



TERAPIAS BIOLÓGICAS

Año 2 No. 6 · junio - septiembre 2016

AIO®

Actualidades e Innovaciones en Oncología



ENTREVISTA

Dr. Ricardo Cabello Aguilera
Dr. Ángel Apodaca Cruz

TU OPINIÓN

Dr. Augusto Figueroa Campos

INNOVACIONES EN ONCOLOGÍA

Resumen de las ponencias magistrales
del ONCO DAY de BAYER

Trampas extracelulares de Neutrófilos
(NETs) mecanismos de formación
y papel en la salud y enfermedad

Supervivencia global y respuesta
duradera en pacientes con melanoma
metastásico BRAF V600

TERAPÉUTICA EN IMÁGENES

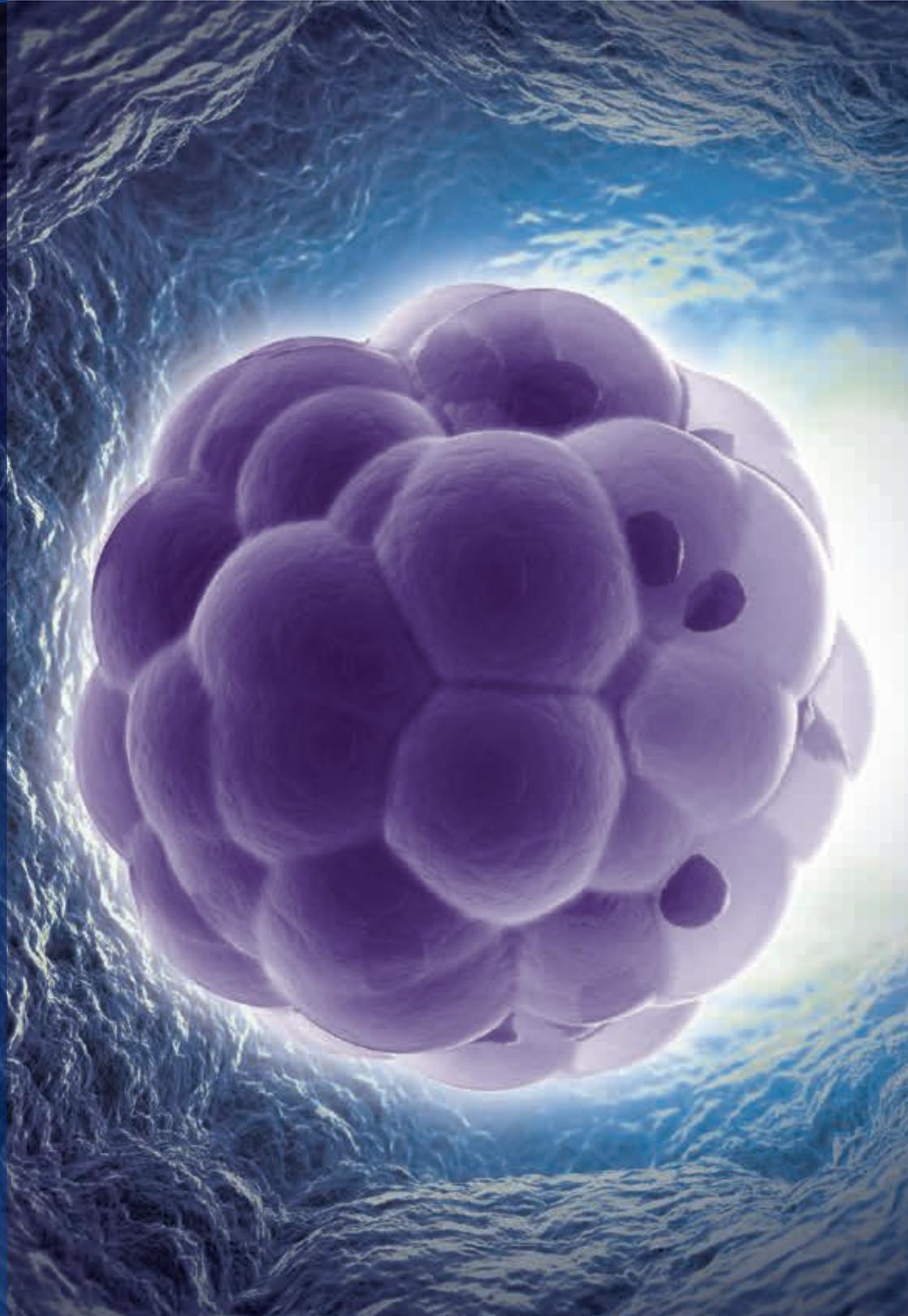
MOA, Sorafenib

CONGRESOS

Reseña ONCO DAY de BAYER
Visita del SWOG



Una publicación de Comexfarma
Empresa enfocada a la Salud



MSD Oncología

PRESENTA

EMEND® IV

(dimeglumina de fosaprepitant)



Mayor **comodidad***,
una sola dosis

* vs. otras terapias orales.

Editorial



AIO

Actualidades e Innovaciones en Oncología

5
abril - junio 2016

Uno de los objetivos de haber creado AIO en versión nacional, fue el poder informar a la comunidad oncológica mexicana de eventos que consideramos importantes para nuestro gremio; tal fue el caso del "Primer curso de bioestadística del SWOG", impartido en el INCAN y de la firma de un convenio de colaboración entre el Hospital 20 de noviembre y el INCAN para participar en estudios clínicos del SWOG en las instalaciones de este último; lo anterior tuvo lugar los días 9, 10 y 11 de marzo pasados. Consideramos de gran importancia este acuerdo de colaboración porque además de que otra institución mexicana participa con este grupo colaborativo, también puede servir como modelo para que ambas instituciones trabajemos en estudios conjuntos, algo que hasta el momento en nuestro país ha resultado muy difícil de realizar de manera rutinaria.

Además, en México la industria celebra con cierta frecuencia sus eventos, que aunque pueden parecer tendenciosos a favor de sus productos, no dejan de ser interesantes y de gran calidad, por lo que es importante destacar el esfuerzo que se hace y difundir el contenido para evitar que se quede únicamente en los asistentes al evento; para cambiar este discurso, en este número presentamos una reseña del "Onco Day", celebrado por laboratorios Bayer, en donde los temas centrales fueron tumores de cáncer de tiroides, colon y próstata, con ponentes nacionales y extranjeros de excelente calidad y en donde uno de los profesores invitados, el Dr. Oliver Sartor reconocido como una de las autoridades en cáncer de próstata y del desarrollo de radiofármacos, felicitó al Dr. Osvaldo García, Jefe del Departamento de Medicina Nuclear, por el seguimiento de los casos que presentó, considerando al Dr. García como uno de los médicos de más experiencia con el uso de Radio 223 en México desde el punto de vista de Medicina Nuclear. Además de lo acontecido en el evento, exponemos en forma de resumen las ponencias magistrales que se presentaron: las del Dr. Carlos Silva de Argentina, la del Dr. Andrés Cervantes de España; la del Dr. David Orta y las del Dr. Sartor de Estados Unidos y del Dr. García, éstas dos últimas comentadas por él.

Para enriquecer aún más la publicación, en la recién creada sección "Tu Opinión", contamos con la participación del Dr. Augusto Figueroa que nos relata el encuentro entre la Biología Molecular y la Oncología mediante un texto por demás ameno; asimismo, contamos con la participación del Dr. Ricardo Cabello, Director Médico del Hospital HMG que nos concedió una entrevista para hablar sobre la importancia de contar con un centro oncológico integral tanto para médicos como para los pacientes.

Dentro de los contenidos habituales, nuevamente nos apoya el Dr. Jerónimo Rodríguez del INER y Médica Sur, con su comentario sobre el uso de TKI con Dabrafenib y Trametinib en melanoma con mutación de BRAF como una nueva alternativa para este grupo de pacientes, en este reporte, el Dr. Rodríguez hace mención sobre la medicina personalizada y un comentario muy interesante acerca de la supervivencia global como unidad de medición en los objetivos de los estudios clínicos.

La Dra. Gabriela Cesarman comenta un artículo muy interesante sobre una función poco conocida de los neutrófilos llamada NETosis o ETosis, ya que no solo ocurre a nivel de neutrófilos y es básicamente sobre la liberación de proteínas a nivel extracelular y que funcionan como trampas para patógenos de todo tipo. Sin embargo puede tener un papel muy importante en la generación de trombos, enfermedades autoinmunes y cáncer.



Atentamente: Dr. José Luis Aguilar Ponce

AIO Actualidades e Innovaciones en Oncología, Año 2, N°5, abril-junio 2016, es una publicación trimestral editada por Comexfarma de México S.A. de C.V. Calle Adolfo Prieto N°1458-1, Col. del Valle, Delegación Benito Juárez, C.P. 03100, Ciudad de México. Tel. 53350508, www.comexfarma.com, lgaytan@comexfarma.com.
Editor responsable: Luz Gaytán Caballero. Reservas de Derechos al Uso Exclusivo N° 04-2015-032013174900-102, ISSN: en trámite, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho del Autor. *Impreso por:* Litogil S.A. de C.V. Calle Tolteca 169 Col. Sn. Pedro de los Pinos, Delegación Álvaro Obregón, C.P. 01180, Ciudad de México, este número se terminó de imprimir el 5 de abril de 2016 con un tiraje de 2,000 ejemplares.

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 e Ilustración:
Héctor Pérez Rivera
Traductora:
Dra. Gabriela Mora García

Contenido

ENTREVISTA

Dr. Ricardo Cabello Aguilera
Dr. Ángel Apodaca Cruz

TU OPINIÓN

Dr. Augusto Figueroa Campos

INNOVACIONES EN ONCOLOGÍA

Marcadores Biológicos
y Biología Molecular, Dr. Carlos Silva

Radio 223 Resumen y actualización 2015 y Experiencia de radio 223 en México, Dr. Osvaldo García

Cáncer de tiroides metastásico refractario a RAI,
Dr. David Orta Cortez

Características y resultados de pacientes incluidos
en los estudios fase III CORRECT y CONCUR
de Regorafenib para cáncer colorectal metastásico,
Dr. Andrés Cervantes

Trampas Extracelulares de Neutrófilos (NETs): Mecanismos
de Formación y Papel en la Salud y Enfermedad,
opinión de la Dra. N. Gabriela Cesarman

Sobrevida global y respuestas duradera en pacientes
con Melanoma Metastásico con Mutación de BRAF V600.
Que recibieron Dabrafenib en combinación con Trametinib,
opinión del Dr. Jerónimo Rodríguez Cid

TERAPÉUTICA EN IMÁGENES

MOA Sorafenib,
comentado por el Dr. Juan A. Matus Santos

CONGRESOS

ONCO DAY, Cambiando la historia del Cáncer en México

Visita del Southwest Oncology Group

IPP'S

Información Para Prescribir



2

4



7



10

11

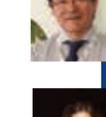


12

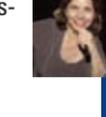
14



14



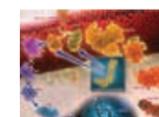
15



16



17



22



24



26

28

D.R. © 2014 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 8, Col. La Otra Banda, C.P. 01090, México, D.F.

07-18-ONCO-1121483-0000

CLAVE SSA: 143300202C3667



Las opiniones expresadas por los autores y colaboradores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación. Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización de Comexfarma de México, S.A. de C.V.

Dr. Ricardo Cabello Aguilera La importancia de un centro oncológico integral para médicos y pacientes

Dr. Ricardo Cabello Aguilera. Director General Hospital HMG Coyoacán



Médicos	Especialidad
Juan Antonio Matus Santos	Oncología Médica y Jefe de HMG Oncología.
Lucía Edith Flores García	Oncología Médica
Gredel Portela Rubio	Oncología Médica
Christian Haydeé Flores Balcazar	Radiooncología
Nereida Esparza Arias	Cirugía Oncológica
Rafael Vázquez Romo	Cirugía Oncológica
Marco Rodrigo Aguilar Ortiz	Oncología Pediátrica
Liliana Velasco Hidalgo	Oncología Pediátrica
Farina Esther Arregín Gonzalez	Oncología Pediátrica
Victor Israel Gamiño Sabagh	Neurocirugía, Cirugía Gamma Knife, Estereotaxia
Aldo Scherling Ocampo	Hematología
Lenny Nadia Gallardo Alvarado	Genética
Mónica Rosado Saucedo	Psicología
Odin E. Vázquez Valdez	Cuidados Paliativos y Geriátrica
Manuel Guerrero Hernández	Radiología intervencionista
Jorge Guerrero Ixtlahuac	Radiología intervencionista
Cindy Mariely Rodríguez Pacheco	Nutrición
Elizabeth Zarate Rendón	Medicina Interna

1. En su opinión Dr. Cabello; ¿por qué la necesidad de crear un centro Oncológico Integral?

Antes que nada agradezco la oportunidad de participar en este espacio tan importante dentro de la oncología en nuestro país.

Sin duda esta necesidad resulta de los cambios epidemiológicos que se están presentando a nivel global y en nuestro país y al compromiso y filosofía de nuestra institución para ofrecerles a nuestros pacientes una atención con excelencia médica especializada.

Debido a esto nos dimos a la tarea de reunir a un grupo de Médicos jóvenes y destacados en su área, todos afines a la oncología para crear un concepto que con tiempo y trabajo fuimos puliendo para finalmente poner en operación en julio de 2013 a **HMG Oncología**. El grupo actualmente está conformado por oncología médica, cirugía oncológica, radio oncología, oncología pediátrica, medicina interna, neurocirugía, hematología, genética, psicología, cuidados paliativos, radiología intervencionista y nutrición.

2. ¿Cuáles han sido los logros obtenidos por este grupo?

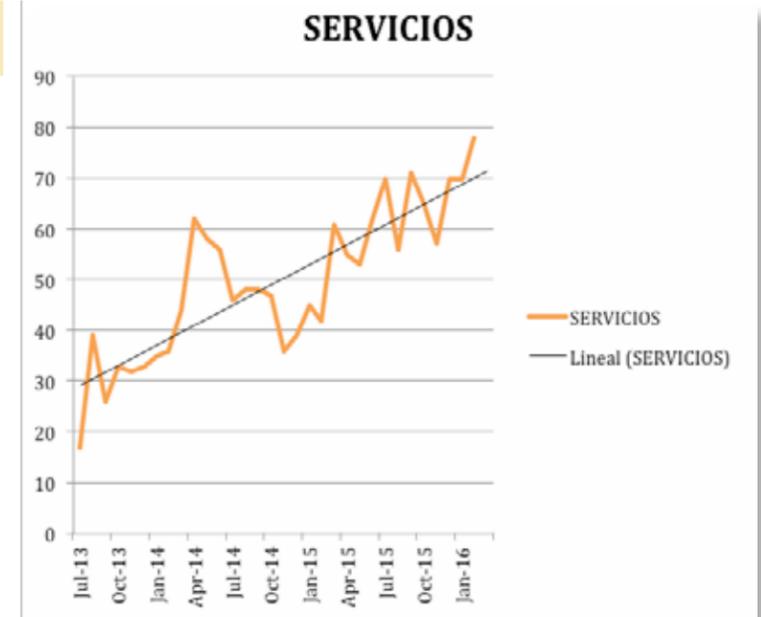
HMG Oncología ha representado para el hospital un reto debido a las necesidades específicas que tienen los pacientes oncológicos (atención, cuidados, infraestructura, medicamentos, cirugías) el cual asumimos con entusiasmo y profesionalismo; logrando cristalizarlo desde el inicio representando para el hospital en su respectiva proporción el servicio con un crecimiento exponencial sostenido desde hace ya casi 3 años.

