



Año 2 No. 6 · julio - septiembre 2016

AIO[®]

Actualidades e Innovaciones en Oncología



ENTREVISTA

Dr. Jesús Elvis Cabrera Luviano
Dr. José Luis Aguilar Ponce

INNOVACIONES EN ONCOLOGÍA

Cáncer gástrico y esofágico, novedades ASCO 2016.

Prevalencia y características de la infiltración a sistema nervioso central por leucemia linfocítica crónica (LLC)

Innovaciones en cáncer de tiroides, ASCO 2016.

OV21 / PETROC: estudio aleatorizado fase II del Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG).

Obstrucción biliar maligna: de la paliación al tratamiento

TERAPÉUTICA EN IMÁGENES

MOA Ipilimumab

ESPACIO CULTURAL

Maravillas Naturales de México, Cuatro Ciénegas, Coahuila

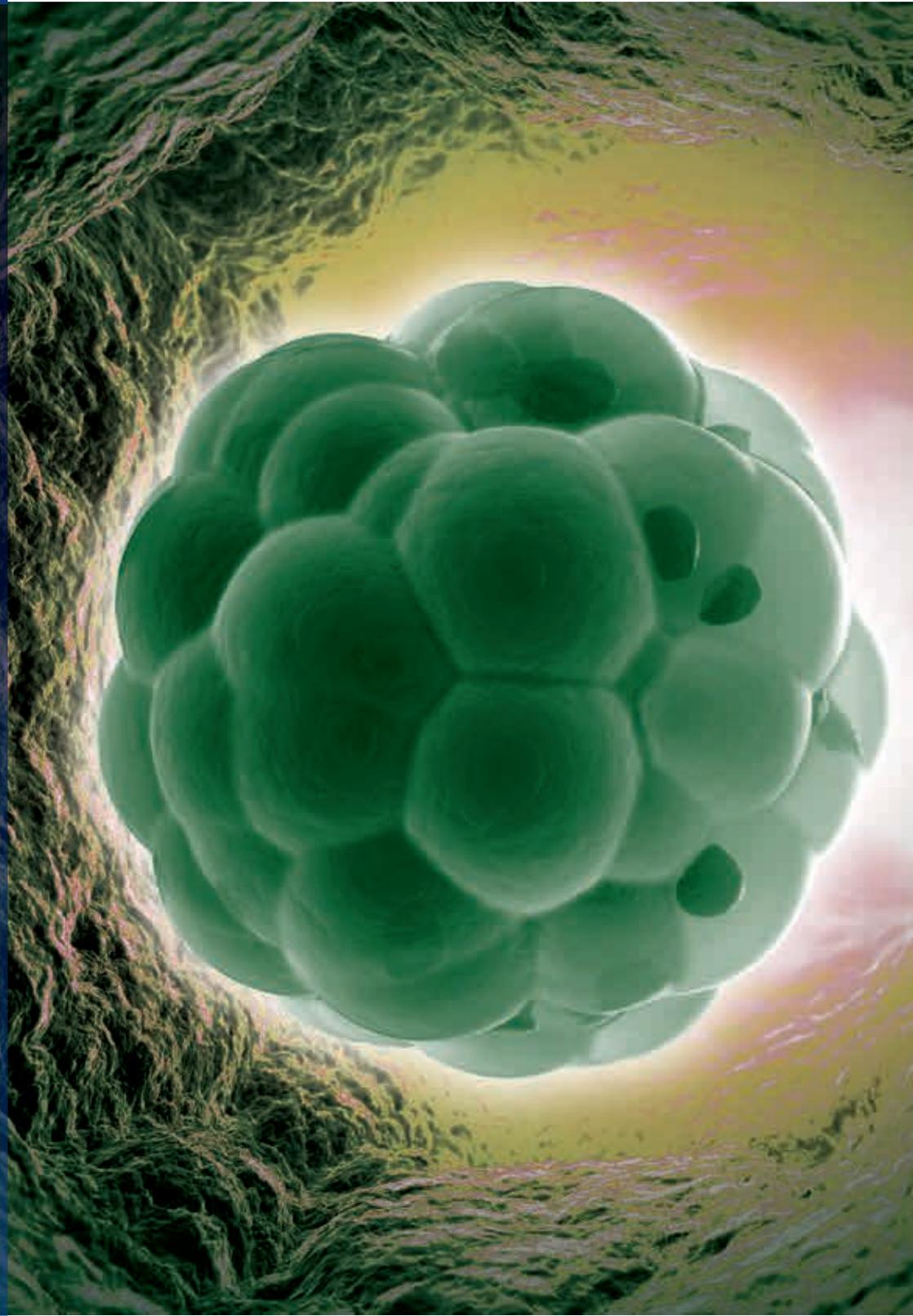
CONGRESOS

Premios IDEA 2016

XI Congreso Internacional Terapias Biológicas



Una publicación de Comexfarma
Empresa enfocada a la Salud



LOS CHEQUEOS DE RUTINA TAMBIÉN SON NECESARIOS PARA TU AUTOMÓVIL

En **TYREPLUS** paga a **6** meses sin intereses y a precio de contado.

En la compra mínima de **\$1,750** en todos los servicios



TYREPLUS
Llantas y servicios que te merecen

Promoción Válida del 1 de agosto al 31 de Octubre. Aplican restricciones. Pregunta por las tarjetas participantes

CUPÓN

Válido por una revisión de puntos de seguridad gratuita. Consulta más promociones en www.tyreplus.com.mx



Editorial



Es un placer comentar el contenido de este número de AIO, pues hay nuevas participaciones de colegas destacados de diversas instituciones y especialidades cuya experiencia profesional la han dedicado prácticamente al tratamiento de proceso oncológico como es el caso de la Dra. Angélica Hernández, Jefa del Departamento de Endoscopia del INCAN y que comenta acerca de varias alternativas para el tratamiento del colangiocarcinoma con prótesis metálicas expandibles o tratamientos con radiofrecuencia, éstos últimos como nuevas alternativas que además de mejorar la calidad de vida de los pacientes les ha permitido sobrevivir más.

El Dr. Flavio Adrián Grimaldo, médico adscrito al Departamento de Hematología del INCAN, comenta sobre el riesgo de afección a sistema nervioso central de la leucemia linfocítica crónica en análisis que hace la Clínica Mayo, evaluando imagen de resonancia y sobretodo la punción lumbar y la citometría de flujo. Aunque la infiltración es una condición clínica poco frecuente, se expone un algoritmo que puede ser de gran utilidad a los médicos que tratan este tipo de patología.

También se hacen comentarios de abstractos del Congreso de este año de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), que como sabemos, es el congreso oncológico más importante del mundo. La Dra. Patricia Cortés del Hospital 20 de Noviembre del ISSSTE comenta el estudio OV21/PETROC sobre el tratamiento de cáncer de ovario, un estudio fase II y aborda el uso de quimioterapia intraperitoneal comparado contra quimioterapia IV, que como ya ha sido comentado en estudios previos, parece incrementar la supervivencia global de los pacientes, sin embargo la toxicidad y el necesitar de recursos humanos altamente especializados limitan su uso. La Dra. Gabriela Alvarado de Centro Oncológico de Médica Sur, hace un comentario de tres abstractos sobre cáncer de tiroides en todos sus subtipos histológicos que hablan de nuevos tratamientos o avances en la biología de la enfermedad. La introducción de nuevos medicamentos como el anlotinib, para el cáncer medular de tiroides, que en un estudio chino demostró buena respuesta clínica y un buen perfil de toxicidad, pero aún falta esperar el estudio fase III para que pueda convertirse en la primera opción en esta indicación en China. El segundo abstracto es la comparación del uso de cediranib vs cediranib + lenalidomida, donde el resultado fue negativo para la combinación en supervivencia libre de progresión en comparación con monodroga, lo que demuestra que no siempre dar más es mejor, como lo comenta la Dra. Alvarado. El tercer abstracto es un análisis sobre el perfil mutacional del cáncer anaplásico de tiroides en donde las 5 mutaciones más frecuentes que se encontraron fueron TP53, B-RAF, CDKN2A, TERT y NRAS, estos avances seguramente serán de gran importancia para en el futuro, generar medicamentos que puedan tener blancos terapéuticos específicos.

El Dr. Daniel Motola de Médica Sur, nos comenta sobre la alternativa de dar quimioterapia y radioterapia adyuvante en cáncer gástrico temprano, tema tratado en dos trabajos que se presentaron en ASCO 2016; no se observó beneficio al dar el tratamiento combinado. Otro dato de investigación es acerca de nuevos blancos terapéuticos como las claudinas que al bloquearlas se podría obtener un beneficio clínico por inmunomodulación y la introducción de terapias inmunes bloqueando moléculas como CTLA4 y PD1.

Las entrevistas se realizaron a dos personas del INCAN, la primera de ellas fue al Dr. Elvis Cabrera, Jefe de Residentes de Oncología Médica quien nos habla sobre la necesidad de prepararse mejor en oncología, contar con equipos multidisciplinarios y sobre los avances en la terapéutica en varios tipos de tumor y como ejemplo tenemos riñón y melanoma que hace dos años tenían pocas alternativas de manejo y con pobres resultados, contrario a lo que sucede en la actualidad, donde prácticamente se han duplicado las supervivencias.

La segunda entrevista es a un servidor, y me permito comentar sobre la integración de los servicios de farmacia que pueden adaptarse a establecer una mejor estrategia en farmacovigilancia. El INCAN en este tipo de innovación de procesos me parece el líder a nivel nacional y esperamos que la experiencia del Instituto pueda servirle a otros centros.

Finalmente, el Dr. Jean René Clemenceau, el Dr. Francisco Hernández y el Dr. Jaime de la Garza, amigos y colegas del Hospital Angeles, del Centro de Estudios y Prevención del Cáncer en Juchitán, Oaxaca y del INCAN respectivamente, comentaron en la reunión semanal de la Sociedad Médica del INCAN sobre el premio IDEA que otorga ASCO, siendo actualmente el Dr. Clemenceau y el Dr. Hernández miembros activos en el comité de este importante premio para médicos jóvenes, lo que es una gran oportunidad para que puedan ir al congreso de ASCO y poder lograr estancias en centros oncológicos de los Estados Unidos y Canadá. El Dr. de la Garza cuando fue coordinador de asuntos internacionales de ASCO promovió este premio para que se incrementara la participación de médicos mexicanos. El Dr. Hernández, miembro del comité editorial del Journal of Global Oncology, nos presentó esta nueva revista apoyada por Journal of Clinical Oncology, órgano de difusión de ASCO para tratar de estimular a que se difunda información científica en países de economías emergentes.



Atentamente: Dr. José Luis Aguilar Ponce

En fin, esperamos que este número como los anteriores, cuente con información que puede ser útil a la comunidad médica.

AIO Actualidades e Innovaciones en Oncología, Año 2, N°6, julio-septiembre 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: 2448-6256, 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 31 de julio 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

La perspectiva del Oncólogo joven
Dr. Jesús Elvis Cabrera Luviano

El concepto de una integración en la prescripción de medicamentos. Dr. José Luis Aguilar Ponce

INNOVACIONES EN ONCOLOGÍA

Cáncer gástrico y esofágico, novedades ASCO 2016
Dr. Daniel Motola Kuba

Prevalencia y características de la infiltración a sistema nervioso central por leucemia linfocítica crónica (LLC)
Opinión del Dr. Flavio Adrián Grimaldo Gómez

Innovaciones en cáncer de tiroides, ASCO 2016
Dra. Gabriela Alvarado Luna

OV21 / PETROC: estudio aleatorizado fase II del Gynecologic Cancer Intergroup (GCGI)
Dra. Patricia Cortés Esteban

Obstrucción biliar maligna: de la paliación al tratamiento
Opinión de la Dra. Angélica Hernández Guerrero

TERAPÉUTICA EN IMÁGENES

MOA Ipilimumab
Comentado por la Dra. Alette Ortega

ESPACIO CULTURAL
Maravillas Naturales de México
Cuatro Ciénegas, Coahuila

CONGRESOS
Premio IDEA 2016

XI Congreso Internacional Terapias Biológicas

IPP'S
Información Para Prescribir



2



3



6



8



12



15



18



22



24



26

28

Dr. Jesús Elvis Cabrera Luviano

La perspectiva del Oncólogo joven sobre el tratamiento del cáncer en México, su visión y su experiencia.

Licenciado en Medicina Clínica, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Médico Internista, UNAM. Oncólogo Médico, INCan. Jefe de residentes en Oncología Médica, INCan.



capaz de analizar y ofrecer el tratamiento más adecuado a cada paciente y con ello obtener los mejores desenlaces.

Vivimos en una sociedad de constantes innovaciones tecnológicas, en donde la oncología no ha sido la excepción; se han realizado grandes avances en la industria farmacéutica que han venido a cambiar la historia natural de la enfermedad, dichos avances se traducen en historias de éxito y de supervivencia.

Un ejemplo claro es la evolución del tratamiento con quimioterapia, en donde los efectos adversos provocaban la suspensión del tratamiento, hoy en día contamos con fármacos efectivos para disminuir los efectos adversos más comunes del tratamiento con quimioterapia, particularmente en lo que respecta a náusea y vómito.

Algunos tipos de neoplasias como el cáncer de mama, pulmón, riñón, próstata y melanoma han sido el parteaguas en avances terapéuticos importantes para el tratamiento de la enfermedad metastásica con lo cual se ha triplicado la expectativa promedio de vida de los pacientes.

Hoy en día sabemos el papel fundamental que juega el sistema inmune en la génesis del cáncer, lo cual ha sido una herramienta en la búsqueda de nuevos tratamientos, es así que el novedoso y revolucionario mundo de la inmunoterapia ha mostrado resultados prometedores en una gran variedad de tumores y es probable que a mediano plazo el tratamiento sistémico de muchas neoplasias sea completamente distinto al que conocemos hoy en día.

La búsqueda constante de nuevas opciones terapéuticas ha dado como resultado grandes avances en medicina traslacional los cuales han permitido entender con mayor claridad la génesis tumoral, los mecanismos de resistencia así como la capacidad que tienen las células malignas de permutarse y reproducirse con mayor rapidez. Al mismo tiempo nos da la pauta para generar ideas y realizar nuevas estrategias terapéuticas.

