



**TERAPIAS
BIOLÓGICAS**

Año 2 No. 7 · octubre - diciembre 2016

AIO®

Actualidades e Innovaciones en Oncología



ENTREVISTA

Dr. Samuel Rivera Rivera
Presidente de la SMEO

Dr. Emiliano Calvo
El futuro de las terapias innovadoras
en oncología

INNOVACIONES EN ONCOLOGÍA

Expresión de PD-L1 en el cáncer humano
y su relación con resultados clínicos.
Opinión del Dr. César González de León.

El análisis clínico y kinómico identifica
las células sanguíneas mononucleares
periféricas como un biomarcador.
Opinión de la Dra. Ana Elena Martín A.

Estudio fase 3 de bevacizumab en cáncer
de ovario investigadores ICON 7.
Opinión del Dr. Juan Cruz Baca

Resultados de brentuximab vedontin en
pacientes con linfoma Hodgkin recurrente
o refractario
Opinión de la Dra. Ana Florencia Ramírez

TERAPÉUTICA EN IMÁGENES

MOA, Bevacizumab
Comentado por el Dr. Omar Macedo

ESPACIO CULTURAL

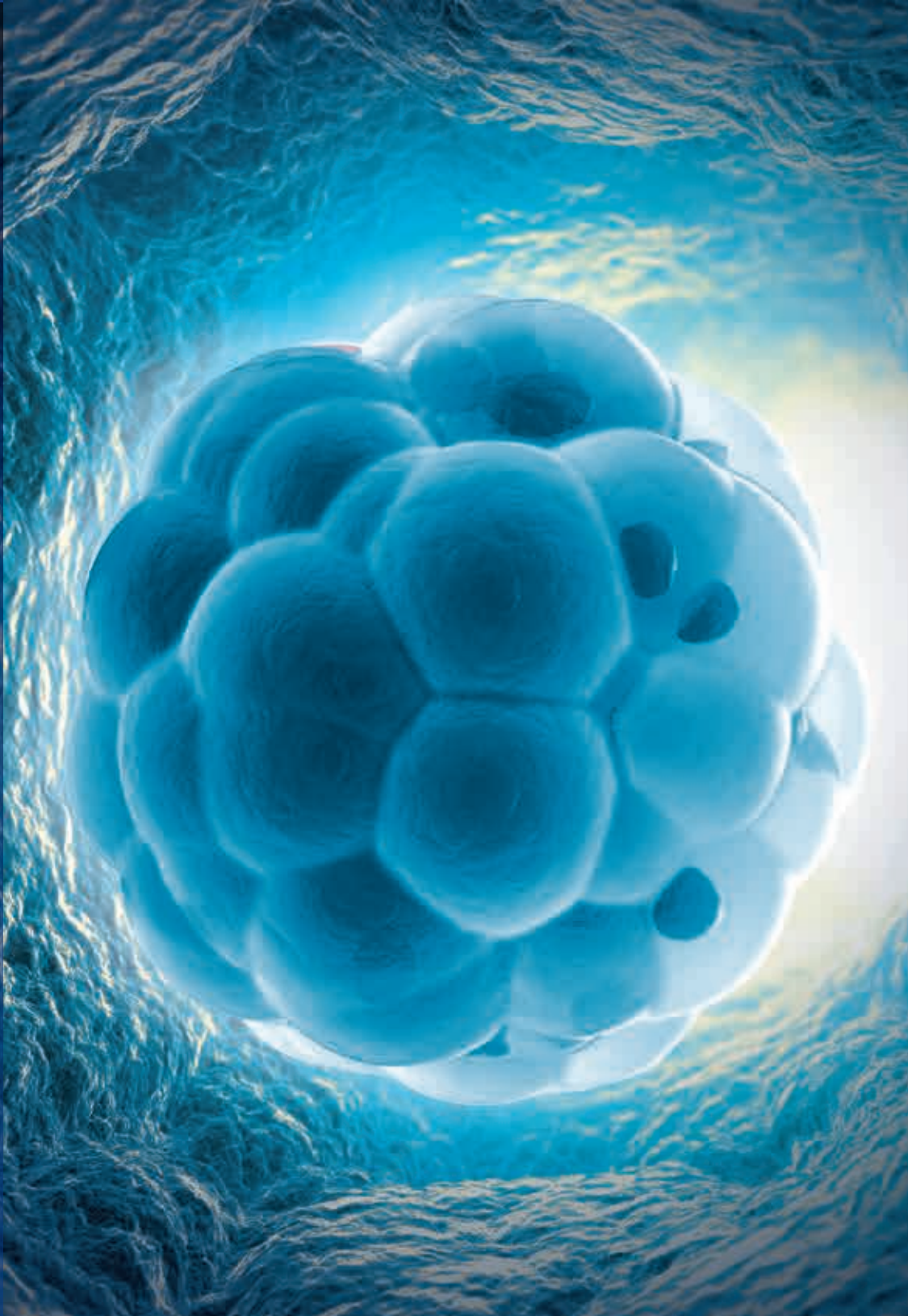
Descubriendo las riquezas de Oaxaca.