Lo cual nos compromete a seguir trabajando arduamente para ofrecerles a nuestros pacientes más y mejores servicios; y a continuar trabajando estrechamente con nuestro grupo de profesionales para brindarles las herramientas necesarias para continuar realizando su trabajo diario con excelencia.

Por otro lado; otro de nuestros logros es haber obtenido la confianza del H. Cuerpo médico que nos refieren a sus pacientes sabiendo que durante la infusión de su tratamiento están cuidados por nuestros profesionales con costos altamente competitivos.

3. ¿Cuáles son las expectativas de crecimiento y los planes a futuro de HMG Oncología?

Nuestra expectativa de crecimiento está basada en nuestros logros hasta el día de hoy y para ello estamos



trabajado arduamente para continuar con la campaña de difusión entre la comunidad médica de HMG Oncología; y a la par una campaña enfocada al público en general; lo cual nos permitirá continuar con nuestro ritmo de crecimiento.

Respecto a nuestros planes a futuro con la próxima ampliación de nuestras instalaciones debido a la apertura de nuestra nueva torre de consultorios podremos expandir nuestra área física de HMG Oncología y podremos operar nuestros nuevos servicios que estamos desarrollando como son: una clínica dental para pacientes oncológicos, la unidad de cuidados terminales, continuar desarrollando nuestro servicio de oncología pediátrica, nuestra clínica dermatológica y belleza y nuestra clínica de trasplante de médula ósea.

Finalmente, debido a nuestra reciente firma del Convenio de Colaboración con La Comisión Nacional de Protección Social en Salud podremos en breve iniciar con el tratamiento de mujeres con cáncer de mama y cáncer cervicouterino mediante el Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos para lo cual nos estamos preparando y organizando para darles un servicio de excelencia a este grupo de pacientes.

Con todo esto pensamos posicionarnos como la mejor opción que un centro oncológico puede ofrecer a un paciente y su familia que están pasando por los momentos difíciles que implica el diagnóstico y el tratamiento del cáncer.

Dr. Ángel Apodaca Cruz Atención Inmediata en el INCan

Maestro en Investigación Clínica IPN y especialista en Medicina Interna. Egresado del Hospital "Juárez" de México. Subdirector de Atención Hospitalaria y Consulta Externa INCan.



Hasta hoy son pocas las consideradas urgencias oncológicas puras (complicaciones agudas en el curso evolutivo del cáncer), que de forma común son reconocidas como urgencias relacionadas directamente al cáncer y se clasifican de acuerdo a su origen en los siguientes grupos:

Neurológicas; compresión radicular por actividad tumoral en vertebras e hipertensión endocraneana.

Metabólicas; hipercalcemia, síndrome de lisis tumoral.

Cardiovasculares; tamponade (secundario a derrame pericárdico maligno) y síndrome de vena cava superior.

Sin embargo, existen muchos casos en los que el paciente oncológico requiere un diagnóstico y tratamiento de urgencia originado por 3 causas principales que son: síntomas relacionados a la actividad tumoral, tales como dolor, ataque al estado general, ascitis, dificultad respiratoria por actividad tumoral

en pulmón y/o derrame pleural, la segunda causa serían los efectos secundarios al tratamiento como la extravasación de la quimioterapia, náusea intensa, vómito, diarrea y consecuente deshidratación, inmunosupresión, anemia, leucopenia y/o trombocitopenia severas y como tercera causa, aquellos relacionados a la presencia de comorbilidades que se pueden descompensar durante el transcurso de la enfermedad como son diabetes mellitus, hipertensión arterial, cardiopatías, enfermedades del pulmón (bronquitis, enfisema, asma), complicados muchas veces con la actividad tumoral ya sea primaria o metastásica en pacientes que por lo regular han sido fumadores previamente e inclusive fumadores activos a pesar de la enfermedad, así como pacientes nefrópatas tanto por la comorbilidad previa o bien, adquirida por el padecimiento neoplásico agregado.

Por lo regular, en los servicios de urgencias en donde se atienden toda clase de pacientes inclusive a los pacientes oncológicos, éstos últimos son manejados de forma inicial por el personal de urgencias y posteriormente por el servicio oncológico y en caso de ser necesario son llevados a la unidad de oncología para manejo ulterior. En el mundo, existen pocos centros oncológicos en donde se cuenta con un servicio de urgencias especializado para el manejo de pacientes oncológicos. En México, el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) es el único centro que cuenta con este tipo de servicio, habiendo otros reconocidos en el resto del mundo como el MD Anderson Cancer Center que inició con este tipo de servicio desde 1986, el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center



en 1970 y el Instituto Catalán de Oncología (ICO) que inició funciones desde el año 2006, mismo año en que inició el servicio de Atención Inmediata del INCan, que atiende las urgencias de los pacientes oncológicos y no es un servicio de urgencias abierto a la población general.

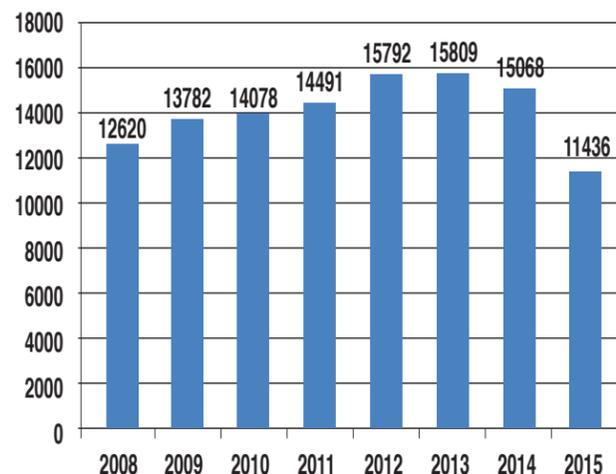
En el INCan, el servicio de Atención Inmediata labora durante 12 horas de lunes a viernes (8:00 am a 8:00 pm), y atiende a un 65% de las urgencias de los pacientes del INCan. En la actualidad el Instituto cuenta con 4 consultorios para la atención de las urgencias, siendo uno para cirugía, otro para oncología médica, un tercero para clínica del dolor y el cuarto para la atención de las comorbilidades, además se cuenta con un área para Triage en donde se valora en un tiempo menor a 5 minutos posteriores a la llegada del paciente a la sala de espera de urgen-

cias; esta acción nos permite atender con mayor premura a los pacientes delicados o graves y evitar que permanezcan en esta sala sin atención mientras atendemos otros pacientes menos graves. El Triage es manejado por el personal de enfermería, práctica que se realiza en los grandes centros de atención de urgencias; además hemos comprobado que el personal de enfermería del INCan muestra gran capacidad para realizar esta función, como ejemplo, se puede mencionar el diseño un formato específico para el manejo del paciente oncológico y en donde además de los diferentes puntos de valoración en una urgencia, indicados con colores, se incluye el de cuidados paliativos y el de paciente terminal, este formato, fundamental hoy en el proceso de atención al paciente es aportación destacada del servicio de enfermería para nuestro Instituto.

Previo al inicio del servicio de atención inmediata, se atendían entre 3000 y 5000 pacientes por año, como ejemplo mencionamos que en los años 2003 y 2004 se atendieron 5846 y 5369 pacientes como urgencias respectivamente. Posterior a la creación de un área específica para la atención de las urgencias de los pacientes del INCan se inició atendiendo a 9411 pacientes en 2006 y 12021 pacientes en 2007, cifra que aumentó de manera paulatina hasta alcanzar un máximo de 15809 pacientes en el año 2013, 15068 en 2014. Durante 2015 se observó un decremento en el número de pacientes atendidos alcanzando 11436 pacientes, lo que representa un 29% menos que en el último año. *Tabla 1*

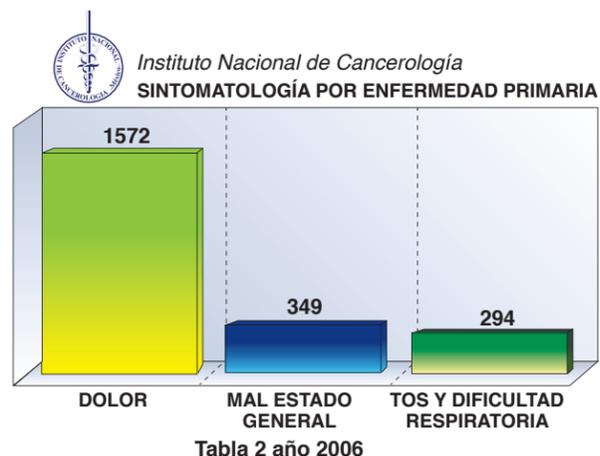
Este cambio en el número de pacientes atendidos se debe a la creación de un área específica para el manejo integral de los pacientes en Cuidados Paliativos.

Atención de pacientes en Atención de Pacientes Inmediata INCan 2008 - 2015



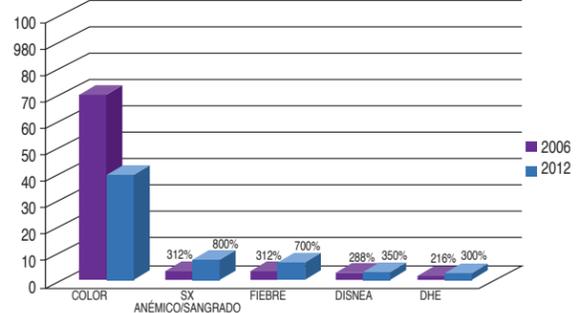
En un inicio, la causa número uno de atención era dolor en sus diferentes formas, así como ataque al estado general y disnea (tabla 2), lo cual ha evolucionado paulatinamente, ocupando en la actualidad los síntomas relacionados a la administración de quimioterapia (Qt) el primer lugar como causa de consulta, esto es, ahora los datos de toxicidad (náusea, vómito y diarrea) así como los efectos hematológicos (anemia como principal causa) hasta llegar a fiebre neutropénica (FN) son los principales padecimientos que ocupan la atención de los médicos del servicio de Atención Inmediata. Esta evolución fue paulatina como lo muestra la tabla 3 (2006 - 2012). Afortunadamente los pacientes que acuden a consulta con fiebre neutropénica son muy pocos, menos del 1% del total de pacientes a los que se les administra Qt. Recientemente se llevó a cabo una revisión de casos de FN y se encontró que de 40 casos reportados entre mayo de 2014 y junio de 2015 (14 meses), 26, o sea el 65% del total fueron por padecimientos hematológicos y 14, el 35%, por quimioterapia administrada a tumores sólidos.

En cuanto a las áreas de servicio de las que provienen los pacientes, se observa que Mama y Ginecología son las principales, lo cual está en relación directa con el número de pacientes atendidos en estos servicios; en seguida se sitúa el servicio de Hematología, que en la actualidad es el de mayor crecimiento en el INCan, y después Gastro, Cabeza y Cuello y Urología. Figura 1

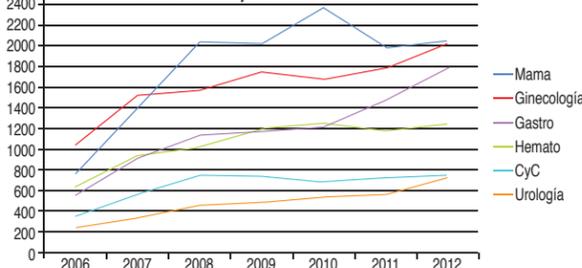


Este nuevo modelo de atención a los pacientes oncológicos, implementado en el INCan, garantiza la calidad en la atención con un personal cada vez mejor capacitado y especializado en urgencias oncológicas; asimismo ha permitido generar métricas a través de la observación veraz y la cuantificación de la evolución de la diferente sintomatología que aqueja a los pacientes, misma varía dependiendo de los diferentes modelos de tratamiento.

Instituto Nacional de Cancerología SUBDIRECCIÓN DE ATENCIÓN HOSPITALARIA Y CONSULTA EXTERNA Consultas por padecimiento en Ai



Instituto Nacional de Cancerología SUBDIRECCIÓN DE ATENCIÓN HOSPITALARIA Y CONSULTA EXTERNA Consultas por servicio en Ai



Dr. Augusto Figueroa Campos Y una buena tarde, la Biología Molecular se encuentra con la Oncología

Dr. Augusto Figueroa Campos Médico Cirujano por la UNAM y Candidato a doctor en Biomedicina Molecular por el CICATA-IPN, México. Director Médico Asociado-Oncología en MSD, México



Un poco de historia

Desde el inicio de las ciencias, el estudio de los seres vivos como un todo, llegando hasta la célula como unidad funcional, el abordaje era de un tipo descriptivo-mecanicista que en verdad sirvió para comprender la vida de modo que se dilucidaron procesos fisiológicos normales y anormales y se pudo plantear hipótesis acerca del origen de las enfermedades y los mecanismos de producción de las mismas, por ejemplo, las asociadas a la acción de microorganismos tales como bacterias o parásitos.

Sin embargo, no era suficiente, pues había varias preguntas o planteamientos sin respuesta tales como ¿qué causaba enfermedades además de bacterias y parásitos? ¿Cómo se heredaban enfermedades de padres a hijos? ¿Cuál es la causa del cáncer?

Aristóteles, proponía que "la herencia biológica se transmitía de padres a hijos", pero, no fue sino hasta que se dieron a conocer los trabajos de Mendel (1865) que dichas hipótesis pudieron probarse en la práctica y postular la existencia de "entes de

carácter desconocido e inmutable" responsables de la transmisión de la herencia biológica, aunque como en muchos otros casos, las circunstancias de la época no dieron el debido crédito por lo que solo tiempo después y gracias a la aparición de avances tecnológicos tales como el microscopio fotónico y otras técnicas de manipulación y análisis de estructuras biológicas, pudieron descubrirse los cromosomas y, en los albores del siglo XX, redescubrir y devolver el crédito a Mendel de sus grandes descubrimientos.

La historia de la Biología Molecular no es lineal, pues mientras Mendel estudiaba la herencia, otros investigadores estudiaban la sustancia contenida en núcleos celulares y unos años después, la naturaleza química de los cromosomas. Aunque a principios del siglo XX ya se conocía mucho de los genes y la herencia, no se había asociado a ésta con los cromosomas, hasta 1889 con August Weissman quien lo intuye y en 1903 Sutton propone que los genes se encuentran en los cromosomas.

