



EDITOR INVITADO

Dr. Omar Macedo Pérez

ENTREVISTA

Dr. Marcelino Ramírez Márquez

INNOVACIONES EN ONCOLOGÍA

“El impacto de la inmunoterapia en la oncología”

Dr. Alejandro Suárez Ramiro
Cáncer de cabeza y cuello

Dra. Nora Sobrevilla Moreno
Cáncer de riñón

Dr. Miguel Ángel Álvarez Avitia
Melanoma

Dra. Myrna Gloria Candelaria Hdz.
Linfomas

Dr. Alberto Alvarado Miranda
Cáncer de mama

Dr. Jorge Arturo Alatorre Alexander
Cáncer de pulmón

CONGRESOS

Celebran iniciativa para disminuir las muertes por Trombosis en México

Reseña del XII Congreso Internacional Terapias Biológicas



El Centro Oncológico del Hospital HMG Coyoacán

Tu mejor opción para el tratamiento del Cáncer

HMG
HOSPITAL COYOACÁN
ONCOLOGÍA

Nuestro personal **Médico y de Enfermería** hace posible la atención integral de los pacientes. Contamos con la visión de **especialistas, cirujanos, oncólogos y radio oncólogos** que en estrecha colaboración **aportan sus conocimientos** para conseguir los objetivos del tratamiento.

La mejor opción en la Ciudad de México en calidad y precio.

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



Actualidades e Innovaciones en Oncología

9
abril - junio 2017

Contenido

EDITORIAL

Dr. Omar Macedo Pérez

El impacto de la inmunoterapia en la oncología.....

ENTREVISTA

Dr. Marcelino Ramírez Márquez

Estatus actual del Colegio Mexicano de Oncología Médica (CMOM).....

INNOVACIONES EN ONCOLOGÍA

Dr. Alejandro Juárez Ramiro

El impacto de la inmunoterapia en cáncer de cabeza y cuello.....

Dra. Nora Sobrevilla Moreno

El impacto de la inmunoterapia en cáncer de riñón.....

Dr. Miguel Ángel Álvarez Avitia

El impacto de la inmunoterapia en melanoma.....

Dra. Myrna Gloria Candelaria Hernández

El impacto de la inmunoterapia en linfomas.....

Dr. Alberto Alvarado Miranda

El impacto de la inmunoterapia en cáncer de mama.....

Dr. Jorge Arturo Alatorre Alexander

El impacto de la inmunoterapia en la cáncer de pulmón.....

CONGRESOS

Reseña del XII Congreso Internacional Terapias Biológicas.....

Celebran iniciativa para disminuir las muertes por Trombosis en México.....

IPP'S

Información para prescribir.....



2



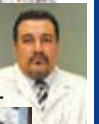
4



6



8



9



10



12



14



16



18

20

AIO Actualidades e Innovaciones en Oncología, Año 3, N°9, abril-junio 2017, 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. **Impresa 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 25 de junio de 2017 con un tiraje de 2,000 ejemplares.

Editora

Lic. Luz Gaytán C.

Consejo Científico

Dr. José Luis Aguilar Ponce

Dr. Juan Antonio Matus Santos

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. Gilberto Morgan Villela

Dr. Marcelino Ramírez Márquez

Dr. Samuel Rivera Rivera

Dr. Benito Sánchez Llamas

Dr. Eduardo Téllez Bernal

Dra. Silvia Rivas Vera

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

El impacto de la inmunoterapia en la oncología

EDITORIAL

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



En la actualidad, estamos viviendo una era “gloriosa” en la lucha contra el cáncer con la llegada de las inmunoterapias. Y es que resulta sorprendente atacar a las células tumorales permitiendo a las células del sistema inmunológico (particularmente los linfocitos citotóxicos) activarse, reconocer a las células tumorales y ejercer la acción citotóxica. Recientemente, las terapias anti-CTLA4 (Ipilimumab y Tremelimumab), así como anti-PD1 (Nivolumab y Pembrolizumab) y anti-PD-L1 (Atezolizumab, Durvalumab y Avelumab) han dado resultados sin precedentes en varias neoplasias, lo cual ha llevado en los últimos 3 años a la aprobación en varias neoplasias por parte de la FDA, la EMA y COFEPRIS. En distintas neoplasias hemos visto como un grupo de pacientes tiene respuestas sostenidas y duraderas, llevando a un 20-30% a tener supervivencias más allá de los 5 años, que con las terapias blanco y quimioterapias no habíamos conseguido. El perfeccionamiento de un biomarcador sin lugar a dudas es necesario para seleccionar mejor a la población que se beneficie de la inmunoterapia. En este sentido la expresión de PD-L1 en las células tumorales y células inmunes en las muestras de biopsias ha sido insuficiente. La carga tumoral (tumor mutation burden) y una alta inestabilidad microsatelital (MSI-H) parecen distinguir mejor a la población que obtiene un mayor beneficio de estos tratamientos de los que no y además se han detectado genes involucrados en la resistencia de novo y adquirida a las inmunoterapias, como son mutaciones en JAK-1 y JAK-2. Por lo tanto, cada vez estaremos utilizando más estas nuevas plataformas diagnósticas (Next Generation Sequencing, NGS) para mejorar la selección de pacientes candidatos a inmunoterapias.

Resulta sorprendente también, que las inmunoterapias sean ahora la parte medular de combinaciones terapéuticas contra el cáncer. Así, la combinación de 2 inhibidores de checkpoints inmunológicos dirigidos contra CTLA-4 y PD-1/PD-L1 ha venido a mejorar los resultados obtenidos con cada tratamiento individual, como en el caso de melanoma y estudios en cáncer pulmonar. Además, la combinación de inmunoterapia con quimioterapia ha mejorado los resultados en neoplasias como cáncer pulmonar de células no pequeñas. El combinar radioterapia con inmunoterapia con la búsqueda del efecto abscopal para magnificar la respuesta de la inmunoterapia actualmente empieza a dar resultados significativos. Por último, hoy en día están en diferentes fases de investigación nuevas inmunoterapias (dirigidas por ejemplo contra IDO-1, LAG-3, TIM-3, OX-40, entre otras), que vendrán a incrementar las opciones terapéuticas, así como nuevas combinaciones entre inmunoterapias con diferentes mecanismos de acción, que mejorarán aún más la supervivencia global en varias neoplasias.

Con seguridad, en los siguientes años estaremos viendo una gráfica de pastel con los diferentes mecanismos de evasión inmune por neoplasia (cuáles tienen la vía de PD1/PD-L1, la de IDO, LAG-3, OX-40, combinaciones de éstas) para mejorar aún más la selección de las inmunoterapias, ya sea como monoterapia o en combinación. Asimismo, tendremos que acoplar cada vez más las nuevas plataformas diagnósticas como NGS y otras que surjan, para mejorar los biomarcadores de respuesta. La inmunoterapia es ahora una realidad y su impacto en el tratamiento del cáncer es de tal magnitud, que varias neoplasias tan comunes como cáncer pulmonar, ahora estarán convirtiéndose en enfermedades crónicas, con medianas de supervivencia de hasta varios años.

En este número de AIO, cada uno de los médicos expertos en los diferentes tipos de cáncer nos dan su opinión científica y práctica sobre la importancia de la inmunoterapia en el tratamiento de esta enfermedad.

AUTOMATIZACIÓN RESIDENCIAL Y COMERCIAL



Las **nuevas tecnologías** mejoran su calidad de vida, por eso **Gaoli Home**, le ofrece las más avanzadas **apps e innovaciones** para crear un ambiente de **confort y seguridad**.

-  **CONTROL DE ACCESOS**
-  **SISTEMAS CCTV (VIDEO VIGILANCIA)**
-  **ILUMINACIÓN RESIDENCIAL Y COMERCIAL**
-  **OPTIMIZACIÓN DE REDES WI-FI**
-  **PERSIANAS Y CORTINEROS MOTORIZADOS**
-  **CORTINEROS PARA HOSPITALES**

Contacto:
01 (55) 5534 3885 Cel. 044 55 4106 5338
ngaytan@gaoli.mx

Nunca fué tan fácil tener una espacio inteligente

YouTube Gaoli Home



Gaoli Home

www.gaoli.mx



Entrevista al Dr. Marcelino Ramírez Márquez Estatus actual del Colegio Mexicano de Oncología Médica (CMOM)

Dr. Marcelino Ramírez Márquez. Médico General con especialidad en oncología en el INCan

¿Qué problemas o retos ha enfrentado el CMOM?

El proceso de formación y constitución del Colegio Mexicano de Oncología Médica (CMOM), ha sido lento, y largo en tiempo a pesar de los esfuerzos de la mesa directiva para acelerar el proceso cumpliendo con todos los requisitos; el visto bueno de la dirección general de profesiones se tardó más de seis meses, posteriormente para que el notario diera fe de su formación y quedara registrado debidamente, el acta constitutiva del mismo con todos sus estatutos, código de ética y mesa directiva se llevó otros seis meses.

Aunado a que un error en el certificado de las escrituras del colegio nos dificultó su registro ante la SHCP lo cual a su vez, nos impidió hacer otro registro y pasó final ante la dirección general de profesiones puntos que se encuentran en proceso de corrección.

De cualquier forma aunque nos hemos encontrado con múltiples obstáculos en el camino, toda la mesa directiva a la que yo me honro en encabezar, se ha empeñado en dejar todo resuelto para que la siguiente administración encuentre todo completo y el colegio funcione como debe de ser.

¿Qué avances ha tenido desde su formación?

Básicamente la integración de los miembros y la legal constitución del mismo, es decir, al día de hoy el Colegio se encuentra legalmente constituido con todos los requisitos solicitados por la Dirección General de Profesiones; tenemos nuestra Acta Constitutiva pasada por la fe de un Notario Público y se encuentra inscrito en el Registro Público de la Propiedad y Comercio.

A dos años de su formación, ¿qué respuesta se ha tenido de la comunidad oncológica para pertenecer a éste?

Primero que nada tenemos constancia del interés que todos los oncólogos médicos del país tienen de pertenecer al Colegio y luchar definitivamente desde esa trinchera por todos nuestros derechos y en pro del beneficio general.