El cáncer se ha convertido en una enfermedad universal que no distingue de edad, raza ni género, es un problema de salud que implica grandes esfuerzos para el sistema sanitario del país.

Actualmente las enfermedades neoplásicas representan la segunda causa de muerte a nivel nacional precedidas por las enfermedades cardiovasculares; en México la expectativa de vida supera los 75 años, lo cual confiere mayor riesgo a la población de padecer cáncer a lo largo de la vida.

Respecto al tratamiento para un paciente con cáncer, las opciones terapéuticas son muy amplias, las cuales pueden ser: el tratamiento quirúrgico, radioterapia o tratamiento sistémico con quimioterapia o terapia blanco. El tratamiento depende del tipo de tumor, la etapa clínica y el estado funcional del paciente, para lo cual se requiere de un equipo multidisciplinario

Ahora es una necesidad imperiosa el poder contar con estudios clínicos en los que podamos incluir a los pacientes mexicanos para que seamos partícipes de esta revolución, en la cual el paciente pueda recibir los tratamientos que están haciendo historia.

Desafortunadamente no todo es miel sobre hojuelas y así como contamos con grandes avances para el tratamiento del cáncer, también tenemos grandes retos por resolver, entre ellos, la centralización del sistema de salud, la disponibilidad de medicamentos debido a los altos costos y la carencia de equi-

pos multidisciplinarios en las diferentes entidades del país para poder brindar una atención médica de calidad.

Del mismo modo es primordial mejorar las estrategias de prevención primaria y secundaria en todos los estados del país, contar con médicos de primer contacto que faciliten el envío de los pacientes a unidades especializadas en el tratamiento del cáncer, mayor difusión y cobertura de los diferentes programas de vacunación nacional y no menos importante, enfatizar en la detección oportuna del cáncer.

Dr. José Luis Aguilar Ponce

El concepto de una integración en la prescripción de medicamentos.

Oncólogo Médico, Subdirector de Medicina Interna INCAN



nuevas sustancias con mayor beneficio clínico pero que a la vez tengan menos efectos secundarios o que al menos éstos sean más fáciles de manejar que los que tenemos hoy con los tratamientos convencionales de quimioterapia, estos nuevos medicamentos presentan un inconveniente: su costo, el cual, las empresas dueñas de éstos lo justifican con el costo del desarrollo y la patente; ya que cuando ésta vence, son sustituidos por medicamentos genéricos y es por ello que se ha generado un creciente mercado en este aspecto.

Este proceso ha propiciado varias situaciones problemáticas para las instituciones y para el médico que es quien finalmente prescribe. Por un lado los recursos limitados tienen que ser optimizados para seleccionar mejor a los pacientes que pueden beneficiarse de los nuevos medicamentos que son resultado de costosas inversiones en biotecnología; asimismo, las agencias regulatorias están sometidas a mucha presión para que la inclusión de estos nuevos medicamentos sea aceptada en sus respectivos países ya que es por la información científica plasmada en artículos clínicos como se obtiene la aprobación o no de cada medicamento.

La problemática se agudiza cuando los beneficios en supervivencias globales, libres de progresión o de toxicidades, pueden ser cuestionados cuando se consideran marginales. Las instituciones y los médicos tienen que desarrollar mecanismos para seleccionar mejor a los pacientes, sobre todo en países en desarrollo como México, donde los recursos suelen ser limitados.

La medicina evoluciona constantemente en todos los sentidos, tanto en aspectos como un mejor entendimiento de las enfermedades como en mejoras en el desarrollo tecnológico para métodos diagnósticos y terapéuticos.

Es en este último sentido en donde nos enfocaremos en esta entrevista. El desarrollo de la industria farmacéutica va encaminado hacia la innovación de

La apuesta entonces al desarrollo de medicamentos genéricos ha resultado una alternativa a estos escenarios. Sin embargo al acostumbrarse los médicos a un tipo de medicamento y familiarizarse con su toxicidad resulta natural que se genere desconfianza cuando se trata de sustituir con un medicamento genérico. Sin embargo con los medicamentos genéricos los costos disminuyen dando oportunidad a ahorrar recursos con el beneficio de poder canalizarlos a una mayor cantidad de pacientes.

En esta encrucijada se encuentra la toma de decisiones para seleccionar el medicamento innovador, ¿se hace por el paciente? o ¿por el costo?, si bien, este último es un factor de gran peso en la elección, muchos de nosotros concordamos en que éste no debería ser el único elemento que se considere en la toma de decisiones.

Éste, es un problema recurrente en prácticamente todas las instituciones y cada una ha tratado de resolverlo de la mejor manera; el Instituto Nacional de Cancerología no ha sido la excepción. A través del tiempo y debido a las normas administrativas, las decisiones de la selección de medicamentos recaía en estas áreas, sin embargo, no todo el personal administrativo cuenta con los conocimientos sobre los medicamentos y no existían reglas más claras sobre la vigilancia de los efectos terapéuticos, ya sea en cuanto al beneficio clínico o de toxicidades mayores. Esta situación generó inconformidades en el área médica. Por lo que se creó un subcomité de medicamentos que con el tiempo se cambió a comité, en donde las áreas médicas tenían una mayor capacidad de decisión en la selección de medicamentos. Sin embargo también existía un problema ya que los médicos debíamos conocer mejor las reglas administrativas, pues los procesos para la adquisición de medicamentos están normados por ley y por tanto, las decisiones debían estar muy bien sustentadas para evitar problemas con posibles disconformidades por fallas administrativas. Un elemento más que faltaba para conjuntar mejor las decisiones, era saber el comportamiento de las empresas en cuanto al abasto y servicio que se proporcionaba al hospital, lo que hizo imprescindible sumar al área operativa de la farmacia a dicho comité.

Con el paso del tiempo, nos dimos cuenta que para optimizar recursos y decisiones era necesario que todo estuviera en una sola área y fue así como la farmacia que estaba asignada a la Subdirección de Recursos Materiales pasó a ser parte de la Subdirección de Medicina Interna. De esta forma, se estableció una línea de mando más directa y rápida en la resolución de problemas. Nos dimos cuenta que para ser más eficientes en tiempos de espera de pacientes, preparación de medicamentos y optimización de recursos, era necesario conjuntar el trabajo del área de aplicación de quimioterapia con la Central de Mezclas y la farmacia pues estaba bajo la supervisión del área de enfermería.

De esta manera habíamos ganado un trecho en cuanto a optimizar recursos humanos y económicos; sin embargo faltaba que entrara un actor más en este esquema de innovación de procesos y ésta fue el área médica; sobre todo las áreas de oncología médica y hematología, que son los principales prescriptores de quimioterapia. Para ello se incorporaron en forma electrónica los esquemas de quimioterapia que habitualmente se usan en el Instituto y que son aprobados de forma previa por los jefes de departamento. Operando de esta manera el engranaje del control de medicamentos, sólo faltaba el orden regulatorio de la inclusión de los nuevos medicamentos ya sean innovadores o genéricos y además aprobar las modificaciones para su uso, para ello fue necesario darle un orden jurídico-administrativo al Comité de Medicamentos y una vez aprobado por la Junta de Gobierno del Instituto quedó formalmente instituido siendo el único dentro varios de los Institutos y hospitales de la Secretaría de Salud con estas características y que ha sido señalado como posible modelo para otras Instituciones.

La pregunta que puede surgir es ¿qué tiene que ver todo esto con la farmacovigilancia?, pues nada más importante que el tener toda la trazabilidad de los medicamentos dentro del Instituto: desde la forma en que se incluyen o modifica su indicación; la preparación de medicamentos con parámetros de control de calidad; la administración y vigilancia de los medicamentos; y ya se están programado los cursos que serán impartidos al grupo de enfermería para reportar mejor los efectos adversos, de acuerdo con lineamientos internacionales, dando con ello una mayor participación al grupo de enfermería, un actor básico para que la farmacovigilancia pueda llevarse a cabo con éxito en cualquier hospital. En nuestro caso particular, gracias a éste grupo, se están desarrollando programas de vigilancia activa sobre medicamentos de nueva inclusión y cuyos reportes serán analizados por las áreas correspondientes para dar una mayor certidumbre en cuanto su uso sobre todo de medicamentos genéricos. Por otro lado, es con el servicio de farmacovigilancia que estaremos trabajando de la mano, para emitir reportes y de esta manera aglutinar la información para artículos médicos o regulatorios cuando sea el caso.

Me permito señalar y dar un reconocimiento a todo el personal que ha intervenido en la implementación de estos avances y quienes han contribuido a cambiar de manera total y permanente la forma de operar de nuestro Hospital, es un logro de equipo y todos merecen una felicitación.

Finalmente, con estos logros dentro del Instituto, creemos que podemos apoyar a otros centros del país a mejorar sus mecanismos de adquisición de medicamentos y a desarrollar programas innovadores de farmacovigilancia.

MSD Oncología PRESENTA



EMEND[®] IV
(dimeglumina de fosaprepitant)



Mayor **comodidad***,
una sola dosis

* vs. otras terapias orales.

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



Cáncer gástrico y esofágico, novedades ASCO 2016. Dr. Daniel Motola Kuba

Oncólogo Médico. Profesor titular del curso de especialidad en oncología médica avalado por la UNAM. Médico adscrito al Centro Oncológico del Hospital Médica Sur. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores por parte del CONACyT.



El cáncer gástrico en México es el segundo tumor más frecuente del tracto gastrointestinal. La mayoría de pacientes en nuestro país se diagnostican en etapas avanzadas de la enfermedad. Sabemos que éste, es un tumor muy agresivo que afecta la calidad de vida de los pacientes causando sintomatología importante y teniendo un muy mal pronóstico a corto plazo. En el siguiente resumen se comentan los estudios más importantes presentados en el Congreso Anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) del 2016.

Cáncer gástrico y esofágico resecable:

Varios estudios han determinado cuál es el mejor tratamiento para pacientes que tienen cáncer gástrico en etapas tempranas (enfermedad resecable). De estos estudios los más conocidos son el estudio MAGIC en el cual pacientes con cáncer gástrico resecable fueron aleatorizados a recibir tratamiento quirúrgico o tratamiento quirúrgico con quimioterapia perioperatoria. La quimioterapia perioperatoria resultó en una mediana de supervivencia libre de progresión y supervivencia global mayor que el tratamiento quirúrgico solo. Otro estudio importante es el estudio publicado por el doctor McDonald y co-

legas en el cual a pacientes con cáncer gástrico resecable posterior a tratamiento quirúrgico se les aleatorizó para recibir tratamiento con quimioterapia y radioterapia concomitantes a base de 5-fluorouracilo o únicamente vigilancia. Los pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia y radioterapia tuvieron mejor supervivencia libre de progresión y supervivencia global que los pacientes que únicamente fueron vigilados. Otras alternativas para el tratamiento de tumores resecables de esófago o unión esófago-gástrica es la utilización de quimioterapia y radioterapia concomitantes neoadyuvantes como en el estudio CROSS en el cual a estos pacientes se les aleatorizó a recibir tratamiento neoadyuvante con paclitaxel y carboplatino con radioterapia concomitante de manera preoperatoria mostrando mayor beneficio en supervivencia global al compararlo solo con tratamiento quirúrgico.

En el congreso de ASCO 2016 se presentó el estudio CRITICS, que es un estudio fase III aleatorizado, multicéntrico, en el cual se incluyeron 788 pacientes con cáncer gástrico resecable a los cuales se les dio tratamiento con quimioterapia neoadyuvante y posteriormente se realizó tratamiento quirúrgico. Después del tratamiento quirúrgico los pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento adyuvante con quimioterapia o quimioterapia y radioterapia concomitante. El tratamiento neoadyuvante utilizó terapia combinada a base de Capecitabina, Cisplatino u Oxaliplatino y Epirrubicina. Pacientes en el brazo de quimioterapia adyuvante recibieron el mismo esquema. Los pacientes aleatorizados al brazo de quimio-radioterapia se les dio tratamiento con 45Gy en 25 fracciones de radioterapia con Capecitabina y Cisplatino. Las características generales de los pacientes fueron bien balanceadas, la mayoría de los pacientes fueron hombres y 84% de ellos completaron los tres ciclos preoperatorios. Únicamente el 46% de los pacientes con quimioterapia posterior a la cirugía completaron el protocolo como establecido y únicamente el 55% de los pacientes del grupo de quimio-radioterapia completaron el tratamiento como establecido. Después de un seguimiento de 50 meses la supervivencia global a 5 años fue de 40.8% en los pacientes con quimioterapia y 40.9% en los pacientes con quimio-radioterapia, no hubo diferencia estadísticamente significativa. La mediana

de supervivencia global tampoco mostró diferencia significativa con 3.5 meses y 3.3 meses en pacientes con quimioterapia y quimio-radioterapia respectivamente. La supervivencia libre de progresión tampoco tuvo diferencia significativa con 38.5% y 39.5% de pacientes sin progresión a 5 años en los pacientes con quimioterapia y quimio-radioterapia respectivamente. En cuanto a toxicidad los pacientes que recibieron quimioterapia tuvieron mayor toxicidad hematológica y los pacientes que recibieron quimio-radioterapia concomitante tuvieron toxicidad gastrointestinal. Este estudio es concordante con otros estudios como el CALGB 80101 y el ARTIST en los cuales se aleatorizaron pacientes a recibir quimioterapia o quimio-radioterapia adyuvante posterior a tratamiento quirúrgico en cáncer gástrico o de unión gastro-esofágica y no se demostró diferencia significativa.

