como de colecciones nacionales, entre las que destacan la del Museo Nacional de Arte, Museo Nacional de San Carlos, Museo Nacional de Historia, Museo Nacional del Virreinato, Museo Franz Mayer y la invaluable participación de colecciones particulares.



Busto de Maximiliano y Carlota de Habsburgo



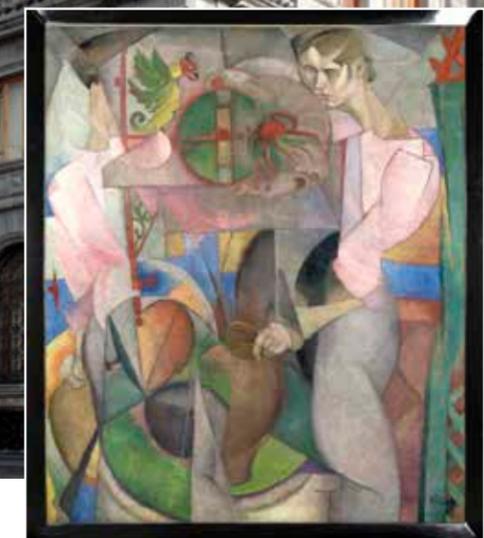
Tete de femme <<Méduse>>
Lumiere et Ombre
Alexej von Jawlwnsky

Los Modernos llegarán al Museo Nacional de Arte

Del 11 de nov
2015 al 26 de feb
2016

Esta exposición ofrecerá al público un panorama general sobre el desarrollo del arte moderno durante el siglo XX, a partir de una selección de 150 obras provenientes tanto del acervo del Museo de Bellas Artes de Lyon, Francia, como del Museo Nacional de Arte, y la participación de otras importantes colecciones.

A partir de nueve núcleos temáticos, se resaltarán las aportaciones estéticas impulsadas por los movimientos artísticos de vanguardia, que de manera simultánea y en diversas latitudes, coincidieron en las mismas preocupaciones sobre el rechazo a la



DIEGO RIVERA La mujer del Pozo,
1913 (reverso Paisaje Zapatista, 1915)
Óleo sobre tela 145 x 125 cm.
Museo Nacional de Arte, INBA

tradición figurativa de representación naturalista y la exaltación de la materia como condición esencial de un nuevo lenguaje pictórico.

Obras de grandes maestros de la pintura de este periodo entrarán en diálogo a partir de la confrontación de inquietudes individuales y colectivas, permitiendo reunir a artistas como Pierre Bonnard, Albert Gleizes, George Braque, Pablo Picasso, Henri Matisse, Fernand Léger, Pierre Soulages, Francis Bacon, junto a: Saturnino Herrán, Ángel Zárraga, Gerardo Murillo, Diego Rivera, David Alfaro Siqueiros, José Clemente Orozco, Germán Cueto, Remedios Varo, Roberto Montenegro, entre muchos otros.

El Museo Nacional de Arte agradece y reconoce la generosa contribución de la Embajada de Francia en México para hacer posible esta exposición.

Información consultada en <http://www.munal.com.mx>

International Academic Oncology Meetings 2015



Del al 3 al 5 de septiembre con gran éxito se llevaron a cabo las actividades del "International Academic Oncology Meetings 2015" con sede en Cancún, organizado por el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) y dirigido a médicos que buscan la actualización e intercambio de conocimientos en temas de la actualidad oncológica, con lo mejor de los estudios de oncología a nivel mundial.

El evento se llevó a cabo en el Fiesta Americana Grand Coral Beach de este bello puerto en donde se presentaron 9 conferencias de manera simultánea: Best of ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2015 Annual Meeting; The HematOncology Conference; The Best of SSO (Society of Surgical Oncology) 2015; Amplatz Conference -Interventional Radiology at Cancun-; Selected Topics Radiotherapy; Tobacco Control Initiative; Simposio Workshop AVA (Apoyo Vital Analgésico); Topics in Gynecologic Oncology; y el simposio Palliative Care for Oncology, con la importante participación de más de 100 profesores extranjeros y nacionales.

Próximos Congresos

21 al 24 de octubre
XXXIII Congreso Nacional de Oncología Smeo
Cancún, México.

22 al 24 de octubre
World Congress on Controversies in Breast Cancer (CoBRA) East
Melbourne, Australia.

22 al 24 de octubre
2º Congreso Español de la Mama
Madrid, España.

24 al 27 de octubre
19th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology
Nice, Francia.

28 al 30 de octubre
XV Congreso SEOM - Madrid 2015
Madrid, España.

16 al 17 de noviembre
Cancer Metabolism Conference
San Francisco, Estados Unidos.

16 al 17 de noviembre
Cancer Diagnostics Conference
San Francisco, Estados Unidos.

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

26 y 27 de noviembre
11th Congress on Lung Cancer
Barcelona, España.

8 al 12 de diciembre
38th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS 2015)
San Antonio, Texas, EEUU.

18 al 21 de diciembre
ESMO Asia 2015 Congress
Singapur, Asia.

Referencias
<http://congresos-medicos.com/congresos-medicina.php?esplD=34>, <http://aaoc.org.ar/>, <http://www.congresodelamama.org/>, <http://www.doctforum.net/eventos/gecpl/>, <http://www.sabcs.org/>, <http://www.esmo.org/Conferences/ESMO-Asia-2015-Congress>

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA HALAVEN®. Mesilato de eribulina, Solución 1mg/2mL (0.5 mg/mL) Inyectable. **1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA** Halaven®. **2. DENOMINACIÓN GENÉRICA** Mesilato de eribulina. **3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN** Forma Farmacéutica: Solución. Formulación, Cada frasco ampola contiene: Mesilato de eribulina 1mg Vehículo cbp 2 mL. **4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS** Tercera línea en el tratamiento para cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, posterior al tratamiento con al menos dos regímenes de quimioterapia que incluyan una antraciclina y un taxano. **5. CONTRAINDICACIONES** Hipersensibilidad al fármaco o a los componentes de la fórmula. **6. PRECAUCIONES GENERALES Hematología.** La mielosupresión depende de la dosis y se manifiesta principalmente como neutropenia. Se presentó neutropenia febril en pacientes tratados con mesilato de eribulina. Se debe realizar un monitoreo del conteo sanguíneo completo antes de cada dosis en todos los pacientes que reciban Halaven. Los pacientes con neutropenia febril, neutropenia severa o trombocitopenia deben ser tratados de acuerdo con las recomendaciones. Los pacientes con alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) > 3 x ULN (límite superior al normal) tuvieron una mayor incidencia de neutropenia Grado 4 y neutropenia febril. **Neuropatía periférica.** Monitorear de cerca a los pacientes para detectar signos de neuropatía motora periférica y sensorial. La neuropatía periférica debe tratarse retrasando y ajustando la dosis de acuerdo con las recomendaciones. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Mesilato de eribulina puede causar efectos secundarios, como cansancio y mareos que pueden provocar una influencia leve a moderada sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Los pacientes deben ser advertidos de no conducir ni operar máquinas si se sienten cansados o mareados. **Prolongación del intervalo QT.** En un estudio ECG abierto no controlado en 26 pacientes, se observó prolongación QT en el día 8, independiente de la concentración de eribulina, con prolongación QT no observada en el día 1. Monitoreo de ECG es recomendado si la terapia es iniciada en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, medicamentos conocidos para prolongar el intervalo QT, incluyendo Clase Ia y III antiaritmicos, y alteraciones electrolíticas. Hipopotasia o hipomagnesemia correcta antes de iniciar Halaven y monitorear estos electrolitos periódicamente durante la terapia. Evitar Halaven en pacientes con síndrome de QT largo congénito. **7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.** Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para evitar quedar embarazadas mientras ellas o sus parejas, estén recibiendo Halaven y deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante y hasta por 3 meses, después del tratamiento. **Embarazo.** No existe información sobre el uso de Halaven en mujeres embarazadas. El mesilato de eribulina es embriotóxico, fetotóxico y teratogénico en ratas. Halaven no deberá utilizarse durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario y después de considerar cuidadosamente las necesidades de la madre y el riesgo para el feto. **Lactancia.** No existe información sobre la excreción de mesilato de eribulina o sus metabolitos en la leche materna humana o de animales. Sin embargo no se puede excluir el riesgo para los recién nacidos o infantes por lo que no debe utilizarse Halaven durante la lactancia. **8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS.** La tabla siguiente muestra las tasas de incidencia de eventos adversos de tratamiento emergente contra reacciones adversas de tratamiento emergente observadas en 827 pacientes con cáncer de mama que recibieron la dosis recomendada en Estudios Fase 2 y 3 de cáncer de mama. La información entre paréntesis demuestra la tasa de incidencia de eventos adversos

en 503 pacientes tratados con Halaven en el estudio pivotal de cáncer de mama sólo para el estudio 305. Todos los eventos adversos ocurrieron a una velocidad mayor o igual a 5% se incluyen en la Tabla. Los eventos adicionales que ocurrieron a una velocidad menor a 5% están incluidos, basados en una evaluación de la farmacología conocida de eribulina y toma en consideración la ocurrencia de línea base del evento en pacientes con cáncer de mama en ausencia de tratamiento con medicamentos.