CONGRESOS

The Best of ASCO 2016



Una publicación de Comexfarma
Empresa enfocada a la Salud



ELEVA

LA SUPERVIVENCIA GLOBAL CON HALAVEN®

 **Halaven®**
mesilato de eribulina
Reg. No. 237M2014 SSA

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 Cofepris No. 163300202C5067

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 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 traten 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 difundiera 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°7, octubre-diciembre 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 21 de octubre 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

AIO®
Actualidades e Innovaciones en Oncología

7
octubre - diciembre 2016

Contenido

ENTREVISTA

Dr. Samuel Rivera Rivera
Presidente de la SMEO

2

Dr. Emiliano Calvo

El futuro de las terapias innovadoras en oncología

4

INNOVACIONES EN ONCOLOGÍA

Expresión de PD-L1 en el cáncer humano y su relación con resultados clínicos.

Opinión del Dr. César González de León.

6

8

El análisis clínico y kinómico identifica las células sanguíneas mononucleares periféricas como un biomarcador.

Opinión de la Dra. Ana Elena Martín Aguilar

11

12

Estudio fase 3 de bevacizumab en cáncer de ovario investigadores ICON 7.

Opinión del Dr. Juan Cruz Baca

14

16

Resultados de brentuximab vedontin en pacientes con linfoma Hodgkin recurrente o refractario

Opinión de la Dra. Ana Florencia Ramírez

18

20

TERAPÉUTICA EN IMÁGENES

MOA, Bevacizumab

Comentado por el Dr. Omar Macedo

22

ESPACIO CULTURAL

Descubriendo las riquezas de Oaxaca.

24

CONGRESOS

The Best of ASCO

25

IPP'S

Información Para Prescribir

26

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.

Entrevista al Dr. Samuel Rivera Rivera Actual Presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

Ciudad de México, jueves 15 de septiembre de 2016. Oficinas de la SMeO

El Dr. Samuel Rivera Rivera es Oncólogo Médico egresado del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional SXXI. Cursó la carrera de Medicina en la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional y cuenta con Maestría y Doctorado en Alta Dirección y es el actual presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.



AIO: ¿Qué nos puede decir del nivel de los servicios oncológicos en México? ¿Cuáles considera que son los principales retos? ¿Algunos de esos retos forman parte de la agenda de la SMeO?

Dr. Samuel Rivera: En general el nivel de conocimientos del Oncólogo mexicano es adecuado, equiparable al de cualquier Oncólogo en cualquier lugar del planeta, dado que su interés y participación en la educación médica continua es alta.

Sin embargo considero que un problema propio de nuestro país es la accesibilidad que pueda tener al trabajo multidisciplinario con los expertos adecuados en cada área del quehacer oncológico; sucede con frecuencia, sobre todo en Instituciones ubicadas fuera de las ciudades de mayor población en el país, que no se cuenta con un Patólogo, un Radiólogo, o incluso un Ciru-

jano u Oncólogo Médico, que puedan estar al nivel de las circunstancias en cuanto al conocimiento oncológico. En ese sentido el Oncólogo se vuelve un educador e implementador de estrategias para el mayor desarrollo de su propio entorno. Por otro lado sabemos que la mayor parte de los Oncólogos se concentran sobre todo en las grandes ciudades, principalmente en la Ciudad de México, dado que las Instituciones más grandes de atención oncológica se encuentran ahí, siendo un imán para muchos de los médicos que se forman en los sitios altamente especializados.

Un segundo punto sería el acceso a la infraestructura adecuada para brindar el servicio a los pacientes, desde las tecnologías más adecuadas, por ejemplo la cirugía conservadora o la de mínima invasión, hasta fármacos que tienen mayor eficacia, incluso fuera de aquéllos que pudieran tener un impacto mínimo en la supervivencia del paciente.

Otro punto relevante, y tal vez uno de los de mayor impacto, que hemos trabajado desde la SMeO es el tema de prevención y diagnóstico oportuno. Como sabemos existe una total ausencia de información en el primer nivel de contacto. Incluso desde el aula de Medicina no se tiene el concepto de lo que debe ser la atención oncológica y por tanto hay ideas erróneas en cuanto a la toma de decisiones cuando se tiene a un paciente enfrente que pudiera tener cáncer. Parte del retraso que se da en la atención de los pacientes oncológicos deriva de una sospecha tardía y una falta de referencia oportuna al especialista en cáncer.

AIO: ¿Nos podría mencionar qué proyectos o iniciativas especiales se ha planteado ejecutar bajo su presidencia en la SMeO?

Dr. Samuel Rivera: Los proyectos que estamos trabajando desde la SMeO, adicionales al robusto programa de educación médica continua, con la sesiones académicas mensuales, las sesiones de residentes y las regionales además de nuestro Congreso Nacional e Internacional, son:

1. El desarrollo de Grupos Cooperativos de Investigación en México en Oncología (GCIMO), los cuales han sido recibidos con mucho entusiasmo por la comunidad oncológica, aunque si bien es cierto, el primer paso ya está dado, el fortalecerlos es labor de todos. Es una oportunidad para que nuestro país destaque en este aspecto que ha sido por tantos años anhelado. Sabemos de ejemplos muy fuertes en investigación en Oncología, sobre todo en las grandes Instituciones como el Instituto Nacional de Cancerología, El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición SZ, IMSS, ISSSTE, etc. pero la investigación Cooperativa es una área de oportunidad interinstitucional. En nuestro 34 Congreso Nacional y 3ero Internacional que se llevará a cabo del 19 al 22 de octubre en Tijuana, Baja California, se hablarán de los primeros avances en este ámbito con resultados iniciales muy interesantes.