En definitiva lo único que se ha percibido en contra es el desánimo por la tremenda lentitud que ha existido en la formación legal del mismo.

¿Cuáles son los próximos planes para el colegio este 2017?

Definitivamente empezar a actuar como colegio mientras se completan los detalles administrativos de su completa formación.

Organizaremos una reunión de oncólogos médicos, con la finalidad de integrar las comisiones del colegio



para que inicien sus funciones; asimismo discutiremos diferentes acciones para llevar a cabo con el fin de identificar prioridades y desarrollar el plan de acción trazado por el colegio para el desarrollo de la práctica ética de la oncología médica en México.

El primero y único punto a tratar en esta reunión será el discutir los inconvenientes y ventajas que podría tener el contar con un recetario oncológico y quiénes serían los candidatos para manejarlo de acuerdo con la Secretaría de Salud, analizando a profundidad sus pros y contras y revisando el marco legal para el manejo del mismo.

¿A mediano plazo, se podría apoyar la formación de otros colegios de oncólogos?

En definitiva la tendencia actual es a estar unidos como gremio con la finalidad de tener más poder de lucha en pro de una práctica profesional bien regulada y buscando siempre la excelencia en la atención y una mejora continua.

Desde mi punto de vista, los cirujanos oncólogos tienen en otro tipo de cirujanos una práctica desleal muy amplia e inconveniente para ellos pero sobre todo para los pacientes oncológicos y para nosotros como oncólogos médicos que recibimos en muchas ocasiones pacientes que no han sido tratados de manera adecuada, es decir, desde el punto de vista quirúrgico por el cirujano NO oncólogo. Creo que nos podríamos complementar y buscar el fin común en cuanto a la atención profesionalizada de nuestros pacientes.

Así mismo, estaremos en contacto permanente con la sociedad de radioterapia ya que son ellos, los radio-oncólogos, el tercer eslabón en la cadena de atención del paciente oncológico.



GRUPO



**Multisistemas
de Seguridad
Industrial®**

EXCELENCIA EN SEGURIDAD®

Somos la empresa líder en Seguridad Privada. Tenemos una amplia experiencia en protección al patrimonio de laboratorios e industria farmacéutica, ya que contamos con el mejor personal y la mejor tecnología a su disposición.

Más de
30 Años
De Excelencia en Seguridad

01800 222 6666

multisistemas.com

Impacto de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello

Dr. Alejandro Juárez, Oncólogo Médico, Clínica de Tumores Cerebrales del C.M.N. 20 de Noviembre, ISSSTE



En el tratamiento del cáncer epidermoide de cabeza y cuello existen diferentes modalidades, las etapas tempranas generalmente son tratadas con cirugía o radioterapia y en etapas localmente avanzadas que son las más frecuentes (aprox. 60% de los pacientes se diagnostican en etapas localmente avanzadas), nos vemos en la necesidad de utilizar diferentes modalidades de tratamiento, una de ellas es la quimioterapia y radioterapia concomitante. Para pacientes no candidatos al tratamiento concomitante existe la posibilidad de la bio-radioterapia donde se combina radioterapia con cetuximab; otra opción de tratamiento son esquemas que llevan quimioterapia de inducción donde se administran de 3 a 4 ciclos de quimioterapia y luego el paciente se consolida ya sea con cualquiera de las dos modalidades, con quimioterapia y radioterapia concomitante o bio-radioterapia.

Sin embargo, muchos de estos pacientes recurren y cuando esto pasa se limitan las posibilidades de tratamiento, muchos de ellos reciben cisplatino pero con el tiempo no lo toleran, ya sea por problemas de falla renal, por enfermedades comórbidas como diabetes e hipertensión, y/o por el deterioro de sus condiciones. Hoy día existe un tratamiento estándar para pacientes con cáncer epidermoide de cabeza y cuello recurrente o metastásico. El régimen actual de quimioterapia para estos pacientes se conoce con el nombre de EXTREME, basado en Cisplatino, 5-Fluorouracilo y Cetuximab.

El régimen EXTREME fue publicado en NEJM en 2008 por el Dr. Vermorken, en el cual utiliza esta combinación de Quimioterapia y Bio-Terapia y se observa un beneficio en la supervivencia global versus quimioterapia; los pacientes viven más y tardan menos tiempo en progresar; este estudio marcó un cambio en el tratamiento de primera línea, pues antes solamente dábamos quimioterapia basada en platino y la expectativa de vida era menor. Este hecho posicionó al régimen EXTREME como un tratamiento estándar de primera línea con un nivel de evidencia 1, sin embargo no todos los pacientes pueden recibir un esquema EXTREME o progresan posteriormente lo cual nos obliga a buscar otra opción de tratamiento.

Al día de hoy se ha ensayado la inmunoterapia, es algo novedoso en cáncer. Se buscan los tumores que tengan más mutaciones genéticas, como es el caso de los de cabeza y cuello, cáncer de pulmón y melanoma en donde el comportamiento biológico es similar y existen mutaciones, en este tipo de tumores se empezaron estos estudios. Contamos ya con dos medicamentos de inmunoterapia aprobados, Pembrolizumab y Nivolumab.

Nivolumab se ensayó en un estudio fase 3 ubicado en un escenario de segunda o tercera línea de pacientes con cáncer epidermoide de cabeza y cuello recurrente comparado con el esquema de tratamiento de segunda línea que decidiera el médico, pudiendo utilizar Cetuximab, Docetaxel y Metotrexato.

Como resultado se observó que hay un porcentaje de pacientes que responden a la inmunoterapia y estas respuestas pueden ser respuestas completas y mantenerse durante mucho tiempo. Si bien, no todos los pacientes responden, existe una población que responde y que alcanzó supervivencias largas de más de un año en segunda línea de tratamiento de la enfermedad recurrente o metastásica; es así que a raíz de este estudio Nivolumab se aprueba y recibe la indicación para darlo en segunda línea de tratamiento de la enfermedad recurrente o metastásica.

A la par también se está llevando otro estudio que se llama KEYNOTE 040, en el cual participo y estamos utilizando Pembrolizumab como tratamiento de segunda o tercera línea versus el tratamiento a elección del médico (Docetaxel, Cetuximab o Metotrexato), este estudio ha finalizado el reclutamiento y esperamos resultados en breve. Sin embargo existen otros estudios con Pembrolizumab que le han dado la aprobación en EEUU para su utilización en una el escenario de una 2a o 3a línea para el cáncer epidermoide de cabeza y cuello recurrente.

Al día de hoy existen ensayos clínicos en donde se está explorando el uso de Inmunoterapia en el escenario de una primera línea para el cáncer epidermoide de cabeza y cuello recurrente, en donde el comparador es el esquema EXTREME. El estudio en el que me encuentro participando es el CHECK MATE 651 en donde se compara la combinación de Nivolumab mas Ipilimumab vs EXTREME. Este estudio se encuentra en reclutamiento y en los próximos años tendremos resultados.

De igual manera, pembrolizumab se está ensayando en primera línea de la enfermedad metastásica y recurrente y en las etapas localmente avanzadas que se tratan con quimioterapia y radioterapia. Ya que la radioterapia puede favorecer la respuesta inmunológica, cabe mencionar la existencia de un fenómeno que llamado abscopal que sucede en los pacientes cuando se radia el tumor primario y se obtiene respuesta, las metástasis en automático reducen su tamaño aunque ellas no se hayan radiado, fenómeno que resulta por demás interesante y se ha observado que se presenta con mayor frecuencia en pacientes que reciben inmunoterapia y radioterapia. En la actualidad existen estudios en los que se está ensayando la inmunoterapia con la radioterapia en etapas localmente avanzadas.

El tratamiento para cáncer de cabeza y cuello con inmunoterapia ha tenido buenos resultados, por el

momento en segunda línea, pero esperamos los resultados de los estudios y si son positivos, sin duda posicionaran este tratamiento en el escenario de una primera línea.

Como ventajas adicionales, podemos mencionar que la inmunoterapia es menos agresiva que la quimioterapia, tiene menores efectos secundarios, no causa alopecia, náuseas o vómito; sin embargo existen otros eventos relacionados, eventos autoinmunes como hepatitis o neumonitis que habitualmente responden bien a los esteroides, así al momento en que el paciente presenta uno de estos síntomas se inicia con esteroides y los pacientes revierten el evento adverso. Es un régimen muy favorecedor para ellos, en realidad; tal vez la única desventaja sea que en ocasiones el paciente tiene mucha carga tumoral o no está en buenas condiciones y mínimo tenemos que esperar a que pasen de ocho a doce semanas para que se desencadene la respuesta inmune y el paciente pueda responder; probablemente esa no sea una fortaleza de la inmunoterapia pero el paciente que responde va a responder muy bien y analizando y buscando cuál es la población que más se beneficia, se sabe al día de hoy que la población que expresa PDL-1 y que es VPH+ se va a favorecer más de estos tratamientos. Se sabe que todos los pacientes que son positivos para VPH de entrada tienen un mejor pronóstico de supervivencia.

Por todo lo anterior, la inmunoterapia ha cobrado un impacto positivo en el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello y se suma a las opciones de tratamiento. Lo que esperamos son resultados en los próximos años para ver si se puede posicionar como una primera línea, inclusive podría sustituir a la quimioterapia; sería algo muy parecido a lo que ocurre en melanoma donde el uso de inmunoterapia ha remplazado a la quimioterapia.

En cáncer de pulmón, la inmunoterapia también se ha comparado en esquemas de segunda línea junto con quimioterapia y resulta que los que expresan PDL-1 responden mejor con la inmunoterapia que con la quimioterapia. Cada vez hay mas neoplasias en donde se está ensayando la Inmunoterapia existiendo áreas de oportunidad y para los pacientes con cáncer epidermoide de cabeza y cuello el futuro es prometedor.