Tabla 2, Eventos adversos de Tratamiento Emergente (%) y Reacciones Adversas (%) reportadas para Halaven en los estudios 201, 211 & 305

Clase Órgano Sistema MedDRA Términos Preferidos	TODOS LOS GRADOS N=827 (n=503)		GRADOS 3 & 4 N=827 (n=503)	
	Eventos adverso	Reacciones adversas	Eventos adverso	Reacciones adversas
Trastornos Sanguíneos y del Sistema Linfático*				
Neutropenia	55.3% (51.7%)	54.5%	48.9% (45.2%)	48.3%
Leucopenia	22.5% (23.3%)	22.1%	14.1% (13.9%)	14.0%
Anemia	22.6% (61.2%)	20.3%	2% (2%)	1.4%
Neutropenia febril	4.7% (4.6%)	4.7% ^d	4.7% ^d (4.4%) ^d	4.6% ^d
Linfopenia	2.3% (2.4%)	2.3%	0.8% (1.2%)	0.8%
Trombocitopenia	2.9% (2.6%)	2.8%	0.9% (0.8%)	0.9%
Trastornos del Sistema Nervioso				
Neuropatía Periférica b	34.9% (34.6%)	32%	7.6% (8.2%)	6.9%
Dolor de Cabeza	20.4% (19.3%)	11%	0.7% (0.4%)	0.1%
Disgeusia	9.9% (7.8%)	9.6%	0	0
Mareo	8.8% (7.6%)	4.5% ^c	0.4% (0.6%)	0.1% ^c
Trastornos Psiquiátricos				
Ansiedad	6.7% (5.4%)	0.7%	0.6% (0.6%)	0
Depresión	5.3% (5.0%)	1.2%	0.7% (0.6%)	0
Insomnio	8.8% (7.6%)	2.5%	0.1% (0%)	0
Trastornos del Ojo				
Aumento de lagrimeo	8.2% (7.2%)	7.3%	0	0
Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de Administración				
Astenia/Fatiga	59.9% (53.5%)	52.8%	10.4% (8.8%)	8.4%
Inflamación de la Mucosa	10.5% (8.3%)	9.8% ^c	1.6% (1.2%)	1.3% ^c
Pirexia	23.9% (20.9%)	16.6%	0.6% (0.2%)	0.2% ^c
Edema Periférico	10.9% (9.1%)	5.0% ^c	0.5% (0.4%)	0
Dolor	7.4% (4.8%)	2.7%	1.5% (0.4%)	0
Trastornos Gastrointestinales				
Constipación	27.7% (24.7%)	16.3% ^c	1% (0.6%)	0.4% ^c
Diarrea	20.0% (18.3%)	15.0% ^c	0.7% (0%)	0.5% ^c
Nausea	39.8% (34.6%)	35.1% ^c	1.9% (1.2%)	1.1% ^c
Vómito	20.6% (18.1%)	14.5% ^c	1.3% (1%)	0.5% ^c
Estomatitis	9.1% (7.8%)	8.3% ^c	0.7% (0.4%)	0.7% ^c
Boca seca	7.0% (5.6%)	5.7%	0	0
Dispepsia	8.7% (8.3%)	5.3%	0.2%	0.2%
Dolor Abdominal	9.8% (7.8%)	9.4% ^c	1.6% (0.6%)	0.6% ^c
Eventos Hepatobiliares				
Incremento de Aspartato Aminotransferasa	4.0% (4.2%)	2.3% ^c	1.2% (1.2%) ^c	0.6% ^c
Incremento de Alanina Aminotransferasa	4.4% (5.2%)	3.0% ^c	1.3% (1.6%) ^c	1.1% ^c
Incremento Gama Glutamil transferasa	0.2% (0.2%)	0.1%	0.2% (0.2%)	0.1%
Hiperbilirubinemia	1.3% (1.8%)	0.4%	0.2% (0.4%)	0
Trastornos Musculo-esqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia/Mialgia	23.2% (21.9%)	12.7% ^c	1.2% (0.4%)	0.4% ^c
Dolor de Espalda	15.2% (15.5%)	1.9%	1.8% (0.8%)	0
Dolor de Huesos	10.6% (11.9%)	1.7% ^c	1.8% (1.8%)	0.1% ^c
Dolor de Extremidades	11.7% (11.3%)	4.7% ^c	1.1% (1%)	0
Espasmo Muscular	6.5% (7.2%)	4.1% ^c	0.2% (0)	0.2% ^c
Debilidad Muscular	5.4% (5.4%)	2.5%	0.8% (0.6%)	0.4%
Investigaciones				
Disminución de Peso	16.6% (21.3%)	9.7 ^c	0.5% (0.6%)	0.1% ^c
Trastorno del Metabolismo y Nutrición				
Disminución del Apetito	24.9% (22.5%)	18.5% ^c	0.7% (0.4%)	0.4% ^c
Hipocalcemia	8.0% (7.2%)	3.5% ^c	2.5% (2.6%)	0.7%
Hipomagnesemia	4.4% (4.4%)	2.8%	0.2% (0.4%)	0.1%
Deshidratación	3.3% (2.4%)	1.8% ^c	0.6% (0.6%)	0.2% ^c
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	16.4% (14.3%)	4.8% ^j	0.5% (0)	0
Disnea	17.4% (15.7%)	5.7% ^{c,4}	4.1% (3.6%)	0.5% ^{c,4}
Trastorno de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Alopecia	50.4% (44.5%)	49.7%	N/A	N/A
Erupción	5.9% (6.2%)	4.1%	0.1% (0%)	0.1%
Prurito	4.2% (4.4%)	2.8% ^{c,4}	0.1% (0.2%)	0.1% ^c
Infecciones e Infestaciones				
Sepsis	0.4% (0.2%)	0.1%	0.4% (0.2%) ^d	0.1%
Neumonía	1.3% (1.2%)	0.5%	0.9% (0.8%)	0.2%
Infección de Tracto Respiratorio Superior	5.6% (5.2%)	1.3%	0.1% (0.2%)	0.1%
Infección de Tracto Urinario	10.8% (9.7%)	5.0% ^{c,j}	0.6% (0.8%)	0.2% ^c

Nota: La tasa de incidencia (%) de eventos adversos reportados para mesilato de eribulina en el estudio de cáncer de mama pivote 305 es n=503.

- Basado en datos de laboratorio.
- Incluye neuropatía periférica, neuropatía, neuropatía motora periférica, polineuropatía, neuropatía sensorial periférica, neuropatía sensitivo-motora periférica, polineuropatía desmielinizante y parestesia.
- No hubo eventos Grado 4.
- Hubo eventos Grado 5: disnea 0.2%, neutropenia febril 0.1%, sepsis 0.1%.
- No aplica (Sistema de clasificación no especificado > Grado 2 para alopecia).
- Incluye todo tipo de infecciones

- Reacciones adversas como base del investigador en la evaluación del evento como posible o probable relación con el fármaco estudiado.
 - Incluye términos combinados 'dolor abdominal' + 'dolor abdominal superior'.
 - Incluye términos combinados 'tos' + 'tos productiva' +.
 - Incluye términos combinados 'disnea' + 'de esfuerzo disnea'.
 - Incluye términos combinados 'prurito' + 'prurito generalizado'.
 - Incluye términos combinados 'infección del tracto urinario' + "cistitis" + "Infección del tracto urinario por E. Coli"
- La Tabla 3 muestra las tasas de incidencia de eventos adversos de tratamiento emergente contra las reacciones adversas de tratamiento emergente observadas en 1503 pacientes con cáncer de mama que recibieron la dosis recomendada de cada cinco Fase 2 y dos Estudios Fase 3 con cáncer de mama. Todos los eventos adversos que ocurren a una velocidad mayor o igual al 5% se incluyen en la Tabla. Los eventos adicionales que se producen a una velocidad menor al 5% están incluidos basados en una evaluación de la farmacología conocida de eribulina y toma en consideración la ocurrencia de línea base del evento en pacientes con cáncer de mama en ausencia de tratamiento con medicamentos.