Adicionalmente hemos abierto una aplicación para subir los estudios clínicos que se están llevando a cabo en México, para que nuestros pacientes tengan la opción, si así lo considera su médico tratante, de referirlo para participar en ensayos clínicos, dado que en muchas ocasiones es una oportunidad para tener un tratamiento al que por otro lado no se podría acceder. Hasta ahora, esta funcionalidad ha estado disponible a través de nuestra página web, pero en el Congreso haremos el anuncio de la disponibilidad para el teléfono celular.

2. La Prevención y Diagnóstico Oportuno. Realizamos el primer Congreso de Prevención y Diagnóstico Oportuno en Cáncer (COPREDOC) aquí en la Ciudad de México con la asistencia de Médicos de Primer Contacto ya sea Generales o Familiares, estudiantes de medicina y especialistas afines, el cual tuvo una asistencia muy importante, con más de 700 personas y el objetivo es ampliarlo el próximo año. Al igual que todas las sesiones de la SMeO, lo transmitimos vía streaming lo cual facilita y amplía la comunicación a cualquier sitio en donde el médico se encuentre. En breve también editaremos un libro dirigido sobre todo a estos profesionales para un mayor entendimiento de los conceptos oncológicos indispensables.

3. El Congreso de Genética en Cáncer, el cual era también una necesidad. Con regularidad, por no decir que diario, hablamos de cuestiones genéticas con nuestros pacientes, sin embargo, puede ser que la comunicación con los profesionales en esta área no sea tan estrecha y la posibilidad de interacción para beneficio de nuestros pacientes, sea limitada. Este Congreso dio pie a una mayor interacción entre los especialistas y a buscar mayor participación en las políticas públicas que se puedan hacer respecto a este tema, así como establecer estrategias en los sitios en donde no se cuenta con un Genetista, como la creación de un directorio de estos especialistas dirigido a los Oncólogos.

4. El trabajo Internacional es un asunto que no hemos dejado de lado, hemos estado promoviendo iniciativas que se han planteado por ASCO como el programa IDEA o la publicación en revistas como el Journal of Global Oncology (JGO). Recientemente hemos firmado el Curriculum Global de Oncología Médica elaborado por ESMO y ASCO, lo cual homogeniza la atención mundial del cáncer desde esta área específica, con competencias específicas.

Esto se suma al trabajo previo que ya se venía realizando, incluyendo a sociedades quirúrgicas como SSO. También estamos dando impulso a nuestra Gaceta Mexicana de Oncología, la cual ya se traduce al inglés y en breve esperamos su indexación.

5. Por último, menciona la interacción con la Sociedad Civil desde la SMeO, como uno de los temas más relevantes. Como sabemos, las organizaciones de apoyo contra el cáncer han jugado un papel fundamental en el avance de políticas públicas. En ese sentido los oncólogos debemos participar más en la gestión haciendo mancuerna con la Sociedad Civil, dado que, ¿quién más que nosotros y claro, los pacientes y familiares, tenemos muy claras las necesidades que existen en nuestros centros y en general en la atención oncológica en nuestro país?

AIO: Muchas gracias Doctor, para finalizar, nos podría comentar ¿cuál piensa usted que es la ventaja de contar con un órgano informativo como AIO?

Dr. Samuel Rivera: AIO es un medio de interacción entre nuestra comunidad oncológica, cumpliendo un rol informativo importante.

Ha sido una labor apasionante, que sin el apoyo de las diferentes Instituciones con su liderazgo y de nuestros colegas y amigos oncólogos, sería imposible de llevar a cabo. Es fundamental el apoyo de la mesa directiva, los diferentes comités y gobernadores de capítulos.

Ahora más que nunca, debemos mantener la cohesión, dado que es la única manera de lograr objetivos mayores y que realmente tengan impacto Nacional e Internacional. Estamos integrando cada vez a más oncólogos y trabajando intensamente y de manera coordinada con las Sociedades que manejan el cáncer en el país, como SOMERA, Asociación Mexicana de Mastología, etc, que finalmente estamos entrelazados entre nuestros elementos, intenciones y en este gran esfuerzo que es elevar el nivel de atención para nuestros pacientes con Cáncer en México.

AIO: Doctor Rivera, le agradecemos mucho su tiempo y la disposición que ha tenido siempre. Estamos seguros que el Congreso próximo a realizarse será de gran importancia para médicos, instituciones y la industria farmacéutica.

Dr. Emiliano Calvo El futuro de las terapias innovadoras en Oncología.

Oncólogo Médico, doctorado en en la Universidad de Navarra Pamplona. Director de START Madrid Grupo en Madrid (Fase Primaria Clínica desarrollo de fármacos en oncología, programa internacional). Miembro de la ESMO grupo facultativo Principios de Ensayos Clínicos y la terapia sistémica.



La reciente llegada de la Oncología de Precisión sobre la base de la disponibilidad de una enorme, y sin precedentes, cantidad de datos de biología molecular del cáncer (con iniciativas tan interesantes en ese sentido como el Cancer Genome Atlas, el International Cancer Genome Consortium, o el 100,000 Genome Project), nuestra progresiva transición a una Medicina "digitalizada" y global donde las bases de datos moleculares y clínicos y las tecnologías de la información están transformando rápidamente dichos datos en conocimiento y, por último, el paulatino cambio hacia sistemas de salud basados en la aportación de valor al paciente, es decir, en la conversión del nuevo conocimiento en aprendizaje, en definitiva, todo ello está dando lugar hoy a una auténtica revolución histórica en Oncología difícil de seguir y que, por primera vez,

empieza a dar respuesta proporcionada a las perspectivas de nuestros pacientes con respecto a su enfermedad.