BIBLIOGRAFÍA
Vermorken JB et al. N Engl J Med 2008;359:1116-27
Chow LQ et al. J Clin Oncol 2016;68:1478

Impacto de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de riñón

Dra. Nora Sobrevilla Moreno. Oncología Médica. Clínica de Tumores de Cabeza y Cuello, Genitourinarios, Melanoma Instituto Nacional de Cancerología.



de primera línea para estos pacientes. Hasta el 2014, las opciones de segunda línea tras la progresión a estos agentes incluían al TKI, axitinib, y al mTORi, everolimus. La elección de tratamiento en este contexto era compleja debido a la ausencia de biomarcadores que nos ayudaran a elegir el mejor tratamiento para un paciente que progresaba a una primera línea, con fármacos que habían demostrado beneficio en SLP, no así, en SG. La necesidad de medicamentos que mejoraran los desenlaces para estos pacientes era imperativa.

La presencia de respuestas a distancia posteriores a la nefrectomía, la identificación de células inflamatorias en el tumor y las respuestas a IL-2, identificaron al cáncer renal de células claras como un tumor inmunogénico. Los estudios fase I y fase II con el anticuerpo monoclonal contra el receptor de PD-1, nivolumab, demostraron eficacia en pacientes previamente tratados con 2 a 5 líneas de tratamiento.

La evidencia más contundente de la actividad de este medicamento se documentó en el estudio Checkmate-025*, un ensayo clínico fase III, aleatorizado, en el cual se comparó la eficacia de nivolumab contra everolimus en pacientes con 1 a 2 líneas de tratamiento previo. El estudio resultó positivo para su objetivo primario, demostrando por primera vez en mucho tiempo, un incremento en la SG, la cual fue de 25 meses, en comparación con 19.6 meses con everolimus (HR 0.73, IC95% 0.57-0.93, p=0.002). Además, nivolumab demostró ser superior en tasas de respuesta, y en calidad de vida. Los eventos adversos relacionados de todos los grados se presentaron en 79% de los pacientes, y aquellos grado 3-4, en el 19% (vs 37% con everolimus).

A pesar del beneficio con estas terapias, algunos puntos quedan por resolver. En el estudio Checkmate-025 se analizó el beneficio de acuerdo a la expresión de PDL-1, sin embargo, no se observó una diferencia significativa entre los grupos. La identificación de biomarcadores que nos ayuden a seleccionar a los pacientes que se beneficiarán más de estos tratamientos es necesaria.

A principios de la década de los 90, la inmunoterapia ya mostraba ser eficaz en un grupo seleccionado de pacientes con cáncer renal de células claras (CRCC) metastásico. El uso de interleucina 2 (IL-2) demostró prolongar tanto la supervivencia libre de progresión (SLP) como la supervivencia global (SG) en pacientes que alcanzaron respuesta completa (5%), sin embargo, la severidad y complejidad para el manejo de los eventos adversos secundarios, ha limitado su uso a centros experimentados.

Después, la descripción de alteraciones del gen de Von Hippel Lindau (VHL) en la mayoría de estos tumores y su relación con la angiogénesis, llevó al desarrollo de agentes dirigidos a la inhibición del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), como los inhibidores de tirosin cinasa (TKI) sunitinib y pazopanib, el anticuerpo monoclonal anti VEGF, bevacizumab, y el inhibidor de la vía de mTOR (mTORi), temsirolimus, los cuales continúan vigentes en el tratamiento

Por otro lado, en otras patologías en las cuales la investigación con estos medicamentos está más avanzada, se ha observado que los pacientes con respuestas completas continúan con respuestas prolongadas a pesar de la suspensión del tratamiento, y por otro lado, se ha observado que los pacientes que continúan el medicamento, a pesar de la progresión, pueden beneficiarse del mismo. Por lo tanto, el tiempo de tratamiento con estos medicamentos, aun está por determinarse.

La investigación con nivolumab y con otros agentes de inmunoterapia, como pembrolizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, entre otros, está en marcha. En especial, las combinaciones de estos agentes con antiangiogénicos del tipo de los TKI, así como aquellas con otros agentes

como los anticuerpos anti CTLA-4, como ipilimumab y tremelimumab, son de especial interés.

La inmunoterapia en cáncer renal de células claras metastásico ha revolucionado el tratamiento de estos pacientes, no solo por su incremento en la supervivencia, si no también, por su excelente perfil de tolerancia y mejoría en la calidad de vida. Aún está por verse el beneficio que se obtendrá con las combinaciones con otros medicamentos que recientemente han demostrado también beneficio en SG, como cabozantinib y lenvatinib/everolimus. No hay duda que el tratamiento del cáncer renal continuará evolucionando favorablemente en los próximos años.

BIBLIOGRAFÍA
*Motzer R, Escudier B, McDermott D, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015;373:1803-1813.
Choueiri T and Motzer R. Systemic Therapy for Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2017; 376:354-66.

Impacto de la inmunoterapia en el tratamiento de melanoma

Dr. Miguel Ángel Álvarez Avitia. Medicina interna-Oncología médica. Clínica de Melanoma del Instituto Nacional de Cancerología (INCan)



El melanoma avanzado ha sido por mucho tiempo uno de los tumores sólidos más letales, en sus etapas iniciales; las probabilidades de curación son altas, pero en etapas avanzadas es una de las neoplasias, en la que los tratamientos sistémicos han fallado por mucho tiempo, particularmente la quimioterapia.

El melanoma en México es poco frecuente, con una tasa de casos nuevos de 1.8 por cada 100.000 habitantes y que además tiene características diferentes a lo que sucede en el resto mundo, en la población caucásica los melanomas principales están relacionados a la exposición solar, mientras que en México, el subtipo que más abunda es el melanoma acral lentiginoso, aunque su relación directa no es clara, sigue siendo el principal factor de riesgo, y representa casi el 50% de los casos en el país, siendo este para la población sajona el menos frecuente (solo del 4%). Según las estadísticas en el año 2012, se presentaron casi 2100 casos nuevos de melanoma en el país, con una mortandad cercana a los 650 casos, lo que representa una tasa de letalidad mayor que los países donde existe una mayor incidencia de este tumor. No existen datos claros, pero pareciera que en Latinoamérica y específicamente en México las etapas en que se presentan melanomas son mayores a lo que sucede en otros países. Además de estas peculiaridades epidemiológicas, el melanoma en México molecularmente también es diferente, siendo las mutaciones "driver" menos

La inmunoterapia no es una estrategia nueva para el tratamiento sistémico de los tumores sólidos, después de la cirugía, se podría considerar una de las alternativas más antiguas, que se han utilizado en el cáncer, en la actualidad es una de las modalidades terapéuticas, que junto a la cirugía, radioterapia y quimioterapia, se ha convertido en uno de los pilares del tratamiento oncológico, y sin temor a decirlo, una de las estrategias más exitosas en ciertos tumores, en particular en melanoma metastásico.

frecuentes de lo que se reporta en la población caucásica. El Melanoma avanzado, se define como aquellas etapas III resecables que tienen una alta tasa de recurrencia, los pacientes con etapas III irresecable y IV metastásica tenían pocas alternativas eficaces de tratamiento. Antes del año 2010 la quimioterapia del estándar de tratamiento en pacientes con melanoma avanzado, y la inmunoterapia estaban reservadas para los pacientes que tenían riesgo elevado de recurrencia, sin embargo, la inmunoterapia a base de citosinas, era poco eficaz y altamente tóxica. A partir del año 2010, basados en el entendimiento del control de la respuesta inmune, llegó un primer medicamento a cambiar el panorama de los pacientes con melanoma metastásico, que no se había modificado en los últimos 30 años. Este medicamento, un anticuerpo monoclonal específico para la inhibición de CTLA-4 (ipilimumab de BMS) una vía relacionada con el control de la respuesta inmune. Este anticuerpo monoclonal por primera vez logra mejorar la supervivencia global de los pacientes con melanoma metastásico logrando una supervivencia hasta el 22% a tres años. Aunque este medicamento abre una nueva puerta de posibilidades para el tratamiento de melanoma metastásico, también abre la puerta a nuevas toxicidades relacionadas con el sistema inmune que nunca antes se habían presentado. Una de las peculiaridades de este medicamento, es una baja tasa de respuesta objetivas, sin embargo, a pesar de ello se benefician los pacientes en supervivencia global. Al mismo tiempo por primera vez nos obliga a utilizar los criterios de respuesta inmunológica para la evaluación de estos tratamientos.

Posterior a este medicamento llega un nuevo grupo de medicamentos que van dirigidos contra otro punto específico en el control de la respuesta inmune, que, en pacientes, estaría ésta ligada a la atenuación de la respuesta inmune por el tumor. Esta vía conocida como PD-1, es actualmente susceptible de ser inhibida, mediante el uso de anticuerpos monoclonales específicos (nivolumab de BMS y pembrolizumab de MSD). Los fármacos dirigidos contra este receptor (anti-PD-1), en melanoma metastásico, han logrado mejorar la tasa de respuesta, las probabilidades de respuesta completa, la calidad de vida de los pacientes tratados y la supervivencia a largo plazo. Estos medicamentos que se administran de manera intravenosa, han logrado alcanzar una tasa de supervivencia del 55% de los pacientes a tres años, una respuesta completa hasta en un 13% de los pacientes y un buen control sintomático, con un bajo perfil de toxicidad, y baja probabilidad de abandono de tratamiento (8%).

El melanoma, se ha vuelto un ejemplo claro, de cómo la inmunoterapia aplicada de una forma científica y con un adecuado conocimiento de las bases moleculares puede lograr, lo que actualmente conocemos como "pacientes largos respondedores" y posiblemente en un futuro no muy lejano llamemos "pacientes curados".

BIBLIOGRAFÍA
http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx. N Engl J Med 2015; 372:2521-2532. N Engl J Med 2016; 375:1845-1855. N Engl J Med 2015; 372:2006-2017. N Engl J Med 2011; 364:2517-2526

Impacto de la inmunoterapia en el tratamiento de linfomas

Dra. Myrna Gloria Candelaria Hernández. Investigador en Ciencias Médicas, adscrita a la Subdirección de Investigación Clínica. Miembro del sistema nacional de investigadores. Médico, con especialidades: medicina interna, hematología y oncología médica. Doctorado en Ciencias Biomédicas. Presidente del Comité de Ética en Investigación del INCAN

Los padecimientos linfoproliferativos han incrementado en los últimos años. Actualmente ocupan el lugar 10 a nivel mundial, dentro de los padecimientos malignos. El pronóstico de estos pacientes también ha mejorado con la administración de poliquimioterapia, adicionada de otras modalidades terapéuticas, como anticuerpos monoclonales o tratamientos hacia blancos dirigidos.

Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales, son producidos en el laboratorio y se dirigen contra antígenos específicos encontrados en la superficie celular, como receptores transmembrana o factores de crecimiento extracelulares que están ausentes o se expresan en concentraciones más bajas en las células normales. También

pueden conjugarse con radioisótopos o fármacos, que se liberan en el interior de la célula neoplásica. En la actualidad los antígenos utilizados como blancos terapéuticos incluyen al CD20, CD30, CD52.

Anticuerpos anti-CD20

El antígeno CD20 es una proteína transmembrana que se encuentra en los linfocitos B. Su mayor expresión en padecimientos linfoproliferativos B, lo ha colocado como un blanco terapéutico para el manejo estándar en linfomas de alto y bajo grado.

Actualmente existen tres generaciones de anticuerpos anti-CD20: a). La primera generación, constituida por el rituximab, que en combinación con poliquimioterapia mejoró radicalmente la respuesta y supervivencia



de diversos tipos de linfomas no Hodgkin de células B, incluyendo el linfoma de Burkitt, linfoma difuso de células grandes B, linfoma del manto, linfoma folicular entre otros⁽¹⁾. En linfoma folicular está aprobado como monoterapia y en combinación con poliquimioterapia. Su administración como mantenimiento, incrementa la supervivencia libre de enfermedad en linfoma folicular y linfoma de células del manto⁽²⁾.

Ofatumumab, es otro anticuerpo humanizado que se une al CD20 en un epítipo diferente del rituximab, induciendo mayor activación del complemento y fagocitosis dependiente de anticuerpos (ADCC). Su eficacia es similar a la del rituximab.

Recientemente, el obinotuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado, tipo II, obtenido por glucingeniería, ha mostrado una actividad superior de la ADCC (citotoxicidad dependiente de anticuerpo) e induce directamente la apoptosis de las células del linfoma, mientras que se reduce la actividad de la CDC (citotoxicidad dependiente de complemento). Los resultados del estudio fase 3 GADOLIN, que comparó monoterapia con bendamustina vs bendamustina + obinotuzumab, seguido de mantenimiento con obinotuzumab en linfoma no Hodgkin indolente, refractario, permitieron su aprobación por la FDA en linfoma folicular, al demostrar un incremento significativo en la supervivencia libre de progresión al adicionar obinotuzumab.⁽³⁾

Anti CD52

El alemtuzumab se ha evaluado en pacientes con linfoma de células T periféricas, con respuesta en aproximadamente una tercera parte de los pacientes. Sin embargo, las respuestas son transitorias. Los resultados alentadores de la combinación de anticuerpos monoclonales con quimioterapia sistémica,

favorecieron el desarrollo de anticuerpos monoclonales conjugados, con la intención de administrar de forma dirigida fármacos, como lo es el brentuximab vedoietin (antiCD30, conjugado con una toxina), zevalin (antiCD20 conjugado con Y99), anticuerpos biespecíficos, como blinatumumab (AcMo combinados en una sola molécula que le permite tener dos blancos para señalar la célula neoplásica a la célula T) y más recientemente la terapia CART (anticuerpos específicos de linfocitos T autólogos genéticamente modificados in-vitro).

Brentuximab vedoietin es un anticuerpo antiCD30 conjugado de manera covalente a un monometil-austarina E (MMAE), que es un inhibidor de microtúbulos. Posterior a la unión con el antígeno CD30, este anticuerpo se internaliza y libera la MMAE, interrumpiendo el ciclo celular lo que lleva a la apoptosis. Actualmente se encuentra aprobado para el tratamiento de linfoma de Hodgkin que ha recaído después de trasplante autólogo y con falla a quimioterapia⁽⁴⁾, así como también para el manejo del linfoma anaplásico de células grandes T⁽⁵⁾.

Recientemente, los inhibidores de PD-1, PDL-1/PDL-2 se evaluaron en linfoma de Hodgkin, y el nivolumab actualmente se encuentra aprobado para pacientes con linfoma de Hodgkin que ha fallado a brentuximab vedoietin, ya que ofrece tasas de respuesta de hasta el 87 %, con supervivencia global media no alcanzada a un seguimiento de 40 semanas⁽⁶⁾.

Blinatumumab, es un anticuerpo biespecífico, dirigido contra el antígeno CD19 de las células B y el antígeno CD3, de células T. Un estudio fase I en linfoma no Hodgkin refractario, mostró resultados alentadores con respuesta del 80% en linfoma folicular, por lo que se encuentra en evaluación en estudios subsecuentes fase II⁽⁷⁾.

Otra estrategia de inmunoterapia en linfomas, es la introducción de un nuevo receptor en las células T, a partir de antígenos blanco expresados en las células del linfoma. Esta modalidad terapéutica, con activación de células T CAR.

Los resultados con este tipo de modalidad terapéutica han mejorado el pronóstico de los pacientes. Sin embargo, su costo limita el acceso oportuno a una gran proporción de nuestra población, por lo que será necesario realizar estudios de farmacoeconomía para optimizar su indicación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS
1. Candelaria M. Advances in Diagnosis and control of Lymphomas. Salud Publica Mex. 2016; 58: 296-301.
2. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. J Nat Cancer Instit. 2011; 103(1799-1806).
3. Sehn L, Chu N, Mayer J et al. Obinotuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomized, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016; 17: 1081-1093.
4. Moskowitz C, Nademanee A, Masszi T et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-control, phase 3 trial. Lancet. 2015; 386(9860):1853-62.
5. Pro B, Advani R, Brice P et al. Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of a Phase II Study. J Clin Oncol. 2012; 30(2190-2196).
6. Ansell S, Lesokhin A, Borrello I et al. PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2015; 372(311-9).
7. Sehn L. Novel Agents in follicular lymphoma. Hematology. 2016; 284-291.

Impacto de la inmunoterapia en cáncer de mama

Dr. Alberto Alvarado Miranda, Adscrito a la Clínica de Tumores Mamarios del Instituto Nacional de Cancerología (INCan).



La inmunoterapia es un tratamiento que se ha utilizado desde hace muchos años, históricamente las interleuquinas, el interferón, celdas infiltrantes, linfocitos infiltrantes de tumor, células TILs para el tratamiento del cáncer renal y melanoma; sin embargo los resultados fueron muy pobres o nulos y se abandonó por algún tiempo. A últimas fechas estamos redescubriendo la inmunoterapia desde el entendimiento de la inmunología como parte de la respuesta inmune en oncología.

Existen dos tipos de respuesta inmune la tipo 1 y la tipo 2. La primera es contra el tumor y la segunda es protumoral, entonces si nosotros damos un tratamiento de inmunoterapia, debe estar dirigida y funcionará mejor en aquellos pacientes que tienen respuesta tipo 1 por ejemplo en melanoma, cáncer de pulmón y cáncer renal, todos ellos en estudio ya que son tumores altamente inmunogénicos y que por expresar tantos antígenos tumorales la respuesta inmune pude verse mejorada con estos tratamientos, pero no sucede en todos los casos; observamos en este momento dos tipos de pacientes, los llamados ultrarespondedores son aquellos que con la inmunoterapia responden muy bien y se mantienen durante periodos prolongados de tiempo con buenos

resultados y los ultraprogresadores a quienes se les da la inmunoterapia y tienen una respuesta muy fugaz y después progresan muy rápido.

Los tumores mamarios, tradicionalmente no son considerados tumores altamente inmunogénicos; hoy en día sabemos que en mama tenemos cuando menos cuatro grupos o fenotipos tumorales, los luminales A, los luminales B, los HER positivos y los triples negativos. Luminales A y luminales B, son de baja inmunogenecidad por lo cual es muy probable que la inmunoterapia no tenga ningún rol; para los HER2 positivos contamos con una terapia de blanco molecular, el trastuzumab, pertuzumab y lapatinib, cuyos mecanismos de acción aumentan la inmunogenecidad contra el tumor, es decir, provocamos una respuesta inmune. Por último, tenemos los triples negativos, es un grupo de pacientes que representan alrededor del 20% de todos los tumores de cáncer de mama y eventualmente sabemos que éstos se manejan con quimioterapia, no hay otro tipo de tratamiento; sin embargo, con base en estudios moleculares sabemos que pueden existir 6, 8 e incluso más subgrupos de triples negativos, estamos hablando de los basaloides tipo 1, tipo 2, inmunogénico o inmunomodulado, de los mesenquimales, los mesenquimales like; si se dividen por terapia de blanco molecular, encontraremos ejemplos tales como los luminales A, los basaloides tipo 1 o tipo 2 que pueden expresar más reactores de andrógeno; asimismo, hay un subgrupo que se identifica como "bajo en claudina", que estamos rehaciendo con los mesenquimales y que tienen más células "step cell" o "células tallo", pero los inmunomodulados que no representan un grupo muy grande; son el 20% de todos los cánceres de mama y eso se divide en subgrupos, los inmunomodulados representan alrededor del 5% al 10% de todos los triples negativos, por lo que de todo el universo de cáncer de mama representan una porción muy pequeña, es aquí donde se están haciendo o corriendo estudios con fármacos anti-PDL-1, y eso probablemente permita en ese subgrupo de pacientes valorar la respuesta a la terapia combinada ya que no están dando anti-PD-1 solamente, dan quimioterapia más anti-PDL-1.