Cáncer gástrico y esofágico avanzado

Estudios sobre tratamiento molecular dirigido también fueron mostrados en la reunión anual de ASCO 2016. El más importante fue el estudio del anticuerpo IMAB362, este anticuerpo es altamente específico para el CLDN18.2 que es un miembro de la familia de las claudinas, que son una familia de proteínas que constituyen las uniones estrechas celulares y cuya función es importantes en el mantenimiento de las funciones de barrera y de polaridad celular de los epitelios. Las claudinas se han visto expresadas de manera importante en varios tumores incluyendo cáncer gastro-esofágico. Los mecanismos de acción de este anticuerpo son: citotoxicidad dependiente de anticuerpos y citotoxicidad dependiente de complemento. Combinado con quimioterapia ha demostrado aumentar la infiltración de células T e inducir las citocinas proinflamatorias. El estudio FAST presentado en la reunión anual de ASCO 2016 es un estudio fase II aleatorizado, que estratificaba a los pacientes por la positividad de la proteína CLDN18.2 y la presencia de enfermedad medible, se incluyeron pacientes con cáncer gástrico, esofágico y de la unión gastro-esofágica avanzados, que no hubieran recibido tratamiento previo y se incluyeron únicamente pacientes con expresión alta de CLDN18.2 ($\geq 40\%$ de células tumorales con expresión). Los grupos de pacientes fueron bien balanceados. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento con esquema EOX (Epirrubicina+Oxaliplatino+Capecitabina) vs EOX + IMAB362. El objetivo principal del estudio fue supervivencia libre de progresión la cual tuvo una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo EOX+IMAB362 (4.8vs7.9 meses; HR 0.47 0.31-0.70, $p=0.0001$). La supervivencia global también fue favorable a la adición del anticuerpo (8.4 vs 13.2 meses; HR0.51, 0.36-0.73, $p=0.0001$). La diferencia fue mayor en pacientes que tuvieron

alta expresión de tinción CLDN18.2 ($>70\%$ de las células). En cuanto a toxicidad grado 3-4 fue similar en ambos grupos aunque mayor en cuestión de neutropenia (32.5% vs 21.4%) y vómitos (10.4% vs 3.6%) en pacientes que recibieron el anticuerpo. Este estudio muestra una buena actividad del anticuerpo IMAB362 en esta población y vale la pena su investigación en estudios fase III.

En enfermedad avanzada de tumores gastro-esofágicos así como en otros tumores existieron varios estudios que intentan ver cuál es el beneficio de la inmunoterapia en enfermedad avanzada, de éstos el más importante fue el CHECKMATE-032, es un estudio fase I/II en el cual a pacientes con carcinoma gástrico o de la unión gastro-esofágica avanzado, que hayan progresado a tratamiento con quimioterapia se les aleatorizó a recibir: nivolumab 3mg/Kg; nivolumab 1mg/Kg + ipilimumab 3mg/Kg; o nivolumab 3mg/Kg + ipilimumab 1mg/Kg. Todos los pacientes recibieron 4 esquemas en ciclos de 21 días y posteriormente nivolumab 3mg/Kg cada 2 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable. Todos los pacientes fueron incluidos independientemente del estatus del receptor PD-L1. Los objetivos principales de este estudio fueron tasas de respuesta objetiva, seguridad, supervivencia global y estatus de los biomarcadores. Se incluyeron 160 pacientes en el estudio. Ocurrió toxicidad grado 3-4 en 17% de los pacientes con nivolumab, 45% de los pacientes con combinación a dosis de ipilimumab de 3mg/Kg, y 27% de los pacientes con combinación a dosis de nivolumab de 3mg/Kg. La respuesta objetiva fue de 16%, mayor respuesta en los pacientes con combinación de ipilimumab a 3mg/Kg (26%). Una tasa de control de la enfermedad global de hasta 38% de manera global. La supervivencia a 6 meses fue de 49% en pacientes con nivolumab; 54% en pacientes con combinación de ipilimumab a 3mg/Kg; y de 43% en pacientes con combinación y dosis de nivolumab de 3mg/Kg. Este estudio denota actividad de tratamiento con inmunoterapia en pacientes con carcinoma gastro-esofágico avanzado.

Conclusiones

- Estos estudios demostraron principalmente que:
- En pacientes con cáncer gástrico o de la unión gastro-esofágica resecables y con quimioterapia neoadyuvante el agregarle quimio-radioterapia adyuvante no aumenta supervivencia a diferencia de tratamiento con quimioterapia adyuvante.
 - Nuevos blancos moleculares como el CLDN18.2 pudieran ser importantes en este tipo de tumores
 - Como otros tumores, la inmunoterapia pudiera ser una herramienta útil en el tratamiento de pacientes con carcinoma gastro-esofágico avanzado.

Prevalencia y características de la infiltración del sistema nervioso central de la leucemia linfocítica crónica (LLC)

Artículo: Strati P, Uhm JH, Kaufmann TJ, et al. Prevalence and characteristics of central nervous system involvement by chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2016 Apr;101(4):45865. DOI: 10.3324/haematol.2015.136556. Epub 2016 Jan 27. PubMed PMID: 26819053

Introducción

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es un trastorno clonal de los linfocitos B, caracterizado por la proliferación y acumulación de pequeños linfocitos maduros en la sangre, médula ósea y tejidos linfoides. La presencia de infiltración clínicamente significativa de los linfocitos de LLC fuera de estos sitios es relativamente rara y se define como LLC extramedular. Aunque el sistema nervioso central (SNC) es una de las manifestaciones extramedulares más comúnmente observadas de la LLC, menos de 100 casos de afectación del SNC por la LLC están descritas en la literatura; todos son informes de casos o una pequeña serie de casos. A pesar de la baja frecuencia de afectación clínicamente significativa del SNC por la LLC, estudios post-mortem de pacientes con LLC indican que la afectación oculta del SNC por LLC es un hallazgo relativamente frecuente, con una prevalencia del 7% - 71%. Esta discrepancia entre las manifestaciones clínicas y los hallazgos de la autopsia ilustra el hecho de que, aunque las células de LLC frecuentemente pueden estar presentes en el SNC, rara vez causan manifestaciones clínicamente significativas.

El espectro de las condiciones neurológicas que ocurren en pacientes con LLC es amplia e incluye infecciones, otras malignidades, enfermedades autoinmunes/inflamatorias y condiciones médicas no relacionadas con la LLC.

Aquí, se presenta el primer estudio de cohortes de pacientes con LLC en fase de evaluación de síntomas neurológicos y se describe la prevalencia y las características de los pacientes diagnosticados con afectación clínicamente significativa del SNC por la LLC o síndrome de Richter (SR).

Entre enero de 1999 [cuando la citometría de flujo en el líquido cerebro espinal (LCE) fue introducida en nuestra institución] y noviembre de 2014, 4174 pacientes con LLC / SLL fueron atendidos y supervisados en la División de Hematología y dieron su consentimiento para ser registrados en la base de datos de la Clínica Mayo.

El análisis se centró en todos los pacientes con LLC que se sometieron a la evaluación de los síntomas neurológicos (incluyendo dolor de cabeza, confusión y el grado de déficit de sensibilidad) con una resonancia magnética (RM) del sistema nervioso central (por ejemplo, el cerebro, la columna vertebral) y / o sometidos a punción lumbar con análisis del LCE. No se incluyó a los pacientes con SR sistémicas activas establecidas en el momento de síntomas neurológicos. El análisis de LCE incluyó: química básica (glucosa, proteínas), cuantificación de células nucleadas totales (TNC) y los estudios de microbiología/ autoinmunes. Los estudios del LCE incluyeron la citología y citometría de flujo. Todas las biopsias de LCE y del cerebro fueron revisadas por patólogos de la Clínica Mayo. Después de la evaluación integral, los pacientes en los que la etiología de los síntomas neurológicos se determinó que era debido a la LLC y/o SR, y que requirieron tratamiento para LLC / SR por su afectación al SNC, se consideró que tienen una afectación clínicamente significativa del SNC por la LLC.

Se utilizó estadística descriptiva para resumir las características basales. Las variables categóricas y continuas se evaluaron utilizando los X² o la prueba exacta de Fisher y la prueba de Mann-Whitney, según el caso. La supervivencia global (SG) se definió como el tiempo desde el diagnóstico en el SNC hasta la muerte o el último seguimiento. Las curvas de supervivencia se trazaron usando el método de Kaplan-Meier y las comparaciones se realizaron mediante la prueba de rango logarítmico. Todos los P-values son de 2 colas; se consideró una P ≤ 0,05 como significativa.

De los 4174 pacientes con LLC atendidos en nuestro centro entre enero del 1999 y noviembre del 2014, 1115 (28%) fueron sometidos a resonancia magnética del cerebro y / o la columna vertebral para su evaluación de los síntomas neurológicos durante el curso de su enfermedad. A continuación nos centramos en los 50 pacientes que tuvieron resultados sospechosos por RM de posible malignidad del SNC (23 con afectación meníngea, 27 con afectación del parénquima cerebral) y 122 pacientes en los que la RM no era sospechosa para malignidad del SNC,

pero que se sometieron a una punción lumbar con análisis de LCE para evaluar posteriormente sus síntomas neurológicos. Los síntomas neurológicos que inicialmente llevaron a la evaluación de estos 172 pacientes fueron: síntomas cognitivo-conductuales en 47 (27%), dolor de cabeza en 34 (20%), disfunción de los nervios craneales en 24 (14%), parestesias en 21 (12%), debilidad en 19 (11%), alteración en la marcha en 15 (9%) y convulsiones en 12 (7%).

Entre los 50 pacientes en cuya resonancia magnética del cerebro / columna vertebral fue sospechosa de afectación del SNC por tumores malignos, 34 se sometieron a una biopsia de tejido del SNC. La biopsia reveló características histológicas consistentes con un pequeño linfoma linfocítico / LLC confirmados por inmuno estatinas en 9 casos, SR en 12, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en 2, vasculitis en 3, otros tipos de cáncer en 6 (3 tumores cerebrales primarios, 3 tumores metastásicos) y el tejido normal del cerebro en 2 pacientes.

Después de una evaluación exhaustiva de los 172 pacientes, la etiología de los síntomas neurológicos se determinó que era afectación por LLC clínicamente significativa del SNC en 18 (10%; 0,4% de la cohorte total), compromiso del SNC por SR en 15 (9% de los pacientes evaluados; 0,3% en general), infección en 40 (23% de los pacientes evaluados; 1% en general), enfermedad autoinmune / inflamatoria en 28 (16% de los pacientes evaluados; 0,7% en total), otro tipo de cáncer en 8% (5 pacientes evaluados; 0,2% en total) y las condiciones no relacionadas con LLC en 63 (37% de los pacientes evaluados; 1,5% en total).

Entre los 13 pacientes con afectación del SNC clínicamente significativa por la LLC, la afectación fue en el parénquima en 7 pacientes y meníngea en 6; 5 de los 13 pacientes en quienes finalmente se encontró que tenían afectación clínicamente significativa del SNC por la LLC no tenían evidencia de enfermedad del SNC en la RM. El diagnóstico de la afectación clínicamente significativa del SNC por la LLC se basó tanto en el análisis del LCR como en la biopsia de tejido en 4 de estos pacientes, sólo en la biopsia de tejido en 5 (análisis de LCR negativo o no realizado), solo en el análisis del LCR en 7 (biopsia de tejido no realizado) y se presumió después de un trabajo exhaustivo excluir otras causas en 2 pacientes en los que la localización de la enfermedad radiográfica no permite realizar una biopsia de tejido.

Entre los 15 pacientes con afectación del SNC por RS, la afectación del SNC fue en el parénquima en 8 y meníngea en 7. El diagnóstico de la afectación del SNC por SR fue confirmado por biopsia de tejido en 12 pacientes y por el análisis del LCR en 3.

En general, 162 pacientes fueron sometidos a un análisis del LCR: 44 entre 1999 y 2004, 54 entre

2005 y 2009 y 64 entre 2010 y 2015. De los 131 pacientes que no tenían evidencia de LLC / SR en el análisis del LCR, 15 (11%) fueron finalmente diagnosticados con afectación del SNC clínicamente significativa por LLC o SR en base a la biopsia de tejido, la mayoría de los cuales tenía una lesión del parénquima cerebral en la resonancia magnética. Entre los 31 pacientes con análisis de LCR que demuestran la presencia de células B de LLC, 18 (58%) tuvieron un diagnóstico alternativo para sus síntomas neurológicos identificados después de la biopsia de tejido y/u otro análisis.

Las características asociadas de leucemia linfocítica crónica en los 33 pacientes con diagnóstico final de afectación clínicamente significativa del SNC por la LLC o SR en el análisis univariado fueron: glucosa baja en LCR (53 vs. 60 mg / dl; P = 0,04), cuenta total de células nucleadas en LCR elevada (14 vs 2 células / µl; P = 0,007), cuenta elevada de linfocitos en LCR (10 vs. 2 células / µl; P = 0,02) y porcentaje de células LLC en LCR elevado por citometría de flujo (5% vs. 0%, p = 0.05).

De los 33 pacientes con afectación clínicamente significativa del SNC por la LLC o SR, 30 recibieron terapia para la enfermedad del SNC, mientras que sólo 3 recibieron mejor tratamiento de soporte. El tratamiento inicial de los pacientes con afectación clínicamente significativa del SNC por LLC fue un régimen a base de análogo nucleósido de purina en 8 pacientes (42%), radioterapia en 3 (16%), tratamiento a base de antraciclinas en uno (5%), alta dosis de metotrexato (MTX) en 2 (13%), tratamientos de alta intensidad (por ejemplo ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona o ifosfamida, carboplatino, etopósido fraccionado, en combinación variable con MTX intratecal o citarabina) en 2 (13%) y mejor tratamiento de soporte en 2 (11%).

Entre los pacientes con afectación del SNC por SR, el tratamiento inicial fue un régimen a base de antraciclina en 5 (33%) pacientes, altas dosis de MTX en 3 (20%), tratamientos con dosis de alta intensidad en 6 (40%) y mejor tratamiento de apoyo en uno (7%). Tras una mediana de seguimiento de 14 meses, la mediana de supervivencia global (SG) de los 172 pacientes con LLC evaluados por síntomas neurológicos fue de 24 meses. Tras una mediana de seguimiento desde el diagnóstico de la afección del SNC por LLC o SR de 12 meses (rango 1-178 meses), el 78% de los pacientes con afectación clínicamente significativa del SNC por CLL y el 80% de los pacientes con SNC SR han muerto. La mediana de SG de los pacientes con afectación clínicamente significativa del SNC por LLC o SR fue de 12 y 11 meses, respectivamente.