Tabla 3, Eventos adversos de Tratamiento Emergente (%) y Reacciones Adversas (%) reportadas para mesilato de eribulina en los estudios 201, 209, 211, 221, 224, 301 & 305

Clase Órgano Sistema MedDRA Términos Preferidos	TODOS LOS GRADOS N=1503		GRADOS 3 & 4 N=1503	
	Eventos adverso	Reacciones adversas	Eventos adverso	Reacciones adversas
Trastornos Sanguíneos y del Sistema Linfático *				
Neutropenia	57.0%	56.4%	49.7%	49.0%
Leucopenia	29.3%	28.9%	17.3%	17.1%
Anemia	20.6%	18.3%	2.0%	1.5%
Neutropenia Febril	4.7%	4.6% ^d	4.5% ^d	4.5% ^d
Linfopenia	4.9%	4.9%	1.4%	1.4%
Trombocitopenia	4.3%	4.0%	0.7%	0.7%
Trastornos del Sistema Nervioso				
Neuropatía Periférica b	35.6%	31.1%	7.6%	6.9%
Dolor de Cabeza	17.2%	8.8%	0	0
Disgeusia	8.8%	8.5%	0	0
Mareo	7.9%	3.4%	0.5% ^c	0.1% ^c
Trastornos del Ojo				
Aumento de lagrimeo	6.0%	5.3%	0.1% ^c	0.1% ^c
Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de Administración				
Astenia/Fatiga	47.9%	41.2%	7.8%	6.2%
Inflamación de la Mucosa	8.3%	7.6%	1.1%	1.0%
Pirexia	20.4%	13.6%	0.6% ^c	0.3% ^c
Edema Periférico	8.6%	3.4%	0	0
Dolor	5.2%	1.6%	0.9%	0
Trastornos Gastrointestinales				
Constipación	19.6%	11.2%	0.6% ^c	0.3%
Diarrea	17.9%	13.1%	0.8% ^c	0.6% ^c
Nausea	33.8%	29.5%	1.1% ^c	0.6% ^c
Vómito	17.6%	12.2%	1.0%	0.3% ^c
Estomatitis	9.3%	8.8%	0.8% ^c	0.8% ^c
Boca seca	5.3%	4.3%	0	0
Dispepsia	5.9%	3.7%	0.2% ^c	0.1% ^c
Dolor Abdominal	8.0%	3.9%	1.1%	0.4%
Eventos Hepatobiliares				
Incremento de Aspartato aminotransferasa	7.4%	5.3%	1.5% ^c	1.0% ^c
Incremento de Alanina aminotransferasa	7.6%	5.7%	2.1% ^c	1.7% ^c
Incremento Gama glutamil transferasa	1.8%	1.2%	0.9% ^c	0.5% ^c
Hiperbilirubinemia	1.5%	0.7%	0.3% ^c	0.1% ^c
Trastornos Musculo-esqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia/Mialgia	19.4%	9.6%	1.1%	0.3% ^c
Dolor de Espalda	13.0%	2.0%	1.5%	0.1% ^c
Dolor de Huesos	9.6%	1.6%	1.7%	0.1% ^c
Dolor de Extremidades	10.0%	3.7%	0.7% ^c	0
Espasmo Muscular	5.1%	3.0%	0.1% ^c	0.1% ^c
Investigaciones				
Disminución de Peso	11.3%	6.6%	0.3% ^c	0.1% ^c
Trastorno del Metabolismo y Nutrición				
Disminución del Apetito	21.9%	17.0%	0.7% ^c	0.4% ^c
Hipocalcemia	6.1%	2.9%	1.7%	0.6%
Hipomagnesemia	2.9%	1.7%	0.2%	0.1%
Deshidratación	2.8%	1.6%	0.5% ^c	0.3% ^c
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	13.6%	3.5%	0.6% ^c	0.1% ^c
Disnea	13.9%	3.7%	3.1% ^d	0.7%
Trastorno de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Alopecia	44.6%	43.6%	N/A*	N/A*
Erupción	5.1%	3.3%	0	0
Prurito	3.9%	2.0%	0.1% ^c	0.1% ^c
Infecciones e Infestaciones				
Sepsis / Sepsis neutropénica	0.6%	0.4%	0.6% ^c	0.4% ^c
Neumonía	1.2%	0.3%	0.8% ^c	0.2% ^c
Infección de Tracto Urinario	8.0%	2.3%	0.5% ^c	0.1% ^c

Nota: La tasa de incidencia (%) de eventos adversos reportados para mesilato de eribulina en el estudio de cáncer de mama pivote 305 es n=503.

a. Basado en datos de laboratorio.

b. Incluye todos los términos en el más amplio Sistema Estándar MedDRA de consulta

c. No hubo eventos Grado 4.

d. Hubo eventos Grado 5: disnea 0.6%, neutropenia febril 0.1 %, sepsis 0.2 %, infestaciones e infecciones 0.1%.

e. No aplica (Sistema de clasificación no especificado > Grado 2 para alopecia).

f. Incluye todo tipo de infecciones

Reacciones Adversas Post-comercialización. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento. Trastornos del Sistema Inmunológico: Hipersensibilidad al medicamento. Trastornos Hepatobiliares: Hepatitis. Trastornos Gastrointestinales: Pancreatitis. Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos: Enfermedad pulmonar intersticial. **Poblaciones especiales.** Población de edad avanzada: El perfil de seguridad del Halaven en pacientes de edad avanzada (> 65 años de edad) fue similar al de los pacientes ≤ 65 años de edad. No se recomienda hacer ajustes a la dosis con base en la edad de pacientes de edad avanzada.
9. INTERACCIONES MEDICAMENTO-SAS Y DE OTRO GÉNERO. No se espera que haya interacciones medicamentosas con los inhibidores de CYP3A4, inductores de CYP3A4 o inhibidores de P-glicoproteína (P-gp). No hay efecto en la exposición a eribulina (área bajo la curva {AUC}) y la concentración máxima (Cmax) cuando eibulina fue administrada con o sin ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4 o cuando es administrado con rifampin un potente inductor de CYP34. Eribulina no inhibe a las enzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4 ni induce a las enzimas CYP1A2, CY-2PC9, CYP2C19 o CYP3A4 a concentraciones clínicamente relevantes.
10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD. Fertilidad. Se ha observado toxicidad testicular en ratas y perros. Un estudio de fertilidad no se llevó a cabo con eribulina, pero en base a los hallazgos preclínicos en estudios de dosis repetidas que muestran toxicidad testicular en ratas y perros la fertilidad masculina puede verse comprometida por el tratamiento con eribulina. Eribulina no fue mutagénica in vitro en un estudio de mutación reversa bacteriana (prueba Ames). Eribulina fue positiva en la prueba de mutagénesis de linfoma en ratones y fue clas-togénica en el estudio de micronúcleos de rata in vivo. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con eribulina. Un estudio de desarrollo embriofetal en ratas confirmó la toxicidad desarrollada y el potencial teratogénico de mesilato de eribulina. Ratas embarazadas fueron tratadas con 0.01, 0.03, 0.1 y 0.15 mg/kg en los días de gestación 8, 10 y 12. Se observó incremento en el número de resor-ciones y reducción de peso fetal, relacionados con la dosis a ≥ 0.1 mg/kg e incremento en la incidencia de malforma-ciones (ausencia de mandíbula, lengua, estómago y bazo) registradas con dosis de 0.15 mg/kg.
11. DOSIS Y VÍA

DE ADMINISTRACIÓN. Halaven debe ser administra-do únicamente bajo supervisión de un médico calificado con experiencia en el uso de medicamentos citotóxicos. La dosis recomendada de Halaven en solución lista para utilizarse es de 1.4 mg/m2, debe ser administrada por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días.

Retrasos en la dosis durante la terapia:

No administrar Halaven el día 1 o el día 8 por cualquiera de las siguientes razones:

- Cuenta absoluta de neutrófilos (ANC) < 1x109/L

- Plaquetas < 75 x 109/L

- Toxicidades no hematológicas Grado 3 o 4

Ajustes en la dosis durante la terapia: Los pacientes deben ser evaluados clínicamente durante el tratamien-to mediante un examen físico y pruebas de laboratorio, incluyendo conteo de sangre completo. Si se observa la presencia de toxicidades grado 3/4, el tratamiento tendrá que retrasarse para permitir la recuperación. Los pacien-tes únicamente deberán ser tratados si el conteo abso-luto de neutrófilos (ANC, por sus siglas en inglés) sea ≥ 1 x 109/L y las plaquetas son ≥ 75 x 109/L y cuando se haya recuperado completamente de la toxicidad grado 2 o menor de un ciclo previo. Las recomendaciones para la re-ducción de la dosis para el retratamiento se presentan en la siguiente tabla. Si las toxicidades vuelven a aparecer, se debe hacer una reducción adicional de la dosis.

Tabla 4 Recomendaciones para la reducción de la dosis

Reacción adversa	Dosis recomendada
Hematológica:	
Neutropenia grado 4 que dura más de 7 días	
Neutropenia grado 3 o 4 complicada por fiebre o infección	
Trombocitopenia grado 4	1.1 mg/m2
Trombocitopenia grado 3 complicada por hemorragia o que requiere transfusión de sangre o plaquetas	
No hematológicas:	
Cualquier grado 3 o 4 en el ciclo previo	
Recurrencia de reacción adversa	
Cualquier grado 3 o 4 independiente de la reducción a 1.1 mg/m2	0.7 mg/m2
Cualquier grado 3 o 4 independiente de la reducción a 0.7 mg/m2	Considerar discontinuación

Pacientes con insuficiencia hepática: La dosis recomen-dada de Halaven en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) es de 1.1 mg/m2 administrada por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días. La dosis recomendada de Halaven en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) es de 0.7 mg/m2 administrada por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días. *Pacientes con insuficiencia renal:* En pacientes con insuficiencia renal moderada o severa se debe considerar la reducción de la dosis inicial. *Pacientes pediátricos:* La seguridad y la efectividad de Halaven en pacientes pediátricos menores a 18 años de edad no han sido establecidas. *Pacientes de edad avanzada:* En pacientes de más de 65 años de edad no se recomiendan los ajustes específicos en la dosis.