En la historia de la Biología Molecular podemos encontrar numerosos avances, retrocesos y obstáculos sin embargo, es en 1938 con sir William Thomas Astbury que nace "oficialmente" la Biología Molecular como ciencia independiente (el término Biología Molecular se acredita al matemático Warren Weaver en 1938), entonces, la Biología Molecular se define como: «La rama de la biología que busca explicaciones a las células y organismos en términos de estructura y función de moléculas; las moléculas más frecuentemente analizadas son las macromoléculas del tipo proteínas, ácidos nucleicos y glúcidos, así como conjuntos moleculares del tipo membranas o virus» (H. Salter)

La Biología Molecular se encuentra con la Oncología tal encuentro estaba predestinado a realizarse, solo era cuestión de tiempo, pues no pasó mucho antes de que Renato Dulbecco hiciera experimentos mezclando células sanas con virus polio y SV40 y observara que las células normales se "transformaban" en cancerígenas, lo que estableció el concepto de transfección, refiriéndose a la entrada de ADN foráneo a células eucariotas, trabajos que le valieron el premio Nobel en 1975.



Desde entonces y siempre apoyándose de otras áreas como la física, química, biología, informática, electrónica y muchas otras más, la Biología Molecular ha servido para conocer cada vez con mayor detalle y precisión las bases moleculares del cáncer y establecer mecanismos de patogénesis molecular de diversos cánceres por ejemplo, el papel de las vías de transducción de señales, identificación de genes de susceptibilidad y protección, factores de transcripción y de crecimiento relevantes en diversos cánceres y biomarcadores para diagnóstico, pronóstico, o que permitan identificar pacientes idóneos para terapias dirigidas o más recientemente, inmunoterapias.

En mi época de estudiante de medicina, a lo más que llegábamos y no como materia propiamente dicho, era a estudiar aspectos de Biología Celular en ciertas materias, como Histología, que son "un pasito antes" de la Biología Molecular y pues con esos nos graduamos muchos y era suficiente hasta que un buen día, se publican datos de las bases moleculares del cáncer y la vida del médico se empieza a hacer más compleja.

Como consecuencia de conocer mejor la patogénesis molecular del cáncer (¿recuerdan el artículo "The Hallmarks of Cancer" de Hanahan et al [Cell, Vol. 100, 57-70, January 7, 2000]?) se empiezan a vislumbrar posibles blancos moleculares terapéuticos y surgen las terapias dirigidas a finales de los 90s donde destaca el imatinib, inhibidor de cinasa de tirosina y posteriores moléculas que incluyen varios otros inhibidores de cinasas y anticuerpos monoclonales dirigidos hacia receptores de superficie tumoral como el Receptor del Factor de Crecimiento Epitelial (EGFR) o ligandos importantes, como el Factor de Crecimiento Endotelial Vascolar (VEGF). Estas llamadas terapias dirigidas o terapias biológicas, se desarrollaron a partir de la identificación de blancos moleculares relevantes para bloquear el paso de señales extracelulares al ADN, de modo que la célula cancerosa a la postre puede dejar de proliferar e incluso morir, prolongando de este modo en muchos casos la progresión de la enfermedad como tal (SLP) o aumentando el tiempo de Supervivencia Global (SG).

Todo esto parece simple hasta que los oncólogos tuvieron que revisar con detenimiento los mecanismos de acción e indicaciones precisas de tales terapias y descubrieron que tenían que aprender algo que no se impartió en la carrera ni en el posgrado: biología molecular.

Hablando de terapias dirigidas y biológicas, actúan mayoritariamente bloqueando cinasas que dan energía o receptores/ligandos que inician cascadas de señalización en las ahora muy conocidas y bastante

bien comprendidas Vías de Transducción de Señales (VTS), las cuales se encargan mediante un sistema de relevos activados por fosforilaciones en cascada y cuyo conocimiento por parte del oncólogo clínico era fundamental para el uso correcto de las terapias dirigidas o biológicas y que ha costado poco más de una década lograr que la comunidad oncológica haya llegado a manejar con soltura los conceptos asociados a VTS, terapias de blanco molecular, eventos adversos propios de estas terapias y biomarcadores diagnósticos, pronósticos o de eficacia.

Sin embargo, a pesar de que en esta segunda década del siglo XXI el oncólogo médico (e incluso otras especialidades, como la reumatología), particularmente las nuevas generaciones ya están mucho más adentrados en los aspectos moleculares del cáncer, las terapias dirigidas/biológicas, biomarcadores, etc., la Biología Molecular aún no es materia fija en muchas escuelas y facultades de medicina pero los datos se publican a diario en prestigiosas revistas o se presentan en congresos importantes por lo que la ciencia está dejando un poco atrás a la práctica y es necesario no solo alcanzarla sino adelantarla ya que es un hecho innegable que la Biología Molecular es algo que ya NO es optativo para ningún médico, incluso de especialidades distintas a la Oncología, pues es notable como gana terreno y prácticamente no hay congreso médico en donde se presente aunque sea un trabajo de aspectos moleculares de alguna enfermedad no oncológica.

El futuro

Muy bien, ya conoce usted más allá del promedio, los aspectos moleculares de enfermedades y tratamientos, ahora, le pido por favor considere incorporar a su conocimiento, Inmunología. (¡!). En efecto, como la cereza del pastel, esta década nos está ofreciendo la oportunidad de aumentar nuestro acervo de conocimientos médicos debido a la aparición de las terapias inmunes para el cáncer dando pie a la hoy llamada Inmunooncología. El descubrimiento de los puntos de control inmune, su importancia para el control del crecimiento tumoral llevaron al desarrollo de anticuerpos cuya acción esta vez no va dirigida al tumor o su vasculatura, sino a elementos del sistema inmune tales como linfocitos T, interfiriendo con la unión receptor-ligando y surgiendo clases terapéuticas como los inhibidores de CTLA-4 o los de PD-1 que han dado resultados sin precedentes y que abren una gran expectativa en el armamentario antioncológico.

En conclusión, el oncólogo no tiene opción y deberá incorporar o aumentar sus conocimientos sobre biología molecular e inmunología si desea estar a la vanguardia y preparado para lo que viene y evitar que el futuro nos alcance.

CAMBIANDO
la historia del
Cáncer
en México

Compartiendo momentos con mi familia

Haciendo realidad mis sueños

Cumpliendo 50 años de casados

Viendo crecer a mis hijos

Creando nuevos recuerdos

Xoligo

Nexavar

Bonefos

Marcadores Biológicos

Resumen de la ponencia del Dr. Carlos Silva R., durante el "Onco Day 2016" de Bayer. Riviera Maya, 12 de marzo de 2016.



Definimos a un biomarcador como una molécula biológica, que se encuentra en la sangre, otros fluidos corporales o tejidos y que puede ser la manifestación de un proceso fisiológico normal, patológico o de respuesta farmacológica

Los biomarcadores pueden ser pronósticos y/o predictivos. Por ejemplo, en el caso de ser pronósticos, pueden servir solo como manifestación del curso de la enfermedad independientemente del tratamiento, tal es el caso de la DHL en melanoma, ya que si está elevada representa un dato de mal pronóstico. Los biomarcadores predictivos se relacionan con una determinada terapia y con el resultado asociado a la respuesta o falta de respuesta; pueden usarse para informar si un tratamiento es apropiado o no para un determinado paciente; un ejemplo de biomarcador predictivo es el BRAF, indicador predictivo de respuesta a medicamentos en terapia dirigida. Un ejemplo de función dual es el caso de los receptores hormonales en el cáncer de mama.

Estos indicadores pueden ser medidos bajo diversos métodos tales como PCR (polymerase chain reaction), FISH (fluorescent in situ hybridization), ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), inmunohistoquímica, citometría de flujo, y en el futuro incluso,

con técnicas más sofisticadas, lo cual complica su estandarización.

Actualmente los biomarcadores se están diversificando y son aplicados en múltiples situaciones, como son estudios de imagen, pruebas en tejidos, mediciones de DNA y RNA, mutaciones y diversos subtipos de mutaciones, polimorfismos, mediciones por pruebas sanguíneas, determinación de células tumorales circulantes, etc.

El beneficio de este tipo de mediciones es que son útiles para agrupar subpoblaciones en donde podemos ser más eficaces con medicamentos y evitar toxicidades innecesarias en pacientes que no puedan responder a un tratamiento determinado.

En ciertos tumores, la utilidad del uso de biomarcadores, ha quedado mejor plasmada, como ejemplo, podemos mencionar el cáncer de pulmón con el EGFR, KRAS y ALK, y el cáncer de colon con la mutación de KRAS.

Existen otros tumores en donde los biomarcadores también han tenido gran relevancia y la medicina actual irá incorporando más biomarcadores en la medida en que vayan adaptando su utilidad a los estudios clínicos.

Resumen de la ponencia del Dr. Carlos Silva R., durante el "Onco Day 2016" de Bayer. Riviera Maya, 11 de marzo de 2016.



El Dr. Carlos Silva se desempeña actualmente en Hospital Británico de Buenos Aires, el Hospital Universitario Austral y la Universidad Católica Argentina.

Empezaré mencionando que la Biología Molecular ha venido a cambiar por completo el concepto de la relación entre enfermedad y tratamiento. Ahora que conocemos más los aspectos moleculares de las enfermedades podemos entender y seleccionar mejor el tratamiento. Lo anterior se pone de manifiesto en diversas partes de las vías de señalización celular que al activarse, como en el caso más estudiado y conocido en cáncer, la vía PI3K y MAPKinasas, es iniciada por la activación de receptores de membrana y en una cadena de eventos se activan KRAS, BRAF, MEK, MAPK, ERK o JNK dependiendo de la vía que se siga, y sin importar cuál sea ésta, la consecuencia es celular; resistencia a la apoptosis, proliferación y transcripción de moléculas proangiogénicas y de capacidad metastásica. La activación y alteración de esta vía de señalización varía dependiendo del tumor, por ejemplo en la mutación de KRAS: cáncer de colon (40%), cáncer de páncreas (90%), cáncer papilar de tiroides (60%), y cáncer de pulmón de células no pequeñas (30%). En el caso de BRAF: cáncer de colon (10%), Melanoma (70%) y cáncer papilar de tiroides (50%).

En el estudio de Di Nicolantonio publicado en 2008⁽¹⁾ ya se habían señalado los aspectos pronósticos de las alteraciones moleculares en cáncer de colon, donde los pacientes con KRAS mutado la expresan alrededor del 40% contra los no mutados o "wild type"; y se observó una diferencia en la respuesta con el uso de un anticuerpo anti-EGFR de 28 % vs 6% a favor de los no mutados; asimismo, se observó que cuando la mutación de BRAF estuvo presente, ningún paciente respondió.

Biología Molecular

Además, se han realizado investigaciones sobre las amplificaciones de genes, rearrreglos cromosómicos, mutaciones puntuales, etc. Por otra parte, ha sido de gran interés desde hace ya tiempo, el entender los daños acumulados al DNA y que en el caso del cáncer colon han sido muy importantes en su investigación, los "Human Mismatch Repair Genes"; en español, los genes de reparación de apareamientos erróneos, dentro de los que destaca el MSH2, gen humano que se encuentra situado en el brazo corto del cromosoma 2. Éste, codifica una proteína que juega un papel muy importante en la reparación de los errores que se producen durante el proceso de replicación de la molécula de ADN. El gen MSH2 se encuentra frecuentemente mutado en el síndrome de Lynch, condición hereditaria que incrementa la probabilidad de presentar varios tipos de cáncer. La proteína codificada por el gen MSH2 se une con la MSH6 y la MSH3 formando un complejo proteico que identifica y repara los puntos del ADN en los que se han producido errores en la secuencia normal. Por ello las mutaciones que afectan al gen MSH2 hacen que el individuo afectado presente un riesgo elevado de desarrollar cáncer de colon, ovario, útero, estómago e hígado. Esto genera parte de la inestabilidad micro satélite en cáncer de colon hereditario no poliposico en 90%. Otro gen que juega un papel importante en la vigilancia de tumores colónicos es el APC, un gen supresor de tumores que cobra gran relevancia en las fases iniciales de los mismos. Existen otras vías que pueden dar lugar a otro tipo de tumores como la WNT en el caso del hepatocarcinoma.

Conclusiones:

- Las vías de señalización intracelular son diversas y complejas e interactúan entre ellas.
- Existen numerosos pasos en las vías de señalización intracelular que fomentan la aparición de mecanismos de resistencia.
- El daño genético puede impactar en varios sitios que a su vez pueden combinarse entre ellos para generar diferentes fenotipos y conductas biológicas.
- La introducción del manejo del microambiente tumoral genera una nueva etapa en el manejo del cáncer.

Referencias:

- (1). "Wild-Type BRAF Is Required for Response to Panitumumab or Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer"; Federica Di Nicolantonio, et al; en Journal of Clinical Oncology 2008.

Radio 223: Resumen y actualización 2015

Dr. Oliver Sartor y Dr. Osvaldo García

Dr. Oliver Sartor. Professor of Cancer Research, Medical Director Tulane Cancer Center, Departments of Medicine and Urology Tulane Medical School, New Orleans, Louisiana.

Dr. Osvaldo García. Médico Nuclear, Jefe de Servicio del Departamento de Medicina Nuclear e Imagen Molecular del Instituto Nacional de Cancerología, INCan. Especialista en aplicaciones de Imagen Molecular, Médico adscrito al servicio de Medicina Nuclear e Imagen Molecular del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XX, IMSS.



la enfermedad en esta etapa, pero se ha conseguido principalmente un efecto paliativo como tratamiento del dolor, sin prolongar la vida de los pacientes necesariamente.

(90Y), estaño-117m (117mSn), samario-153 (153Sm), holmio-166 (166Ho), Tulio -170 (170Tm), lutecio-177 (177Lu), renio-186 (186Re), renio-188 (188Re) y el radio-223 (223Ra).

El ³²P fue el primer radioisótopo en ser evaluado para el tratamiento paliativo de las metástasis óseas y su primer uso clínico se remonta a 1941.

A finales de 1980, ¹⁸⁶Re se identificó como un agente potencial para el tratamiento paliativo de las metástasis óseas y actualmente está siendo utilizado en ensayos clínicos de fase III.

En la actualidad, uno de los radionúclidos más comúnmente usados para el tratamiento paliativo de las metástasis óseas en la práctica clínica habitual es el ¹⁵³Sm, que fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para su uso clínico en 1997.

El ⁸⁹Sr también se utiliza actualmente en el ámbito clínico para el alivio de dolor óseo y fue aprobado por la FDA para uso clínico en 1993.

Recientemente, se han llevado a cabo una gran cantidad de estudios enfocados al ²²³Ra, un agente terapéutico prometedor para el tratamiento de las metástasis óseas que tiene la gran ventaja de contar con un rango bajo de penetración en el tejido (2-10 células asociadas a la emisión de sus partículas alfa).

El ²²³Ra es un α -emisor con una vida media de 11.4 días, al comportarse como un mimético de calcio se

dirige hacia la matriz del hueso inmadura. Se estima que la proporción entre la masa relativa de una partícula alfa y una beta es de 7000 a 1.

La energía emitida por cada decaimiento es de 27.28 MeV lo que representa una transferencia lineal de energía de 60-230 KeV/ μ m vs 0.015-0.4 KeV/ μ m de la emisión beta requiriendo de 1 a 5 impactos para matar una célula tumoral contra los 100 a 1000 impactos necesarios por la partícula beta.