Opinión del Dr. Flavio Adrián Grimaldo Gómez Prevalencia y características de la infiltración a sistema nervioso central por leucemia linfocítica crónica (LLC).

Artículo: Strati P, Uhm JH, Kaufmann TJ, et al. Prevalence and characteristics of central nervous system involvement by chronic lymphocytic leukemia. Haematologica. 2016 Apr;101(4):458-65. DOI: 10.3324/haematol.2015.136556. Epub 2016 Jan 27. PubMed PMID: 26819053

Médico adscrito al servicio de Hematología INCan. Encargado de la clínica de "Leucemias Crónicas, Neoplasias Mieloproliferativas y Patología Benigna". De marzo 2015 a la fecha. Médico adscrito al servicio de Medicina Interna HGZ 27 IMSS Tlatelolco. Ciudad de México.



La leucemia linfocítica crónica (LLC) es un trastorno monoclonal de los linfocitos B funcionalmente incompetentes, caracterizada por la proliferación y acumulación de linfocitos pequeños de aspecto maduro en la sangre, médula ósea, y tejidos linfoides. La presencia de infiltración clínicamente significativa de los linfocitos de la LLC fuera de estos sitios es relativamente rara y se define como LLC extramedular^{1, 2}. Es frecuente que los pacientes manifiesten síntomas a nivel de sistema nervioso central (SNC)³ sin embargo, existen menos de 100 casos reportados en la literatura^{4, 5, 6, 7, 8, 9, 10}; todos son informes o series pequeñas de casos donde la infiltración a SNC fue clínicamente significativa. Lo anterior contrasta

con los estudios post-mortem de pacientes con LLC, los cuales indican una afectación oculta a SNC con una prevalencia que va del 7% hasta 71%¹¹. Estas discrepancias entre las manifestaciones clínicas y los hallazgos de la autopsia ilustran el hecho de que las células de LLC pueden con frecuencia estar presentes en el sistema nervioso central, aunque no siempre causarán manifestaciones clínicamente significativas. Esto hace que la evaluación de los signos y síntomas neurológicos en pacientes con LLC sea desafiante, ya que la identificación de las células de LLC en el SNC no siempre justifica que ésta sea la causa de los síntomas neurológicos en estos pacientes. Además, el espectro de condiciones neurológicas que se producen en este grupo de pacientes es amplia e incluye infecciones, otros tumores malignos, enfermedades autoinmunes / inflamatorias, y otras condiciones médicas no relacionadas a la LLC.

El presente reporte de la Clínica Mayo es el primer estudio de cohorte de pacientes con LLC que fueron evaluados por síntomas neurológicos mediante IRM de cráneo y/o Punción Lumbar (PL) + Citometría de Flujo (CF) de Líquido Cerebro Espinal (LCE). Un total de 4174 pacientes con LLC en un periodo de 17 años fueron tratados en este centro, de los cuales 1115 (28%) durante el curso de su enfermedad fueron evaluados por síntomas neurológicos principalmente síntomas cognitivo-conductuales, en segundo lugar cefalea, seguido por alteración en pares craneales.

En 50 pacientes que representa el 4.4% de los pacientes evaluados, la IRM fue de alta sospecha de infiltración a SNC tanto parenquimatosa como meníngea y en casi todos los pacientes se complementó con una PL + CF en LCE, además en estos pacientes se tuvo una biopsia confirmatoria de infiltración en la mayoría de los casos (21/34 pacientes) esto tomando en cuenta a los pacientes con infiltración significativa y los que tenían Síndrome de Richter (SR), en estos últimos además el diagnóstico en SNC fue previo a un SR sistémico. Destaca un grupo

de pacientes que corresponde a poco más de un 10% de los paciente en los cuales a pesar de una IRM negativa, fueron llevados a PL+CF de LCE. Teniendo entonces 162 pacientes con análisis de LCE, la concordancia con la biopsia dio como resultado una alta sensibilidad pero una baja especificidad para este análisis. Con lo anterior y después de una evaluación exhaustiva y por exclusión de otras etiologías se consideró que un total de 33 pacientes que representa el 0.79% de total de la cohorte presentó infiltración significativa a SNC.

La infiltración a SNC clínicamente significativa por la LLC es una afección poco común, y los síntomas neurológicos en pacientes con LLC se deben a otras etiologías en aproximadamente el 80% de los casos. El análisis del LCE tiene una alta sensibilidad pero una limitada especificidad para distinguir la infiltración a SNC significativa de otras etiologías. Es por esto que se propone el siguiente algoritmo de abordaje diagnóstico para pacientes con manifestaciones neurológicas y LLC.

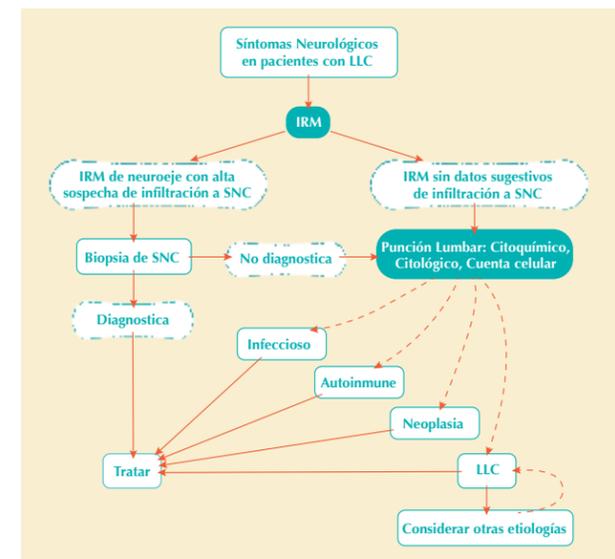


Figura 1. Estudio diagnóstico de síntomas neurológicos en pacientes con leucemia linfocítica crónica.

1. Yu E-M, Kittai A, Tabbara IA. Chronic Lymphocytic Leukemia: Current Concepts. Anticancer Res 2015;35(10):5149-65.
2. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2015 Update on diagnosis, risk stratification, and treatment. Am J Hematol 2015;90(5):446-60.
3. Cacho-Díaz B, Reyes-Soto G, Morroy-Sosa A, et al. [Neurological manifestations in patients with cancer: more than 17,000 reasons for consultation]. Rev Neurol 2016;92(10):449-54.
4. Kalac M, Suvic-Krizanic V, Ostojic S, Kardum-Skelin I, Barsic B, Jaksica B. Central nervous system involvement of previously undiagnosed chronic lymphocytic leukemia in a patient with neuroborreliosis. International Journal of Hematology 2007;85(4):323-5.
5. Denier C, Terrian G, Ribrag V, et al. Multifocal deficits due to leukemic meningoradiculitis in chronic lymphocytic leukemia. J Neurol Sci 2009;277(1-2):130-2.
6. Harrison PB, Criggs AW. Exclusion of leukaemic meningitis by quantitation of T and B lymphocytes in cerebrospinal fluid. Aust N Z J Med 1982;12(3):286-7.
7. Solal-Celigny P, Schuller E, Courouble Y, Gislou J, Elghozi D, Boivin P. [Cerebrospinal location of chronic lymphoid leukemia. Rapid immunohistochemical diagnosis and complete remission by intrathecal chemotherapy]. Presse Med 1983;12(37):2323-5.
8. Ruiz P, Moezzi M, Chamizo W, Ganjei P, Whitcomb CC, Rey LC. Central Nervous System Expression of a Monoclonal Paraprotein in a Chronic Lymphocytic Leukemia Patient. Acta Haematol 1992;88(1):37-40.
9. Majumdar G. Chronic lymphocytic leukaemia with cerebral infiltration. Leuk Lymphoma 1998;28(5-6):603-5.
10. Wang ML, Shih LY, Dunn P, Kuo MC. Meningeal involvement in B-cell chronic lymphocytic leukemia: report of two cases. J Formos Med Assoc 2000;99(10):775-8.
11. Barcos M, Lane W, Gomez GA, et al. An autopsy study of 1206 acute and chronic leukemias (1958 to 1982). Cancer 1987;60(4):827-37.

Litografía Gil, S.A.

¡ACORTA TIEMPO Y PRESUPUESTO!
Trabaja directo con el impresor.

- ▶ Impresión offset
- ▶ Impresión digital
- ▶ Impresión en gran formato (lonas, banners, etc.)
- ▶ Personalización
- ▶ Retoque y edición de imagen
- ▶ Desarrollo de suajes (planos mecánicos)
- ▶ Máscaras (barniz, foil, metalizado)
- ▶ Lenticular (3D & Flip)
- ▶ Acabados gráficos
- ▶ Diseño gráfico

PREMIOS INTERNACIONALES DE ARTES GRÁFICAS

CONTACTO
Offset:
5273-0507
(044) 55 8530-0041
Digital y Diseño:
1664-6143
www.litogil.com.mx
pablogil@litogil.com.mx

GANADOR AL PREMIO "LO MEJOR DE LO MEJOR"

ESTA REVISTA SE IMPRIMIÓ EN LITOGRAFÍA GIL

Innovaciones en Cáncer de Tiroides, ASCO 2016. Dra. Gabriela Alvarado Luna



Médico Oncólogo egresada de la UNAM. Coordinadora de Investigación y Enseñanza del Hospital Médica Sur y profesor universitario del curso de subespecialidad de Oncología Médica de la Fundación Clínica Médica Sur

El cáncer avanzado de tiroides no tenía opciones terapéuticas efectivas hasta hace 5 años, gracias a que se ha incrementado el entendimiento de las bases moleculares y carcinogénesis tiroidea, se han logrado desarrollar ensayos clínicos basados en resultados in vitro donde se demuestra que inhibidores de kinasas interfieren con el crecimiento de las células malignas de la tiroides.

Hay diferentes vías de señalización implicadas en la carcinogénesis tiroidea, crecimiento, proliferación y supervivencia de la neoplasia (*Gráfico 1*); de las mutaciones más comúnmente documentadas se encuentra la de RET en el 100% de pacientes con Carcinoma Medular Hereditario y en 40-60% de los casos esporádicos; de los pacientes con carcinoma papilar el 50% presentan mutación de BRAF, en el 25% de los casos se aprecia una translocación de activación en la asociación de RET-PTC y 7% está mutado en RAS; el 25% de los pacientes con carcinoma anaplásico presentan RAS mutado, 25% mutación en BRAF, 12% mutación en PI3K y otro 12% para la mutación de PTEN; mientras que los casos de carcinoma folicular presentan una menor incidencia de mutaciones, sólo con 25% en RAS, 7% en PI3K y 7% en PTEN. Prácticamente todas las mutaciones tienen en común ser parte de la cascada de señalización de AKT-mTOR y MEK-ERK.

Para el 2016 existen 4 drogas aprobadas por la FDA para el Cáncer de Tiroides, todas son inhibidores tirosino kinasa (TKI) y comparten los blancos terapéuticos (VEGFR, KIT, RET, PDGFR, FGFR, RAF), el lenvatinib y sorafenib para Carcinoma Tiroideo Diferenciado y para los pacientes con Carcinoma Medular están aprobados el vandetanib y cabozantinib.

Presentaremos tres Abstractos en relación a cáncer de tiroides que se presentaron en el congreso de ASCO 2016 y que aportan información importante para el entendimiento y tratamiento de esta neoplasia.

El primer Abstracto (6015) que discutiremos será el estudio Fase II de anlotinib para el tratamiento de carcinoma medular avanzado, realizado con 58 pacientes de 8 centros de China. El anlotinib es un TKI

multiblancos que inhibe los receptores de VEGFR 1/2/3, PDGFR α/β Kit y Ret. El esquema de tratamiento fue de 12mg vía oral al día, con dos semanas de tratamiento y una de descanso, el objetivo primario fue la supervivencia libre de progresión (SLP) y se utilizó el RECIST 1.1 para la evaluación de las lesiones. En la curva de SLP no se había alcanzado la mediana y se observó un promedio de SLP de 12.8 meses, el rango de control de la enfermedad a 6 meses fue de 92.2% y a los 12 meses del 84.5%. En cuanto a la respuesta tumoral, en la gráfica de cascada se aprecia que solo 4 de los 58 pacientes no respondieron al tratamiento; de los 54 restantes la TRO fue de 48.3%, con 7 pacientes con respuesta parcial al término del segundo ciclo y 31 pacientes con respuesta parcial en total. Si se comparan los resultados obtenidos con vandetanib prácticamente son equivalentes para SLP y el estudio de cabozantinib no es del todo comparable porque se trataba de una población diferente previamente expuesta a TKI. El reporte de toxicidad de anlotinib muestra la toxicidad grado 3/4, más común fue el síndrome de mano-pie en 8.6%, hipertensión 5.1% y mucositis 3.4%, mientras que las anomalías de laboratorio más comúnmente presentadas fueron incremento de triglicéridos en el 3.4%, de colesterol 3.4% y de amilasa/lipasa en el 3.4% también. Doce pacientes (20.7%) requirió ajuste de dosis a 10mg diariamente. En la *Tabla 1* se comparan los resultados obtenidos en los ensayos clínicos con vandetanib, cabozantinib y anlotinib. De este estudio se concluye que los pacientes tratados con anlotinib tuvieron una buena respuesta comparada con controles históricos, con toxicidad manejable, está en progreso el estudio Fase III doble ciego comparada con placebo en China, muy probablemente se convierta en la primera línea de tratamiento en este país y aún no definen si la droga estará disponible fuera del país asiático para los estudios occidentales de eficacia.