Vía de administración. Intravenosa. **Método de administración.** La dosis puede ser diluida en hasta 100 ml de solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg / mL (0.9%). **Precauciones especiales para la elimi-nación y otros manejos.** Mesilato de eribulina es un

medicamento anticancerígeno citotóxico y al igual otros compuestos tóxico, deben tomarse precauciones duran-te su manipulación. Se recomienda el uso de guantes, lentes de seguridad y ropa de protección. Si la piel se pone en contacto con la solución, deberá lavarse inme-diata y perfectamente con agua y jabón. Si se pone en contacto con las membranas mucosas, se deben enjuagar perfectamente con agua. Mesilato de eribulina debe ser preparado y administrado únicamente por personal capacitado en el manejo de agentes citotóxicos. Las mujeres que es-tén embarazadas no deben manipular Halaven. Para ver las instrucciones sobre la dilución del producto antes de su administración. Utilizando una técnica aséptica, Hala-ven puede ser diluido hasta 100 mL con una solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9%). Cualquier producto sin usar o material de desecho debe ser dispues-to de acuerdo los requerimientos locales.
Incompatibili-dades. Mesilato de eribulina solución no debe ser diluido en solución para infusión de glucosa al 5%. Halaven no debe ser mezclado con otros medicamentos. **Vida útil en uso.** Desde el punto de vista microbiológico, Halaven debe ser utilizado inmediatamente. El producto no está diseñado para ser almacenado después de abrirse o después de diluirse, a menos que se realice bajo condiciones asépticas controladas y validadas. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento una vez abierto son responsabilidad del usuario.Dependiendo de los controles microbiológicos apropiados, si no se usa inmediatamente la solución no diluida en una jeringa,

Halaven no debe almacenarse más de 4 horas a 25°C con luz ambiental o 24 horas a 2 – 8°C. Dependiendo de los controles microbiológicos apropiados, las solu-ciones diluidas de Halaven (0.02 mg 7 mL a 0.2 mg /mL en cloruro de sodio 9 mg / mL (0.9%) solución inyectable no se debe almacenar más de 24 horas entre 2 y 8°C.
12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE SOBREDOSIS O INGESTA AC-CIDENTAL. Se han reportado casos de sobredosis de mesilato de eribulina con

aproximadamente 4 veces la dosis recomendada que provocó neutropenia grado 3 que duró siete días y una reacción de hipersensibilidad grado 3 que duró un día. No existe ningún antídoto conocido para la sobredosis de Halaven.

13. PRESENTACIÓN. Caja con 1 frasco ampula de 2mL (0.5mg/mL).

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

No se use durante el embarazo o la lactancia

No se deje al alcance de los niños

Su venta requiere receta médica

Literatura exclusiva para el médico

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Eisai Inc. 900 Davis Drive, Research Triangle Park, North Carolina (NC) 27709, USA

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMEN-TO

Reg. No. 237M2014 SSA IV,

Eribulin-CCDS-06

Abril 2014

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

NOMBRE COMERCIAL Y GENÉRICO:

TEMODAL® Temozolomida CÁPSULAS

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Cada cápsula contiene:

Temozolomida.....5 mg

Excipiente cbp.....1cápsula

Temozolomida.....20 mg

Excipiente cbp.....1 cápsula

Temozolomida.....100 mg

Excipiente cbp.....1 cápsula

Temozolomida.....140 mg

Excipiente cbp.....1 cápsula

Temozolomida.....180 mg

Excipiente cbp.....1 cápsula

Temozolomida.....250 mg

Excipiente cbp.....1 cápsula

Temozolomida es un agente antineoplásico del grupo de los alquilantes, imidazol-triazeno que a pH fisiológico sufre una rápida transformación química hacia el compuesto activo monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC). Se cree que la citotoxicidad del MTIC se debe principalmente a la alquilación de la guanina en la posición O6, habiendo una alquilación adicional en la posición N7. Se considera que las lesiones citotóxicas que se desarrollan en consecuencia involucran la reparación aberrante de estos complejos de inclusión metílicos.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

- Como tratamiento de primera línea en pacientes con glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico de reciente diagnóstico, ya sea como monoterapia o combinada con radioterapia.

- En pacientes con glioma maligno, como glioblastoma multi-forme o astrocitoma anaplásico, que presentan recurrencia o progresión después del tratamiento estándar.

- Tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma metastásico avanzado.

- Como monoterapia o combinada con radioterapia o quimio-terapia en el tratamiento de metástasis cerebrales de tu-mores sólidos.

Gliomas: Los datos sobre eficacia clínica en pacientes con glioblastoma multiforme (con Karnofsky >70), en progresión o recaída después de cirugía y radioterapia se basan en dos estudios clínicos. Un estudio no comparativo con 138 pacien-tes (29% habían recibido previamente quimioterapia), y otro estudio aleatorizado de temozolomida y procarbazina en un total de 225 pacientes (67% habían recibido quimioterapia previa con nitrosureas). En ambos estudios, el punto de evalua-ción final fue la sobrevida libre de progresión (SLP) definida a través de Resonancia magnética (RMN) o deterioro neuro-lógico. En los estudios no comparativos, la SLP a 6 meses fue de 19%, la mediana de sobrevida libre de progresión fue 2.1 meses, y la mediana de sobrevida global 5.4 meses. La tasa de respuesta basada en RMN fue de 8%. En el estudio alea- torizado, la SLP a 6 meses fue significativamente mayor para temozolomida que para procarbazina (21 % vs 8%, respectiva-mente –x2 p=0.008), con una mediana de SLP de 2.89 y 1.88 meses, respectivamente (log rank p=0.0063). La mediana de sobrevida fue de 7.34 y 5.66 meses para temozolomida y pro-carbazina, respectivamente (log rank p=0.33). A los 6 meses, la proporción de pacientes que sobrevivieron fue significati- vamente mayor en el brazo de temozolomida (60%) compara- do con el brazo de procarbazina (44%) (x2 p =0.019). En los pacientes que recibieron quimioterapia previa, se observó un beneficio en aquellos con Karnofsky de 80 ó mayor. Los datos en relación a deterioro neurológico favorecieron a temozolo- mida sobre procarbazina, así como el tiempo de deterioro del desempeño físico (mantener el Karnofsky por arriba de 60 o decremento en por lo menos 30 puntos). Las medianas de progresión con estos parámetros fueron mayores para te- mozolomida y variaron de 0.7 a 2.1 meses (log rank p= <0.01 a 0.03).
Astrocitoma anaplásico: En un estudio fase II, global, prospectivo, multicéntrico para evaluar la seguridad y efica- cia de temozolomida oral en el tratamiento de pacientes con astrocitoma anaplásico (AA) en primera recaída, la SLP a 6 meses fue 46%. La mediana de SLP fue de 5.4 meses. La mediana de sobrevida global fue de 14.6 meses. La tasa de respuesta, basada en la evaluación practicada por un revisor central fue de 35% (13 Respuestas Completas [RC] y 43% Respuestas Parciales [RP]) para la población con intención a

tratar. Se comunicó enfermedad estable en 43 pacientes. La sobrevida libre de eventos a 6 meses para la población con intención a tratar fue de 44% con una mediana de sobrevida libre de eventos de 4.6 meses, la cual fue similar a los resul- tados para SLP. La respuesta fue similar en la población elegi- ble histológicamente. El alcance de una respuesta objetiva radiológica o el mantenimiento del estado de enfermedad li- bre de progresión se asoció poderosamente al mantenimien- to o la mejoría de la calidad de vida.
Melanoma metastási-co: La eficacia clínica de temozolomida se determinó en un estudio multicéntrico fase III en pacientes con melanoma metastásico avanzado, o presentación inicial de enfermedad metastásica. Los pacientes no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica, y tampoco habían tenido metástasis cerebrales. Este fue un estudio pivote alea- torizado que comparó la eficaia de temozolomida con el trata- miento estándar, dacarbazina (DTIC). El punto final fue la so- brevida global. Los objetivos secundarios fueron la SLP y tasa de respuesta. Se reclutaron en total 305 pacientes con melano- ma metastásico avanzado (temozolomida: 156 pacientes, DTIC: 149 pacientes). Las características demográficas y de la enfermedad estuvieron balanceadas en ambos grupos de tratamiento. La mediana de sobrevida global para los pacien- tes tratados con temozolomida fue mayor, comparada con la de los pacientes tratados con DTIC (7.7 vs 6.4 meses, respecti- vamente, p= 0.02). La SLP fue significativamente mayor (p=0.012) con temozolomida (1.9 meses), comparado con DTIC (1.5 meses). La tasa de respuesta global fue de 13.5% para temozolomida y 12.1% para DTIC, respectivamente.
Metástasis cerebrales: La eficacia clínica se basa en diversos estudios. En un estudio fase II, 41 pacientes con metástasis cerebrales recurrentes o progresivas fueron tratados con temozolomida a 150 mg/ m2/día (200 mg/m2/día si no habían recibido quimioterapia previa) por 5 días, en ciclos de 28 días. Los tumores primarios incluyeron: 22 de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), 10 de mama, 3 melanomas, 2 de pulmón de células pequeñas (CPCP), uno de ovario y uno de endometrio. La mayoría de los pacientes (34/41) tenía 3 o más metástasis y todos habían sido tratados con radioterapia cerebral total. De 34 pacientes evaluables radiológicamente, dos tuvieron respuesta parcial (RP), 15 estabilización de la enfermedad (EE) y el resto pro- gresión de la enfermedad. La mediana de sobrevida global fue de 6.62 meses. La temozolomida logró el control de la en- fermedad (RP o EE) en más de un tercio (41%) de los pacien- tes con metástasis cerebrales recurrentes de una variedad de tumores primarios. En un ensayo realizado por el Hellenic Cooperative Oncology Group se evaluó la eficacia y seguridad de temozolomida en pacientes con metástasis cerebrales ampliamente pre-tratados. Se les adminisró temozolomida 150 mg/m2/día por 5 días en ciclos de 28 días hasta que se presentara toxicidad inaceptable o progresión de la enferme- dad. Se enrolaron 29 pacientes con metástasis cerebrales: 12 de CPCNP; 6 de CPCP, 4 de cáncer de mama, 2 de melanoma y 5 de otros tumores. De los 24 pacientes evaluables, 14 (58%) murieron o tuvieron progresión clínica. Hubo un paciente (4%) con RP y cuatro (17%) con EE. La mediana de sobrevida global fue de 4.5 meses (rango 0.5-15.5 meses), y la mediana de tiempo para progresión fue de 3 meses. La mejoría (definida como posible o definitivamente mejor) en los síntomas neuro- lógicos se alcanzó en 10 pacientes (37%); otros 2 pacientes se reportaron sin cambios en su estado neurológico. En con- clusión, temozolomida fue segura y efectiva en el tratamiento de metástasis cerebrales en pacientes ampliamente pre-tra- tados. Su tolerabilidad permite su uso en combinación con otros agentes o regímenes citotóxicos. En un estudio fase II diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de temozolomida en metástasis cerebrales de CPCNP en pacientes pre-tra- tados, un total de 30 pacientes recibieron temozolomida a 150 mg/m2/día por 5 días en el primer ciclo, incrementándose la dosis a 200 mg/m2/día por 5 días cada 28 días en los ciclos subsecuentes si no se observaba toxicidad hematológica grados 3- 4. Tres pacientes (10%) alcanzaron una respuesta objetiva (RO), con dos remisiones completas. Tres pacientes (10%) y 24 (80%) presentaron EE y enfermedad progresiva respectivamente. Tres pacientes sobrevivieron a largo plazo (más de 12 meses después de haber iniciado temozolomida), 2 con RO y 1 con EE. Ningún paciente suspendió temozolomi- da por toxicidad relacionada con el tratamiento. Se concluyó que temozolomida es activa y segura en metástasis cere- brales de CPCNP en pacientes tratados previamente con ra- dioterapia cerebral total y al menos una línea de quimioter- apia. Se ha reportado en varios estudios el uso combinado de temozolomida con radioterapia u otros agentes citotóxi- cos. En un estudio fase II se aleatorizaron 52 pacientes con metástasis cerebrales no tratados previamente, para recibir