En el INCan, este tratamiento se utiliza en segunda línea. El estándar internacional para triples negativos es dar quimioterapia, antraciclina secuenciado a taxanos; entonces si en triple negativo ocurre esta

progresión y por estudios moleculares se determina que el tumor es inmunomodulado se da terapia de blanco molecular en este caso anti-PDL-1 más quimioterapia; actualmente se están corriendo 5 ó 6 estudios, sin embargo aún no contamos con datos para concluir y es que mama se considera un tumor de baja inmunogenecidad, sin embargo al observar el manejo que se ha dado a las pacientes de cáncer de mama observamos que también la quimioterapia puede provocar inmunomodulación ya que el microambiente celular es un ambiente muy especial, encontramos no solamente células neoplásicas sino también células mesenquimales como son fibroblastos, vasos sanguíneos, células liposas y gran cantidad de células linfoides, por lo que cabe mencionar el tipo de respuesta hematológica que esté predominando en el microambiente celular; una de las formas poco ensayada pero que puede funcionar dentro del mecanismo de acción es la quimioterapia metronómica. La quimioterapia metronómica se define como la quimioterapia a las dosis mínimas efectivas contra el tumor, dosis muy bajas continuas sin descanso y eso, aparentemente permite dentro de sus múltiples mecanismos de acción, la disminución de la angiogénesis, ser citostático, es muy probable que actúe contra las stem cell es modificar el microambiente tumoral a través de inmunomodulación, permite que la respuesta inmune sea mejor contra el tumor y eso es otra forma de manejar la respuesta inmunológica.

Sin embargo no hay resultados con anti-PDL-1, están los estudios fase 2 pero no existe un estudio fase 3 que nos lleve a determinar que el anti-PDL-1 va a ser básico en el manejo de pacientes con cáncer de mama. Bajo esta perspectiva, el futuro de esta terapia estará en ubicar al mejor subgrupo, tal vez algún subgrupo de los luminales B, los triples positivos; para los HER positivos tenemos el trastuzumab que ha tenido muy buena respuesta; los triples negativos son un subgrupo que hay que estratificar muy bien para saber en dónde se ubicará la respuesta inmune sobre todo en pacientes que tienen un mal pronóstico sin progresar a quimioterapia.

El Dr. Alvarado asegura ser un creyente de la inmunoterapia sin embargo se manifiesta algo escéptico en cuanto a sus respuestas ya que el tumor tiende a adaptarse y a evolucionar; en mama ocurre con frecuencia que un tumor que evoluciona mucho también cambia mucho, por lo que la inmunoterapia sí tiene un rol primordial y preponderante, pero sólo en algún grupo muy específico. En la actualidad se investiga la inmunoterapia como segunda línea en cáncer de mama, deben concluir los estudios para poder determinar lo que pueda seguir, pero por el momento la inmunoterapia para cáncer de mama en primera línea es indispensable.

El porcentaje de pacientes candidatas a inmunoterapia en cáncer de mama es muy pequeño y para determinarlo se deben hacer perfiles moleculares, determinar los inmunomoduladores y los mesenquimales de los que puede resultar un 30%; hablando de datos del INCan, se tienen alrededor de 800 pacientes nuevas por año, de las que resultarían 160 triples negativo por lo que las candidatas a inmunoterapia serían alrededor de 30 pacientes por año. A pesar de ser un grupo reducido, para ellas, la inmunoterapia sí podría representar una ventaja.

En otras neoplasias, tales como melanoma, cáncer renal, cáncer de pulmón hay muy buenas respuestas con anti-PDL-1 ya que su tipo de respuesta inmunológica es contra tumor, son tumores que expresan alta cantidad de antígenos y la inmunoterapia puede ser de gran ayuda; en mama, el tumor es muy diferente por lo que no ocurre lo mismo. Existe una teoría que dice que a partir del tumor primario existirán varios sitios premetastásicos en constante cambio y una de las células que los cambia y los adapta para que la célula neoplásica se pueda implantar son los macrófagos y los linfocitos infiltrantes, estas células provocan un cambio en el microambiente celular, crean un estado inflamatorio y crean un nicho premetastásico; la célula inmunológica está contribuyendo a que la célula neoplásica se implante. Sin embargo, la respuesta inmune se puede modificar dando anticuerpos, tratamientos anti-PD-1, antilgando, pero muchas veces lo que sucede es que se modifican por un tiempo pero el tumor a través de la exposición a otras citoquinas y de otras vías de señalización vuelve a echarla a andar y vuelve a establecer sus nichos premetastásicos y su progresión tumoral.

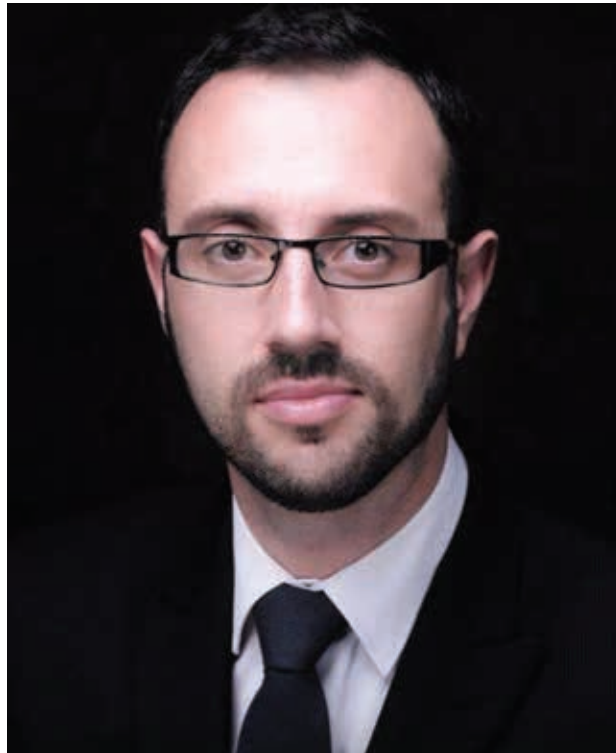
Hay pacientes que responden muy bien, les va bien y hay pacientes que responden un poquito y de repente se van, progresan rapidísimo, entonces la inmunoterapia es algo que estamos redescubriendo pero también tenemos que entender otra vez cuál es el papel de la célula inmunológica dentro de la biología del tumor, dentro de la génesis del tumor y dentro de la enfermedad metastásica y la progresión de la enfermedad, por ello creo que no puede ser tan fácil.

Para la Revista AIO y Comexfarma, es muy importante su opinión y comentarios, es por esto que ponemos el siguiente correo electrónico para que nos haga llegar sus comentarios.
revista_aio@comexfarma.com

Si desea suscribirse a la Revista AIO ingrese a: www.comexfarma.com

Impacto de la inmunoterapia en cáncer de pulmón

Dr. Jorge Arturo Alatorre Alexander. Oncólogo Médico, Coodinador de la Clínica de Oncología Torácica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) y del Hospital Angeles Lomas



El papel de las inmunoterapias en cáncer de pulmón cada vez es más importante, durante el año pasado se obtuvieron diversas aprobaciones para medicamentos de inmunoterapia; este tipo de medicamentos actúan bloqueando los puntos de control inmunológicos, mismos que cuando se activan inhiben la respuesta de nuestro sistema inmunológico, en especial de los linfocitos T, es decir, inhiben el ataque de nuestras defensas.

Una vez entendido el rol del sistema inmunológico en el cáncer y de estos puntos de control inhibitorios, se desarrollaron anticuerpos monoclonales específicos que van dirigidos contra ellos. Así, el primer éxito obtenido con inmunoterapia fue en melanoma con un inhibidor de la vía de CTLA-4 llamado ipilimumab, con lo que se logró que 20% de los pacientes con enfermedad metastásica por este tumor de la piel alcanzaran a tener una sobrevida de 10 años, algo nunca antes logrado (antes la mediana de sobrevida era de 6-8 meses con quimioterapia) y posteriormente las combinaciones con inhibidores de la vía PD-1/PD-L1, incrementando ese control duradero de la enfermedad, lo que significa una supervivencia larga, aunque podríamos pensar que posiblemente se curaron de una enfermedad que hasta hace poco era

incurable (aunque se requiere un poco más de tiempo para poder asegurar esto con mayor certeza).

En cáncer de pulmón, hasta el momento los inhibidores de la vía PD-1/PD-L1 son los que han mostrado una actividad muy importante en diferentes escenarios. Inicialmente la aprobación de este grupo de medicamentos se dio en segunda línea (después de que los pacientes recibieran posterior a su diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado, quimioterapia basada en platino y el tumor empezara a crecer de nueva cuenta). En este contexto, la inmunoterapia se comparó con docetaxel, la mejor quimioterapia que tenemos en segunda línea, en diversos estudios tales como el Check Mate 017 realizado en cáncer de pulmón avanzado de tipo escamoso, el Check Mate 057 que es en cáncer de pulmón no escamoso, donde se utilizó nivolumab; el KEYNOTE-010 con pembrolizumab y el estudio OAK con atezolizumab, arrojando estas tres moléculas resultados muy similares y mejores en sobrevida global llegando a alcanzar 18 a 20 meses aproximadamente de mediana de supervivencia global comparados con docetaxel, que lograba 6 meses y con un mejor perfil de seguridad, particularmente beneficiándose aquellos subgrupos de pacientes que presentan expresión de PD-L1 en las células de su tumor. Es por ello que se encuentran ya aprobados por FDA y como tratamiento categoría 1 en las guías americanas y europeas para el tratamiento de segunda línea. Cabe mencionar que existen otras inmunoterapias como son durvalumab y avelumab, que están buscando su aprobación en este contexto. En cáncer de pulmón la información aún no está tan madura como en melanoma en relación al control duradero de la enfermedad, pero se piensa que algo similar está sucediendo. Se acaba recientemente de reportar un estudio donde el 15% de los pacientes con nivolumab se encontraban vivos a 5 años cuando recibieron este tratamiento en segunda línea, lo que contrasta con 3-4% con quimioterapia.

En aquellos pacientes que no expresaban PD-L1 los resultados entre dar docetaxel y una inmunoterapia fueron similares, no existió una diferencia significativamente estadística. Lo que sí sabemos es que aunque tienen una menor posibilidad de responder que aquellos pacientes con alta expresión de PD-L1, cuando responden (10%), la respuesta puede ser duradera. Sin embargo se requieren más estudios para que determinen en este grupo de pacientes que no expresan PD-L1 cuál es la mejor estrategia de tratamiento (inmunoterapia + quimioterapia, dos inmunoterapias o quimioterapia solamente). Ésto

es importante sobretodo cuando se busca acceso a mucha población porque los costos de los tratamientos de inmunoterapia son elevados y se busca identificar mejor qué paciente tiene mayor probabilidad de ser beneficiado.