Se considera que por cada 50 kBq/kg una zona osteoblástica recibe 420 cGy, 17 cGy a intestino y 50 cGy a medula ósea por lo que su alta energía de la α -partícula de corto alcance induce predominantemente rupturas de la doble cadena de ADN que son irreparables y conllevan a la muerte celular, estas mismas características físicas permiten minimizar el daño a la médula ósea y el tejido sano adyacente.

Desde hace más de 10 años se ha estudiado este radiotrazador; uno de los primeros trabajos que demostraron su eficacia fueron los trabajos publicados por **Nilsson et al.** El primero de ellos en pacientes con cáncer de mama y cáncer de próstata empleando dosis de hasta 250 kBq/kg y donde se observó mielotoxicidad moderada y reversible, así como efectos secundarios gastrointestinales, los valores de fosfatasa alcalina disminuyeron a un promedio de 29.5% en mujeres y 52.1% en hombres, el alivio de dolor fue reportado en 52%, 60%, y 56% de los pacientes a los 7, 28 y 56 días respectivamente.

Otra de las publicaciones que sirvieron como base para su empleo, fue publicada en el Lancet Oncology donde se evidenció una reducción del 65.6% en los valores de fosfatasa alcalina de grupo de ²²³Ra Vs 9.3 para grupo de placebo, la mediana del tiempo de progresión del APE fue de 26 semanas versus 8 semanas y la mediana de supervivencia global fue de 65.3 semanas versus 46.4 semanas respectivamente. Después, **Parker et al.**, publicó los resultados del estudio ALSYMPCA, estudio fase 3 que comparó el ²²³Ra más mejor soporte médico, versus placebo más mejor soporte médico, en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración y metástasis óseas sintomáticas. En este estudio se demostró una supervivencia global estadísticamente significativa mayor en el grupo tratado con ²²³Ra en comparación con placebo (supervivencia media: 14.9 meses Vs 11.3 meses; hazard ratio [HR] 0.70; 95% CI 0.58-0.83; p<0.0001) y fue bien tolerado con tasas bajas de mielosupresión y pocos efectos adversos, también se observó un tiempo al primer evento esquelético, más prolongado en el grupo de ²²³Ra con una mediana de 15.6 meses [95% CI 13.5-18.0] versus 9.8

meses del grupo placebo [7.3-23.7], (p=0.00037). El efecto del ²²³Ra en desarrollar los primeros eventos esqueléticos sintomáticos se observó independientemente de su uso previo con docetaxel.

Así mismo, es importante señalar que recientemente se ha publicado un estudio sobre la calidad de vida de los pacientes del ALSYMPCA y mediante el empleo de cuestionarios EQ-5D y FACT-P se ha identificado una mejoría en bienestar emocional y funcional de 24.6% ²²³Ra versus 16.1% del grupo placebo; P=0.020; OR=1.70 [95% CI 1.08-2.65].

Estos resultados condujeron a la aprobación del US Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) para el uso de ²²³Ra para tratar pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con metástasis óseas sintomáticas y sin enfermedad visceral conocida.

Recientemente también fue aprobado y actualmente indicado en el tratamiento de pacientes con osteosarcoma metastásico con falla a primera línea de tratamiento.

Por ahora, se está estudiando el uso concomitante del ²²³Ra con enzalutamida y abiraterona así como su aplicación en otros padecimientos oncológicos que se caractericen por presentar metástasis óseas sintomáticas de tipo blástico; tales como como Ca renal de células claras, pulmón y tiroides.

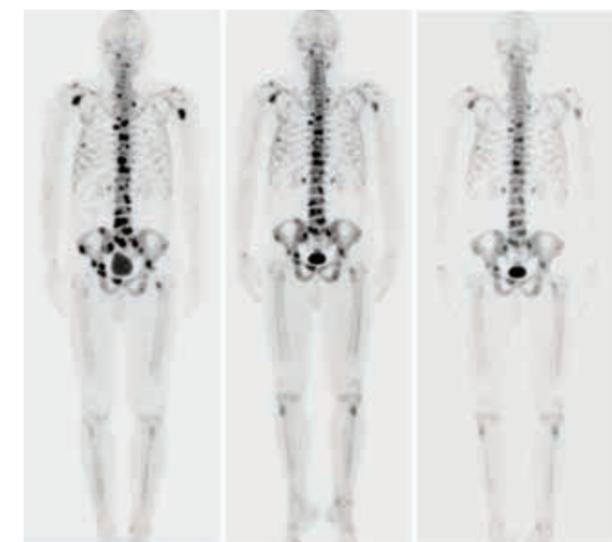


Figura 2. (a) estudio basal PET utilizando 18-NaF. (B) El PET con 18F-NaF tras la administración de dos dosis 223Ra. (c) El PET después de 6 dosis de 223Ra.

- Referencias:**
1. Nilsson S, Franzén L, Parker Cet al Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. Lancet Oncol. 2007 Jul;8(7):587-94.
 2. Nilsson S1, Larsen RH, Fossá SD et al. First clinical experience with alpha-emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases. Clin Cancer Res. 2005 Jun 15;11(12):4451-9.
 3. Sartor O, Coleman R, Nilsson S et al Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. Lancet Oncol. 2014 Jun;15(7):738-46.
 4. Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al; ALSYMPCA Investigators Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2013 Jul 18;369(3):213-23.

Cáncer de tiroides metastásico Refractario a RAI

Dr. David Orta Cortez. Oncólogo Médico egresado del Instituto Nacional de Cancerología, adscrito al Hospital Naval de Alta especialidad México D.F.; Jefe del servicio de urgencias en centro oncológico ISSEMyM Toluca de Lerdo, Estado de México.



Durante su ponencia, el Dr. Orta presentó un panorama general de la enfermedad en el cual destaca el aumento de la incidencia del cáncer de tiroides; siendo en general todas las histologías en las que se muestra incremento; sin embargo destaca la histología papilar siendo tumores predominantemente menores a 1 cm. En México la incidencia y mortalidad predomina en el género femenino en una proporción 2:1. En el año 2015 se reportaron 3036 nuevos casos en ambos sexos.

Destaca la evolución de los perfiles de mutaciones del cáncer papilar de tiroides al cáncer de tiroides pobremente diferenciado siendo en esta histología las mutaciones predominantes PI3K y VEGFR así como los factores pronósticos más importantes como la edad, grado, la presencia de metastásis, extensión extracapsular y el tamaño.

Con base en guías internacionales de tratamiento describió la importancia del tratamiento quirúrgico en la enfermedad locorregional, la utilidad del yodo en enfermedad que lo capta y en enfermedad refractaria al yodo la utilidad del tratamiento con inhibidores tirosino cinasa, radioterapia al sistema nervioso central y la posibilidad de incluir pacientes a estudios de investigación.

En una segunda fase de su presentación describe ampliamente la evidencia disponible con otros fármacos en investigación en este escenario como

son: pazopanib, sunitinib, motesanib, cabozantinib, lenvatinib, vandetanib, axitinib y sorafenib.

Respecto al sorafenib, muestra los resultados del estudio fase III DECISION: que incluyó a 417 pacientes con cáncer de tiroides localmente avanzado o metastásico, refractario a yodo y sin tratamiento previo. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a sorafenib 400 mg dos veces por día o placebo.

El objetivo primario del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) encontrando una mediana de SLP de 10.8 meses en el brazo de sorafenib Vs 5.8 meses en el brazo de placebo ($p=0.0001$). Los subgrupos de mayor beneficio fueron la histología papilar, y la presencia de lesiones pulmonares. Dentro de los objetivos secundarios destacan la supervivencia global que en el grupo de placebo fue de 36.6 meses y sin alcanzarse en el grupo de sorafenib. En cuanto a la tasa de respuesta objetiva en el grupo de sorafenib ésta fue de 24 % y en el grupo placebo 1%.

Por último realiza una revisión de los eventos adversos reportados con mayor frecuencia como son el síndrome mano-pie 76.3%, diarrea 68.6%, alopecia 67.1%, rash 50.2%, fatiga 49.8%, pérdida de peso 46.9% e hipertensión 40.6%.

Resumen de la ponencia elaborado por el Dr. Juan A. Matus Santos, Oncólogo Médico Adscrito al INCAN y Jefe de Oncología del Hospital HMG.

Características y resultados de pacientes incluidos en los estudios fase III CORRECT y CONCUR de Regorafenib para cáncer colorectal metastásico

Dr. Andrés Cervantes. Oncólogo Médico, Profesor Titular de Medicina en la Universidad de Valencia desde 1991. Jefe de Sección de Oncología Médica en el Servicio de Hematología y Oncología Médica en el Hospital Clínico Universitario de Valencia. Director del Área de Cáncer en el Instituto de Investigación Sanitaria – INCLIVA, y Director del Clinical Practice Guidelines Working Group de ESMO.



Al iniciar su presentación el Dr. Cervantes realizó una revisión general del Regorafenib. Inhibidor multicinasa oral que bloquea la actividad de múltiples cinasas involucradas en la regulación de la oncogénesis y el microambiente tumoral. Durante su plática, realizó una revisión de los estudios CORRECT y CONCUR:

1. CORRECT es un estudio fase III que muestra la mejoría en la supervivencia global con Regorafenib vs placebo en pacientes con cáncer colorectal metastásico tratado previamente. En este estudio 760 pacientes fueron aleatorizados a Regorafenib 160mg al día por 3 semanas y 1 de descanso Vs placebo.

2. CONCUR es un estudio fase III que confirma el beneficio en supervivencia global con Regorafenib en pacientes asiáticos.

En los resultados de la supervivencia global, el estudio CORRECT mostró una mediana de supervivencia global (SG) de 6.4 Vs 5.0 meses a favor del grupo con

Regorafenib ($p=0.0052$). Respecto al estudio CONCUR, éste mostró una mediana de SG de 8.8 vs 6.3 meses ($p=0.00016$).

En su descripción de los análisis de subgrupos, muestra que los grupos con mayor beneficio son los que han recibido tratamiento previo con terapias biológicas.

Respecto a los resultados de la supervivencia libre de progresión (SLP), el estudio CORRECT mostró una mediana de SLP de 1.9 vs 1.7 meses a favor del grupo con Regorafenib ($p=0.001$) y el estudio CONCUR mostró una mediana de SLP de 3.2 vs 1.7 meses ($p=0.0001$), de igual forma, a favor de Regorafenib.

Las tasas de control de la enfermedad son del 41% y 51% respectivamente en los estudios CORRECT y CONCUR.

Respecto a los eventos adversos, los reportados con mayor frecuencia fueron: síndrome mano-pie, fatiga, hipertensión, diarrea, rash, hipo potasemia y elevación de lipasa.

El Dr. Cervantes concluyó su presentación mencionando que los resultados del estudio CORRECT son confirmados por el estudio CONCUR:

- Aumento estadísticamente significativo de la SG en población asiática o no asiática.
- Regorafenib fue superior a placebo en el análisis de SLP y en la tasa de control de la enfermedad.
- Existe beneficio en el subgrupo que ha recibido tratamiento previo con terapias biológicas.
- Los eventos adversos fueron similares en ambos estudios.
- Se confirma el papel del Regorafenib como una importante opción de tratamiento para pacientes con cáncer colorectal metastásico que ha progresado a tratamiento estándar.

Resumen de la ponencia elaborado por el Dr. Juan A. Matus Santos, Oncólogo Médico Adscrito al INCAN y Jefe de Oncología del Hospital HMG.

Dra. N. Gabriela Cesarman Trampas Extracelulares de Neutrófilos (NETs): Mecanismos de Formación y Papel en la Salud y Enfermedad.

N. V. Vorobjeva and B. V. Pinegin. Neutrophil Extracellular Traps: Mechanisms of Formation and Role in Health and Disease. Publicado en *BIOCHEMISTRY (Moscow)* Vol. 79 No. 12 2014



Dra. N. Gabriela Cesarman. Especialidad en Hematología y Oncología en New York Hospital-Cornell. Doctorado en Ciencias Químico Biológicas en el IPN. Coordinadora de la Clínica de Cáncer y Trombosis INCan.

Síntesis- Se resumen los descubrimientos recientes sobre las características de una forma específica de muerte celular de los neutrófilos llamada NETosis, la NETosis es un proceso de generación de trampas extracelulares producidas por neutrófilos (NET's), cuyos componentes principales son DNA, péptidos antimicrobianos derivados de los gránulos de los neutrófilos, así como proteínas nucleares y citoplasmáticas. La estructura de los NET's determina su actividad bactericida, fungicida, anti-protozoaria y antiviral. Por lo tanto la producción de estas redes o trampas por los neutrófilos constituye una respuesta inmunitaria esencial a la infección. Además de la función antimicrobiana, la NETosis está implicada en muchos trastornos inflamatorios y autoinmunes y participa también en la regulación de procesos no infecciosos (como cáncer). Los mecanismos moleculares de la formación de los NETs, el efecto bactericida y la participación en algunos procesos no infecciosos, autoinmunes, e inflamatorios se discuten a detalle en esta revisión.

DISCUSION

Una función recientemente descrita y aún poco conocida de los neutrófilos es la generación de redes o

trampas de filamentos extracelulares que atrapan, focalizan y destruyen patógenos y sus factores de virulencia. Estas redes o trampas actúan como bactericidas, antivirales, fungicidas y también como anti-protozoarios. Las redes provienen de la activación de un mecanismo llamado NETosis (trampas extracelulares de neutrófilos, por sus siglas en inglés), mediante el cual componentes del núcleo celular como DNA, o bien algunas proteínas citoplasmáticas y componentes granulares se liberan de los neutrófilos activados. Se trata de un cambio radical en la estructura de los neutrófilos que toma aproximadamente una hora, en el que se descondensa la cromatina y se desintegran todas las membranas intracelulares incluyendo las de los gránulos y se separan las capas interna y externa de la membrana nuclear seguido de la formación de vesículas. El proceso termina cuando se rompe la membrana citoplasmática liberando el contenido celular y formando paquetes de filamentos delgados. Estos filamentos están compuestos por aproximadamente 30 proteínas. Es importante saber que otras células también pueden generar NETs como eosinófilos, mastocitos, macrófagos y monocitos. La NETosis (o ETosis, ya que no solamente ocurre en neutrófilos), es un mecanismo antiguo y generalizado de defensa que ocurre tanto en vertebrados como en invertebrados. Incluso las plantas generan filamentos de DNA que defienden las raíces de infecciones por hongos.

Existen diferentes estímulos fisiológicos para inducir NETosis incluyendo compuestos que se producen en infecciones, procesos autoinmunes y en cáncer tales como peróxido de hidrógeno, anticuerpos, complejos antígeno-anticuerpo, lipopolisacáridos, proteínas derivadas de bacterias como M1 de *Streptococcus pyogenes* o plaquetas activadas.

La generación de NETs puede beneficiar al organismo. Los microorganismos con cargas positivas quedan atrapados en las NETs por la cromatina de carga negativa. Los microorganismos que expresan nucleasas en su superficie como neumococo o estafilococo (*aureus*) pueden escapar las redes y provocar infecciones más profundas y severas. Varias de las

proteínas celulares presentes en las redes y sobre todo las histonas son responsables de la actividad antimicrobiana de los NETs. Es interesante que los pacientes con Enfermedad Granulomatosa Crónica que se caracterizan por infecciones recurrentes no tienen la capacidad de generar NETs.