El segundo Abstracto (6013) es también un ensayo clínico Fase II que compara cediranib vs cediranib + lenalidomida en cáncer diferenciado de tiroides lodo-131 refractario. Los fundamentos teóricos para emplear esta combinación es que el VEGF está implicado en la progresión y agresividad de las neoplasias tiroideas y el cediranib es un potente inhibidor de VEGFR 1-3 y de c-Kit, por otro lado la talidomida y su derivado menos tóxico, lenalidomida, son activos contra el cáncer de tiroides por sus propiedades inmunomoduladoras, antiangiogénicas y antineoplásicas; de lo anterior se desprende la hipótesis de que la combinación de un inhibidor de VEGFR con lenalidomida podría disminuir la resistencia a drogas vista con la monoterapia y potencialmente mejorar la respuesta tumoral. En un estudio Fase I se determinó la dosis máxima tolerada de ambas drogas y el estudio Fase II dividió a los pacientes en dos cohortes: la A solo con tratamiento a base de cediranib 30mg (36 pacientes) y la cohorte B tratada con cediranib y lena-

lidomida (74 pacientes). El objetivo primario fue la Supervivencia Libre de Progresión (SLP). A los 9.9 meses de hizo un análisis interino de futilidad donde se apreció (*Gráfico 2*) una peor DFS para los pacientes sometidos a la combinación y no había diferencias significativas en la supervivencia global, sin embargo dado el análisis de futilidad se decidió detener la administración de lenalidomida, la mediana de SLP alcanzada 10 meses después del análisis de futilidad marcaba 14 meses para la cohorte A (cediranib) y 11 meses para la cohorte B con la combinación, aunque con $p=0.39$. En la *Tabla 2* se comparan los resultados con sorafenib, lenvatinib y cediranib, destacando la desventaja en la SLP de cediranib vs lenvatinib (14 vs 18.3 meses), mayor toxicidad grado 3/4 en diarrea y síndrome de mano-pie y solo menor incidencia de hipertensión grado 3/4 para cediranib vs lenvatinib (23 vs 44%). La conclusión es que este ensayo fue negativo, no siempre más tratamiento es mejor y se debe continuar explorando la utilidad de cediranib en carcinoma diferenciado de tiroides e incluso en otras histologías y otras combinaciones en líneas posteriores de tratamiento por tratarse de un fármaco activo.

Finalmente el tercer Abstracto (6014) a discutir trata del Perfil Genómico Ampliado (CGP) de 90 muestras de pacientes con carcinoma anaplásico de tiroides (ATC). Es bien sabido que se trata de una neoplasia tiroidea rara y muy agresiva, con una incidencia de 1-2 casos por millón de personas al año, con mortalidad cercana al 100%, la media de supervivencia es de solo 5 meses desde el diagnóstico y no cuenta con opciones efectivas de tratamiento a base de quimioterapia o Iodo-131. Los ATC tienen una mayor carga mutacional que los carcinomas diferenciados y de este punto surgió la idea de hacer un perfil mutacional para buscar más blancos terapéuticos. Se analizaron tumores de 90 pacientes con secuenciación de nueva generación (NGS), codificando todos los exones de más de 182 genes relacionados y 14 genes frecuentemente asociados al cáncer. Se utilizó la definición de Alteraciones Genómicas Clínicamente Relevantes (CRGA) como alteraciones genómicas asociadas a cascadas de señalización con blancos terapéuticos conocidos y a terapias dirigidas en desarrollo en ensayos clínicos. Otras alteraciones reportadas son las Variantes con Significado Incierto (VUS), refiriéndose a mutaciones de las que hasta ahora el conocimiento científico no logra explicar si juegan un papel relevante en el desarrollo, proliferación y metástasis de la neoplasia. En el *Gráfico 3* se presentan las CRGA más frecuentes del análisis de los 90 pacientes, destacando las mutaciones de TP53 (66%), BRAF (34%), CDKN2A (32%), TERT (32%) y NRAS (25%) como las 5 más frecuentes. En general los beneficios potenciales de haber hecho este análisis molecular prospectivo es lograr identificar las anomalías genéticas relevantes en la tumorigénesis, identificar los ensayos clínicos y terapia molecular dirigida relevantes de acuerdo a las anor-

malidades genéticas ya conocidas, identificar factores moleculares predictivos para el pronóstico e identificar factores predictores de respuesta y de resistencia a las terapias dirigidas. Los ensayos clínicos actuales para ATC incluyen al lenvatinib (anti VEGFR) en el abstracto 6008 realizado en Japón con 17 pacientes, de los cuales se observó respuesta en el 24%, supervivencia libre de progresión de 7.4 meses y supervivencia global de 10.6 meses; reportes anecdóticos de respuestas dramáticas con dabrafenib/trametinib (antiBRAF con mutación V600E) no publicadas y otros utilizando MLN0128 (anti mTOR), ceritinib (antiALK) y la combinación de efatutazone (blanco en PPAR γ) + paclitaxel vs paclitaxel, con respuesta parcial durable en un estudio fase I. En conclusión, en la actualidad la presente serie de pacientes con ATC es la más grande a quienes se les hace un análisis molecular tan extenso; todas las mutaciones detectadas habían sido reportadas previamente, sin embargo aún no es claro si en el subgrupo de VUS se incluyen aún mutaciones que potencialmente puedan ser trascendentales en la carcinogénesis o en el mantenimiento de la neoplasia; la frecuencia de las mutaciones comunes de este reporte concuerda con lo reportado en otros estudios y quizá ahora se debería buscar estratificar a los pacientes para seleccionarlos adecuadamente para ensayos clínicos con blancos moleculares terapéuticos específicos.

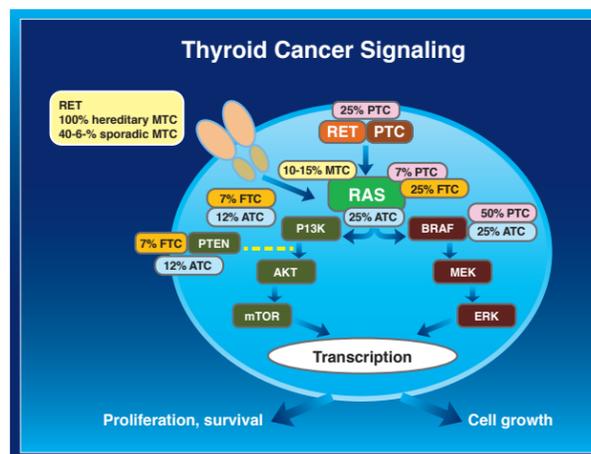


Gráfico 1. Vías de señalización implicadas en el cáncer de tiroides.

	Vandetanib	Cabozantinib	Anlotinib
RECIST Progression prior to enrollment?	No	Yes	No
Prior systemic therapy	61% (TKIs?)	37% (20% TKIs)	12% (0% TKIs)
ORR	45%	28%	48%
PFS Drug Arm	30.5 months	11.2	NR
PFS Placebo Arm	19.3	4	NA
G3+ Diarrhea	11%	16%	2%
G3+ Hypertension	9%	8%	5%
G3+ PPE	NA	13%	9%

Tabla 1. Ensayos clínicos con TKIs para el tratamiento de carcinoma medular de tiroides.

Se necesitan entender mejor los mecanismos de carcinogénesis y definir los blancos moleculares que valga la pena atacar, se requiere diseñar nuevas drogas y que estén disponibles en todas las latitudes, descubrir los mecanismos de resistencia y buscar combinaciones racionales en ensayos clínicos y no olvidemos que aún está pendiente responder a la pregunta si la inmunoterapia será útil en el escenario de los pacientes con cáncer de tiroides avanzado.

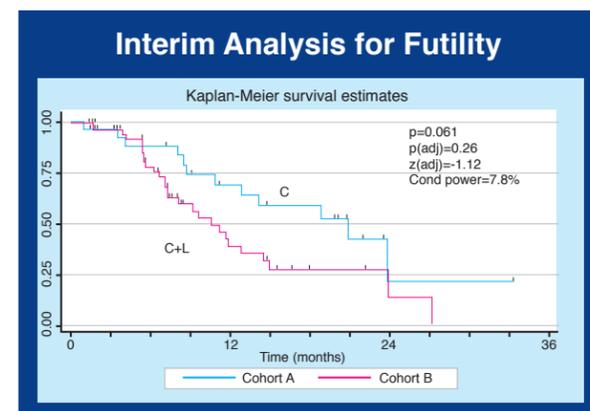


Gráfico 2. Curvas de supervivencia del Análisis de Interino del ensayo clínico de Cediranib vs Cediranib + Lenalidomida en el cáncer diferenciado de tiroides.

	Sorafenib	Lenvatinib	Cediranib
Refractory to RAI?	Yes	Yes	Yes or "not appropriate for"
RECIST Progression prior to enrollment?	Yes (within 14 months)	Yes (within 13 months)	Yes (within 12 months)
Prior systemic therapy	No	Yes (25% TKIs)	Yes (23% TKIs)
ORR	12%	65%	44%
PFS Drug Arm	10.8 months	18.3 months	14 months
PFS Placebo Arm	5.8 months	3.6 months	NA
G3+ Diarrhea	6%	9%	15%
G3+ Hypertension	10%	44%	23%
G3+ PPE	19%	3%	15%

Tabla 2. Comparación de diferentes TKIs en el tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides.

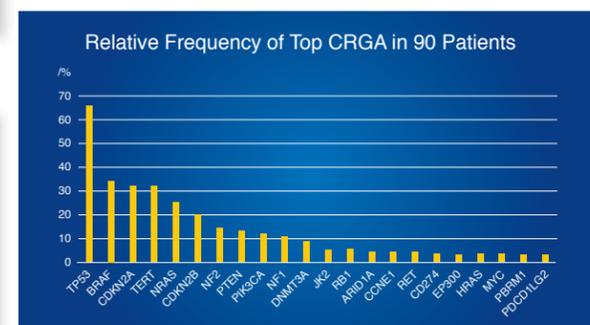


Gráfico 3. Frecuencia de las mutaciones clínicamente relevantes en 90 pacientes con carcinoma anaplásico de tiroides.

Dra. Patricia Cortés Esteban OV21/PETROC: Estudio aleatorizado fase II del Gynecologic Cancer Inter-group (GCIg) que comparó la quimioterapia intraperitoneal (IP) Vs quimioterapia intravenosa (IV), después de la quimioterapia neoadyuvante y la cirugía de reducción de volumen óptima en el cáncer de ovario epitelial (COE).

ABSTRACT (LBA 5503) OV21/PETROC: IP vs IV Chemo After Neoadjuvant Chemo and Optimal Cytoreduction in Epithelial Ovarian Cancer. CCO Independent Conference Coverage* of the 2016 ASCO Annual Meeting, June 3-7, 2016. * Clinical Care Options^o es una empresa independiente dedicada a la educación médica.

Médico Adscrito al Servicio de Oncología Médica. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE. Encargada de la Clínica de Ginecología Oncológica (Oncología Médica)



de quimioterapia neoadyuvante IV basada en platino, seguido de cirugía de citorreducción (< 1 cm). Con una mediana de edad de 62 años, etapa IIIc (81.8%), etapa IV 12.7%.

Grupo I (101 pac): paclitaxel 135 mg/m² + carboplatino AUC 5/6 IV día 1/paclitaxel 60 mg/m² día 8 cada 21 días por 3 ciclos.

Grupo II (72 pac): paclitaxel 135mg/m² + cisplatino (IP)75 mg/m² día 1, paclitaxel 60mg/m² día 8 (IP) cada 21 días por 3 ciclos.

Grupo III (102 pac): paclitaxel 135 mg/m² + carboplatino IP(AUC 5/6) día 1, paclitaxel 60mg/m² IP día 8 cada 21 días por 3 ciclos.

Se comparó el grupo I Vs III para tener un poder estadístico del 80% y detectar una diferencia del 19% en sobrevida libre de progresión (SLP) de 9 meses (PD9) como objetivo primario (test 2 sided $\alpha=0.05$) y supervivencia global (SG) y eficacia como objetivo secundario.

Resultados: Los grupos fueron balanceados, la mediana de ciclos recibidos⁽³⁾ en todos los grupos, en grupo I en 93.7% completo el tratamiento, en el grupo III el 84.8%.

	Grupo I	Grupo III	HR	IC95%
Mediana SLP	11.3m	12.5m	0.80	(IC95% 0.57-1.17)
Mediana SG	38.1m	59.3m	0.80	(IC90% 0.47-1.35)

p=0.27
P=0.40

El estudio concluye que el carboplatino intraperitoneal posquimioterapia neoadyuvante y cirugía de citorreducción es bien tolerado y es asociado con una disminución en la progresión de 9 meses comparado con quimioterapia intravenosa.

El cáncer de ovario es la 3ª neoplasia más letal en la mujer, solo precedida de cáncer de pulmón y cáncer de páncreas, de acuerdo a la American Cancer Society en 2015. Ya que carece de un estudio de tamizaje efectivo y la gran mayoría de los casos son diagnosticados en etapas avanzadas, lo que confiere el pronóstico, este trabajo fue presentado por la Dra. Helen J. MacKay.

El estudio valora 275 pacientes incluidas en el estudio (2009 a mayo 2015) con cáncer epitelial de ovario (CEO), etapas IIB a III (IV solo derrame pleural), se aleatorizaron en 3 grupos que recibieron 3-4 ciclos

Discusión

En cáncer de ovario las etapas III, representan aproximadamente el 40%, el brindar quimioterapia neoadyuvante es habitual en nuestro medio, favorece cirugías óptimas de acuerdo a los estudios EORTC y CHORUS y la diseminación peritoneal del CEO apoya el uso de la quimioterapia IP vs IV, tiene pros y contras el estudio GOG 172, con toxicidad considerable hematológica y no hematológica, solo el 46% de las pacientes completaron 6 ciclos de tratamiento, el beneficio es claro en la supervivencia a 110 meses en enfermedad microscópica, disminuye el riesgo de muerte en un 21.6%, con estos resultados debería ser el tratamiento estándar ya que no existe ningún tratamiento que supere estos resultados, sin embargo no es un tratamiento habitual en la comunidad oncológica para el CEO.

El estudio OV21/PETROC es un fase II, que corrobora que la quimioterapia IP vs IV es superior al tratamiento convencional al combinar quimioterapia neoadyuvante seguida de intraperitoneal, incrementó

el tiempo progresión a 9 meses, sin embargo es una técnica que requiere de experiencia y especialización, debe ser realizada en centros de alta especialidad, solo se benefician pacientes con enfermedad (residual 0 o microscópica), lo cual reduce el beneficio a un grupo de pacientes, la toxicidad grado >3 es de 23% en el grupo I y 16% en el grupo III, un motivo puede ser incorporar el carboplatino vía IP con menor toxicidad gastrointestinal sin embargo la hematológica se incrementaría, los resultados son alentadores para considerar la quimioterapia IP, sin embargo hay que recordar que es un estudio fase II, requiere la QT(IP), debe realizarse en centros especializados, con infraestructura adecuada y que solo se beneficiarán aquellas pacientes con residual 0 ó enfermedad microscópica y su uso incrementará costos.