temozolomida a 75 mg/m2/día combinada con radioterapia convencional fraccionada por 4 semanas (40 Gy en total) o radioterapia sola (40 Gy). El grupo combinado continuó con temozolomida a 200 mg/m2/día por 5 días cada 28 días por 6 ciclos adicionales. El índice de RO fue significativamente mayor (p=0.017) en el grupo combinado. De los 24 pacientes evaluables en el grupo de temozolomida, 23 (96%) respon- dieron, 9 (38%) con respuesta completa (RC) y 14 (58%) con RP. Con radioterapia sola, 14 de 21 pacientes evaluables (67%) respondieron, 7 (33%) con RC y 7 (33%) con RP. Hubo marcada mejoría neurológica en el grupo de temozolomida, y la proporción de pacientes que requirieron corticoesteroi- des después del tratamiento fue menor en el grupo combinado comparado con el de radioterapia sola (67% vs. 91%, respectiva- mente). En otro estudio se enrolaron 82 pacientes con metástasis cerebrales y fueron aleatorizados para recibir 30 Gy de radioter- apia cerebral total con o sin temozolomida concomitante (75 mg/m2/día) más de dos ciclos de temozolomida (200 mg/m2/ día por 5 días). En el día 30 no se encontró diferencia signi- ficativa entre las respuestas radiológicas de ambos grupos, sólo se observó mayor porcentaje de enfermedad estable (41% vs. 29%) y menor porcentaje de progresión de enferme- dad (12% vs.15%) en el grupo combinado comparado con el de radioterapia sola. A los 90 días no se encontró diferencia significativa entre las respuestas radiológicas de ambos gru- pos, no obstante en el grupo con radioterapia y temozolomida hubo mayor porcentaje de RC o RP y EE y menor porcentaje de progresión de la enfermedad (7% vs. 22%) al compararse con el grupo de radioterapia sola. El porcentaje de pacientes con SLP a 90 días fue de 54% con radioterapia y de 72% con ra- dioterapia y temozolomida (p=0.03). La mediana de sobrevida fue de 3.1 meses en el grupo de radioterapia y de 4.5 meses en el de radioterapia y temozolomida. En el grupo de radioterapia sola, la causa de muerte fue neurológica en el 69% de los pacientes, comparada con 41% en el grupo con radioterapia y temozolomida (p=0.029). El uso concomitante de radioterapia con temozolomida fue bien tolerado y resultó en una SLP de metástasis cerebral a los 90 días significativamente mayor. Respecto al uso de temozolomida con otros agentes quimio- terapéuticos citotóxicos en pacientes con metástasis cere- brales recurrentes de cáncer pulmonar, existen reportes de casos del uso combinado de temozolomida con etopósido oral (50 mg/m2 por 10 días en un ciclo de 28 días) o gemcitabina (1000 mg/m2 semanalmente por 2 semanas en un ciclo de 3 semanas), siendo regímenes extremadamente bien tolera- dos con respuestas dramáticas y durables, con resolución completa de muchas lesiones cerebrales y disminución de tamaño del resto. La combinación de temozolomida con doxo- rubicina liposomal pegilada se reportó en un estudio de 19 pacientes con metástasis cerebrales de tumores sólidos a los que se trató con temozolomida (200 mg/m2, días 1-5) y doxo- rubicina liposomal pegilada (35 mg/m2, día 1) cada 28 días. Tres pacientes alcanzaron RC y 4 RP, para un índice de respuesta global de 36.8%. Se demostró una mejoría significativa en la calidad de vida evaluada por el cuestionario de evaluación funcional de terapia general de cáncer (FACT-G, Functional Assessment of Cancer Therapy – General questionnaire). La SLP fue de 5.5 meses, mientras que la mediana de sobrevida global fue de 10.0 meses. También se ha reportado en 32 pacientes con metástasis cerebrales de tumores sólidos el uso de temozolomida a 150 mg/m2/día (en pre-tratados con quimioterapia) o a 200 mg/m2/día (sin quimioterapia previa) por 5 días, combinada con cisplatino a 75 mg/m2 en el día 1, cada 28 días. Un paciente (3.1%) alcanzó RC. Nueve pacien- tes (28.1%) alcanzaron RP y 5 (16%) EE. La mediana de so- brevida global fue de 5.5 meses y la mediana de tiempo para progresión de la enfermedad fue de 2.9 meses. La temozolo- mida con cisplatino es una combinación activa y bien tolerada en pacientes con metástasis cerebrales de tumores sólidos.
CONTRAINDICACIONES: TEMODAL® está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a sus componentes o a la dacarbacina (DTIC), durante el embar- zo (Ver PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA) y en pacientes con mielosu- presión severa.
PRECAUCIONES GENERALES: Pacientes que recibieron TEMODAL® concomitante con radioterapia en un estudio piloto con un esquema prolongado de 42 días mostraron un riesgo particular para desarrollar neumonía por Pneumocystis carinii. Por lo tanto la profilaxis contra Pneumo- cystis carinii se requiere en todos los pacientes que reciben TEMODAL® de manera concomitante a radioterapia por 42 días (con un máximo de 49 días), independientemente del recuento de linfocitos. Si se produce linfopenia, deben continuar con la profilaxis hasta que esta sea de un grado menor o igual a 1.
Tratamiento antiemético: Náusea y vómito están

comúnmente asociados a la utilización de TEMODAL® y las guías de tratamiento indican:

Pacientes con glioblastoma multiforme de reciente diagnóstico:

- Se recomienda profilaxis antiemética previa a la dosis inicial de TEMODAL® durante la fase concomitante.

- Se recomienda fuertemente profilaxis antiemética durante el uso de TEMODAL® durante la fase de mantenimiento.

Pacientes con glioma progresivo o recurrente: Pacientes que han experimentado vómito intenso (grados 3 ó 4), en ciclos previos de tratamiento pueden requerir terapia antiemética.