Antes de hablar de las combinaciones, mencionaremos lo que ocurrió en primera línea, al momento de diagnosticar a un paciente actualmente ya es estándar medir el PD-L1. En octubre de 2016 se presentó en ESMO el estudio KEYNOTE-024, un estudio que compara la mejor quimioterapia, que es la basada en platino, con pembrolizumab pero solamente en pacientes seleccionados, éstos fueron pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas incluyendo adenocarcinomas y escamosos con una expresión de PD-L1 mayor al 50%, anticuerpos de PD-L1 y ver qué tanto expresan; cuando es mayor al 50% son candidatos para entrar en este estudio, como resultado se observó que había una diferencia muy importante en supervivencia global y en supervivencia libre de progresión, que no se había mostrado en segunda línea; en estos pacientes también fue superior la tasa de respuestas y el medicamento fue menos tóxico.

Debido a que es un estudio reciente, todavía no sabemos cuánto se puede controlar la enfermedad en el tiempo en este grupo de pacientes, lo estamos evaluando usando las curvas de Kaplan-Meier donde queremos saber cuantos de estos pacientes que respondieron lograron tener sobrevidas largas (en cuántos se controló la enfermedad), ésta es una de las mayores promesas que tienen las inmunoterapias en todos los tumores.

Ahora hablaremos de las combinaciones de estos medicamentos, digamos que en melanoma se vio que una combinación de un inhibidor de la vía CTLA-4 combinado con el inhibidor de la vía PD-1/PD-L1 parece que puede llegar a un 55% de control en los pacientes, estamos hablando de que la mitad de los pacientes pudiera llegar a ese control, sin embargo aún es necesario que pase más tiempo para saber cuánto viven estos pacientes y a cuántos se les logra controlar la enfermedad de forma duradera.

Por ahora solo contamos con la inmunohistoquímica aprobada para identificar a los pacientes que tienen mayor posibilidad de beneficiarse de estos tratamientos con inhibidores de PD-1/PD-L1 en cáncer de pulmón. Aunque ya desde hace un tiempo se vió que hacer una análisis extenso de la carga de mutaciones que tiene un tumor puede ser importante, en un subanálisis reciente presentado en Congreso de la American Association for Cancer Research (AACR), que se llevó a cabo con pacientes con expresión PD-L1 superior al 5% vírgenes a tratamiento que recibieron nivolumab, se encontró que los pacientes con expresión PD-L1 mayor al 50% y que aparte tenían una alta carga mutacional medida por secuenciación de nueva generación, tuvieron mejores resultados que con quimioterapia en una primera línea de tratamiento. A pesar de ser un sub análisis de un estudio, es importante pues nos genera la hipótesis y seguramente

algunos nuevos estudios ya están corriendo evaluando la carga mutacional y la medición de PD-L1.

Lo que se esperamos en los próximos 5 años de investigación en cáncer de pulmón es que se empiecen consolidar más las combinaciones, por ejemplo asociar una quimioterapia a una inmunoterapia, o bien dos inmunoterapias (un anticuerpo anti-CTLA-4 con el anti-PD-1/PD-L1), antiangiogénicos, checkpoints activadores como OX-40 y otros.

Nosotros en el INER, llevamos protocolos de combinaciones de quimio e inmunoterapia, combinación de dos inmunoterapias versus inmunoterapia sola versus quimioterapia, es un estudio complicado ya que es de cuatro brazos y tenemos pacientes que son vírgenes a tratamiento. Por el momento no estamos reclutando pero vienen otros estudios en los que vamos a participar, todos muy interesantes con todas estas novedades que se están dando a conocer recientemente gracias a la investigación. Considero que éste es un momento importante en oncología pues el avance de la ciencia nos ha permitido contar cada vez con más armamentario contra el cáncer que es muy eficaz, seleccionando mejor a los pacientes para darles tratamiento con inhibidores de Tirocin-Kinasa que contienen EGFR positivo o ALK positivo, entonces si hubo un avance muy importante en el control y en la supervivencia de muchos de los pacientes.

Además el hecho de que desde hace un año (mayo de 2016) se hayan aprobado tanto nivolumab de Bristol como pembrolizumab de MSD, en nuestro país, (aprobados a finales de 2015 por la FDA), y seguramente atezolizumab se espera que se apruebe de aquí a fin de año o a principios del siguiente.

En este momento todo paciente en México y en el mundo con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado debe tener al diagnóstico la determinación del EGFR, ALK, ROS 1 y de PD-L1 para poder seleccionar bien que tratamiento es el más adecuado. La presencia de mutaciones en EGFR, ALK y ROS1, permite asignar tratamientos dirigidos a blancos moleculares lo que es actualmente estandar y ofrece excelentes resultados

Es importante mencionar también el avance que se ha tenido en el área de quimioterapias, ya que son buenos tratamientos y forman parte del arsenal que se tiene y que en algún momento de la enfermedad serán importantes para los pacientes. Se ha avanzado mucho en la toxicidad, en los medicamentos que ayudan a prevenir náusea y vómito, en los medicamentos con factores estimulantes de colonias de granulocitos que estimulan la producción de células de defensa, lo cual nos permite, que el paciente tolere de forma muy aceptable estos tratamientos.

Para concluir, las inmunoterapias en cáncer de pulmón han mostrado ser muy eficaces en subgrupos de pacientes, permitiendo lograr en alguno sobrevidas largas.

XII Congreso Internacional Terapias Biológicas

El pasado 30, 31 de marzo y 1 de abril de 2017, se realizó con mucho éxito el **"XII Congreso Internacional Terapias Biológicas"** en el Centro de Convenciones de Jurica, Querétaro, Qro.

Con sede en la Hacienda Jurica Las Brisas de Querétaro, Qro., se llevó a cabo los días 30 y 31 de marzo y 1 de abril pasados, el XII Congreso Internacional Terapias Biológicas, el III Simposio de Terapias Biológicas en Hematología y por primera vez el I Simposio de Terapias Biológicas para profesionales en Enfermería así como el I Simposio Químico Integral en Farmacia Intrahospitalaria.

La inauguración se realizó en el nuevo Centro de Convenciones Jurica a las 8:00 horas por el Dr. José Luis Aguilar Ponce, acompañado del honorable presidium conformado por el Dr. Marcelino Ramírez y el Dr. Germán Calderillo Ruiz.

Las actividades académicas dieron inicio el día 30 de abril, con el pre-congreso a cargo del Dr. Augusto Figueroa con el tema "Biología molecular e Inmunología," con la participación del Dr. Alexander Pedroza y el Dr. Omar Macedo.

El Congreso contó con la presencia de ponentes nacionales e internacionales, en las que destacaron conferencias como la del Dr. Andrés Wiernik, Dr. Lodovico Balducci, el Dr. Carlos Silva y el Dr. Jaume Capdevila.

Los temas abordados fueron: cáncer de mama, de ovario, de pulmón, de colon, tumores gastrointestinales, cabeza y cuello, melanoma, tumores genitourinarios entre otros.

La industria farmacéutica como siempre presente apoyando al Congreso y sus participantes, esta vez en la expo comercial destacó la presencia de Asofarma, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Eisai, y Takeda.

Durante el congreso con gran éxito tuvo lugar el "III Simposio Internacional de Terapias Biológicas en Hematología," a cargo de la Dra. Silvia Rivas Vera con la participación ponentes internacionales como el Dr. Andrés Wiernik, Dr. Lodovico Balducci y la Dra. Anna Sureda Balari.

Por primera vez en el Congreso, el I Simposio de Terapias Biológicas para profesionales en Enfermería coordinado por la Mtra. en Enf. María del Rosario Caballero Tinoco con la presencia distinguidos Oncólogos Médicos como el Dr. Juan A. Matus, el Dr. Miguel A. Álvarez Avitia, Dra. Ma. Teresa Vega entre otros.

También se dio espacio para el I Simposio de Químico Integral en Farmacia Intrahospitalaria, coordinado por la Q.F.B. María Teresa Monroy Cruz y con la grata participación de la Maestra Cecilia Franco Rodríguez y la Química Elizabeth Garcilazo Aquino.

Como ya es costumbre la esperada Cena temática esta ocasión "Noche de Feria," celebrada en el Conjunto Misiones, donde con gran originalidad y ánimo inició el juego de dardos y globos, con ambientación de Feria.

En la cena se celebró un Homenaje al Dr. Marcelino Ramírez Márquez por su trayectoria como Oncólogo Médico, acompañado de su familia y de una semblanza profesional y de una semblanza presentada por el Dr. Germán Calderillo en un ameno discurso en donde destacaron las memorias y la entrega de un reconocimiento rodeado de aplausos y admiración.

Llegando al final del evento, el sábado 1 de abril se realizó el segundo día de actividades y la Ceremonia de Clausura, agradeciendo su presencia e invitándolos a participar el próximo año.

La organización del evento es posible gracias al equipo de producción que con su profesionalismo, compromiso, coordinación y entrega hicieron posible la realización de la 12ª edición de este exitoso Congreso.



Celebran iniciativa para disminuir las muertes por trombosis en México

El pasado 15 de marzo de 2017, se realizó en el H. Senado de la República el Foro "Iniciativa para disminuir las muertes por trombosis en México", convocado por el Presidente del Consejo de salud: Senador Dr. Francisco López Brito.



Ciudad de México, 15 de marzo de 2017. A fin de proponer la normatividad necesaria que permita difundir en nuestro país un proyecto de prevención para trombosis, disminuir sus complicaciones y la mortalidad causada por esa temible complicación, por primera vez en la historia, se llevó a cabo en el Senado de la República el *Foro Iniciativa para disminuir las muertes por trombosis en México*. La trombosis es un padecimiento considerado como un trastorno silencioso que actúa como mecanismo común de las tres principales causas no transmisibles de muerte a nivel cardiovascular: infarto al corazón, accidente cardiovascular y embolia pulmonar, lo cual la convierte en un problema de salud pública al que se le debe prestar atención.