Referencias:
 1 J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr LBA5503)
 2 Sean Kehoe, Jane Hook, Matthew Nankivell, Gordon C. Jayson, Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015;386:249-257
 3 Ignace Vergote, Claes G. Tropé, Frederic Amant, et al. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIc or IV Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2010;363:943-53
 4 Armstrong D.K, Brian Bundy, Lary Wenzel, et al. Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Cancer. *N. Engl J Med* 2006;354:34-43
 5 Landrum L, Java J, Mathews Cara, et al. Prognostic factors satge III epithelial ovarian cancer treated with intraperitoneal chemotherapy: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecology Oncology* 130 (2013) 12-18
 6 Alain G Zeimet, Daniel Reimer, Alice C. Raddi, et al. Pros and Cons of Intraperitoneal Chemotherapy in the Treatment of Epithelial Ovarian Cancer. *ANTICANCER RESEARCH* 29: 2803-2808 (2009).

Obstrucción biliar maligna: de la paliación al tratamiento

Boulay BR et al . Malignant biliary obstruction. Publicado en: *World J Gastrointest Oncol* 2016 June 15; 8(6): 498-508 DOI: 10.4251/wjgo.v8.i6.498

Es un problema común, hasta el 70% de los pacientes con cáncer de páncreas presentan obstrucción en el diagnóstico. La obstrucción puede servir como la señal inicial de la enfermedad —tal como en la presentación clásica de la ictericia sin dolor en el adenocarcinoma ductal pancreático— o se puede producir durante la progresión de malignidad una vez que se establece el diagnóstico. Las dos neoplasias malignas más comunes que se sabe que ocluyen los conductos biliares son el adenocarcinoma ductal pancreático y cáncer del conducto biliar primario (colangiocarcinoma). Otras causas de la obstrucción biliar maligna pueden incluir el carcinoma ampular, adenocarcinoma duodenal primario, tumores neuroendocrinos pancreáticos u oclusión del hilio hepático por linfadenopatía en la porta del hígado (como se ve en el cáncer metastásico de colon o el linfoma).

Tanto el cáncer de páncreas como el colangiocarcinoma se caracterizan por presentarse en una etapa avanzada en la que está contraindicada la cirugía inmediata. Los objetivos del tratamiento para estos pacientes incluyen disminución de la estadificación del

tumor con quimioterapia, o medidas estrictamente paliativas. Se recomienda aliviar la obstrucción biliar en cualquiera de estos parámetros. El tratamiento de la obstrucción biliar maligna distal de cáncer de páncreas comúnmente se administra mediante una prótesis biliar única colocada endoscópicamente, mientras que las estenosis hiliares pueden ser más difíciles de manejar debido a la necesidad de acceder a los sistemas izquierdo y derecho del árbol biliar.

En tanto que el papel principal en este momento es el de proporcionar descompresión biliar y aliviar la ictericia, la capacidad de proporcionar terapia para estos tumores representa un cambio importante en el papel del endoscopista.

Efecto de la Ictericia

La obstrucción al flujo de bilis disminuye su disponibilidad en el sistema entérico para la absorción de vitaminas solubles en lípidos, incluyendo la vitamina K, dando lugar a coagulopatía y un mayor riesgo de sangrado quirúrgico. Incluso la administración adicional de vitamina K por vía oral puede ser insuficiente

para alcanzar niveles apropiados de coagulación en los casos de obstrucción, que pueden complicar aún más cualquier cirugía programada. La translocación bacteriana y de la endotoxina a través de la mucosa intestinal también se ha demostrado en pacientes con ictericia, haciendo que la SIRS y la sepsis sean complicaciones graves que pueden desarrollarse incluso antes de la cirugía. También se ha demostrado que la ictericia aumenta el riesgo de infección si no se trata antes de la cirugía, así como complicaciones después de la cirugía. Por lo tanto, hay un beneficio teórico del drenaje biliar para el alivio de la ictericia antes de la resección quirúrgica de estos tumores.

Se cree que el beneficio del drenaje biliar preoperatorio (DBP) puede variar dependiendo del nivel de la obstrucción y cirugía programada: la obstrucción biliar distal de cáncer de páncreas o colangiocarcinoma distal se puede tratar quirúrgicamente, sin necesidad de descompresión preoperatoria, mientras que la obstrucción hiliar puede requerir descompresión para mejorar los resultados quirúrgicos.

Obstrucción Biliar Distal Maligna

La colocación de stent también acelerar que se le permita al paciente comenzar con regímenes de quimioterapia al reducir el riesgo de quimiotoxicidad en un hígado colestásico. La colocación endoscópica de un stent en el conducto biliar común es un procedimiento bastante habitual (técnicamente exitoso en más del 90% de los casos) y por lo tanto se ha convertido en el método más común de lograr la descompresión biliar. La elección de los stents metálicos o plásticos depende de factores tales como la rentabilidad, la duración prevista de la supervivencia y la certeza del diagnóstico.

El SEMS en el tratamiento de la obstrucción de cáncer de páncreas ha crecido en los últimos años.

Enfermedad resecable

La resección quirúrgica es el tratamiento definitivo para los pacientes que se presentan con cáncer de páncreas en estadio temprano. El DBP en el cáncer de páncreas resecable no se recomienda de forma automática. A pesar de los efectos beneficioso para aliviar ictericia, el DBP se ha asociado con un aumento en las complicaciones, incluyendo varios tipos de infecciones, así como fistulas pancreáticas.

Enfermedad localmente avanzada y terapia neoadyuvante

Los stents biliares se colocan antes de la quimioterapia neoadyuvante, esperando que continúen permeables hasta el momento de la cirugía.

Los SEMSs claramente son más caros que los stents de plástico, pero sus tasas de oclusión inferiores (y por lo tanto la disminución de cambios no planeados de stent) los hacen una opción más rentable para los

pacientes sometidos a quimioterapia neoadyuvante con planeación de resección quirúrgica.

Descompresión paliativa en obstrucción distal con enfermedad metastásica

En el cáncer de páncreas incurable, los pacientes a menudo pueden presentarse con enfermedad avanzada y esperanza de vida limitada.

Los SEMS pueden no ser rentables para estos pacientes, ya que su principal ventaja de permeabilidad duradera no es aplicable.

Drenaje biliar no endoscópico en obstrucción distal maligna

En los casos en que la CPRE falla o no se puede realizar, tradicionalmente se ha realizado drenaje biliar transhepático percutáneo (DBTP) para crear una zona para el drenaje interno y externo.

Los ensayos recientes respecto a la colocación percutánea de SEMS también han demostrado una buena seguridad y eficacia. Un enfoque alternativo en segunda línea es el drenaje biliar mediante ultrasonido endoscópico (DB-USE), que cada vez más ha demostrado ser más seguro y efectivo cuando los procedimientos estándar de CPRE fallan.

Colangiocarcinoma hiliar: Enfermedad quirúrgicamente tratable

La obstrucción maligna de las vías biliares extrahepáticas en el hilo hepático puede ser mucho más difícil de tratar, debido a la posible afectación de los conductos hepáticos izquierdo y derecho y la necesidad de descomprimir los lóbulos izquierdo y derecho de forma individual. La resección completa es el único tratamiento curativo para el colangiocarcinoma.

Los tipos de resección varían dependiendo de la ubicación de la malignidad: los tumores intrahepáticos se tratan con resección hepática, mientras que los tumores extrahepáticos se pueden clasificar como colangiocarcinoma hiliar (tumor de Klatskin) o colangiocarcinoma distal.

Actualmente, existen tres técnicas disponibles para el drenaje biliar preoperatorio de malignidad hiliar: el DBTP, el drenaje endoscópico nasobiliar (DENB) y el drenaje biliar endoscópico retrógrado (DBER) con colocación de stent.

De este modo, el DBTP generalmente se prefiere a la terapia endoscópica aún para paliación en obstrucción hiliar avanzada.

El objetivo para el drenaje paliativo es aliviar la ictericia mediante el drenaje de un volumen hepático adecuado (50% o más).

Opinión de Dra. Angélica Hernández Guerrero Obstrucción biliar maligna: de la paliación al tratamiento

Gastro-Endoscopia, Instituto Nacional de Cancerología.



medad y el pronóstico. En estenosis hiliares puede ser usado drenaje endoscópico naso biliar o percutáneo. Los resultados de tratamiento adyuvante resultan ser pobres cuando la cirugía curativa no es una opción. En los últimos años se han descrito y publicado los resultados de dos terapias endoscópicas que tiene como objetivo lograr un control local y mejorar la supervivencia y permanencia de las PMAE o plásticas en la obstrucción biliar maligna.

En las décadas pasadas se ha descrito el uso de la Terapia Fotodinámica (TFD) como métodos de paliación en el CCA no resecable. En esta técnica se emplea un fotosensibilizador que se acumula en el tejido que tiene una mitosis rápida (neoplasia) después de 48 hrs de aplicado se irradia el tejido con un láser de baja potencia bajo visión directa utilizando un colangioscopio y de esta manera se evita el daño al tejido normal. La reacción fotoquímica genera radicales libres que provoca necrosis y ablación del tejido.⁽¹⁾

Los resultados obtenidos en su inicio son prometedores con incremento dramático en la supervivencia en dos estudios reportados de 90 días a 493 días y otro ensayo clínico reporta 210 días vs 630 días. Sin embargo los efectos colaterales como la fotosensibilización (4 a 6 semanas) y su alto costo, han limitado su uso en el mundo.⁽²⁾

Una nueva técnica, Ablación por Radiofrecuencia (ARF) se ha aplicado a la obstrucción biliar maligna, como un método paliativo, es una técnica simple, accesible y de bajo costo. Puede ser utilizada por vía percutánea o endoscópica, se utiliza una sonda bipolar y un generador de corriente a 7-10w, produciendo una necrosis coagulativa, después de su aplicación es pertinente colocar una prótesis plástica si se planean más de una sesión o PMAE cuando es una sola sesión. Los efectos adversos reportados son hemobilia o fistula biliar. Los estudios realizados son pocos, sin embargo los resultados parecen ser prometedores. A continuación se reportan algunos de los resultados presentados durante este año.

En un estudio multicéntrico chino, cuyo objetivo fue, demostrar el aumento de la supervivencia en pacientes con CCA y el uso de ARF,⁽³⁾ se incluyeron 63 pacientes con CCA avanzado y los cuales habían sido pali-

dos inicialmente con una prótesis biliar, se dividieron en dos grupos: ARF 32 pacientes más colocación de prótesis y prótesis sola en 31, el seguimiento promedio fue de 239 días, 22 y 25 pacientes murieron por progresión de la enfermedad la supervivencia en el grupo de ARF fue de 311 días y el grupo control (prótesis) 172 días, la funcionalidad de la prótesis fue de 150 días y 117 días respectivamente.

Este estudio demostró que el uso de la ARF puede aumentar la supervivencia en paciente con CCA. En el tratamiento de los adenomas ampulares la endoscopia es de primera intención, sin embargo cuando existe extensión del adenoma de manera intra-ductal puede requerir cirugía complementaria, en este estudio se presentan los resultados de la seguridad y efectividad del manejo con ARF en las lesiones que se extienden de manera intra-ductal. Fue un estudio multicéntrico con 13 pacientes, a los cuales se les realizó como promedio 1 sesión por paciente (1-5) y seguimiento a 16 meses, en 12 de ellos se logró la erradicación de la lesión, como eventos adversos se reportaron: pancreatitis (1p) estenosis del conducto pancreático (1p) y estenosis del conducto biliar⁽³⁾ tratados con endoprótesis, con resolución en todos los casos. La ARF puede ofrecer una relativa seguridad y efectiva modalidad de manejo en los adenomas ampulares con extensión intraductal. En las es-

tenosis es frecuente, sin embargo pudo resolverse con la colocación de prótesis.⁽⁴⁾

Sampath et al., analiza la supervivencia en pacientes con CCA y tratados con ARF. El grupo de estudio con ARF vivió 357 días y el grupo control 141 días (p= .01), el número de sesiones promedio fue de 3. los resultados demuestran que el uso de RFA en CCA avanzado impacta en la supervivencia, mejora y alarga la funcionalidad de las prótesis.⁽⁵⁾

El tratamiento de la obstrucción de la vía biliar por CCA, carcinoma de páncreas o lesiones metastásicas puede ser hecha por vía endoscópica con buenos resultados, han surgido nuevas técnicas que parecen ser prometedoras, en estudios reportados recientemente parece aumentar la supervivencia con el uso de la ARF y mejorar la permeabilidad de las prótesis como manejo paliativo y mejoran de manera secundaria la calidad de vida. Un protocolo de la experiencia inicial en México se está corriendo en el Instituto Nacional de Cancerología del cual se reportarán resultados en breve.

REFERENCIAS:

- 1- Patel J, Rick N, Kahaleh M. Role of photodynamic therapy and intraductal radiofrequency ablation in cholangiocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29:309-319.
- 2- Ortner M, Caca K, Berr F, et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterol* 2003;125:1355-1363.
- 3- Ring H, Dao-jian Gao, Xiaofeng Zhang, et al. Endobiliary Radiofrequency Ablation Improve Overall Survival of Cholangiocarcinoma: A Multi-Center Randomized Control Study *Gastrointestinal Endosc*: 2016;83:AB126
- 4- Rustagi T, Irani S, Reddy N, Abu B, Baron T. Endoscopic Radiofrequency Ablation for Intraductal Extension of Ampullary Neoplasms. *Gastrointestinal Endosc* 2016;83:AB298
- 5- Sampath K, Hyder S, Gardner T, Gordon S. The Effect of Endoscopic Radiofrequency Ablation on Survival in Patients with Unresectable Peri-Hilar Cholangiocarcinoma. *Gastrointestinal Endosc*: 2016;83:AB595

¿Necesita vender, comprar o rentar alguna propiedad? Kali Bienes Raíces cuenta con Asesores Inmobiliarios Profesionales para garantizar las mejores negociaciones de acuerdo a sus necesidades



Kali Bienes Raíces le ofrece a los lectores de AIO un regalo sorpresa en cada operación, adicional, si nos recomiendan con sus conocidos y familiares, contamos con un programa integral de lealtad para referidos.