Estamos viviendo unos años muy excitantes donde el gold standard en el desarrollo clínico de fármacos anti-tumorales está cambiando de manera acelerada, tras medio siglo de estancamiento y relativa ineficiencia en acercar más y mejores fármacos, y antes, a nuestros pacientes. Nuevos diseños como los estudios clínicos "basket", "umbrella", los ensayos fase 1b/2 de múltiples brazos y cientos de pacientes tratados, de evolución dinámica y con cohortes específicas exploratorias de tumores diferentes, o los ensayos master con subestudios asociados, todo ello, junto con la nueva sensibilización de las agencias regulatorias para mejorar la ineficiencia del sistema, está cambiando el paradigma de la investigación clínica oncológica actual, clásicamente basada en la sucesión de estudios en fase 1 para la definición de la dosis y esquema de un fármaco, seguido de la fase 2 para vislumbrar la actividad antitumoral y, por último, la fase 3 donde, sobre la base de la comparación con el tratamiento estándar, se intenta ver si dicho nuevo fármaco era o no más eficaz, como pasos mandatorios previos a la potencial aprobación de dicho medicamento. Hoy ya es una realidad que en general en los estudios fase 1 la actividad antitumoral no es inferior a la obtenida con tratamientos convencionales, y los objetivos clásicos Early Phase y Late Phase se obtienen de una manera continua ya durante el desarrollo de los ensayos iniciales que buscan ahora ser mucho más informativos. No obstante, esto no es suficiente y no podemos conformarnos todavía en nuestro objetivo de obtener mejores drogas, más activas, mejor toleradas, con mecanismos de acción diferentes, más baratas y más rápidamente accesibles para nuestros pacientes oncológicos. Tenemos pendiente todavía un cambio disruptivo al respecto, que ponga en el centro la elección libre e informada del paciente, de la mano de su oncólogo, mediante un sistema de desarrollo

clínico de los fármacos más liberal ya que en la actualidad se encuentra francamente intervenido. En ese sentido, algunas iniciativas de compartición y globalización de bases de datos clínicas, como el TUPAR o el CancerLinQ, van en el sentido adecuado.

Como consecuencia de todo ello, estamos viendo cómo el tratamiento y perspectivas de nuestros pacientes con tumores avanzados, hasta hace poco relativamente intratables, han cambiado de una manera significativa con la llegada de dos oleadas de familias de medicamentos que han venido a complementar y mejorar el armamento citotóxico clásico. Por un lado, los fármacos dirigidos a inhibir dianas moleculares tumorales específicas, los teóricos "tendones de Aquiles" de cada cáncer, ganando así en eficacia y tolerancia, como son los anticuerpos monoclonales, las llamadas pequeñas moléculas o la nueva generación de los antibody-drug conjugates. Y, por otro lado y más recientemente, la inmunoterapia moderna dirigida a modular puntos de control del sistema inmune, que si bien también son terapias de dianas blanco, éstas ya no son tumorales sino de células del sistema inmune y sus efectos son de amplio espectro oncológico, como demuestra su espectacular eficacia para el tratamiento de pacientes con diferentes tipos tumorales (melanoma, riñón, pulmón, urotelial, cabeza y cuello, linfomas, entre otros). O la evolución de ambas modalidades terapéuticas hacia nuevas moléculas y conceptos, como la basada en manipulación de receptor antigénico quimérico de células T (CAR-T Cell therapy) o las combinaciones sinérgicas de diferentes agentes. Así las cosas, estamos empezando a ver un porcentaje de pacientes, pequeño pero real, que se cura de su enfermedad metastásica gracias a estos nuevos fármacos e, incluso, pacientes que siguen con su enfermedad controlada sin la necesidad de recibir cíclicamente nuevas dosis de tratamiento, especialmente con la inmunoterapia. Sólo con lo que ya disponemos, cuando mejoremos nuestro conocimiento tanto de cómo optimizar la administración de estas drogas como sobre sus potenciales biomarcadores predictivos de respuesta de estas enfermedades a los diferentes medicamentos (y, en este sentido, la tecnología CRISPR supondrá una auténtica revolución), las perspectivas de nuestros pacientes mejorarán de manera muy relevante.

¿Veremos la cura del cáncer? En realidad, con la llegada de todas estas novedades junto con la aplicación de la "biopsia líquida", que nos dará información en tiempo real del estado molecular y funcional del tumor de cada paciente, la tecnología aplicada a la

detección precoz de tumores y la optimización inteligente de los tratamientos disponibles y de los que vendrán a corto plazo en combinaciones secuenciales o concomitantes sinérgicas, pasaremos de, como ahora, "sólo" curar más pacientes a poder curar a la mayoría de pacientes, desde mi punto de vista, durante la próxima década. Si a esto le añadimos la importancia de la prevención del cáncer con campañas cada vez más eficientes de concienciación poblacional que, potencialmente, llegaría a reducir hasta a la mitad el número de nuevos casos si se aplicasen adecuadamente las medidas correctoras, podríamos afirmar sin miedo a equivocarnos que el cáncer puede perfectamente dejar de ser, en breve, el problema de primera magnitud y sin respuestas válidas que todavía es hoy en día

Pero para que todo ello se convierta en realidad, es necesario que el sistema sea sostenible. Que los nuevos avances y aprendizajes en Oncología se puedan aplicar globalmente. De lo contrario, no impactaremos de manera relevante en la mortalidad y morbilidad mundial del cáncer, sino únicamente en la de la minoría de entre los países y ciudadanos más pudientes. Y aquí no sólo me refiero a los precios, sino al valor de las nuevas terapias. (Como decía el poeta español Antonio Machado, "todo necio confunde valor y precio.") El objetivo no es una Salud más barata, sino una mejor Salud oncológica mundial. Mejorar la experiencia y expectativas del paciente oncológico de una manera real, hacer que lidere su proceso oncológico, mejorar la salud oncológica poblacional y, para todo ello, aportar valor auténtico, de muchos quilates, con nuestras intervenciones diagnóstico-terapéuticas.