Parámetros de laboratorio. Antes de la administración, se deben satisfacer los siguientes parámetros de laboratorio: recuento absoluto de neutrófilos (RAN) ≥ 1.5 x 109/l y plaquetas ≥ 100 x 109/l. Se debe realizar un recuento sanguíneo completo el día 22 (21 días después de administrarse la primera dosis) o dentro de las 48 horas de tal fecha, y semanalmente hasta obtener un RAN que haya sobrepasado 1.5 x 109/l y un recuento de plaquetas que exceda 100 x 109/l. Si el valor de RAN cae a < 1.0 x 109/l o el de plaquetas es de < 50 x 109/l durante cualquier ciclo, el siguiente ciclo debe reducirse en un nivel posológico. Los niveles posológicos incluyen 100 mg/m2, 150 mg/ m2 y 200 mg/ m2. La dosis mínima recomendada es de 100 mg/m2. **Uso en pacientes con alteración de la función hepática o renal:**

Los parámetros farmacocinéticos fueron comparables en los pacientes con función hepática normal y en aquellos con alteración leve o moderada de la función hepática. No existen datos disponibles de la administración de TEMODAL® a pacientes con disfunción hepática severa o con disfunción renal. Basados en los parámetros farmacocinéticos de temozolomida, es poco probable que se requiera reducción de las dosis en pacientes con disfunción hepática o renal severa. Sin embargo, se debe tener precaución cuando se administre TEMODAL® a estos pacientes. **Uso pediátrico:** No se cuenta con experiencia clínica con el uso de TEMODAL® en niños menores de 3 años. Existe experiencia limitada en niños mayores de 3 años. Melanoma: No hay experiencia clínica en pacientes menores de 18 años. **Uso en pacientes ancianos:** Los pacientes ancianos (mayores de 70 años) parecen presentar un riesgo mayor de neutropenia y trombocitopenia en comparación con los pacientes más jóvenes. Por lo tanto, se debe tener precaución especial cuando se administre el fármaco a pacientes de edad avanzada.

Excipientes: Este medicamento contiene lactosa; por lo tanto, los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, con insuficiencia de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** No se realizaron estudios en mujeres embarazadas. En los estudios pre-clínicos en ratas y conejos que recibieron 150 mg/m2, se demostraron teratogénesis y/o toxicidad fetal. Por consiguiente, TEMODAL® no debe administrarse a mujeres embarazadas. Si se utiliza durante el embarazo, deberá informarse a la paciente los riesgos potenciales para el feto. Debe aconsejarse a las mujeres en edad fértil, que eviten el embarazo mientras reciban TEMODAL® y durante los seis meses posteriores a la suspensión del tratamiento con el agente. No se sabe si TEMODAL® se excreta en la leche humana, por lo que TEMODAL® no debe ser administrado a madres en período de lactancia. **Pacientes varones:** Pacientes varones que toman TEMODAL® deben usar anticoncepción eficaz. Temozolomida puede tener efectos genotóxicos. Por lo tanto, los varones en tratamiento con temozolomida deben ser informados de evitar la paternidad durante y hasta 6 meses después de haber suspendido el tratamiento. Se les debe informar la posibilidad de criopreservación de esperma previo al tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad irreversible secundario al tratamiento con temozolomida. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS: Pacientes adultos con Glioblastoma multiforme de reciente diagnóstico.** La tabla 1 incluye los eventos adversos reportados durante el tratamiento con TEMODAL®. (la causalidad no ha sido determinada durante los estudios clínicos) en pacientes con glioma multiforme de reciente diagnóstico durante las fases de tratamiento concomitante (Temodal® más radioterapia) y en la fase adyuvante (Monoterapia con Temodal®).

	Tabla 1. TEMODAL® y radioterapia: Eventos adversos reportados durante el tratamiento concomitante y como terapia adyuvante	
	<p>Muy frecuente (>1/10); Frecuente (>1/100, < 1/10); Poco frecuentes (>1/1000, < 1/100)</p>	
	<p>TEMODAL® + Radioterapia concomitante n=288*</p>	<p>TEMODAL® Terapia Adyuvante n=224</p>
Infecciones e infestaciones		
Frecuentes:	<p>Infección, herpes simple, infección de herida, faringitis, candidiasis oral</p>	<p>Infección, Candidiasis oral</p>
Poco frecuentes :		<p>Herpes simple, Herpes Zoster, síntomas pseudogripales</p>
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		
Frecuentes:	<p>Leucopenia, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia</p>	<p>Anemia, neutropenia febril, leucopenia, trombocitopenia</p>
Poco frecuentes:	<p>Anemia, neutropenia febril</p>	<p>Linfopenia, petequias</p>
Trastornos endócrinos.		
Poco frecuentes:	<p>Síndrome Cushingoide</p>	<p>Síndrome Cushingoide</p>
Trastornos del metabolismo y nutrición		
Muy frecuentes:	<p>Anorexia</p>	<p>Anorexia</p>
Frecuentes:	<p>Hiperglicemia, pérdida de peso</p>	<p>Pérdida de peso</p>
Poco frecuentes:	<p>Hipocalcemia, aumento de la fosfatasa alcalina, incremento de peso</p>	<p>Hiperglicemia, incremento de peso</p>
Trastornos psiquiátricos		
Frecuentes:	<p>Ansiedad, labilidad emocional, insomnio.</p>	<p>Depresión, ansiedad, labilidad emocional, insomnio.</p>
Poco frecuentes:	<p>Agitación, apatía, Alteración del comportamiento, depresión, alucinaciones</p>	<p>Alucinaciones, amnesia</p>
Trastornos del sistema nervioso central y periférico		
Muy Frecuentes:	<p>Cefalea</p>	<p>Cefalea, convulsiones</p>
Frecuentes:	<p>Convulsiones, pérdida del conocimiento, somnolencia, afasia, alteración del equilibrio, mareo, confusión, pérdida de memoria, disminución de la concentración, neuropatía, parestesia, trastorno en el habla, temblor.</p>	<p>Hemiparesia, afasia, alteración del equilibrio, somnolencia, confusión, mareo, pérdida de memoria, disminución de la concentración, disfasia, trastorno neurológico, neuropatía, neuropatía periférica, parestesia, trastorno en el habla, temblor.</p>
Poco frecuentes :	<p>Estado epiléptico, trastorno extrapiramidal, hemiparesia, ataxia, trastorno cognitivo, disfasia, trastorno de la marcha, hiperestesia, hipoestesia, trastorno neurológico, neuropatía periférica.</p>	<p>Hemiplejía, ataxia, alteración en la coordinación, trastorno de la marcha, hiperestesia, trastorno sensorial.</p>

Trastornos de la visión		
Frecuentes:	<p>Visión borrosa</p>	<p>Visión borrosa, diplopia, defectos del campo visual</p>
Poco frecuentes:	<p>Dolor ocular, hemianopsia, trastornos visuales, disminución de la agudeza y del campo visual</p>	<p>Disminución de la agudeza visual, dolor ocular, sequedad ocular.</p>
Trastornos laberínticos y del oído		
Frecuentes:	<p>Trastomo en la audición</p>	<p>Disminución de la agudeza auditiva, tinnitus</p>
Poco frecuentes:	<p>Otitis media, tinnitus, hiperacusia, otalgia</p>	
Trastornos cardíacos		
Poco frecuentes:	<p>Palpitaciones</p>	
Trastornos vasculares		
Frecuentes:	<p>Edema de miembros inferiores, hemorragia</p>	<p>Edema de miembros inferiores, trombosis venosa profunda</p>
Poco frecuentes:	<p>Hipertensión, hemorragia cerebral</p>	<p>Edema, edema de miembros inferiores, embolia pulmonar</p>
Trastornos del sistema respiratorio, torácicos y de mediastino		
Frecuentes:	<p>Tos, disnea</p>	<p>Tos, disnea</p>
Poco frecuentes.	<p>Neumonía, infección respiratoria superior, congestión nasal</p>	<p>Neumonía, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis</p>
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuentes:	<p>Estreñimiento, náusea, vómito</p>	<p>Estreñimiento, náusea, vómito</p>
Frecuentes:	<p>Estomatitis, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, disfgia.</p>	<p>Estomatitis, diarrea, dispepsia, disfagia, sequedad de boca</p>
Poco frecuentes :		<p>Distensión abdominal, incontinencia fecal, trastomo gastrointestinal, gastroenteritis, hemorroides</p>
Trastornos de tejido celular subcutáneo, la piel y anexos		
Muy frecuentes:	<p>Alopecia, rash</p>	<p>Alopecia, rash</p>
Frecuentes:	<p>Dermatitis, sequedad cutánea, eritema, prurito</p>	<p>Sequedad cutánea, prurito</p>
Poco frecuentes:	<p>Exfoliación cutánea, fotosensibilidad, alteración en la pigmentación.</p>	<p>Eritema, alteración en la pigmentación, diaforesis.</p>
Trastornos del sistema musculoesquelético		
Frecuentes:	<p>Artralgias, debilidad muscular</p>	<p>Artralgias, dolor músculo esquelético, debilidad muscular</p>
Poco frecuentes:	<p>Miopatía, lumbalgia, dolor musculoesquelético, mialgia</p>	<p>Miopatía, lumbalgia.</p>
Trastornos renales y urinarios		
Frecuentes:	<p>Polaquiuria, incontinencia urinaria.</p>	<p>Incontinencia urinaria.</p>
Poco frecuentes :		<p>Disuria</p>
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		
Poco frecuentes:	<p>Impotencia</p>	<p>Hemorragia vaginal, menorragia, amenorrea, vaginitis, dolor de mama.</p>
Trastornos generales y en el sitio de aplicación		
Muy frecuentes:	<p>Fatiga</p>	<p>Fatiga</p>
Frecuentes:	<p>Reacción alérgica, fiebre, lesión por radiación, edema facial, dolor, alteración del gusto</p>	<p>Reacción alérgica, fiebre, lesión por radiación, dolor, alteración del gusto.</p>
Poco frecuentes :	<p>Astenia, enrojecimiento facial, sofoco, escalofríos, cambio de color de la lengua, parosmia, sed.</p>	<p>Astenia, edema facial, dolor, escalofríos, trastorno dental, alteración del gusto.</p>
Trastornos en pruebas de laboratorio		
Frecuentes:	<p>Incremento en ALT</p>	<p>Incremento en ALT</p>
Poco frecuentes:	<p>Incremento en enzimas hepáticas, incremento en gamma GT, incremento en AST</p>	