Kali Bienes Raíces le ofrece **Asesoría Integral Inmobiliaria** con los mejores ejecutivos, favoreciendo ofertas serias y pensando en su beneficio.

- **Análisis de Mercado Comparativo.** Opinión objetiva del valor comercial de la propiedad.
- **Análisis Legal.** Revisamos el cumplimiento de los requisitos legales para agilizar las negociaciones.
- **Análisis fiscal.** Estrategias fiscales que representen beneficios para usted en el marco de la ley.
- **Promoción Efectiva:** Publicando en medios especializados para captar los mejores clientes.
- **Cierre de operaciones.** Cumplimiento de todos los trámites necesarios para formalizar la operación.

Contáctenos:

clientes@kalibienesraices.mx
Tel:(55) 1106 - 3105
Cel: 044 (55) 2044 8371
www.kalibienesraices.mx



MOA

Mecanismo de Acción

Mecanismo de Acción Ipilimumab

A. Supresión de la activación de células T en los ganglios linfáticos

La activación de las células T en el ganglio linfático requiere tanto la señal inmunológica 1 como la señal inmunológica 2

Para que los linfocitos T estén completamente activados, y puedan reconocer y eliminar a células transformadas, se requieren dos señales coactivadoras (señal 1 y señal 2) provenientes de la célula dendrítica en los ganglios linfáticos. Una señal que impide la activación de los linfocitos T, es la unión de CTLA4 con B7(CD80/CD86), lo cual promueve la progresión del tumor, pero en condiciones fisiológicas esta inhibición es muy importante porque previene el desarrollo de respuestas autoinmunes. CTLA4 es miembro de la familia de glicoproteínas constituida por 223 aa (41-43 kDa). CTLA4 y CD28 poseen la misma secuencia de aminoácidos (MYPPPY; Met-Tyr-Pro-Pro-Tyr) la cual permite que ambas moléculas se unan a B7.

El ipilimumab (Yervoy) conocido previamente como MDX-010 y MDX-101 es un anticuerpo humano monoclonal que se une al CTLA4 con mayor afinidad que B7, permitiendo la activación de los linfocitos T y de esta forma reducir la carga tumoral. En el 2011, el ipilimumab (1 mg/kg) fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de melanoma metastásico no operable. Actualmente, el ipilimumab está siendo utilizado en estudios clínicos para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de vejiga y de próstata. Ipilimumab está aprobado en Canadá y en la Unión Europea.



Realizado bajo el consejo científico de la Doctora en Biología Alette Ortega.

Célula dendrita

MHC

Señal 2

Señal 1

B7

CD28

TCR

Célula T supresora

B7

CTLA-4

Unión de CTLA-4 por células dendritas ligando bloques celulares de señal inmunológica 2 y por lo tanto la activación de células T

Ganglio linfático

B. Activación de células T por bloqueo de anticuerpos de CTLA-4

Célula dendrita

MHC

Señal 2

Señal 1

B7

TCR

CD28

CTLA-4

Célula T activada

Bloqueo de anticuerpos de CTLA-4 (e.g., por ipilimumab o tremelimumab) permite la activación de células T

Ipilimumab

Maravillas Naturales de México

Cuatro Ciénegas, Coahuila

Ubicado en la parte central de Coahuila, esta Maravilla Natural es la sede de uno de los micro-universos acuáticos más sorprendentes del mundo.



Desierto de Cuatro Ciénegas, Coahuila



Cuatro Ciénegas es el nombre de la reserva localizada en la Región Centro del Desierto de Coahuila, se halla en el fondo de una cuenca rodeada por las cordilleras de la Menchaca, la Fragua, la Madera, San Marcos y Pinos, que forman parte de la Sierra Madre Oriental. El poblado cercano a la reserva es hoy en día el Pueblo Mágico Cuatro Ciénegas de Carranza, éste llamado así en honor a Venustiano Carranza.



Poza Azul

La tortuga bisagra (*Terrapene coahuila*) es la especie endémica más conocida por la población y se ha convertido en el emblema del área protegida.

Cuatro Ciénegas es una árida cuenca inter-montañosa, área extensa de dunas ricas en yeso con numerosos manantiales cuya agua puede ser cálida o fría, y forma pequeños charcos o lagunas grandes y profundas, aisladas o conectadas en donde se desarrolla el lirio acuático. Entre los lugares que se pueden visitar están la Poza Azul y la de Las Tortugas, es posible meterse en algunas de ellas, pero hay otras, en las que no es permitido ya que se trata de conservarlas vírgenes, pero esto no les quita lo sorprendente.

La mejor forma de llegar a Cuatro Ciénegas es por la carretera 30 de Torreón a Cuatro Ciénegas; en el camino, se puede observar un paisaje asombrosamente desértico. Los amantes de la naturaleza disfrutan mucho de estos viajes ya que el silencio del desierto y los contrastes de las dunas son mágicos.



Dunas de Yeso

Poza Azul

A 9 kilómetros del pueblo se localiza esta maravilla natural. De agua cristalina y con una profundidad de cinco metros, sus minerales crean una gama de colores que van del azul zafiro al turquesa. La poza forma parte de una red de torrentes subterráneos que dan paso a un mundo secreto y fascinante bajo los colores que se dejan ver.

Dunas de Yeso

Millones de años atrás, Coahuila formaba parte del Mar de Tetis. Cuando el mar se retiró, quedaron lagunas cuyas aguas se fueron evaporando con el correr de los milenios; pero el yeso permaneció, depositándose y formando las dunas, abarcan 800 hectáreas formadas por arena blanca. Con el viento soplando constantemente, el paisaje cambia y la gran concentración de yeso es propicio para que puedan adaptarse diferentes especies de flora y fauna. Un lugar ideal para la fotografía artística, sobre todo al amanecer.

Disfrutar de una caminata por este increíble paisaje entre hondonadas y senderos es maravilloso. Descubrir en este desierto de cristal blanco cómo se levantan extrañas esculturas naturales de yeso moldeadas por la erosión, mientras, pequeños animales corren en silencio dejando huellas que el viento borra pronto.

Buen viaje.

Fuente:
<http://www.mexicodesconocido.com.mx/cuatro-cienegas-coahuila-pueblos-magicos-mexico.html>
<http://www.visitmexico.com/es/pueblosmagicos/region-norte/cuatrocienegas>
http://www.pueblosmexico.com.mx/pueblo_mexico_ficha.php?id_rubrique=474

Premio IDEA 2016

El Premio Internacional para el Desarrollo y Educación IDEA, (por sus siglas en inglés), está dirigido a los oncólogos jóvenes de países catalogados por el Banco Mundial como de bajos y medios ingresos, facilita el acceso a centros de alto nivel de calidad en la atención del cáncer y a médicos miembros de ASCO (American Society of Clinical Oncology). Entre otros beneficios, a los ganadores de este premio se les asigna un "Mentor" en alguno de los Centros de Atención de Cáncer en Estados Unidos o Canadá, se les patrocina la asistencia a la Reunión Anual de ASCO y obtienen 3 años de membresía gratuita a esta asociación.



Dr. Don Jaime de la Garza Salazar, Dr. Francisco Gutiérrez Delgado, Dr. Jean Rene Clemenceau Valdivia y Dr. José Luis Aguilar Ponce.

IDEA, es uno de los 4 premios que otorga y promueve el programa Internacional de Premios de ASCO a través de La Fundación para la Conquista del Cáncer (Conquer Cancer Foudation). Los otros tres premios son el Premio Internacional de Educación y Desarrollo en Cuidados Paliativos, con el mismo objetivo que el premio IDEA, abierto a Oncólogos y a médicos de todas las especialidades que se desempeñan en el campo de los cuidados paliativos, se espera que ellos, después de la capacitación y desarrollo dentro del programa, sean líderes que compartan este conocimiento con sus colegas en sus países de origen.

Como tercer premio está el International Innovation Grant. Inició en 2014 y 13 organizaciones de diferentes países han recibido el premio de aproximadamente \$20,000.00 USD, incluyendo a Colombia, India, México, Birmania, Nepal, Nigeria, Filipinas, Rumania, Tanzania, y Uganda.



El cuarto premio es el "Long Term International Fellowship" que otorga una beca anual de un poco más de 100 mil dólares a los ganadores lo cual cubre gastos de personal, viáticos y financia la investigación del beneficiario en la Institución asignada.

La plática informativa sobre estos 3 premios se llevó a cabo el pasado miércoles 13 de julio con enfoque para los residentes y médicos jóvenes del INCan en el auditorio de este instituto ya que la convocatoria oficial se publica en el mes de octubre; la presenta-



ción fue hecha por el Dr. José Luis Aguilar Ponce, Subdirector de Medicina Interna del INCan quien cedió la palabra a sus colegas. El Dr. Don Jaime de la Garza inició con una breve charla en la que ofreció un interesante panorama histórico sobre ASCO, su fundación, crecimiento y desarrollo, presentó brevemente estos premios y las bases para aplicar a ellos y cedió la palabra al Dr. Jean Rene Clemenceau, destacado Cirujano Oncólogo del Hospital Ángeles del Pedregal, fundador de la Gaceta Mexicana de Oncología, miembro del comité directivo de ASCO y actual presidente del premio IDEA.

Como Presidente del comité del Premio IDEA, el Dr. Clemenceau exhortó a los asistentes a fortalecer la relación existente entre ASCO y el INCan y a participar en los premios mencionados ya que México está entre los 10 países que ha ganado más premios y ha posicionado a América Latina en segundo lugar en la tabla de ganadores.

Los premios que ha obtenido México han sido otorgados a médicos de las siguientes Instituciones:

Institución	Total de ganadores
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán	9
Instituto Nacional de Cancerología	3
Hospital General de México	1

Para terminar su participación, el Dr. Clemenceau comentó que espera que más residentes y médicos jóvenes del INCan participen para hacerse acreedores a estos premios ya que, en sus palabras,

- IDEA es un programa exitoso para los Oncólogos Médicos de países con ingreso medio y bajo.
- IDEA es determinante para elegir continuar con una carrera médica académica y científica.
- IDEA desarrolla y consolida oncólogos líderes en sus países de origen y en el ámbito internacional; la mayoría de los beneficiados con estos premios han regresado a su país de origen.

Como cierre a esta plática informativa, el Dr. Francisco Gutiérrez Delgado, Oncólogo Médico y Dr. en Ciencias Médicas, co-fundador de la Gaceta Mexicana de Oncología (GAMO), Director del Centro de Estudios y Prevención del Cáncer AC (CEPREC), y destacado miembro de ASCO, presentó la revista "Journal of Global Oncology" (JGO), órgano oficial de ASCO y de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC, por sus siglas en francés), de la cuál es miembro del Comité Editorial. ASCO anunció el lanzamiento de JGO en febrero del 2015, y nombró como Editor en Jefe al Dr. David Kerr, Profesor de la Universidad de Oxford.

El primer número de la revista se publicó en octubre de 2015. JGO es una revista en línea, gratuita y de libre acceso. JGO es la primera revista especializada en cáncer enfocada por completo a difundir los avances en el tratamiento e investigación del cáncer, y los problemas de acceso al tratamiento en países con recursos limitados para la atención de la salud. JGO publica investigación original de alta calidad, editoriales y otros artículos que abordan los desafíos únicos de la atención del cáncer en países de bajos y medianos ingresos. El Dr. Gutiérrez informó que JGO otorgó en mayo pasado tres premios denominados "Editorial Fellowship" y se espera su continuidad anual. Este premio pretende que los beneficiados adquieran experiencia para mejorar su propia carrera en el ámbito de la investigación oncológica y desarrollen las habilidades necesarias, para que en un futuro puedan participar como editores en la revista o como miembros del comité editorial. Asimismo, anunció que en los próximos meses, en conjunto con JGO y ASCO, se organizará en nuestro país un curso dirigido a los residentes y oncólogos interesados en escribir artículos científicos.

Se estima que en la actualidad cada 2 de 3 muertes por cáncer ocurren en países catalogados con ingresos medios y bajos, situación que tiende a incrementarse en un 70% para el año 2030 ⁽¹⁾

Fuente (1) <http://www.uicc.org/journal-global-oncology-publishes-first-articles-and-announces-editorial-fellowship>

XI Congreso Internacional Terapias Biológicas

Con sede en la Hacienda Jurica Las Brisas de Querétaro, Qro., se llevó a cabo del 8 al 10 de abril pasados el XI Congreso Internacional Terapias Biológicas y el II Simposio de Terapias Biológicas en Hematología.



Las actividades académicas dieron inicio el día 8 de abril, con el pre-congreso a cargo del Dr. Augusto Figueroa con el tema "Bases moleculares de la Oncología: del genoma al tratamiento del paciente", cerrando con la participación del Dr. Omar Macedo.

El Congreso contó con la presencia de ponentes nacionales e internacionales, en las que destacaron algunas conferencias como la del Dr. Emilio Calvo, el Dr. Jerónimo Rodríguez y el Dr. Benito Sánchez. Diversos temas fueron abordados: cáncer de mama, de ovario, de pulmón, de colon, tumores gastrointestinales, cabeza y cuello, melanoma, tumores genito-urinarios entre otros.

Como es costumbre, la industria farmacéutica apoyó al Congreso, destacando la presencia de Amgen, Accord, Bayer, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Chopo, Farmacias Especializadas, Imagenus, Lilly, Merck, MSD, Novartis, Pfizer y Roche.

Durante el congreso se llevó a cabo el "2do Simposio Internacional de Terapias Biológicas en Hema-



toología", coordinado por la Dra. Silvia Rivas, contando ahora con un espacio de dos días de ponencias con la participación de la Dra. Karla Espinosa y el Dr. Owen A. O'Connor, entre otros.