Adicionalmente, también en pro de la sostenibilidad del sistema, tenemos que ser capaces de canalizar la manera de entrenar adecuadamente a las próximas generaciones de especialistas en Oncología (oncólogos médicos, radioterapeutas, cirujanos, patólogos, etc), ya que el modelo de formación y su contenido ya ha cambiado de manera definitiva, siendo los conocimientos, actitudes y aptitudes necesarios para combatir hoy adecuadamente esta terrible enfermedad, aunque parecidos en lo esencial (el concepto médico-paciente), sustancialmente distintos en sus múltiples matices y aspectos con respecto a los que había hace sólo una década, que es lo que, al final del día, marca una gran diferencia, como si de dos especialidades médicas diferentes se tratara. Esa responsabilidad recae en nosotros, los oncólogos actuales, para servir como puente de transición y cordón umbilical entre la Vieja y la Nueva Oncología.

Expresión de PD-L1 en el cáncer humano y su relación con resultados clínicos

PD-L1 expression in human cancers and its association with clinical outcomes

Autores: Xin wang, Feifei Teng, Li Kong, Jinming Yu. Fuente: *This article was published in the following Dove Press journal: Onco Targets and Therapy el 12 de Agosto de 2016. www.dovepress.com*

La activación clásica de células T está regulada por dos vías de señal de transducción: una es dependiente de antígeno y la otra es independiente de antígeno. La señalización independiente de antígeno incluye segundas señales positivas y negativas. PD-1 y CTLA-4 son dos moléculas de control inhibitoras inmunológicas que suprimen las respuestas inmunes mediadas por células T, dando lugar al desarrollo de tumores. La inmuno-edición del cáncer es un proceso que consiste en la inmuno-sobrevida y la progresión tumoral.

Tiene tres fases: la eliminación, el equilibrio, y el escape. En fase de eliminación, las células tumorales son reconocidas por la expresión regulada del antígeno tumoral y eliminadas por diferentes tipos de células inmunes efectoras. En la fase de equilibrio, las células tumorales se transforman en variantes e inducen inmunosupresión para evitar la presión inmune constante, lo que resulta en un estado de latencia funcional del tumor. En la fase de escape, diversas moléculas inmunosupresoras y citoquinas son activadas por las células tumorales y contribuyen a la excrecencia tumoral, causando enfermedad clínicamente evidente. PD-L1 es un ligando de PD-1 que juega un papel importante en la inhibición de la respuesta inmune mediada por células T. La unión de PD-L1 a PD-1 hace que el agotamiento de las células T efectoras y de escape inmune de las células tumorales, resulten en un mal pronóstico.

Los estudios clínicos han demostrado que los anticuerpos monoclonales (mAbs) dirigidos a PD-L1 o su receptor PD-1 prevengan los efectos inhibitorios de la vía PD-1/PD-L1 y mejoren las funciones de las células T, dando lugar a resultados impresionantes en pacientes con melanoma, carcinoma de células renales (RCC), cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) y cáncer de vejiga. Esta revisión se enfoca en la expresión de PD-L1 y su asociación con los resultados clínicos en diferentes tipos de cáncer y los factores que afectan la precisión de predicción de PD-L1.

PD-L1 se expresa principalmente en la superficie de las células tumorales y las células presentadoras de antígenos en varios tumores malignos sólidos, tales como el carcinoma de células escamosas de cabe-

za y cuello, melanoma y carcinomas de cerebro, de tiroides, de timo, de esófago, de pulmón, de mama, del tracto gastrointestinal, colorrectal, de hígado, páncreas, renal, de corteza adrenal, de vejiga, urotelial, de ovario y piel. En el microambiente tumoral, la expresión de PD-L1 en las células tumorales y otras células promotoras del tumor es causada por dos mecanismos, el mecanismo constitutivo y el mecanismo inducido, los cuales dependen de dos sitios de unión de IRF-1.

PD-L1 rara vez se expresa en tejidos normales, pero se expresa de manera inducible en el sitio del tumor, lo que hace que la vía PD-L1 sea única y diferente en comparación con otras vías coinhibitorias, indicando que la expresión selectiva de PD-L1 puede tener alguna relación con los resultados clínicos de los pacientes con cáncer y pueden ser una diana selectiva para la terapia antitumoral.

La vía PD-1 /PD-L1 juega un papel importante en la regulación inmune mediante la entrega de señales inhibitorias para mantener el equilibrio en la activación de células T, la tolerancia y el daño tisular mediado inmunológicamente. Ejerce funciones inhibitorias significativas en el entorno de la estimulación antigénica persistente como la exposición al auto-antígeno, la infección viral crónica y tumores.