Sin embargo, la generación de NETs no es necesariamente buena para el organismo, los NETs pueden inducir e incrementar la inflamación local como en el síndrome de "distres" pulmonar agudo y también contribuir a procesos autoinmunes como lupus eritematoso generalizado (LEG) en el que la generación de NETs se encuentra incrementada. Es interesante que la tercera parte de los pacientes con LEG tienen niveles bajos de DNasa en suero y por lo tanto no pueden degradar adecuadamente los NETs. En este contexto, existen mecanismo de inhibición de la NETosis, por ejemplo proteínas como la serpina B1 que normalmente están en el citoplasma migran al núcleo para inhibir la descondensación del

DNA. Existe además una enzima en suero que degrada la cromatina llamada endonucleasa DNasa 1 que limita el tamaño de las redes de DNA generadas durante la NETosis, disminuyendo el daño producido por los NETs.

En procesos de coagulación los NETs promueven el desarrollo del trombo ayudando al control de hemorragias, sin embargo, la generación excesiva de NETs puede llevar a isquemia severa como en el caso de sepsis con trombosis de pequeños vasos y necrosis cutánea extensa. Finalmente, la NETosis es un mecanismo importante que promueve el desarrollo de metástasis en cáncer. El conocimiento de la importancia de los NETs en enfermedades infecciosas, autoinmunes y neoplásicas abre la posibilidad a la utilización de tratamientos que degradan estas redes de DNA, histonas y enzimas y proteínas asociadas. Veremos en el futuro cercano las respuestas a estos tratamientos.

Referencia:
BIOCHEMISTRY (Moscow) Vol. 79 No. 12 2014. DOI: 10.1134/S0006297914120025

Sobrevida global y respuestas durables en pacientes con Melanoma Metastásico con Mutación de BRAF V600. Que recibieron Dabrafenib en combinación con Trametinib

Georgina V. Long, Jeffrey S. Weber, Jeffrey R. Infante, Kevin B. Kim, Adil Daud, Rene Gonzalez, Jeffrey A. Sosman, Omid Hamid, Lynn Schuchter, Jonathan Cebon, Richard F. Kefford, Donald Lawrence, Ragini Kudchadkar, Howard A. Burris III, Gerald S. Falchook, Alain Algazi, Karl Lewis, Igor Puzanov, Nageatte Ibrahim, Peng Sun, Elizabeth Cunningham, Amy S. Kline, Heather Del Buono, Diane Opat McDowell, Kiran Patel, and Keith T. Flaherty. Publicado en línea en el *Journal Of Clinical Oncology* en www.jco.org el 25 de Enero del 2016

La inhibición de la vía MAPK (Proteína Kinasa Activada por Mitógenos) mediante el uso de los inhibidores de BRAF o MEK en monoterapia, mejora la sobrevida de pacientes con melanoma metastásico con mutación en BRAF V600E en comparación con la quimioterapia. La inhibición conjunta de BRAF y MEK mejoró los resultados clínicos versus los inhibidores en monoterapia de BRAF, lo que disminuyó la toxicidad relacionada con la activación paradójica de la vía de MAPK en células con BRAF no mutado.

Más del 95% de los pacientes presentan reducción tumoral al ser tratados con dabrafenib y trametinib en combinación y aunque el 50% de los pacientes progresan después de 12 meses, una proporción de pacientes muestran beneficio a largo plazo sin progresión.

La duración extendida de seguimiento, otorgada por este primer estudio sobre la inhibición combinada de MAPK, proporcionó una oportunidad única de reportar la sobrevida global (OS) y analizar las correlaciones clínicas de los que mantuvieron una sobrevida prolongada al ser tratados con estos fármacos. Aquí reportamos los resultados actualizados de Sobrevida Global para los pacientes vírgenes al inhibidor de BRAF tratados con dabrafenib más trametinib en dosis óptimas del estudio. También reportamos los factores clínicos asociados con la sobrevida a largo plazo.

Población y Diseño del Estudio

Este estudio abierto fase I y II sobre la terapia combinada con dabrafenib y trametinib se compone de 4 partes (A, B, C y D) y se realizó en 16 centros internacionales.

El análisis descrito aquí incluye pacientes incluidos en las partes B y C que recibieron la dosis de fase III de 150mg de dabrafenib oral, dos veces al día, combinado con 2mg de trametinib oral una vez al día y en pacientes vírgenes al inhibidor de BRAF.

Para todas las partes del estudio, se reclutaron los pacientes con melanoma no resecable etapa IIIC o IV con mutación en V600E o V600K de BRAF.

Evaluaciones del estudio

Todos los pacientes fueron tratados hasta progresión, muerte o eventos adversos inaceptables. A los pacientes con progresión de enfermedad confirmada radiográficamente que continuaran presentando beneficio clínico evaluado por los investigadores se les permitió continuar en tratamiento.

Para la parte del estudio reportada aquí, analizamos la proporción de pacientes que habían alcanzado una respuesta objetiva evaluada por el investigador y una supervivida libre de progresión (PFS), los cuales fueron objetivos finales secundarios para la parte B y los objetivos finales primarios para la parte C, así como la OS (objetivo final secundario solo para la parte C).

Características de los pacientes

Entre el 26 de Marzo del 2010 y el 07 de Julio del 2011, se detectaron 443 pacientes en 16 centros; se reclutaron 103 pacientes en la parte B y 162 en la parte C. En la parte B, 24 pacientes vírgenes a inhibidor de BRAF (23%) recibieron 150 mg de dabrafenib dos veces al día más 2 mg de trametinib una vez al día (el grupo de 150/2). En la parte C, todos los pacientes fueron vírgenes al inhibidor de BRAF; 54 pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los tres grupos de tratamiento: monoterapia con dabrafenib, dabrafenib más 1mg de trametinib una vez al día, o dabrafenib más 2 mg de trametinib una vez al día (el grupo de 150/2). Solo los grupos vírgenes al inhibidor de BRAF, los grupos 150/2 de las partes B y C se analizaron aquí (n = 78). Las características basales para pacientes vírgenes al inhibidor de BRAF tratados con 150/2 en las partes B y C.

Al momento del corte, la mediana de seguimiento para los pacientes fue de 47.11 meses (rango, 45.4 a 51.4 meses) y 45.59 meses (rango, 42.8 a 48.8 meses) en las partes B y C, respectivamente. Las proporciones de pacientes que habían progresado, muerto o permanecido en el tratamiento del estudio de las partes B y C fueron similares.

Para los 24 pacientes vírgenes al inhibidor de BRAF tratados con 150/2 en la parte B, la mediana de PFS fue de 10.8 meses (95% CI, 5.3 a 18.6) y 44%, 22% y 18% de los pacientes estuvieron libres de progresión a 1, 2 y 3 años, respectivamente. La mediana de supervivida global fue de 27.4 meses (95% CI, 12.9

a no alcanzado) y la supervivida global a 1, 2 y 3 años fue de 72%, 60% y 47%, respectivamente.

Para los 54 pacientes vírgenes al inhibidor de BRAF tratados con 150/2 en la parte C, la mediana de PFS fue de 9.4 meses (95% CI, 8.6 a 16.6) y 41%, 25% y 21% de los pacientes estuvieron libres de progresión a 1, 2 y 3 años, respectivamente. La mediana de OS fue de 25 meses (95% CI, 17.5 a 36.5) y la OS a 1, 2 y 3 años fue de 80%, 51% y 38%, respectivamente. Y 8 (10%) no habían progresado y habían permanecido en tratamiento al momento del corte de datos. En total 11 pacientes (14%) permanecieron con el tratamiento del estudio al corte de datos (tres habían progresado y 8 no).

La única característica basal asociada con una respuesta continua a largo plazo sin progresión fue un nivel normal de deshidrogenasa láctica (LDH) versus LDH elevado (P = .024). Otros factores basales indicativos de un buen pronóstico fueron más frecuentes en el grupo sin progresión, incluyendo menos de 3 órganos con metástasis, una mediana menor de la suma de diámetros, una etapa más temprana de melanoma, un estado de desempeño más bajo de ECOG y sin antecedentes de metástasis en cerebro.

Las características basales asociadas con una OS prolongada fueron similares a las asociadas con una falta de progresión al corte de datos e incluyeron un nivel normal de LDH, una enfermedad en etapa más temprana y menos órganos con metástasis de la enfermedad.

En un análisis de regresión de riesgo proporcional de Cox, solo un LDH más bajo y un menor número de sitios con enfermedad se asociaron significativamente con la supervivida prolongada. La mediana de OS para los pacientes con un nivel normal de LDH al inicio fue de 45.5 meses (95% CI, 45.5 a no alcanzado) y fue de 16.6 meses (95% CI, 11.1 a 22.6) para pacientes con un LDH elevado. Los valores de OS a 1, 2 y 3 años, respectivamente, fueron de 88%, 75% y 62% para pacientes con niveles normales de LDH y fueron de 68%, 18% y 5% para los que presentaron niveles elevados de LDH.

La mejor respuesta por RECIST de CR se asoció con prolongación de la OS, aunque no fue significativa debido al pequeño número de pacientes.

El evento adverso más común en pacientes tratados con 150/2 en la parte C fue pirexia; la hiponatremia y la neutropenia/leucopenia fueron los eventos adversos grado 3 y 4 más comunes, respectivamente.

Referencia:
Publicado en línea en el Journal Of Clinical Oncology en www.jco.org el 25 de Enero del 2016
DOI: 10.1200/JCO.2015.62.9345

Opinión del Dr. Jerónimo Rodríguez Cid Supervivencia Global y respuesta duradera en pacientes con Melanoma metastásico BRAF V600-mutante tras recibir Dabrafenib combinado con Trametinib

Dr. Jerónimo Rodríguez Cid. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), Oncólogo Médico.



Ipilimumab cambió la forma de tratar el melanoma metastásico cuando en 2011 se publicó que al compararlo contra dacarbazina (incluso en pacientes BRAF positivos), aumentaron la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global, sin embargo estos dos parámetros no hicieron tanto eco como el hecho de que ipilimumab ofrecía supervivencia a tres años de 20.8%, además, estas supervivencias prolongadas parecían mantenerse por encima de los 5 años. Este logro, resultó trascendental por dos hechos. Primero, se podía conseguir control de la enfermedad y vida prolongada por largo tiempo en 1 de cada 5 pacientes (algo antes jamás logrado con ningún otro tratamiento), y en segundo lugar abrió un campo exploratorio para la inmunoterapia, no solo en melanoma sino en múltiples neoplasias.

Por otro lado, en el mismo año, en pacientes con melanoma metastásico BRAF mutados, vemurafenib aumentó también la supervivencia global y libre de progresión al compararlo contra dacarbazina. Además, ofrecía también altas tasas de respuesta combinadas con una buena velocidad de respuesta, que a su vez, conlleva a un alto control de síntomas, una mejoría en la calidad de vida y una oportunidad de tratar incluso a los pacientes con estatus funcional limitrofe. En segundo lugar, vemurafenib demostraba ser el primer medicamento en ofrecer una terapia individualizada en melanoma.

De estos dos artículos se derivaron diferentes puntos de vista en los oncólogos, en especial en los pacientes BRAF positivos (en los negativos era claro que ipilimumab era el estándar de tratamiento en esa época). Había quien abogaba porque independientemente de ser BRAF mutado o no, todos los pacientes debían ser tratados con ipilimumab debido a que les ofrecía una oportunidad del 20% de estar vivos a tres años. Había quien decía que los pacientes con BRAF mutados debían ser tratados con vemurafenib debido a que era imposible predecir qué pacientes iban a ser beneficiados con ipilimumab, en cambio con vemurafenib, las posibilidades de afectar positivamente al paciente y controlar síntomas en un terreno paliativo eran mucho más probables al ser una terapia dirigida contra la mutación. La realidad es que ambos medicamentos presentaban sus debilidades, vemurafenib al no tener supervivencia prolongada e ipilimumab al no ofrecer demasiada diferencia en supervivencia mediana y una escasa tasa de respuesta con mal control de síntomas en el 80% de los pacientes.

Por fortuna, ambas líneas de tratamiento han evolucionado, la inmuno-oncología ofrece ahora nivolumab y pembrolizumab, ambos han demostrado ser mejores que ipilimumab. En el caso de los anti-BRAF, han evolucionado a combinarse con anti-MEK con el fin de ser más eficaces.

Durante dos estudios fase III (Combi-V y Combi -D) la combinación de otro medicamento anti-BRAF (dabrafenib) y un anti-MEK (trametinib) demostró aumentar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global al compararse contra vemurafenib y dabrafenib monodroga con el mantenimiento de las tasas altas de respuesta (hasta 90%) y la velocidad de respuesta además de ofrecer lo que ni vemurafenib ni dabrafenib ofrecían como monodroga y que durante muchos tiempo pareció ser su "talón de Aquiles"; ofrecía supervivencia a largo plazo de 38% a 3 años (actualización del Combi -V) haciendo que este último parámetro de eficacia ya no fuera exclusivo de la inmuno-oncología en melanoma. El artículo presentado es el primero en demostrar en una cohorte de los pacientes de los estudios fase I y II con dabrafenib y trametinib que los parámetros de eficacia que antes se creían exclusivos de las inmunoterapias, son capaces de conseguirse también con la terapia molecular dirigida en pacientes con melanoma. La supervivencia a 3 años fue de 47% y de 38% de los pacientes en las dos cohortes de tratamiento, nada despreciables si se comparan con lo que conocíamos con los anti-BRAF como monodroga y con el ipilimumab.

El artículo es más enriquecedor aún, ya que nos demuestra que es posible individualizar aún mas el tratamiento de los pacientes BRAF mutado al distinguir qué pacientes son los más beneficiados con la combinación y a su vez, distinguir cuales son los pacientes menos beneficiados. Los autores encontraron que los pacientes mayormente beneficiados son aquellos que tiene menos de tres sitios de metástasis, menor nivel de deshidrogenasa láctica normal y aquellos que tenían respuesta completa con la doble droga. La supervivencia a 3 años de los pacientes con deshidrogenasa láctica normal fue de 62% y del 63% en los pacientes que tenían una respuesta completa. Por lo tanto, 1) La supervivencia prolongada es posible con terapia molecular dirigida; 2) Es posible individualizar aún mas el tratamiento y 3) La respuesta completa clínica sí importa; e incluso, en melanoma con las terapias moleculares combinadas, la tasa de respuesta puede ser una variable subrogada de supervivencia.

Por lo anterior, la forma en que actualmente trato a los pacientes con melanoma metastásico BRAF positivo sea pensando inicialmente en la combinación anti-BRAF y anti-MEK (dabrafenib más trametinib ó vemurafenib más cobimetinib) ya que en población de buen pronóstico, la eficacia es altamente predecible e incluso supera los parámetros ofrecidos por nivolumab, pembrolizumab e ipilimumab. Sin embargo, existe un porcentaje pequeño de pacientes BRAF mutado (10% aproximadamente) que corresponden a los de mal pronóstico con los medicamentos anti-BRAF que pudieran ser tratados en primera línea con nivolumab o pembrolizumab (en mi opinión, los dos mejores medicamentos para los pacientes BRAF no mutados).