* Un paciente aleatorizado para radioterapia únicamente, recibió TEMODAL® más radioterapia

Pruebas de laboratorio: Se observó mielosupresión, (neutropenia, trombocitopenia), lo cual es una limitante conocida de la toxicidad de la mayoría de los agentes citotóxicos, incluyendo TEMODAL®. Cuando las anomalidades de laboratorio y los eventos adversos fueron combinados a lo largo de la fase concomitante y como terapia adyuvante, las anomalidades en los neutrófilos grado 3 ó 4, incluyendo eventos de neutropenia, fueron observadas en 8% de los pacientes. Grados 3 ó 4 de anomalidades plaquetarias, incluyendo eventos de trombocitopenia, fueron observados en 14% en los pacientes que reciben TEMODAL®. **Eventos adversos en pacientes con glioma recurrente y/o progresivo o melanoma maligno.** En los estudios clínicos, los efectos indeseables que ocurrieron con mayor frecuencia fueron trastornos gastrointestinales, específicamente náusea (43%) y vómito (36%). Estos efectos normalmente fueron grado 1 ó 2 (leves a moderados en severidad) y se pudieron controlar fácilmente con tratamiento antiemético. La incidencia de náusea y vómito severos fue de 4 %. Otros eventos adversos reportados con frecuencia son fatiga (22%), constipación (17%) y cefalea (14%). También se ha informado de anorexia (11%), diarrea (8%), rash, fiebre, astenia y somnolencia (6% cada una). Otras comunicaciones menos frecuentes (2 a 5%) en orden descendiente de frecuencia fueron dolor abdominal, dolor, vértigo, pérdida de peso, malestar, disnea, alopecia, rigidez, prurito, dispepsia, alteraciones del gusto, parestesias y petequias. Pruebas de laboratorio: Grados 3 y 4 de trombocitopenia y neutropenia ocurrieron en 19% y 17% respectivamente de los pacientes tratados con glioma y 20% y 22%, respectivamente en pacientes con melanoma metastásico, estos obligaron a la hospitalización/discontinuación de TEMODAL® en 8% y 4%, respectivamente de los pacientes con glioma y 3% y 1.3% respectivamente de los pacientes con melanoma. La mielosupresión fue predecible en los primeros ciclos, con el nadir entre el día 21 y día 28, y recuperada rápidamente, usualmente entre las semanas 1-2. No hay evidencia de mielosupresión acumulativa. Pancitopenia, leucopenia y anemia también han sido reportadas. Linfopenia también ha sido reportada comúnmente. Durante la comercialización de TEMODAL® muy raramente se han reportado casos de infecciones oportunistas incluyendo neumonía por Pneumocystis carinii o reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxia. También se han observado muy rara vez casos de eritema multiforme. Muy raramente casos de síndrome mielodisplásico y neoplasias malignas secundarias incluyendo leucemia mieloide han sido reportadas en pacientes tratados con TEMODAL®. **Eventos adversos en pacientes con metástasis cerebrales.** En un estudio fase II de metástasis cerebrales con 41 pacientes, la toxicidad no hematológica posiblemente relacionada con temozolomida incluyó neumonitis grado 3 en 2 pacientes, elevación de enzimas

hepáticas grado 3 en 2 y constipación grado 3 en un paciente. En otro estudio con 28 pacientes ampliamente pre-tratados, el tratamiento fue generalmente bien tolerado, y los eventos adversos fueron auto-limitados. Se reportó cefalea grado 3 en 3 pacientes, náusea grado 3 en 4 pacientes y vómito grado 3 en 4 pacientes; el resto de los eventos fueron grado 1-2 y no se observaron eventos grado IV. **Experiencia Post-Comercialización.** Durante la comercialización de Temodal, han sido reportados muy raramente casos de eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson y reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxis. También se han reportado casos raros de infecciones oportunistas incluyendo Neumonía por Pneumocystis carinii (PCP por sus siglas en inglés). Muy raramente se han reportado casos de Neumonitis intersticial/ Neumonitis. También se han observado casos muy raros de Síndrome mielodisplásico y malignidades secundarias, incluyendo Leucemia mieloide. Muy raramente se ha reportado pancitopenia prolongada, la cual puede resultar en anemia aplásica. **INTERACCIONES**

MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO: Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos. La administración de TEMODAL® con ranitidina no provocó modificaciones del grado de absorción de la temozolomida o de la exposición a monometil-triazenoimidazol carboxamida (MTIC). La administración de TEMODAL® con los alimentos resultó en una disminución del 33% de la Cmax y en una disminución del 9% del área bajo la curva (AUC). Como no se puede excluir que el cambio en la Cmax sea clínicamente importante, TEMODAL® no debe administrarse junto a alimentos. En base a un análisis de farmacocinética poblacional observado en ensayos Fase II, la administración concomitante de dexametasona, proclorperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetron, antagonistas de los receptores H2 o fenobarbital no modificó la eliminación de la temozolomida. Se asoció la administración concomitante de ácido valproico con una pequeña pero estadísticamente importante disminución del aclaramiento de temozolomida. No se han llevado a cabo estudios para determinar el efecto de Temozolomida sobre el metabolismo o eliminación de otros fármacos. No obstante, dado que la Temozolomida no requiere metabolismo hepático y muestra una baja unión a proteínas, es poco probable que afecte la farmacocinética de otros medicamentos. El empleo de TEMODAL® en combinación con otros agentes inmunosupresores puede aumentar la probabilidad de mielosupresión. **PRECAUCIÓN Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Se llevaron a cabo estudios de toxicidad tras 1 solo ciclo (administración durante 5 días, 23 días sin tratamiento), 3 y 6 ciclos en ratas y perros. Los órganos principales de toxicidad fueron la médula ósea, el sistema linforreticular, el testículo, tracto gastrointestinal, y, a dosis superiores, que fueron letales para el 60-100% de las ratas y perros tratados, se produjo degeneración de la retina. La mayoría de la toxicidad mostró evidencia de reversibilidad, excepto las reacciones adversas sobre el sistema reproductor masculino y la degeneración de la retina. No obstante, dado que las dosis implicadas en la degeneración de la retina se encontraban en el intervalo de dosis letal y no se ha observado un efecto comparable en los estudios clínicos, no se consideró que este hallazgo tuviera relevancia clínica. La Temozolomida es un agente alquilante, embriotóxico, teratogénico y genotóxico. La temozolomida es más tóxica en la rata y el perro que en el ser humano, y la dosis clínica se acerca a la dosis letal mínima en la rata y el perro. Las reducciones, relacionadas con la dosis, en leucocitos y plaquetas muestran ser unos sensibles indicadores de toxicidad. En el estudio de administración a la rata durante 6 ciclos, se observaron varias neoplasias, incluyendo carcinoma de mama, queratoacantoma y adenoma de células basales mientras que en los estudios en el perro no se observaron tumores o alteraciones paraneoplásicas. La rata parece ser particularmente sensible a los efectos oncogénicos de la temozolomida, con la aparición de los primeros tumores dentro de los tres meses del inicio del tratamiento. Este período latente es muy corto incluso para un agente alquilante. Los resultados del test de Ames en salmonella y del test de aberración cromosómica en linfocitos en sangre periférica (HPBL) mostraron una respuesta positiva de mutagenia. **DO-SIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** TEMODAL® sólo deberá ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento oncológico de tumores cerebrales. Pacientes adultos con Glioblastoma multiforme de reciente diagnóstico. **Fase concomitante con radioterapia.** TEMODAL® se administra a 75 mg/m2 al día, vía oral, durante 42 días concomitante con radioterapia (60Gy administrada en 30 fracciones) seguida de

tratamiento adyuvante con TEMODAL® por 6 ciclos. No se recomienda disminuir la dosis, sin embargo, se decidirá semanalmente el retraso o la suspensión de la administración de Temozolomida de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica. La dosis de TEMODAL® puede ser continuada a lo largo de los 42 días del período concomitante (hasta 49 días) si se reúnen las siguientes condiciones: Cuenta absoluta de neutrófilos > 1.5 x 10 9/L, cuenta plaquetaria > 100 x 109/L. Criterios de toxicidad habituales (CTC) sin toxicidad hematológica < a grado 1 (excepto para alopecia, náusea y vómito). Durante el tratamiento se debe realizar biometría hemática completa de manera semanal. TEMODAL® deberá ser interrumpido o discontinuado durante la fase concomitante de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica que se muestran en la tabla 2.

Tabla 2 Interrupción o suspensión del tratamiento con TEMODAL® durante la aplicación concomitante con radioterapia.