Algunos tumores malignos tales como el carcinoma hepatocelular, el cáncer pancreático (CP), el cáncer gástrico, el RCC, el cáncer de esófago (CE) y cáncer de ovario pueden generar un microambiente tumoral inmunosupresor mediante la expresión de un alto agregado de PD-L1 para evitar la citólisis por células T activadas. Se puede explicar por qué la sobreexpresión de alto agregado de PD-L1 en tumores conlleva a un mal pronóstico en pacientes con cáncer.

Mediante el análisis IHQ, se encontró una fuerte asociación entre la expresión de PD-L1 y un tiempo más corto de sobrevida en pacientes con adenocarcinoma. Se encontró una expresión tumoral de PD-L1 en 36% (Greek) y 25% (Yale) de los casos.

Hou et. Al., encontraron que 70 de 111 pacientes mostraron una expresión positiva de PD-L1 ya fuera en la membrana o en el citoplasma de células tu-

morales y hubo una correlación positiva entre la expresión de PD-L1 y un pronóstico pobre. El valor de corte fue de 10% en su estudio.

En conclusión, los pacientes con cáncer gástrico con expresión positiva de PD-L1 tienen un pronóstico significativamente más pobre que los pacientes con PD-L1 negativo. Se detectó una fuerte expresión de PD-L1 en el 37% de cáncer colorrectal (CCR) con MMR-competente y en el 29% con MMR-deficiente. La expresión de PD-L1 se asocia con una mejor supervivencia en CCRs MMR-competente, lo que podría deberse al aumento concomitante de la infiltración de las células T CD8 +.

Por el contrario, otros dos estudios mostraron que la expresión positiva de PD-L1 en el tumor es un predictor independiente de mal pronóstico para CCR. Por lo tanto, el valor predictivo de la expresión de PD-L1 en células tumorales es controvertido en pacientes con CCR.

Dos estudios reportaron una correlación positiva entre la expresión de PD-L1 y el pronóstico pobre en cáncer de esófago (CE).

Cuatro estudios enfocados en el cáncer de páncreas lograron resultados similares, mostrando que la expresión de PD-L1 en tejidos humanos de carcinoma pancreático se asocia con un pronóstico pobre.

Del mismo modo, Wang et. al., también encontraron que PD-L1 inhibe la activación de las células CD4 + y T CD8 + en el microambiente tumoral a pesar de la selección del 5% como valor de corte para la expresión de PD-L1. La inhibición de la función de células T efectoras podría promover el crecimiento tumoral, lo que puede explicar el mal pronóstico de los pacientes con PD-L1 positivo. Chen et. al., confirmaron que PD-L1 es un factor independiente de mal pronóstico y su expresión está asociada significativamente con la etapa del tumor y el nivel preoperatorio de CA 199 en suero.

La vía PD-1/PD-L1 es un mecanismo significativo de supresión inmune en el microambiente tumoral. Los mAbs dirigidos a PD-1 o PD-L1 podrían bloquear la vía PD-1/PD-L1 y mejorar las funciones de las células T.

Pidilizumab, lambrolizumab, nivolumab y AMP-224 son mAbs dirigidos a PD-1, en tanto que BMS-036559, MEDI4736, MPDL3280A y MSB0010718C son mAbs dirigidos a PD-L1. Estos mAbs se usaron en el tratamiento de varios tipos de cáncer como melanoma, CPCNP, RCC, cáncer de vejiga, CCR y cáncer gástrico. Las tasas alcanzadas de respuesta global fueron de 16% a 100%.

También se ha evaluado la expresión de PD-L1 como

biomarcador predictivo en diversos estudios clínicos. Dos de ellos demostraron que la expresión de PD-L1 es un predictor efectivo de la respuesta a inmunoterapia oncológica.

De forma importante, el efecto benéfico de nivolumab en CPCNP escamoso es irrelevante a la expresión de PD-L1, en tanto que en CPCNP no escamoso, la expresión de PD-L1 es predictiva del beneficio de nivolumab.

Los mAbs dirigidos a la vía PD-1/PD-L1 han alcanzado tasas impresionantes de respuesta en pacientes con melanoma, CPCNP, RCC y en cáncer de vejiga y se demostró el valor de PD-L1 como biomarcador predictivo para los resultados de la terapia con mAb en varios estudios.

En 2015, ASCO, un estudio Fase II, confirmó el primer biomarcador predictivo genético – la deficiencia de MMR podía predecir eficazmente la eficacia del bloqueo de PD-1. En 41 pacientes con o sin deficiencia de MMR, la ORR fue del 40% para los pacientes con CRC con MMR-deficiente y 0% para los pacientes de CRC MMR competente. La tasa de supervivencia libre de progresión fue de 78% para los pacientes con CRC con MMR deficiente y el 11% para los pacientes de CRC con MMR-competente.

El interferón- γ secretado por linfocitos infiltrados tumorales puede provocar la regulación positiva de PD-L1 en las células tumorales, lo que lleva a la inducción de apoptosis de las células T a través de la interacción de PD-L1 y PD-1. El valor pronóstico de PD-L1 por IHQ se basa en el momento de la biopsia que se asocia con el desarrollo del nido y se relaciona con las terapias previas, incluyendo la quimioterapia o la radioterapia.

Por lo tanto, una sola evaluación de la expresión de PD-L1 puede que no refleje la condición real y se requiere un muestreo en múltiples sitios para la determinación de la expresión de PD-L1.