Por último y con fines de reflexión, quisiera hacerle a usted, estimado lector, una pregunta que nos interesa, ¿Es la supervivencia medida a 1, 2, 3, 5 o 10 años el mejor parámetro que demuestra la eficacia de una estrategia terapéutica? Es decir, el 20 % de los pacientes con ipilimumab y el 38% de los pacientes con dabrafenib más trametinib están vivos a 3 años pero, ¿Qué pasa con el 80% y el 62% restantes respectivamente? ¿La mejor estrategia actual es la que se enfoca en la minoría de los pacientes, una minoría que somos incapaces de predecir? Desde mi forma de abordar este tema, la supervivencia medida en tasas de pacientes vivos en años fue muy importante cuando no había mucho que ofrecer a los pacientes con melanoma metastásico, pero que afortunadamente con el advenimiento de las nuevas terapias, ésta ya no es una realidad (al menos en estudios clínicos). La supervivencia global medida como mediana debe seguir siendo el parámetro de eficacia más importante en estrategias terapéuticas oncológicas, ya que este parámetro estadístico es el que menos se deja influenciar por el azar o los diversos sesgos de una investigación. Dabrafenib y trametinib en el artículo revisado presentaron supervivencias medianas de 27.5 meses y 25 meses en las dos cohortes estudiadas. Medianas no demostradas antes con ninguna estrategia en los pacientes BRAF mutados, ni siquiera con las inmunoterapias. Debido a esto, mi opinión es que la combinación anti-BRAF y anti-MEK es el tratamiento estándar en la actualidad para esta población específica.

Programas de autoaprendizaje más usados por los médicos

56% de los médicos mexicanos usan algún tipo de programa promocional en línea

44%
Presentación on-demand

29%
Webcast en vivo

18%
Presentaciones en vivo uno-a-uno

Fuente: www.centralmedia.com/EnriqueCulebroKaram

OFFICIALLY LICENSED

BEST OF ASCO

2016 ANNUAL MEETING

Profesores Invitados

*Chandra Belani
Mariana Chávez
Jorge Gallardo
Sandra Swain
Vicente Valero*

2 al 3 de Septiembre, 2016
Grand Fiesta Americana Coral Beach Cancún. México
Intermeeting Teléfonos (55) 5663 2803 (55) 5661 7905 (55) 5663 0402



Journal of

Cancerology

Reviews, Cases & Hot Topics

Director: Abelardo Meneses
Editor in Chief: Jaime G. de la Garza
Executive Editor: José Luis Aguilar

**Journal of Cancerology incluye:
Artículos de Revisión y Casos Clínicos**

Journal of Cancerology ha sido registrado en PubMed para futura indexación

INVITACIÓN PARA AUTORES
<http://www.journalofcancerology.com/instructions.asp>

Pueden mandar sus manuscritos en español o en inglés a:
www.journalofcancerology.com

Para mayor información: con el **Comité Editorial**



MOA Sorafenib

(Mecanismo de Acción)

VÍA C-KIT

VEGFR

PDGFR

RAL/GDS

RAS

MEKK1

RAF

MEK

ERK

Composición molecular Sorafenib

JNKK/SEK

JNK/SAPK

NÚCLEO

TERAPÉUTICA EN IMÁGENES

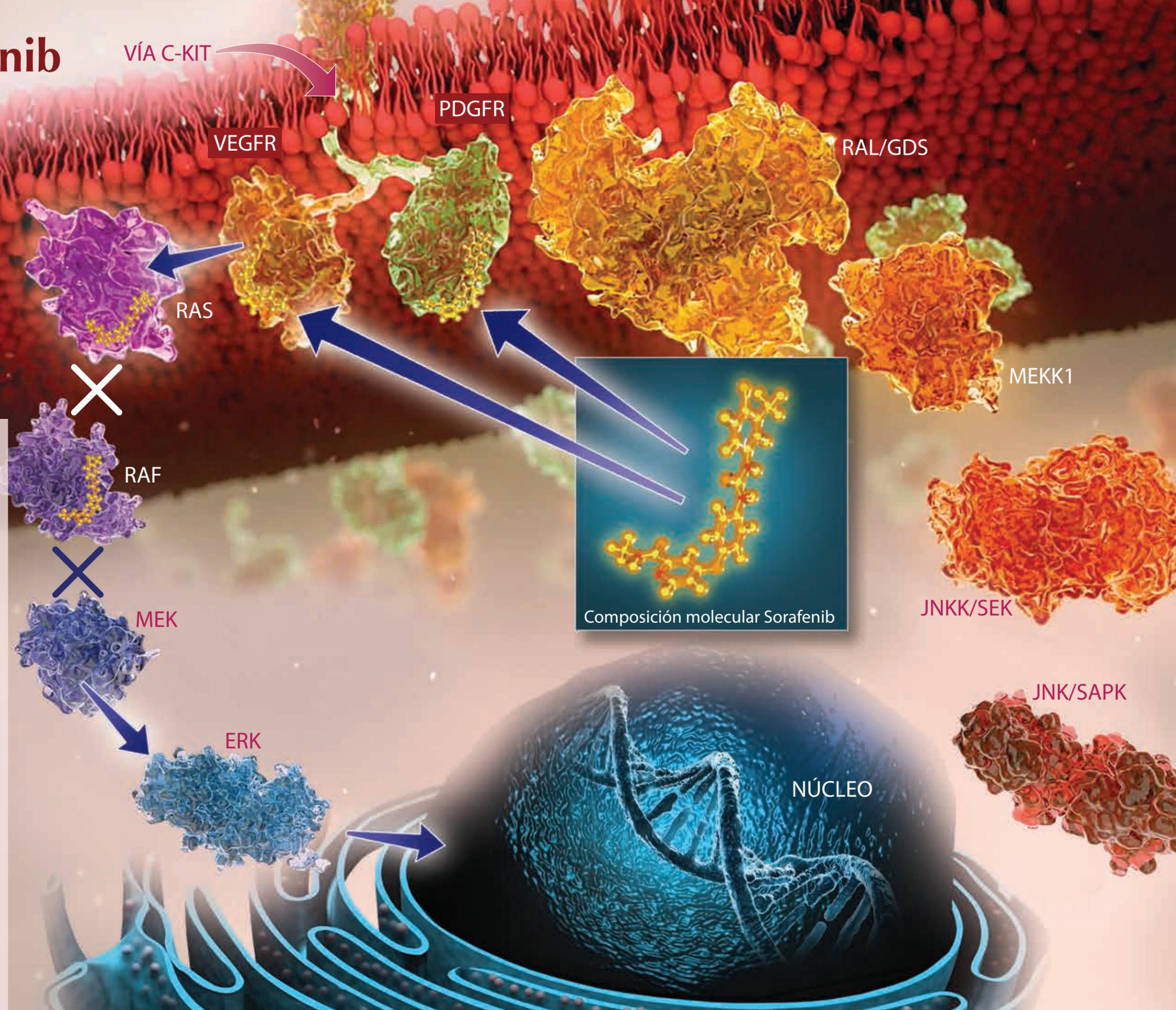
Sorafenib (Nexavar®) es un inhibidor tirocino cinasa oral contra múltiples receptores tirocino cinasas (RTK). Sus principales blancos son receptores de vías frecuentemente desreguladas en cáncer como RAF - RAS, el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR 1-3), el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) alfa y beta, c-kit. La molécula de sorafenib se une a los dominios tirocino cinasa de los respectivos receptores y a componentes de la cascada de señalización con lo que bloquea la vía y en consecuencia se favorece la apoptosis, evita la proliferación celular y bloquea la angiogénesis.

Sorafenib fue aprobado inicialmente en 2005 por la FDA de forma acelerada para el tratamiento del cáncer renal avanzado; posteriormente en 2007 para el carcinoma hepatocelular y en 2013 para el tratamiento del cáncer de tiroides refractario a yodo radiactivo; debido al beneficio demostrado en la supervivencia libre de progresión de 10.8 meses vs 5.8 meses en el grupo placebo ($p=0.0001$).

La dosis aprobada es de 400mg por vía oral dos veces por día; sin ingesta de alimentos 1 hora antes o 2 horas después de la toma.



Realizado bajo el consejo científico del Dr. Juan Antonio Matus Santos, Oncólogo Médico; INCan.



ONCO DAY, Cambiando la historia del cáncer en México

Dr. Samuel Rivera R., Dr. Carlos Silva, Dr. Miguel Quintana Q., Dr. Oliver Sartor, Dr. Osvaldo F. García, Dr. Andrés Cervantes, Dr. Miguel Ángel Pluma J., Dr. Gerhard Albercht, Dr. Francisco Gallegos Hdez.



11 al 13 de Marzo de 2016.
 Barceló, Riviera Maya, México.
 Agradeciendo a **BAYER** y reconociéndolo por su alta participación en el área de Investigación, inició el discurso de Bienvenida al "Onco Day" 2016 el pasado viernes 11 de marzo en la cena inaugural el Dr. Samuel Rivera Rivera, Chairman del congreso y actual Presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO), y miembro distinguido del Consejo Mexicano de Oncología.

Este evento, sin duda de los más sobresalientes en el área de oncología, tuvo como invitados a destacados oncólogos médicos del país así como a un selecto grupo de ponentes orientados a la investigación científica y clínica quienes compartieron con la audiencia diferentes temas en investigación oncológica y aplicaciones terapéuticas destacando los temas de Biología Molecular y Biomarcadores en donde el Dr. Carlos Silva, Jefe del Servicio de Oncología Clínica del Hospital Británico de Buenos Aires expuso como tema de apertura "Biología Molecular", área de especialidad del Dr. Silva en la cual el tema central fue "Are we sure anti EGFR therapy is ineffective in BRAF mutation in CRC?!"

El programa del segundo día fue muy completo y rico en temas, ponentes y asistentes, inició nuevamente el Dr. Carlos Silva con el tema de "Biomarcadores" en donde hizo énfasis en el tratamiento del CCRm con terapias dirigidas y los resultados del estudio PEAK.

Siguiendo el programa, el tema subsecuente fue "Cáncer de tiroides metastásico refractario a RAI", presentación en la que el Dr. David Orta mencionó los fármacos en investigación entre los que se destacaron los resultados de un meta análisis de SORAFENIB para el tratamiento del DTC refractario a RAI, seguido de una mesa redonda sobre DTC coordinada por el Dr. Miguel Quintana con la participación de los doctores José Francisco Gallegos, David Orta y Osvaldo García.

Después de un breve receso, los doctores tuvieron una experiencia sensorial durante la sesión preparada para ellos "Sensorama" un espacio dedicado a cultivar la percepción y su desarrollo. Mediante una travesía senso-perceptual con la visión bloqueada, pudieron percibir espacios atmosféricos con tactos, olores y sonidos y vivieron a través de ésta la experiencia de un paciente con cáncer de próstata desde el diagnóstico de la enfermedad. Este tipo de dinámicas ayudan en sesiones como ésta, tan ricas en contenido y a la vez con tiempo limitado para cada tema, a renovar la energía y maximizar el aprovechamiento del grupo.

Continuando con el programa, el Dr. Oliver Sartor, director Médico del Tulane Cancer Center en New Orleans, Luisiana, expuso una visión general y la actualización 2015 de Radio-223, seguida por la exposición del Dr. Osvaldo García, Médico Nuclear, Jefe de Servicio del Departamento de Medicina Nuclear e Imagen Molecular del INCan y especialista en aplicaciones de Imagen Molecular; médico adscrito al servicio de Medicina Nuclear e Imagen Molecular del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XX del IMSS; compartió la experiencia en México con Radio-223 en una plática que ameritó el reconocimiento y felicitación del Dr. Sartor así como una cordial invitación a publicar su investigación y resultados.

Después de disfrutar frescos y deliciosos platillos durante la comida y de encuentros casuales y charlas de amigos, los doctores continuaron en las sesiones por el resto de la tarde. El Dr. Andrés Cervantes, Profesor Titular de Medicina en la Universidad de Valencia desde 1991, Jefe de Sección de Oncología Médica en el Servicio de Hematología y Oncología Médica en el Hospital Clínico Universitario de Valencia y director del Área de Cáncer en el Instituto de Investigación Sanitaria –

INCLIVA, compartió en su ponencia, las características y resultados de los pacientes inscritos en la fase 3 de los estudios CORRECT y CONCUR, ensayos de regorafenib para el cáncer colorrectal metastásico, estudios que confirman el importante papel de regorafenib como una opción de tratamiento para aquellos pacientes con CRCm que han experimentado progresión de la enfermedad después de recibir tratamientos estándar; para complementar el tema, el Dr. Miguel Ángel Pluma, Oncólogo del CMN Siglo XXI del IMSS y Sub investigador en estudios oncológicos, habló sobre la experiencia en monoterapia en 3ª línea de CRCm usando para ello el caso clínico de un paciente actualmente tratado con regorafenib.

Para cerrar el día y el "Onco Day", se ofreció la Cena de Clausura, la cual se destacó por los deliciosos platillos y especiales postres que se ofrecieron a los asistentes; el tema fue "Hoy, mañana y más allá de BAYER Oncología", a cargo del Dr. Gerhardt Albrecht quien desde 2012 es el Director médico de BAYER para México y Head de la Región Centroamérica-Caribe para Bayer, en la cual agradeció la asistencia y ofreció datos muy interesantes que demuestran porqué BAYER Oncología está cambiando la historia del cáncer en México.

Dr. L. Gabriela Mora-García Visita del Southwest Oncology Group

Dr. L. Gabriela Mora-García. SWOG Head CRA - INCan México, SWOG coordination



El Instituto Nacional de Cancerología (INCan) tuvo el honor de celebrar tres grandes acontecimientos en días pasados. Del 9 al 11 de marzo de 2016, recibimos la visita de importantes miembros del Southwest Oncology Group (SWOG), uno de los grupos cooperativos más grandes de investigación en oncología en Estados Unidos; como primer evento, el Dr. Alejandro Mohar presentó una introducción sobre la situación actual del INCan en el SWOG, seguido de una magistral ponencia por parte del Dr. Charles Blanke, presidente actual de dicha organización; el Dr. Blanke precisó el alcance actual del SWOG a global: cuenta con más de 5500 médicos investigadores y más de 5500 Monitores. Desde su fundación hasta ahora, se han incluido más de 200 mil pacientes en los diversos protocolos realizados por SWOG, se ha logrado la aprobación de 12 fármacos por la FDA, se han adquirido más de 600 mil muestras de tejidos en banco y se han realizado más de 660 publicaciones.



Hoy en día se cuenta con 600 sitios participantes en EEUU a los que se han sumado miembros de Europa, del Medio Este, Latino América, Asia, Canadá y recientemente de Australia e Israel.

Cabe destacar que México fue el primer país latinoamericano en participar activamente en SWOG, en la actualidad se cuenta con la participación de los Institutos Nacionales de Cancerología de Colombia y Perú.