Además del reconocimiento a la participación de los ponentes, se les hizo entrega de un Alebrije, figura característica de la cultura popular mexicana, son seres imaginarios conformados por elementos fisonómicos de animales diferentes, una combinación de varios, no solo fantásticos sino también reales.

No podía faltar la Cena de Clausura "Noche de Maratón", celebrada en el Jardín Misiones, donde con gran originalidad y ánimo inició el juego; las categorías fueron relacionadas con el congreso como: dosis de tratamientos, marcas de medicamentos, y preguntas generales muy curiosas relacionadas con los médicos por ejemplo ¿cuánto tiempo les dura limpia su bata?, ¿qué doctor va siempre a los congresos? ¿cuál promocional les gusta más a los doctores? Entre otras por demás divertidas; siendo los residentes los más animados de la noche y por supuesto los más felices fueron los del equipo rojo, que ganaron un viaje todo pagado.

Llegando al final del evento, el sábado 10 se realizó la Ceremonia de Clausura, donde se agradeció a todos los asistentes por su participación; haciendo mención especial al equipo de producción por su profesionalismo y coordinación ya que hizo posible la realización de la 11ª edición de este exitoso Congreso.



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

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

1. EMEND® IV

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

2. NOMBRE GENÉRICO

Dimeglumina de fosopremitant, MSD.

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FARMACOLOGÍA

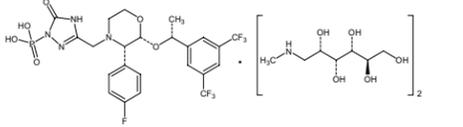
La dimeglumina de fosopremitant es un profármaco de apremitant. Su descripción química es sal del 1-desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol [3-[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3-(4-fluorfenilo)-4-morfolinil]metil]-2,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-1-il]fosfonato (2:1).

Su fórmula empírica es C₂₂H₂₁F₇N₅O₈ P × 2(C₈H₉N₃O)₂ y su fórmula estructural es:



La dimeglumina de fosopremitant es un polvo amorfo, blanco o blanquecino, con un peso molecular de 1004.83. Es ligeramente soluble en agua. El apremitant 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-fluorfenilo)-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 apremitant 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 isopropilol y ligeramente soluble en acetoniitrilo.

Ingresantes 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 180 mg de dimeglumina de fosopremitant equivalente a 115 mg de fosopremitant libre de ácido. Cada frasco ampulla de EMEND IV 150 mg para administración intravenosa en la NVIO contiene 245.3 mg de dimeglumina de fosopremitant equivalente a 150 mg de fosopremitant libre de ácido.

Ingresantes 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 oncolítica 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 apremitant, 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 apremitant puede aumentar las concentraciones plasmáticas de esos fármacos y causar reacciones graves o potencialmente mortales (véase 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

6. PRECAUCIONES GENERALES

Ya que fosopremitant se convierte con rapidez en apremitant (un inhibidor de débil a moderado de la isoenzima CYP3A4), fosopremitant 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 apremitant y la inhibición débil de CYP3A4 por fosopremitant 150 mg podría aumentar las concentraciones plasmáticas de esos fármacos administrados por vía oral (véase 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS). El efecto de apremitant por vía oral en la farmacocinética de sustratos de la isoenzima CYP3A4 administrados por vía oral es más grande que el efecto de apremitant 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 fosopremitant. 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 apremitant 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 fosopremitant seguido de apremitant por vía oral de cada ciclo de quimioterapia (véase 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede disminuir durante la administración de fosopremitant o apremitant por vía oral y en los 28 días siguientes. Deben usarse métodos anticonceptivos alternativos o de respaldo durante el tratamiento con fosopremitant o apremitant por vía oral y durante un mes después de la última dosis (véase 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede disminuir durante la administración de fosopremitant o apremitant por vía oral y en los 28 días siguientes. Deben usarse métodos anticonceptivos alternativos o de respaldo durante el tratamiento con fosopremitant o apremitant 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 apremitant 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 apremitant.

El apremitant 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 apremitant en los lactantes, se debe decidir si se suspende la lactancia

^[1] D.R. © 2011 Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., E.U.A. Todos los derechos reservados.

en estudios clínicos recientes con apremitant 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 (NVPO)

En estudios clínicos bien controlados de pacientes que recibieron anestesia general balanceada, 564 pacientes recibieron 40 mg de apremitant 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 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 apremitant 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 apremitant 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 apremitant y más frecuentes que con el tratamiento estándar, fueron: hipo (4.6%), elevación de la alfaína 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 apremitant y QAE, el perfil de reacciones adversas fue generalmente similar al observado en los otros estudios de QAE con apremitant.

Quimioterapia moderadamente emetogénica (QME)

En dos estudios clínicos bien controlados en pacientes que recibieron quimioterapia anticancerosa moderadamente emetogénica (QME), 868 pacientes fueron tratados con apremitant 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 apremitant por vía oral combinado con ondansetrón y dexametasona (régimen de apremitant) 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 apremitant 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 apremitant 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 apremitant 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 apremitant 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)]

Raros: bradicardia, trastorno cardiovascular

Trastornos vasculares:

Poco comunes: bochorno

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 (NVPO) en pacientes que tomaron una dosis más alta de apremitant se reportaron dos reacciones adversas graves: un caso de enfriamiento y un caso de íleo paralítico.

Otros estudios

Se reportaron angioedema y urticaria como reacciones adversas graves en un paciente que recibió apremitant en un estudio no relacionado con NVIO ni NVPO.

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 fosopremitant pueden incluir las siguientes: rubor, eritema, disnea (véase 7. PRECAUCIONES).

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

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

Apremitant actúa como sustrato, inhibidor de débil a moderado e inductor de la isoenzima CYP3A4. Apremitant 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 apremitant por vía oral.

EFFECTOS DE FOSOPREMITANT/APREMITANT SOBRE LA FARMACOCINÉTICA DE OTROS FÁRMACOS

Apremitant, 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.

Fosopremitant no debe usarse simultáneamente con pimozida, terfenadina, astemizol o cisaprida. La inhibición de la isoenzima CYP3A4 por apremitant puede aumentar las concentraciones plasmáticas de esos fármacos y causar reacciones graves o potencialmente mortales (véase 6. CONTRAINDICACIONES). Se ha demostrado que apremitant induce el metabolismo de la S(-) warfarina y de la tolbutamida, que se metabolizan por la isoenzima CYP2C9. La coadministración de fosopremitant o apremitant 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 fosopremitant o apremitant interactúen con los fármacos que son sustratos del transportador de P-glicoproteínas, como lo demostró la nula interacción de apremitant por vía oral con digoxina en un estudio clínico sobre interacciones medicamentosas.

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

Corticosteroides:

Dexametasona: Fosopremitant 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 fosopremitant 150 mg IV, en el Día 1 para alcanzar exposiciones de dexametasona similares a aquellas obtenidas cuando se administró sin fosopremitant 150 mg.

Quando se administró apremitant 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 apremitant por vía oral en dosis de 80 mg/día combinados con 8 mg de dexametasona por vía oral los Días 2 al 5, apremitant 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 fosopremitant 115 mg seguido por apremitant, para lograr exposiciones de la dexametasona similares a las que se obtienen cuando se administra sin apremitant. En los estudios clínicos para tratamiento de náusea y vómito inducidos por quimioterapia con apremitant 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 apremitant por vía oral en un régimen de 125 mg combinados con 125 mg de metilprednisolona por vía intravenosa el Día 1, y apremitant por vía oral en dosis de 80 mg/día combinados con 125 mg de

metilprednisolona por vía intravenosa los Días 2 y 3, apremitant 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 fosopremitant 115 mg seguido por apremitant, para lograr exposiciones de la metilprednisolona similares a las que se obtienen cuando se administra sin apremitant.

Fármacos quimioterapéuticos: En los estudios clínicos, se administró el régimen de apremitant con los siguientes fármacos quimioterapéuticos, que son metabolizados principalmente o en parte por la isoenzima CYP3A4: etoposído, 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, apremitant por vía oral (en un régimen para NVIO) no influyó en la farmacocinética de docetaxel.

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

Warfarina: Se administró una dosis única de 125 mg de apremitant por vía oral y 80 mg/día los Días 2 y 3 a sujetos sanos establlizados bajo tratamiento crónico con warfarina. Aunque apremitant 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 apremitant 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, debe vigilarse el tiempo de protrombina (INR) durante el período de dos semanas, y en particular entre los 7 y 10 días, después de iniciar fosopremitant en cada ciclo de quimioterapia.

Tolbutamida: La administración de apremitant 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 apremitant por vía oral los días 4, 8 y 15.

Anticonceptivos por vía oral: La administración de una cápsula de 100 mg de apremitant 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 apremitant 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 80 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 apremitant 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 9 al 21.

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

Midazolam: Fosopremitant 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. Fosopremitant 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 fosopremitant 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 apremitant 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 coadministran estos medicamentos con fosopremitant o apremitant.

En otro estudio en el que se administró midazolam por vía intravenosa, se administró apremitant 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 apremitant por vía oral y los Días 4, 8 y 15. Apremitant por vía oral aumentó 25% el ABC de midazolam el Día 4 y disminuyó 19% el ABC de midazolam el Día 8 en relación con la administración de apremitant por vía oral los Días 1 al 3. Estos efectos no se consideraron clínicamente importantes. El ABC de midazolam el día 15 fue similar a la observada al inicio.

Se llevó a cabo un estudio adicional en el que se administró midazolam por vía intravenosa y apremitant por vía oral. Se administraron 2 mg de midazolam por vía intravenosa 1 hora después de la administración por vía oral de una sola dosis de 125 mg de apremitant. El ABC de midazolam en plasma aumentó 1.5 veces. Este efecto no se consideró clínicamente importante.

EFFECTOS DE OTROS FÁRMACOS SOBRE LA FARMACOCINÉTICA DE APREMITANT
El apremitant es un sustrato de la isoenzima CYP3A4; por lo tanto, la coadministración de fosopremitant o apremitant con fármacos que inhiben la actividad de la CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de apremitant. Por lo que, se debe tener precaución al coadministrar fosopremitant o apremitant con inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol), pero la coadministración de apremitant con inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, diliazem) no ocasiona cambios de importancia clínica en las concentraciones plasmáticas de apremitant.

El apremitant es un sustrato de la isoenzima CYP3A4; por lo tanto, la coadministración de fosopremitant o apremitant con fármacos que inducen potentemente la actividad de la CYP3A4 puede disminuir las concentraciones plasmáticas de apremitant y, en consecuencia, la eficacia.

Ketoconazol: Cuando se administró una sola dosis de 125 mg de apremitant por vía oral el Día 5 de un régimen de diez días con 400 mg/día de ketoconazol, un inhibidor potente de la CYP3A4, el ABC de apremitant aumentó aproximadamente 5 veces, y su semivida terminal media aumentó aproximadamente tres veces. Se debe tener precaución al coadministrar fosopremitant o apremitant con inhibidores potentes de la CYP3A4.

Rifampicina: Cuando se administró una sola dosis de 375 mg de apremitant por vía oral el Día 9 de un régimen de 14 días con 600 mg/día de rifampicina, un inductor potente de la CYP3A4, el ABC de apremitant se redujo aproximadamente 11 veces, y su semivida terminal media disminuyó aproximadamente 3 veces. La coadministración de fosopremitant o apremitant con fármacos que inducen la actividad de la CYP3A4 puede disminuir las concentraciones plasmáticas y, en consecuencia, la eficacia.

OTRAS INTERACCIONES

Diliazem: En pacientes con hipertensión de leve a moderada, la infusión de 100 mg de fosopremitant en el curso de 15 minutos, simultánea con la administración de 120 mg de diliazem tres veces al día, aumentó 1.5 veces el ABC de apremitant y 1.4 veces el ABC de diliazem. Los efectos farmacocinéticos ocasionaron una reducción ligera, pero clínicamente importante, de la presión arterial diastólica (reducción de 16.8 mmHg con fosopremitant, comparada con IV 0.5 mg/mlHg con apremitant), y pueden ocasionar una reducción ligera, pero clínicamente importante, de la presión arterial sistólica (reducción de 24.4 mmHg con fosopremitant, comparada con 18.8 mmHg sin fosopremitant), pero no hubo cambios clínicamente importantes en la frecuencia cardíaca ni en el intervalo PR, más allá de los cambios inducidos por diliazem solo.

En el mismo estudio, la administración de apremitant una vez al día (en una presentación en tableta comparable con 230 mg de la presentación en cápsula), simultánea con la administración de 120 mg de diliazem tres veces al día durante 5 días, aumentó al doble el ABC de apremitant y 1.7 veces el ABC de diliazem. Estos efectos farmacocinéticos no causaron cambios importantes en el electrocardiograma, la frecuencia cardíaca ni la presión arterial mayores que los inducidos por diliazem solo.

Paroxetina: La coadministración de dosis únicas diarias de apremitant (en una presentación en tableta comparable con 85 mg o 170 mg de la presentación en

cápsula), con 20 mg de paroxetina una vez al día, redujo el ABC aproximadamente 25% y la C_{max} aproximadamente 20%, tanto de apremitant como de paroxetina.

10. PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON CARCINOGENESIS, MUTÁGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

TOXICOLOGÍA EN ANIMALES

Toxicidad aguda

La dosis letal 50 (DL₅₀) después de una dosis por vía oral de apremitant fue >2000 mg/kg en ratones y ratas hembras. La DL₅₀ aproximada de fosopremitant tras la administración intravenosa fue >500 mg/kg en ratones hembra y >200 mg/kg en ratas hembra.

Toxicidad crónica

El fosopremitant, cuando se administra por vía intravenosa, se convierte rápidamente en apremitant.

La toxicidad potencial de apremitant se evaluó en una serie de estudios de toxicidad por vía oral de dosis repetidas en ratas y en perros hasta por un año.

En las ratas, la administración por vía oral de apremitant durante 6 meses, en dosis hasta la máxima factible de 1,000 mg/kg dos veces al día (aproximadamente equivalente [en las hembras] o más baja [en los machos] a la dosis para personas adultas basada en la exposición sistémica después de apremitant por vía oral de 12

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