El estatus de la expresión de PD-L1 puede diferir en lesiones primarias versus lesiones metastásicas debido a la heterogeneidad del tumor. La expresión de PD-L1 tiene dos patrones, la expresión focal y la expresión difusa.

Por lo tanto, es más razonable analizar las correlaciones entre la proteína de membrana de PD-L1, más que la proteína intracelular de PD-L1 y los resultados clínicos.

MMR, el primer biomarcador predictivo genético que comunica la inmunoterapia y la genómica, predice efectivamente la eficacia del bloqueo de PD-1 en varios tipos de cáncer.

Opinión del Dr. César González de León Evasión de la destrucción por el Sistema Inmune: Un mecanismo distintivo de Inmunoterapia.

Dr. César González de León, Médico Oncólogo egresado del Instituto Nacional de Cancerología y MD Anderson Cancer Center Director de OPCION Oncología (Organización Para el Cuidado Integral en Oncología) empresa dedicada a atención privada en oncología médica e investigación clínica.



El uso del término inmunoterapia que en Oncología implica manipular el sistema inmune para prevenir o tratar el cáncer, ha encontrado éxitos limitados en neoplasias específicas y hasta el momento no había logrado aplicaciones sustanciales amplias en Oncología, a excepción del descubrimiento de los anticuerpos monoclonales con aplicaciones específicas contra neoplasias hematológicas y algunos tumores sólidos (mama, colon, pulmón, ovario entre otros). Por otra parte numerosos tratamientos alternativos y experimentales buscan aumentar la eficiencia del sistema inmune, hasta hoy con éxito muy limitado. La publicación de los mecanismos de evasión de los tumores, que representan potenciales áreas terapéuticas fue resumida de forma brillante por Hannahan y cols en su artículo seminal en Cell⁽¹⁾: las características distintivas ("Hallmarks") de la carcinogénesis comprenden seis capacidades biológicas adquiridas durante el desarrollo multipasos de los tumores humanos. Estas marcas o "sellos" constituyen un principio organizativo

para racionalizar las complejidades de la enfermedad neoplásica e incluyen:

- La señalización proliferativa, la evasión de los supresores de crecimiento, la resistencia a la muerte celular, permitir la inmortalidad replicativa, inducir la angiogénesis, y activar los procesos de invasión/metástasis.

Subyacente a estos procesos está la inestabilidad genómica y la inflamación que generan un entorno apropiado para multiplicar muchas de estas funciones conceptuales. El progreso en los conocimientos en la última década ha agregado 2 procesos más que emergen:

- la reprogramación del metabolismo energético.
- la evasión de la destrucción inmunológica, que es el tema que nos ocupa en el presente artículo.

Además de las células cancerosas, los tumores exhiben otra dimensión de complejidad: contienen un repertorio de células en apariencia normales, que contribuyen a la adquisición de características que propician un microambiente tumoral propicio para la tumorigénesis o mejor dicho, tumorigénico en si mismo.

El reconocimiento de la aplicabilidad extensa de estos conceptos en un futuro cercano afectará incrementalmente el desarrollo de nuevas formas de tratamiento del cáncer humano.

La presente revisión acerca de la expresión de PDL-1 en diversos cánceres y su asociación con pronóstico y predictividad, explica de manera sucinta el mecanismo de evasión de destrucción inmune que es el "sello conceptual" (Hallmark) del mecanismo de carcinogénesis que nos ocupa.

En tejidos normales la señalización de PD-1 en las células T está diseñada para regular la respuesta

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



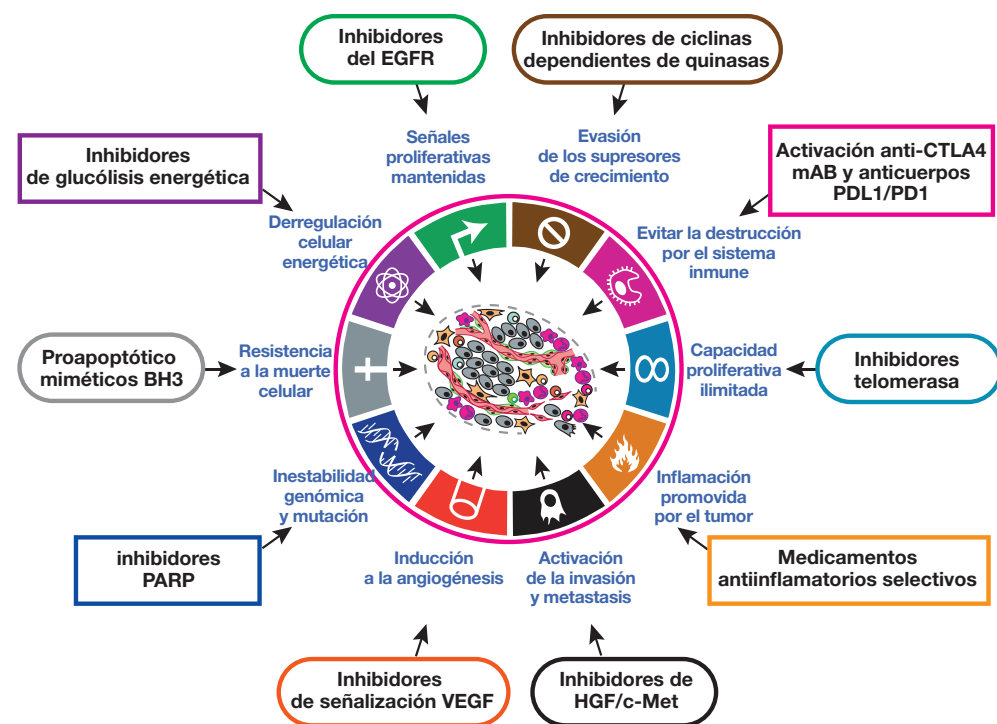


Figura 1 La orientación terapéutica de los Distintivos del Cáncer.