Durante este evento convocado por el Presidente de la Comisión de Salud del Senado, el Senador Dr. Francisco López Brito, en colaboración con la Sociedad Mexicana de Trombosis y Hemostasia (SOMETH) y el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, y que reunió a 200 líderes y formadores de opinión en materia de salud en México, se concluyó que la tromboprofilaxis es un capítulo indispensable para el desarrollo de una cultura de salud en nuestro país, toda vez que el 60% de todos los casos de tromboembolia venosa ocurren durante y dentro de los 90 días posteriores a una hospitalización. Estas referencias la convierten en la principal causa evitable de muerte en hospitales.

Se estima que este padecimiento afecta por igual a hombres y mujeres; no obstante, se desconoce la



Dr. Raúl Izaguirre Ávila
Presidente SOMETH

prevalencia e incidencia de ETV en México; por ello durante el evento se destacó la apremiante necesidad de crear un Registro Nacional, que ayude a dimensionar la problemática de la enfermedad.

"Este esfuerzo que une a la academia, legisladores, sociedad civil e industria farmacéutica, busca sentar las bases de la problemática sobre la trombosis en México a fin de exhortar a las autoridades a crear e implementar una Norma Oficial para favorecer las acciones de tromboprofilaxis con vistas a reducir el número de muertes por esta enfermedad" señaló el Dr. Raúl Izaguirre Ávila, Presidente de la Sociedad Mexicana de Trombosis y Hemostasia (SOMETH).

FUENTE:
www.someth.org.mx



Senador Dr. Francisco López Brito
Presidente de la Comisión de Salud



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

HALAVEN®, Mesilato de eribulina, Solución 1mg/2mL (0.5 mg/mL) Inyectable. **1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA** Halaven®. **2. DENOMINACIÓN GENÉRICA** Mesilato de eribulina **3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN** Forma Farmacéutica: Solución. Formulación, Cad

ámpula contiene: Mesilato de eribulina 1mg Vehículo cbp 2 mL. **4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS** Tercera línea en el tratamiento para cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, posterior al tratamiento con al menos dos regímenes de quimioterapia que incluyan una antraciclina y un taxano. **5. CONTRAINDICACIONES** Hipersensibilidad al fármaco o a los componentes de la fórmula. **6. PRECAUCIONES GENERALES Hematología.** La mielosupresión depende de la dosis y se manifiesta principalmente como neutropenia. Se presentó neutropenia febril en pacientes tratados con mesilato de eribulina. Se debe realizar un monitoreo del conteo sanguíneo completo antes de cada dosis en todos los pacientes que reciban Halaven. Los pacientes con neutropenia febril, neutropenia severa o trombocitopenia deben ser tratados de acuerdo con las recomendaciones. Los pacientes con alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) > 3 x ULN (límite superior al normal) tuvieron una mayor incidencia de neutropenia Grado 4 y neutropenia febril.

Aunque los datos son limitados, los pacientes con bilirrubina > 1.5 x ULN también tienen una mayor incidencia de neutropenia Grado 4 y neutropenia febril. **Neuropatía periférica.** Monitorear de cerca a los pacientes para detectar signos de neuropatía motora periférica y sensorial. La neuropatía periférica debe tratarse retrasando y ajustando la dosis de acuerdo con las recomendaciones. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Mesilato de eribulina puede causar efectos secundarios, como cansancio y mareos que pueden provocar una influencia leve a moderada sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Los pacientes deben ser advertidos de no conducir ni operar máquinas si se sienten cansados o mareados. **Prolongación del intervalo QT.** En un estudio ECG abierto no controlado en 26 pacientes, se observó prolongación QT en el día 8, independiente de la concentración de eribulina, con prolongación QT no observada en el día 1. Monitoreo de ECG es recomendado si la terapia es iniciada en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, medicamentos conocidos para prolongar el intervalo QT, incluyendo Clase Ia y III antiarrítmicos, y alteraciones electrolíticas. Hipotensión o hipomagnesemia correcta antes de iniciar Halaven y monitorear estos electrolitos periódicamente durante la terapia. Evitar Halaven en pacientes con síndrome de QT largo congénito. **7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.** Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para evitar quedar embarazadas mientras ellas o sus parejas, estén recibiendo Halaven y deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante y hasta por 3 meses, después del tratamiento. **Embarazo.** No existe información sobre el uso de Halaven en mujeres embarazadas. El mesilato de eribulina es embriotóxico, fetotóxico y teratogénico en ratas. Halaven no deberá utilizarse durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario y después de considerar cuidadosamente las necesidades de la madre y el riesgo para el feto. **Lactancia.** No existe información sobre la excreción de mesilato de eribulina o sus metabolitos en la leche materna humana o de animales. Sin embargo no se puede excluir el riesgo para los recién nacidos o infantes por lo que no debe utilizarse Halaven durante la lactancia. **8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS.** La tabla siguiente muestra las tasas de incidencia de eventos adversos de tratamiento emergente observadas en 827 pacientes con cáncer de mama que recibieron la dosis recomendada en Estudios Fase 2 y 3 de cáncer de mama. La información entre paréntesis demuestra la tasa de incidencia de eventos adversos

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

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

Clase Órgano Sistema MedDRA Términos Preferidos	TODOS LOS GRADOS N=827 (n=503)		GRADOS 3 & 4 N=827 (n=503)	
	Eventos adverso	Reacciones adversas	Eventos adverso	Reacciones adversas
Trastornos Sanguíneos y del Sistema Linfático*				
Neutropenia	55.3% (51.7%)	54.5%	48.9% (45.2%)	48.3%
Leucopenia	22.5% (23.3%)	22.1%	14.1% (13.9%)	14.0%
Anemia	22.6% (61.2%)	20.3%	2% (2%)	1.4%
Neutropenia febril	4.7% (4.6%)	4.7% ^{sd}	4.7% ^{sd} (4.4%) ^{sd}	4.6% ^{sd}
Linfopenia	2.3% (2.4%)	2.3%	0.8% (1.2%)	0.8%
Trombocitopenia	2.9% (2.6%)	2.8%	0.9% (0.8%)	0.9%
Trastornos del Sistema Nervioso				
Neuropatía Periférica b	34.9% (34.6%)	32%	7.6% (8.2%)	6.9%
Dolor de Cabeza	20.4% (19.3%)	11%	0.7% (0.4%)	0.1%
Disgeusia	9.9% (7.8%)	9.6%	0	0
Mareo	8.8% (7.6%)	4.5% ^c	0.4% (0.6%)	0.1% ^c
Trastornos Psiquiátricos				
Ansiedad	6.7% (5.4%)	0.7%	0.6 (0.6%)	0
Depresión	5.3% (5.0%)	1.2%	0.7 (0.6%)	0
Insomnio	8.8% (7.6%)	2.5%	0.1% (0%)	0
Trastornos del Ojo				
Aumento de lagrimeo	8.2% (7.2%)	7.3%	0	0
Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de Administración				
Astenia/Fatiga	58.9% (53.5%)	52.8%	10.4% (8.8%)	8.4%
Inflamación de la Mucosa	10.5% (8.3%)	9.8% ^c	1.6% (1.2%)	1.3% ^c
Pirexia	23.9% (20.9%)	16.6%	0.6% (0.2%)	0.2% ^c
Edema Periférico	10.9% (9.1%)	5.0% ^c	0.5% (0.4%)	0
Dolor	7.4% (4.8%)	2.7%	1.5% (0.4%)	0
Trastomos Gastrointestinales				
Constipación	27.7% (24.7%)	16.3% ^c	1% (0.6%)	0.4% ^c
Diarrea	20.0% (18.3%)	15.0% ^c	0.7% (0%)	0.5% ^c
Nausea	38.8% (34.6%)	35.1% ^c	1.9% (1.2%)	1.1% ^c
Vómito	20.6% (18.1%)	14.5% ^c	1.3% (1%)	0.5% ^c
Estomatitis	9.1% (7.8%)	8.3% ^c	0.7% (0.4%)	0.7% ^c
Boca seca	7.0% (5.6%)	5.7%	0	0
Dispepsia	8.7% (8.3%)	5.3%	0.2%	0.2%
Dolor Abdominal	9.8% (7.8%)	9.4% ^{c,d}	1.6% (0.6%)	0.6% ^c
Eventos Hepatobiliares				
Incremento de Aspartato Aminotransferasa	4.0% (4.2%)	2.3% ^c	1.2% (1.2%) ^c	0.6% ^c
Incremento de Alanina Aminotransferasa	4.4% (5.2%)	3.0% ^c	1.3% (1.6%) ^c	1.1% ^c
Incremento Gama Glutamil transferasa	0.2% (0.2%)	0.1%	0.2% (0.2%)	0.1%
Hiperbilirrubinemia	1.3% (1.8%)	0.4%	0.2% (0.4%)	0
Trastornos Musculo-esqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia/Mialgia	23.2% (21.9%)	12.7% ^c	1.2% (0.4%)	0.4% ^c
Dolor de Espalda	15.2% (15.5%)	1.9%	1.8% (0.8%)	0
Dolor de Huesos	10.6% (11.9%)	1.7% ^c	1.8% (1.8%)	0.1% ^c
Dolor de Extremidades	11.7% (11.3%)	4.7% ^c	1.1% (1%)	0
Espasmo Muscular	6.5% (7.2%)	4.1% ^c	0.2% (0)	0.2% ^c
Debilidad Muscular	5.4% (5.4%)	2.5%	0.8 (0.6%)	0.4%
Investigaciones				
Disminución de Peso	16.6% (21.3%)	9.7 ^c	0.5% (0.6%)	0.1% ^c
Trastorno del Metabolismo y Nutrición				
Disminución del Apetito	24.9% (22.5%)	18.5% ^c	0.7% (0.4%)	0.4% ^c
Hipocalcemia	8.0% (7.2%)	3.5%	2.5% (2.6%)	0.7%
Hipomagnesemia	4.4% (4.4%)	2.8%	0.2% (0.4%)	0.1%
Deshidratación	3.3% (2.4%)	1.8% ^c	0.6% (0.6%)	0.2% ^c
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	16.4% (14.3%)	4.8% ^c	0.5% (0)	0
Disnea	17.4% (15.7%)	5.7% ^{c-4i}	4.1% ^{sd} (3.6%)	0.5% ^{c-4}
Trastorno de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Alopecia	50.4% (44.5%)	49.7%	N/A	N/A
Erupción	5.9% (6.2%)	4.1%	0.1% (0%)	0.1%
Prurito	4.2% (4.4%)	2.8% ^{c,d}	0.1% (0.2%)	0.1% ^c
Infecciones e Infestaciones				
Sepsis	42.7% (42.1%)	15.1%	5.8% (4.4%)	2.7%
Neumonía	0.4% (0.2%)	0.1%	0.4% ^{sd} (0.2%) ^{sd}	0.1%
Infección de Tracto Respiratorio Superior	1.3% (1.2%)	0.5%	0.9% (0.8%)	0.2%
Infección de Tracto Urinario	5.6 (5.2%)	1.3%	0.1% (0.2%)	0.1%
	10.8% (9.7%)	5.0% ^{c,d}	0.8% (0.8%)	0.2% ^c