	Tratamiento con TEMODAL®	
Toxicidad	Interrupción (*)	Suspensión del tratamiento
Cuenta absoluta de neutrófilos	>0.5 y <1.5 x 10 ⁹ /L	<0.5 x 10 ⁹ /L
Cuenta absoluta de plaquetas	≥10 y <100 x 10 ⁹ /L	<10 x 10 ⁹ /L
Toxicidad no hematológica (excepto para alopecia, náusea y vómito)	Grado 2 según CTC	Grado 3 ó 4 según CTC

* Nota: La dosis de TEMODAL® puede ser continuada a lo largo de los 42 días del periodo concomitante (máximo 49 días) si se reúnen las siguientes condiciones: Cuenta absoluta de neutrófilos > 1.5 x 10⁹/L, cuenta plaquetaria > 100 x 10⁹/L. Criterios de toxicidad habituales (CTC) sin toxicidad hematológica < a grado 1 (excepto para alopecia, náusea y vómito).

TEMODAL® como tratamiento adyuvante (monoterapia) Cuatro semanas después de completar el tratamiento de TEMODAL® de manera concomitante con radioterapia, TEMODAL® es administrado de manera adicional durante 6 ciclos como tratamiento adyuvante. La dosis en el ciclo 1 es de 150 mg/m2 una vez al día por 5 días, seguido de 23 días sin tratamiento. Al inicio del ciclo 2, la dosis se incrementa a 200 mg/m2 si la toxicidad no hematológica según CTC en el ciclo 1 es de grado < 2 (excepto para alopecia, náusea y vómito). Cuenta absoluta de neutrófilos > 1.5 x 10 9/L, cuenta plaquetaria > 100 x 10 9/L. Si no se incrementó la dosis en el ciclo 2, la dosis no debe incrementarse en los siguientes ciclos. Si se aumentó la dosis, se mantiene a 200 mg/m2 al día durante los primeros 5 días de cada ciclo posterior, excepto si ocurre toxicidad. Las reducciones y suspensiones de dosis durante la fase de monoterapia se deberán realizar de acuerdo con las tablas 3 y 4.

Tabla 3. Niveles de dosis de TEMODAL® para tratamiento adyuvante (monoterapia)

Nivel de dosis	Dosis mg/m²/día	Observación
-1	100	Reducción por toxicidad previa
0	150	Dosis durante el ciclo 1
1	200	Dosis durante los ciclos 1 y 2 en ausencia de toxicidad

Tabla 4. Reducción o suspensión TEMODAL® durante el tratamiento adyuvante (monoterapia)

	Tratamiento con TEMODAL®	
Toxicidad	Reducción, 1 nivel de dosis	Suspender Temodal
Cuenta absoluta de neutrófilos	<1.0x 109/L	Ver pie de tabla, nota b
Cuenta absoluta de plaquetas	<50x 109/L	Ver pie de tabla, nota b
Toxicidad no hematológica (excepto para alopecia, náusea y vómito)	Grado 3 según CTC	Grado 4 según CTC

Nota b: TEMODAL® Es suspendido si se requiere la dosis de reducción a < 100mg/m2 o si el mismo grado de toxicidad no hematológica (excepto para alopecia, náusea y vómito) ocurre después de la reducción de la dosis.

Adultos con glioma progresivo o recurrente o melanoma maligno. En pacientes no tratados previamente con quimioterapia, TEMODAL® se administra por vía oral a una dosis de 200 mg/m2 una vez al día por 5 días, en ciclos de 28 días. Para los pacientes previamente tratados con quimioterapia, la dosis inicial es de 150 mg/m2 una vez al día, que se aumenta en el segundo ciclo a 200 mg/m2 diariamente, siempre que el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) sea de >1.5 x 109/L y el de plaquetas de >100 x 109/l en el día 1 del siguiente ciclo. Pacientes pediátricos con glioma progresivo o recurrente: En pacientes mayores de 3 años, TEMODAL® se administra por vía oral a dosis de 200 mg/m2 una vez al día por 5 días, seguido por una interrupción del tratamiento de 23 días (total 28 días). Los pacientes pediátricos previamente tratados con quimioterapia deben recibir una dosis inicial de 150 mg/ m2 una vez al día por 5 días, aumentando hasta 200 mg/m2 una vez al día por 5 días en el ciclo siguiente si no se observa toxicidad. No hay experiencia clínica sobre el uso de Temodal en niños menores de 3 años de edad. La experiencia en niños mayores es muy limitada. **Pacientes con disfunción hepática o renal.** La farmacocinética de temozolomida fue comparable en pacientes con función hepática normal y en aquellos con disfunción hepática leve a moderada. No hay datos disponibles sobre la administración de Temodal a pacientes con disfunción hepática grave o con disfunción renal. Con base en las propiedades farmacocinéticas de temozolomida es poco probable que se requieran reducciones de dosis en pacientes con disfunción hepática o renal grave. Sin embargo, se

debe tener precaución al administrar Temodal a estos pacientes. **Pacientes de edad avanzada.** Con base en el análisis farmacocinética, el aclaramiento de temozolomida no se ve afectado por la edad. Sin embargo, se debe tener precaución especial cuando se administre Temodal a pacientes de edad avanzada. **Todos los pacientes:** TEMODAL® debe administrarse en ayuno, por lo menos una hora antes de los alimentos. Debe administrarse tratamiento antiemético antes de la administración de TEMODAL®. Si se presenta vómito después de la administración de la dosis, no debe administrarse otra dosis del medicamento por ese día. Las cápsulas de TEMODAL® no deben abrirse o masticarse; deben ingerirse con un vaso lleno de agua. Si se daña alguna cápsula, evite contacto del polvo con la piel o mucosas. **SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTÍDOTOS):** Se han evaluado clínicamente dosis de 500, 750, 1000 y 1200 mg/m2 (dosis total por ciclo de 5 días). El indicador de dosis tóxica es hematológico, y se ha reportado con cualquier dosis, aunque se espera que sea mas grave con mayor dosis. Un paciente recibió una sobredosis de 10,000 mg (dosis total por ciclo de 5 días) y los eventos adversos reportados fueron pancitopenia, fiebre, falla orgánica múltiple y muerte. Hay reportes de pacientes que han tomado más de 5 días de tratamiento (hasta 64 días) con reporte de eventos adversos que incluyeron supresión de médula ósea, con o sin infección, en algunos casos graves y prolongados que llevaron a la muerte. En un evento de sobredosis, la evaluación hematológica se considera indispensable, Se debe proveer de medidas de apoyo generales según se requieran. **PRESENTACIONES:** Caja de cartón con un frasco de vidrio ámbar con 5, 10 ó 20 cápsulas de 5, 20, 100, 140, 180 ó 250 mg.

LEYENDAS DE PROTECCION:

Literatura exclusiva para médicos.

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

Este medicamento deberá ser administrado únicamente por médicos especialistas en Oncología y con experiencia en quimioterapia antineoplásica.

NOMBRE DEL LABORATORIO Y DIRECCIÓN: SCHERING-PLUGH S.A. DE C.V, Av. 16 de Septiembre No. 301, Col. Xaltocan, México, D.F., 16090, México.

NUMERO DEL REGISTRO DEL MEDICAMENTO Y CÓDIGO INTERNO DEL LABORATORIO PARA REGISTRO DE IPP: Reg. No 210M99 SSA IV Clave IPP-R: CEAR-0833415E0116/RM 2009

© Marca Registrada

Temodal®
temozolomida

Excelencia médica especializada

Cerca de ti, cerca de todos



HMG Oncología, brinda a sus pacientes una atención integral de la más alta calidad, utilizando las mejores y más innovadoras prácticas; con ética, con profesionalismo y tecnología de punta.

Somos un Centro Oncológico líder, con reconocimiento a nivel nacional, reflejado en resultados clínicos, con un trato eficiente, de mayor accesibilidad y sobre todo con sentido humano.

Objetivos

- Tratamiento basado en evidencia científica
- Fomento de actividades académicas y capacitación del personal
- Fomento de investigación clínica y básica

Atención integral a pacientes del hospital HMG

- Atención humana y ética
- Atención integral mediante evaluación multidisciplinaria en todos nuestros pacientes:
 - Evaluación psicológica
 - Evaluación nutricional
 - Evaluación genética
 - Evaluación por farmacovigilancia
- Trabajo en equipo
- Fomento de la prevención y el diagnóstico temprano
- Contar con tecnología de vanguardia
- Equipo de especialistas en Oncología Médica
- Área de quimioterapia y terapia de infusión
- Adecuada coordinación de servicios de apoyo

Estricto control del proceso de medicación:

- Prescripción • Transcripción • Preparación bajo estándares (centro de mezclas) • Dispensación • Administración
- Procesos de verificación.

Ventajas

- Costo competitivo en medicamentos utilizados
- Disponibilidad de consultorios en el área de oncología
- Seguridad que sus pacientes están bajo vigilancia por oncólogos médicos durante su infusión
- Instalaciones cómodas, seguras y de fácil acceso
- Trato con respeto y equitativo
- Atención integral de sus pacientes, a petición expresa

Especialidades

Oncología Médica
Cirugía oncológica
Oncología pediátrica
Radio oncología
Hemato oncología
Neurocirugía
- Biopsia por estereotaxia

Radiología intervencionista
Cuidados paliativos
Urología
Genética
Psicología
Nutrición

HMG
HOSPITAL COYOACÁN
ONCOLOGÍA

Centro Oncológico: 5338 0570 Ext. 3333 Llámemos: 5338 0700 / 01800 831 5038

Dirección: Suchil 152. Col. El Rosario, Del. Coyoacán. CP: 04380