El siguiente gran acontecimiento fue el concretar el convenio de trabajo en SWOG del INCan en colaboración con el Hospital 20 de Noviembre del ISSSTE. Dicho convenio fue firmado por el Dr. Abelardo Meneses García, Director General del INCan, el Dr. Luis Ernesto Gallardo Valencia, Director del Centro Médico Nacional 20 de noviembre del ISSSTE; por parte del INCan también firmaron los doctores Ángel Herrera Gómez, Director General adjunto médico; Dr. Eduardo Emir Cervera, Director de Docencia, Dr. José Luis Aguilar Ponce, Subdirector de Medicina Interna del INCan e Investigador principal para SWOG y la Dra. Aura Argentina Erazo Valle Solís, Jefe de Servicios de enseñanza e investigación del CMN 20 de noviembre del ISSSTE. Como testigos de la firma de tan importante convenio estuvieron presentes el Dr. Samuel Rivera Rivera, Presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología y el Lic. Simón Kawa Karasik de la Dirección General de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud.

El acuerdo tiene como finalidad consolidar un grupo mexicano interinstitucional de investigadores en oncología que participe en protocolos internacionales, con el fin de incrementar nuestra participación en SWOG con los estándares más altos en los procedimientos de investigación con la posibilidad de generar avances significativos en el conocimiento respecto a la prevención, diagnóstico y tratamiento oportuno y adecuado para nuestra población.

Por último, el Primer Curso en "Principios en Investigación Clínica y Bioestadística" se llevó a cabo los días 10 y 11 de marzo, en el cual se dieron cita alrededor de 280 médicos entre Oncólogos, Hematólogos y profesionales con especialidades relacionadas, tanto de instituciones públicas como privadas y de la industria farmacéutica en general. Este magnífico curso fue impartido por una de las figuras más importantes en Bioestadística en Estados Unidos: El Dr. John Crowley, quien ha sido bioestadista activo en SWOG por más de 20 años, fundó la Organización "Cancer Research And Biostatistics" (CRAB), en 1997 y junto con su equipo ha sido innovador en el desarrollo de métodos estadísticos y de tecnología para optimizar la investigación clínica oncológica y la elaboración de protocolos clínicos. El Dr. Crowley impartió dicho curso con la colaboración de su equipo: Mike LeBlanc, Evonne Lackey, Raechel Sexton y Chris Cook, además de la participación de Dana Sparks, Directora de Operaciones de SWOG; Yvonne Moyer, Gerente de operaciones del Banco de Tejidos en el Nationwide Childrens' Biobank en EEUU y la Dra. Susan Halabi, del Departamento de Bioestadística y Bioinformática en la Universidad de Duke en Estados Unidos.

Este primer curso fue todo un éxito y se espera que sea el primero de varios cursos y conferencias que se realicen con la participación conjunta de SWOG y el INCan.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA EMEND IV® (fosaprepitant, MSD)

Taken from: WPC-MK0517-IV-032011 Tracer numero: 0517-MEX-2011-003089

1. EMEND® IV

EMEND® IV (dimeglumina de fosaprepitant vía intravenosa, MSD, al que en lo sucesivo se denominará fosaprepitant, MSD) es un profármaco de aprepitant.

2. NOMBRE GENÉRICO

Dimeglumina de fosaprepitant, MSD.

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

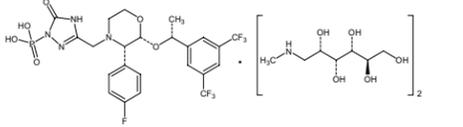
La dimeglumina de fosaprepitant es un profármaco de aprepitant. Su descripción química es sal del 1-desoxi-1-(metilamino)-D-glicitol [3-[[[2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3-(4-fluorfenilo)-4-morfolinil]metil]-2,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-1-il]fosfonato (2:1).

Su fórmula empírica es C₂₂H₂₁F₇N₅O₈ P × 2(C₁₀H₁₁N₃O) y su fórmula estructural es:



La dimeglumina de fosaprepitant es un polvo amorfo, blanco o blanquecino, con un peso molecular de 1004.83. Es ligeramente soluble en agua. El aprepitant es una sustancia estructuralmente novedosa, antagonista de los receptores neurocinina 1 y la sustancia P (NK₁) cuya descripción química es: 5-[[[2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3-(4-fluorfenil)-4-morfolinil]metil]-2,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-1-il]fosfonato (2:1).

Su fórmula empírica es C₂₂H₂₁F₇N₅O₈ y su fórmula estructural es:



El aprepitant es un sólido cristalino blanco o blanquecino, con un peso molecular de 534.43. Es prácticamente insoluble en agua. Aprepitant es escasamente soluble en etanol y acetato de isopropil y ligeramente soluble en acetoniitrilo.

Ingresados activos

EMEND IV se encuentra disponible como infusión de 150 mg y 115 mg IV. Cada frasco ampulla de EMEND IV 115 mg para administración intravenosa en la náusea y el vómito inducidos por quimioterapia contiene 189 mg de dimeglumina de fosaprepitant equivalente a 115 mg de fosaprepitant libre de ácido. Cada frasco ampulla de EMEND IV 150 mg para administración intravenosa en la NVQ contiene 245.3 mg de dimeglumina de fosaprepitant equivalente a 150 mg de fosaprepitant libre de ácido.

Ingresados inactivos

Cada frasco ampulla de EMEND IV 115 mg para la náusea y el vómito inducidos por quimioterapia contiene los siguientes ingredientes inactivos: edetato disódico, polisorbato 80 (57.5 mg), lactosa anhidra, hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico (para ajustar el pH). Cada frasco ampulla de EMEND IV 150 mg para la náusea y el vómito inducidos por quimioterapia contiene los siguientes ingredientes inactivos: edetato disódico, polisorbato 80 (75 mg), lactosa anhidra, hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico (para ajustar el pH).

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

EMEND IV está indicado, en combinación con otros antieméticos, para la prevención de la náusea y el vómito agudos y tardíos asociados con los ciclos iniciales y subsequentes de:

- quimioterapia anticancerosa altamente emetogénica (véase 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).
- infección sistémica anticancerosa moderadamente emetogénica (véase 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

5. CONTRAINDICACIONES

EMEND IV está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a EMEND IV, a aprepitant, a polisorbato 80 o a cualquiera de los componentes del producto. EMEND IV no debe usarse simultáneamente con pimocida, terfenadina, astemizol o cisaprida. La inhibición de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) por aprepitant puede aumentar las concentraciones plasmáticas de esos fármacos y causar reacciones graves o potencialmente mortales (véase 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

6. PRECAUCIONES GENERALES

Ya que fosaprepitant se convierte con rapidez en aprepitant (un inhibidor de débil a moderado de la isoenzima CYP3A4), fosaprepitant debe usarse con precaución en pacientes que están recibiendo medicamentos por vía oral que son metabolizados principalmente por la isoenzima CYP3A4; algunos fármacos quimioterapéuticos son metabolizados por la enzima CYP3A4 (véase 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS). La inhibición moderada de la isoenzima CYP3A4 por aprepitant y la inhibición débil de CYP3A4 por fosaprepitant 150 mg podría aumentar las concentraciones plasmáticas de esos fármacos administrados por vía oral (véase 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS). El efecto de aprepitant por vía oral en la farmacocinética de sustratos de la isoenzima CYP3A4 administrados por vía oral es más grande que el efecto de aprepitant por vía oral en la farmacocinética de sustratos de la isoenzima CYP3A4 administrados por vía intravenosa (véase 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS). Reportes aislados de reacciones de hipersensibilidad inmediata que incluyeron rubor, eritema y disnea ocurrieron durante la infusión de fosaprepitant. Estas reacciones de hipersensibilidad por lo general han respondido a la suspensión de la infusión y la administración del tratamiento apropiado. No se recomienda iniciar la infusión en pacientes que experimentan reacciones de hipersensibilidad. La coadministración de aprepitant por vía oral con warfarina puede ocasionar una reducción clínicamente significativa en el Rango Internacional Normalizado (INR, por sus siglas en inglés) del tiempo de protrombina. En los pacientes bajo tratamiento crónico con warfarina, debe vigilarse estrechamente el INR durante un período de dos semanas, y en particular entre los 7 y 10 días, después de iniciar el régimen de tres días de administración de fosaprepitant seguido de aprepitant por vía oral de cada ciclo de quimioterapia (véase 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede disminuir durante la administración de fosaprepitant o aprepitant por vía oral y en los 28 días siguientes. Deben usarse métodos anticonceptivos alternativos o de respaldo durante el tratamiento con fosaprepitant o aprepitant por vía oral y durante un mes después de la última dosis (véase 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS). **Uso pediátrico** No se han determinado la seguridad ni la eficacia de EMEND IV en pacientes pediátricos. **Uso en pacientes de edad avanzada** En los estudios clínicos, la eficacia y la seguridad de aprepitant en los pacientes de edad avanzada (>65 años) fueron comparables a las observadas en pacientes de menor edad (menores de 65 años). No es necesario ajustar la dosificación en los pacientes de edad avanzada.

7. PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA
Embarazo No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Sólo debe usarse EMEND IV durante el embarazo si el posible beneficio justifica el riesgo potencial para la madre y el feto.

Lactancia

EMEND IV, cuando se administra por vía intravenosa, se convierte rápidamente en aprepitant.

El aprepitant es excretado con la leche en las ratas lactantes. No se sabe si este medicamento es excretado con la leche humana. Debido a que muchos medicamentos son excretados con la leche humana y a los posibles efectos adversos de aprepitant en los lactantes, se debe decidir si se suspende la lactancia

o la administración del medicamento, teniendo en cuenta la importancia de éste para la madre.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS
Ya que fosaprepitant se convierte en aprepitant, es de esperarse que las reacciones adversas asociadas con aprepitant también se presenten con EMEND IV. La seguridad total de fosaprepitant se evaluó en aproximadamente 1,100 personas, y la seguridad general de aprepitant se evaluó en aproximadamente 6,500 personas. **PREVENCIÓN DE LA NÁUSEA Y EL VÓMITO INDUCIDOS POR QUIMIOTERAPIA (NVQ)**
(NVQ)
En dos estudios clínicos bien controlados en pacientes que recibieron quimioterapia anticancerosa altamente emetogénica (QAE), 544 pacientes fueron tratados con aprepitant durante el Ciclo 1 de quimioterapia y 413 de estos pacientes continuaron en la extensión de múltiples ciclos hasta seis ciclos de quimioterapia. Se administró aprepitant por vía oral combinado con ondansetrón y dexametasona (régimen de aprepitant) y fue generalmente bien tolerado. La mayoría de las reacciones adversas reportadas en estos estudios clínicos se describieron como de intensidad de leve a moderada.

En el Ciclo 1, se reportaron reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento en aproximadamente el 19% de los pacientes tratados con el régimen de aprepitant en comparación con aproximadamente el 14% de los pacientes que recibieron el tratamiento estándar. El tratamiento se suspendió debido a reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento en aproximadamente el 0.6% de los pacientes tratados con el régimen de aprepitant en comparación con aproximadamente el 0.4% de los pacientes que recibieron el tratamiento estándar.

Las reacciones adversas más comunes relacionadas con el medicamento, reportadas en los pacientes tratados con el régimen de aprepitant y más frecuentes que con el tratamiento estándar, fueron: hipo (4.6%), elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) (2.8%), dispepsia (2.6%), estreñimiento (2.4%), cefalea (2.0%) y disminución del apetito (2.0%).

En un estudio clínico adicional controlado activo en 1,169 pacientes que recibieron aprepitant y QAE, el perfil de reacciones adversas fue generalmente similar al observado en los otros estudios de QAE con aprepitant.

Quimioterapia moderadamente emetogénica (QME)
En dos estudios clínicos bien controlados en pacientes que recibieron quimioterapia anticancerosa moderadamente emetogénica (QME), 868 pacientes fueron tratados con aprepitant durante el Ciclo 1 de quimioterapia y 636 de estos pacientes continuaron en las extensiones de múltiples ciclos hasta cuatro ciclos de quimioterapia. En ambos estudios se administró aprepitant por vía oral combinado con ondansetrón y dexametasona (régimen de aprepitant) y fue generalmente bien tolerado. La mayoría de las reacciones adversas reportadas en esos estudios clínicos se describieron como de intensidad leve a moderada.

En el análisis combinado en el Ciclo 1 de los datos de esos dos estudios, se reportaron reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento en aproximadamente el 14% de los pacientes tratados con el régimen de aprepitant en comparación con aproximadamente el 15% de los pacientes que recibieron el tratamiento control. El tratamiento se discontinuó debido a reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento en aproximadamente el 0.7% de los pacientes tratados con el régimen de aprepitant en comparación con aproximadamente el 0.2% de los pacientes que recibieron el tratamiento control. La reacción adversa más común relacionada con el medicamento, con una incidencia mayor en los pacientes con el régimen de aprepitant que con el tratamiento control, fue fatiga (1.4%).

Quimioterapia alta y moderadamente emetogénica
En un análisis conjunto de QAE y QME las siguientes reacciones adversas relacionadas con el medicamento se reportaron en los pacientes tratados con el régimen de aprepitant con una mayor incidencia que con el tratamiento control:
[Comunes (≥1/100, <1/10) Poco comunes (≥1/1000, <1/100), Raros (<1/10,000, <1/1,000)]

Infección e infestaciones:
Raros: candidiasis, infección estafilocócica

Trastornos de la sangre y el sistema linfático:
Poco comunes: anemia, neutropenia febril

Trastornos del metabolismo y la nutrición:
Comunes: disminución del apetito
Raros: polidipsia

Trastornos psiquiátricos:
Poco comunes, ansiedad
Raros: desorientación, estado de ánimo eufórico

Trastornos del sistema nervioso:
Poco comunes, mareos, somnolencia
Raros: trastorno cognitivo, letargo, disgeusias

Trastornos oculares:
Raros: conjuntivitis

Trastornos del oído y el laberinto:
Raros: tinnitus

Trastornos cardíacos:
Poco comunes: palpitaciones
Raros: bradicardia, trastorno cardiovascular

Trastornos vasculares:
Poco comunes: bochorno

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
Comunes: hipo

Raros: dolor orofaríngeo, estornudos, tos, goteo retronasal, irritación de la garganta

Trastornos gastrointestinales:
Comunes: dispepsia

Poco comunes: eructos, náusea, enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómito, dolor abdominal, boca seca, flatulencia

Raros: heces duras, úlcera duodenal perforante, colitis neutropénica, estomatitis, distensión abdominal

Trastornos cutáneos y subcutáneos:
Poco comunes: prurito, acné,

Raros: reacción de fotosensibilidad, hiperhidrosis, seborrea, lesión de la piel, erupción pruriginosa

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:
Raros: espasmos musculares, debilidad muscular**Trastornos renales y urinarios:**
Poco comunes: disuria

Raros: poliquiuria

Trastornos generales y del sitio de administración:
Comunes: astenia/fatiga

Poco comunes: astenia, malestar general
Raros: edema, malestar en el pecho, trastornos de la marcha

Análisis de laboratorio:
Comunes: elevación de la ALT (alanina aminotransferasa)

Poco comunes: elevación de la AST (aspartato aminotransferasa), elevación de la fosfatasa alcalina.