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

a. Basado en datos de laboratorio.

b. Incluye neuropatía periférica, neuropatía, neuropatía motora periférica, polineuropatía, neuropatía sensorial periférica, neuropatía sensitivo-motora periférica, polineuropatía desmielinizante y parestesia.

c. No hubo eventos Grado 4.

d. Hubo eventos Grado 5: disnea 0.2%, neutropenia febril 0.1 %, sepsis 0.1 %.

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

f. Incluye todo tipo de infecciones

g. Reacciones adversas como base del investigador en la evaluación del evento como posible o probable relacionadas con el fármaco estudiado.

h. Incluye términos combinados 'dolor abdominal' + 'dolor abdominal superior'.

i. Incluye términos combinados 'tos' + 'tos productiva' +

j. Incluye términos combinados 'disnea' + 'de esfuerzo disnea'.

k. Incluye términos combinados 'prurito' + 'prurito generalizado'.

l. Incluye términos combinados 'infección del tracto urinario "+" cistitis "+" Infección del tracto urinario por E. Coli '

La Tabla 3 muestra las tasas de incidencia de eventos adversos de tratamiento emergente contra las reacciones adversas de tratamiento emergente observados en 1503 pacientes con cáncer de mama que recibieron la dosis recomendada de cada cinco Fase 2 y dos Estudios Fase 3 con cáncer de mama. Todos los eventos adversos que ocurren a una velocidad mayor o igual al 5% se incluyen en la Tabla. Los eventos adicionales que se producen a una velocidad menor al 5% están incluidos basados en una evaluación de la farmacología conocida de eribulina y toma en consideración la ocurrencia de línea base del evento en pacientes con cáncer de mama en ausencia de tratamiento con medicamentos.

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

Clase Órgano Sistema MedDRA Términos Preferidos	TODOS LOS GRADOS N=1503		GRADOS 3 & 4 N=1503	
	Eventos adverso	Reacciones adversas	Eventos adverso	Reacciones adversas
Trastornos Sanguíneos y del Sistema Linfático *				
Neutropenia	57.0%	56.4%	49.7%	49.0%
Leucopenia	28.3%	28.9%	17.3%	17.1%
Anemia	20.6%	18.3%	2.0%	1.5%
Neutropenia Febril	4.7%	4.6% ^d	4.5% ^d	4.5% ^d
Linfopenia	4.9%	4.9%	1.4%	1.4%
Trombocitopenia	4.3%	4.0%	0.7%	0.7%
Trastornos del Sistema Nervioso				
Neuropatía Periférica b	35.6%	31.1%	7.6%	6.9%
Dolor de Cabeza	17.2%	8.8%	0.8%	0.2%
Disgeusia	8.8%	8.5%	0	0
Mareo	7.9%	3.4%	0.5% ^c	0.1% ^c
Trastornos del Ojo				
Aumento de lagrimeo	6.0%	5.3%	0.1% ^c	0.1% ^c
Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de Administración				
Astenia/fatiga	47.9%	41.2%	7.8%	6.2%
Inflamación de la Mucosa	8.3%	7.6%	1.1%	1.0%
Pirexia	20.4%	13.6%	0.6%	0.3% ^c
Edema Periférico	8.6%	3.4%	0.3% ^c	0
Dolor	5.2%	1.6%	0.9%	0
Trastornos Gastrointestinales				
Constipación	19.6%	11.2%	0.6% ^c	0.3%
Diarrea	17.9%	13.1%	0.8% ^c	0.6% ^c
Nausea	33.8%	29.5%	1.1% ^c	0.6% ^c
Vómito	17.6%	12.2%	0.9%	0.3% ^c
Estomatitis	9.3%	8.8%	0.8% ^c	0.8% ^c
Boca seca	5.3%	4.3%	0	0
Dispepsia	5.9%	3.7%	0.2% ^c	0.1% ^c
Dolor Abdominal	8.0%	3.9%	1.1%	0.4%
Eventos Hepatobiliares				
Incremento de Aspartato aminotransferasa	7.4%	5.3%	1.5% ^c	1.0% ^c
Incremento de Alanina aminotransferasa	7.6%	5.7%	2.1% ^c	1.7% ^c
Incremento Gama glutamil transferasa	1.8%	1.2%	0.9% ^c	0.5% ^c
Hiperbilirrubinemia	1.5%	0.7%	0.3% ^c	0.1% ^c
Trastornos Musculo-esqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia/Mialgia	19.4%	9.6%	1.1%	0.3% ^c
Dolor de Espalda	13.0%	2.0%	1.5%	0.1% ^c
Dolor de Huesos	9.6%	1.6%	1.7%	0.1% ^c
Dolor de Extremidades	10.0%	3.7%	0.7% ^c	0
Espasmo Muscular	5.1%	3.0%	0.1% ^c	0.1% ^c
Investigaciones				
Disminución de Peso	11.3%	6.6%	0.3% ^c	0.1% ^c
Trastorno del Metabolismo y Nutrición				
Disminución del Apetito	21.9%	17.0%	0.7% ^c	0.4% ^c
Hipocalcemia	6.1%	2.9%	1.7%	0.6%
Hipomagnesemia	2.9%	1.7%	0.2%	0.1%
Deshidratación	2.8%	1.6%	0.5% ^c	0.3% ^c
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	13.6%	3.5%	0.6% ^c	0.1% ^c
Disnea	13.9%	3.7%	3.1% ^d	0.7%
Trastorno de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Alopecia	44.6%	43.6%	N/A ^a	N/A ^a
Erupción	5.1%	3.3%	0%	0%
Prurito	3.9%	2.0%	0.1% ^c	0.1% ^c
Infecciones e Infestaciones				
Sepsis / Sepsis neutropénica	37.7%	11.7%	4.8%	2.1%
Neumonía	0.6%	0.4%	0.6% ^d	0.4% ^d
Neumonía	1.2%	0.3%	0.8% ^c	0.2% ^c
Infección de Tracto Urinario	8.0%	2.3%	0.5%	0.1% ^c

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

a. Basado en datos de laboratorio.

b. Incluye todos los términos en el más amplio Sistema

Estándar MedDRA de consulta

c. No hubo eventos Grado 4.

d. Hubo eventos Grado 5: disnea 0.6%, neutropenia febril

0.1 %, sepsis 0.2 %, infestaciones e infecciones 0.1%.

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

f. Incluye todo tipo de infecciones

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

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

Retrasos en la dosis durante la terapia:

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

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

• Plaquetas < 75 x 109/L

• Toxicidades no hematológicas Grado 3 o 4

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

Tabla 4 Recomendaciones para la reducción de la dosis

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

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

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

medicamento anticancerígeno citotóxico y al igual otros compuestos tóxico, deben tomarse precauciones durante su manipulación. Se recomienda el uso de guantes, lentes de seguridad y ropa de protección. Si la piel se pone en contacto con la solución, deberá lavarse inmediatamente y perfectamente con agua y jabón. Si se pone en contacto con las membranas mucosas, se deben enjuagar perfectamente con agua. Mesilato de eribulina debe ser preparado y administrado únicamente por personal capacitado en el manejo de agentes citotóxicos. Las mujeres que estén embarazadas no deben manipular Halaven. Para ver las instrucciones sobre la dilución del producto antes de su administración. Utilizando una técnica aséptica, Halaven puede ser diluido hasta 100 mL con una solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9%). Cualquier producto sin usar o material de desecho debe ser dispuesto de acuerdo los requerimientos locales. **Incompatibilidades.** Mesilato de eribulina solución no debe ser diluido en solución para infusión de glucosa al 5%. Halaven no debe ser mezclado con otros medicamentos. **Vida útil en uso.** Desde el punto de

HALAVEN® ELEVA LA SUPERVIVENCIA GLOBAL

Primer agente de la clase halicondrinas²



En pacientes con **Cáncer de Mama localmente avanzado o metastásico** posterior al tratamiento con al menos 2 esquemas previos que incluyen una antraciclina y un taxano, **HALAVEN®** demostró una mediana en la **Supervivencia Global de 13.2 meses** vs 10.5 meses con el tratamiento de elección del médico¹.

- Perfil de tolerabilidad manejable².
- Infusión rápida y fácil, 2-5 minutos¹.
- **HALAVEN®** en solución lista para utilizarse es de 1.4 mg/m², debe ser administrada por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días¹.

HALAVEN® debe ser administrado únicamente bajo supervisión de un médico calificado con experiencia en el uso de medicamentos citotóxicos.



Referencias:

1. Halaven® información para prescribir amplia. Eisai Laboratorios S. de R.L. de C.V.

2. Javier Cortes, Joyce O'Shaughnessy, David Loesch, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011;377:914-23.

Aviso Colepris No. 163300202C6476

 **Halaven®**
mesilato de eribulina
Eleva la supervivencia

Reg. No. 237M2014 SSA