Raros: aumento en la producción de orina, células rojas en orina positivas, disminución de sodio en sangre, disminución de peso, presencia de glucosa en sangre, disminución de cuenta de neutrófilos

Los perfiles de reacciones adversas en las extensiones de los estudios de QAE y QME de múltiples ciclos, hasta seis ciclos de quimioterapia, fueron generalmente similares a los observados en el Ciclo 1.

En otro estudio de náusea y vómito inducidos por quimioterapia (NVQ), se reportó un caso de síndrome de Stevens-Johnson como reacción adversa grave en un paciente que recibió aprepitant con la quimioterapia anticancerosa.

Fosaprepitant
En un estudio clínico con control activo en pacientes que recibieron QAE, se evaluó la seguridad en 1,143 pacientes que recibieron el régimen de 1 día de EMEND IV 150 mg comparado con 1,169 pacientes que recibían el régimen de 3 días de EMEND (aprepitant). El perfil de seguridad fue generalmente similar al observado en estudios anteriores de QAE con aprepitant. Las siguientes reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el medicamento que ocurrieron con fosaprepitant 150 mg y no han sido reportadas

en estudios clínicos recientes con aprepitant por vía oral (régimen de 3 días) como se describen a continuación.

[Comunes (≥1/100, <1/10) Poco comunes (≥1/1000, <1/100) Raros (≥1/10,000, <1/1,000)]

Trastornos generales y del sitio de administración:

Poco comunes: Eritema en el sitio de infusión, prurito en el sitio de infusión, dolor en el sitio de infusión

Raros: induración en el sitio de infusión

Análisis de laboratorio:

Poco comunes: aumento en la presión sanguínea

Trastornos cutáneos y subcutáneos:
Poco comunes: eritema

Trastornos vasculares:
Poco frecuentes: rubor, tromboflebitis, (predominantemente, tromboflebitis en el sitio de infusión)

PREVENCIÓN DE LA NÁUSEA Y EL VÓMITO POSTQUIRÚRGICO (NVQP)

En estudios clínicos bien controlados de pacientes que recibieron anestesia general balanceada, 564 pacientes recibieron 40 mg de aprepitant por vía oral y 538 pacientes recibieron 4 mg de ondansetrón IV. Aprepitant fue generalmente bien tolerado. La mayoría de las reacciones adversas reportadas en estos estudios clínicos se describieron como de intensidad leve a moderada.

Se reportaron reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con 40 mg de aprepitant en comparación con aproximadamente el 6% de los pacientes tratados con 4 mg de ondansetrón IV.

La reacción adversa más común relacionada con el medicamento reportada en los pacientes tratados con aprepitant con una mayor incidencia que con ondansetrón fue aumento de ALT (1.1%).

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con el medicamento se observaron en los pacientes tratados con aprepitant con una mayor incidencia que con el ondansetrón:

[Comunes (≥1/100, <1/10) Poco comunes (≥1/1000, <1/100) Raros (≥1/10,000, <1/1,000)]

Trastornos psiquiátricos:
Poco comunes: insomnio

Trastornos del sistema nervioso:
Poco comunes: disartria, hipostesia, alteraciones sensoriales

Trastornos oculares:
Poco comunes: miosis, disminución de la agudeza visual

Trastornos cardíacos:
Poco comunes: bradicardia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
Poco comunes: disnea, silbancias

Trastornos gastrointestinales:
Poco comunes: dolor en la parte alta del abdomen, sonidos intestinales anormales, boca seca, náusea, molestia estomacal

Análisis de laboratorio:
Comunes: elevación de la ALT

Además, en estudios clínicos de náusea y vómito postquirúrgico (NVQP) en pacientes que tomaron una dosis más alta de aprepitant se reportaron dos reacciones adversas graves: un caso de estreñimiento y un caso de íleo paralítico.

Otros estudios

Se reportaron angioedema y urticaria como reacciones adversas graves en un paciente que recibió aprepitant en un estudio no relacionado con NVQ ni NVQP.

Experiencia Postcomercialización:
Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante la postcomercialización. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una muestra de población no determinada, generalmente no es posible un estimado confiable de la frecuencia o establecer una relación causal con el fármaco.

Trastornos cutáneos y subcutáneos: prurito, erupción, urticaria rara vez: síndrome de Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas.

Las reacciones de hipersensibilidad inmediatas que han sido observadas durante la infusión de fosaprepitant pueden incluir las siguientes: rubor, eritema, disnea (véase 7. PRECAUCIONES).

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Tras la administración de fosaprepitant, es probable que ocurran interacciones medicamentosas con los fármacos que interactúan con aprepitant. La siguiente información se derivó a partir de datos de estudios conducidos con aprepitant por vía oral y de estudios realizados con fosaprepitant administrado al mismo tiempo que dexametasona, midazolam o diltiazem.

Aprepitant actúa como sustrato, inhibidor de débil a moderado e inductor de la isoenzima CYP3A4. Aprepitant también actúa como inductor de la isoenzima CYP2C9.

EMEND IV 150 mg, administrado como dosis única, es un inhibidor débil de CYP3A4 y no induce a CYP3A4. Se anticipa que EMEND IV 150 mg podría causar una inducción menor o no mayor de CYP2C9 que la que ha causado la administración de aprepitant por vía oral.

EFFECTOS DE FOSAPREPITANT/APREPITANT SOBRE LA FARMACOCINÉTICA DE OTROS FÁRMACOS

Aprepitant, como un inhibidor de débil a moderado de CYP3A4, y EMEND IV 150 mg, como un inhibidor débil de CYP3A4, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos por vía oral metabolizados a través de CYP3A4 que se administran al mismo tiempo.

Fosaprepitant no debe usarse simultáneamente con pimozida, terfenadina, astemizol o cisaprida. La inhibición de la isoenzima CYP3A4 por aprepitant puede aumentar las concentraciones plasmáticas de esos fármacos y causar reacciones graves o potencialmente mortales (véase 6. CONTRAINDICACIONES).

Se ha demostrado que aprepitant induce el metabolismo de la (S-) warfarina y de la tolbutamida, que se metabolizan por la isoenzima CYP2C9. La coadministración de fosaprepitant o aprepitant con estos u otros medicamentos que son metabolizados por la CYP2C9, como la fenitoína, puede disminuir las concentraciones plasmáticas de esos medicamentos.

Es poco probable que fosaprepitant o aprepitant interactúen con los fármacos que son sustratos del transportador de P-glicoproteínas, como lo demostró la nula interacción de aprepitant por vía oral con digoxina en un estudio clínico sobre interacciones medicamentosas.

Antagonistas de la 5-HT₂: En los estudios clínicos sobre interacciones medicamentosas, aprepitant no tuvo efectos de importancia clínica sobre la farmacocinética de ondansetrón, granisetron o hidroclasiestrón (el metabolito activo de dolasetrón).

Corticosteroides:
Dexametasona: Fosaprepitant 150 mg administrado como una dosis única por vía intravenosa en el Día 1 aumentó el ABC₀ de dexametasona, un sustrato de CYP3A4, aproximadamente 2.0 veces los días 1 y 2 cuando se administró dexametasona al mismo tiempo como una dosis única por vía oral de 8 mg en los Días 1, 2 y 3. La dosis orales de dexametasona en los días 1 y 2 deben reducirse aproximadamente el 50% cuando se administra al mismo tiempo que fosaprepitant 150 mg IV, en el Día 1 para alcanzar exposiciones de dexametasona similares a aquellas obtenidas cuando se administró sin fosaprepitant 150 mg.

Cuando se administró aprepitant por vía oral en un régimen de 125 mg combinados con 20 mg de dexametasona por vía oral el Día 1, y cuando se administró aprepitant por vía oral en dosis de 80 mg/día combinados con 8 mg de dexametasona por vía oral los Días 2 al 5, aprepitant aumentó 2.2 veces el ABC de la dexametasona, un sustrato de la isoenzima CYP3A4, los Días 1 y 5. Las dosis habituales de dexametasona deben reducirse aproximadamente al 50% cuando se coadministra con un régimen de fosaprepitant 115 mg seguido por aprepitant, para lograr exposiciones de la dexametasona similares a las que se obtienen cuando se administra sin aprepitant. En los estudios clínicos para tratamiento de náusea y vómito inducidos por quimioterapia con aprepitant por vía oral, la dosis diaria de dexametasona administrada refleja una reducción aproximada del 50% (véase 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Metilprednisolona: Cuando se administró aprepitant por vía oral en un régimen de 125 mg combinados con 125 mg de metilprednisolona por vía intravenosa el Día 1, y aprepitant por vía oral en dosis de 80 mg/día combinados con 125 mg de

metilprednisolona por vía intravenosa los Días 2 y 3, aprepitant aumentó 1.3 veces el ABC de la metilprednisolona el Día 1 y 2.5 veces el Día 3. Las dosis habituales de metilprednisolona por vía intravenosa deben reducirse aproximadamente al 25%, y las dosis habituales de metilprednisolona por vía oral deben reducirse aproximadamente al 50%, cuando se coadministra con un régimen de fosaprepitant 115 mg seguido por aprepitant, para lograr exposiciones de la metilprednisolona similares a las que se obtienen cuando se administra sin aprepitant.

Fármacos quimioterapéuticos: En los estudios clínicos, se administró el régimen de aprepitant con los siguientes fármacos quimioterapéuticos, que son metabolizados principalmente o en parte por la isoenzima CYP3A4: etoposido, vinorelbina, docetaxel y paclitaxel. Las dosis de estos medicamentos no se ajustaron en virtud de las posibles interacciones farmacológicas.

Docetaxel: En un estudio farmacocinético separado, aprepitant por vía oral (en un régimen para NVQ) no influyó en la farmacocinética de docetaxel.

Vinorelbina: En un estudio farmacocinético separado, aprepitant por vía oral (en un régimen para NVQ) no influyó en la farmacocinética de vinorelbina.

Warfarina: Se administró una dosis única de 125 mg de aprepitant por vía oral y 80 mg/día los Días 2 y 3 a sujetos sanos estabilizados bajo tratamiento crónico con warfarina. Aunque aprepitant por vía oral no tuvo ningún efecto sobre el ABC de la warfarina (R(+)-o (S)-) medida el Día 3, cinco días después de terminar la administración de aprepitant por vía oral se observó una disminución del 34% en la concentración mínima de warfarina (S-) (un sustrato de la CYP2C9), acompañada de una reducción del 14% en el tiempo de protrombina (reportado como Rango Internacional Normalizado o INR). En los pacientes bajo tratamiento crónico con warfarina, se anticipa que aprepitant o el tiempo de protrombina (INR) durante el período de dos semanas, y en particular entre los 7 y 10 días, después de iniciar fosaprepitant en cada ciclo de quimioterapia.

Tolbutamida: La administración de aprepitant por vía oral en dosis de 125 mg el Día 1 y de 80 mg/día los Días 2 y 3 redujo 23% el ABC de la tolbutamida (un sustrato de la isoenzima CYP2C9) el Día 4, 28% el Día 8 y 15% el Día 15, cuando se administró una dosis de 500 mg de tolbutamida por vía oral antes de administrar el régimen de tres días de aprepitant por vía oral y los días 4, 8 y 15.

Anticonceptivos por vía oral: La administración de una cápsula de 100 mg de aprepitant por vía oral una vez al día durante 14 días junto con un anticonceptivo por vía oral con 35 mcg de etinilestradiol y 1 mg de noretindrona disminuyó 43% el ABC de etinilestradiol y 8% el ABC de noretindrona.

En otro estudio, se administró un anticonceptivo por vía oral que contenía etinilestradiol y noretindrona en dosis única los Días 1 al 21 junto con aprepitant por vía oral, administrado en un régimen de 125 mg el Día 8 y 80 mg/día los Días 9 y 10 combinado con 32 mg de ondansetrón IV el Día 8 y dexametasona por vía oral, 12 mg el Día 8 y 8 mg/día los Días 9, 10 y 11. En el estudio, el ABC de etinilestradiol disminuyó 19% el Día 10, y las concentraciones mínimas de etinilestradiol se redujeron hasta 64% durante los Días 9 al 21. Si bien aprepitant por vía oral no tuvo efecto alguno sobre el ABC de la noretindrona el Día 10, hubo una reducción de hasta 60% en las concentraciones mínimas de noretindrona durante los Días 10 y 11.

La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede disminuir durante la administración de fosaprepitant o aprepitant y en los 28 días siguientes. Deben usarse métodos anticonceptivos alternativos o de respaldo durante el tratamiento con fosaprepitant o aprepitant y durante un mes después de la última dosis.

Midazolam: Fosaprepitant 150 mg administrado como una dosis única por vía intravenosa en el Día 1 aumentó el ABC₀ de midazolam aproximadamente 1.8 veces en el Día 1 y no tuvo ningún efecto (0.0 veces) en el Día 4 cuando midazolam se administró al mismo tiempo que una dosis única por vía oral de 2 mg en los Días 1 y 4. Fosaprepitant 150 mg IV es un inhibidor débil de CYP3A4 como dosis única en el Día 1 sin evidencia de inhibición o inducción de CYP3A4 observada en el Día 4. En resumen cuando fosaprepitant se administró como una dosis única de 100 mg durante 15 minutos, junto con una dosis única de 2 mg de midazolam el ABC plasmático de midazolam aumentó 1.6 veces. Este efecto no se consideró clínicamente importante.

El ABC de midazolam aumentó 2.3 veces el Día 1 y 3.3 veces el Día 5, cuando se coadministró una dosis por vía oral única de 2 mg de midazolam los Días 1 y 5 de un régimen de 125 mg de aprepitant por vía oral el Día 1 y 80 mg/día los Días 2 al 5. Se deben considerar los efectos potenciales del aumento de las concentraciones plasmáticas de midazolam o de otras benzodicepinas que son metabolizadas por la CYP3A4 (alprazolam, triazolam) cuando se coadministren estos medicamentos con fosaprepitant o aprepitant.

En otro estudio en el que se administró midazolam por vía intravenosa, se administró aprepitant en dosis de 125 mg el Día 1 y de 80 mg/día los Días 2 y 3, y se administraron 2 mg IV de midazolam antes de la administración del régimen de 3 días de aprepitant por vía oral y los Días 4, 8 y 15. Aprepitant por vía oral aumentó 25% el ABC de midazolam el Día

Cerca de ti,
cerca de todos



En el **Centro Oncológico Integral del hospital HMG** ofrecemos atención integral multidisciplinaria para mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

Contamos con Tecnología de vanguardia
Especialistas en Oncología Médica
Área de quimioterapia y terapia de infusión
Servicios de apoyo

Ventajas

- Atención integral de sus pacientes a petición expresa
- Disponibilidad de consultorios en el área de oncología
- Seguridad y vigilancia por oncólogos médicos durante el proceso de infusión
- Instalaciones cómodas, seguras y de fácil acceso
- Precios competitivos en medicamentos

Atención Integral de las diferentes especialidades:

- Oncología médica
- Cirugía oncológica
- Oncología pediátrica
- Oncología dental
- Psicología
- Nutrición
- Unidad de terminales



Centro Oncológico: 5338 0570 Ext. 3333 Llámennos: 5338 0700 / 01800 831 5038
Dirección: Suchil 152. Col. El Rosario, Del. Coyoacán. CP: 04380