Los fármacos que interfieren con cada una de las capacidades adquiridas necesarias para el crecimiento tumoral y la progresión se han desarrollado y están en ensayos clínicos o en algunos casos aprobados para uso clínico en el tratamiento de ciertas formas de cáncer humano. Además, se están desarrollando fármacos para apuntalar cada uno de los distintivos del cáncer, y también resultan prometedores como terapéutica emergente del cáncer. Los medicamentos que aparecen son sólo ejemplos ilustrativos. Hay cientos de fármacos candidatos con diferentes blancos moleculares atacando estas características conceptuales que prometen una producción de medicamentos más específicos contra mecanismos terapéuticos "accionables".

inmune en forma negativa y disminuir el daño al tejido adyacente y se contrapone al desarrollo de la autoinmunidad para promover la tolerancia a los auto antígenos. PDL-1 se expresa en la superficie de las células tumorales, las células presentadoras de antígenos y los Tregs, que son un subgrupo de células T CD4 positivas, y se identifica RARAMENTE en tejidos normales, pero es induciblemente expresado en el sitio tumoral.

Esencialmente la vía de señalización PD1-PDL1 es una vía patológica que existe en los tumores únicamente y que provoca, al unirse el ligando PDL-1 con PD-1, el agotamiento de la respuesta inmune mediada por células T (inmunosupresión). Asimismo PDL1 también funciona como un receptor que transmite una señal anti-apoptótica y así protege a los tumores de la apoptosis.

La expresión de PDL-1, debido a que es básicamente patológica, conceptualmente se convertiría en un marcador molecular tanto de pronóstico como predictivo a las drogas que atacan a este complejo PDL-1/PD-1. Los autores, además de presentarnos una explicación profunda y a la vez concisa de ésta vía, se avocaron a revisar exhaustivamente la evidencia en la literatura mundial de predictividad/pronóstico en los diferentes tumores, como pulmón, estómago, colon, páncreas. De igual manera explican con claridad las limitaciones de la prueba antes de que pueda convertirse en un marcador confiable, como el hecho de que en realidad hay múltiples formas de determinar PDL-1, con diferentes anticuerpos, así

con aspectos técnicos de la Inmunohistoquímica y aspectos temporales (momento de la enfermedad en el que se hace la determinación y relación con otros tratamientos como quimioterapia o radioterapia previos que se especula pudieran afectar dicha determinación) y espaciales (sitio del tumor en donde se hace la determinación), sitio del microambiente en donde se hace la determinación. Otra discusión importante es la de la relación con MMR, el primer gen biomarcador predictivo que predice efectivamente la eficacia del bloqueo de PD-1 en varios cánceres como colon y estómago.

El brillante futuro de esta forma de inmunoterapia, que debería distinguirse de otras formas de inmunoterapia con una formulación semántica diferente (podría por ejemplo llamarse terapia contra la destrucción celular mediada por inmunidad), exige en un futuro inmediato la formulación de estudios clínicos mejor diseñados con unificación de la determinación de PDL-1 tanto en cuanto a anticuerpo, como aspectos específicos de la determinación (tumor y microambiente) y momento específico de la determinación para poder tener mejor idea de valor tanto de pronóstico como de predictividad de este importante, pero en este momento también imperfecto biomarcador.

Douglas Hanahan^{1,2}, * y Robert A. Weinberg³, * 1El Instituto Suizo de Investigación Experimental del Cáncer (ISREC), Facultad de Ciencias de la Vida, EPFL, Lausanne CH-1015, Suiza. Departamento de Bioquímica y Biofísica de la UCSF, San Francisco, CA 94158, EE.UU. 2La. Instituto de Investigación Biomédica 3Whitehead, Ludwig / MIT Center for Molecular Oncología, y el Departamento de Biología del MIT, Cambridge, 02142 MA, EE.UU. * Correspondencia: dh@epfl.ch (D. H.), weinberg@wi.mit.edu (R.A.W.) DOI 10.1016/j.jcell.2011.02.013

El análisis clínico y kinómico identifica las células sanguíneas mononucleares periféricas como un biomarcador farmacodinámico potencial en pacientes con carcinoma metastásico de células renales tratados con sunitinib.

Clinical and kinomic analysis identifies peripheral blood mononuclear cells as a potential pharmacodynamic biomarker in metastatic renal cell carcinoma patients treated with sunitinib. Autores: Gaëlle Noé, Audrey Bellesoeur, Audrey Thomas-Schoemann, Savithri Rangarajan, Faris Najj, Alicja Puzskiel, Olivier Huillard, Nathaniel Saidu, Lisa Golmard, Jerome Alexandre, Francois Goldwasser, Benoit Blanchet and Michel Vidal.

Fuente: Oncotarget, Advance Publications 2016; en www.impactjournals.com/oncotarget/; Publicado el 29 de agosto de 2016

El Carcinoma de células renales (RCC) es la tercera enfermedad maligna más común del tracto urinario y es responsable de 338,000 nuevos casos a nivel mundial. Se considera que este cáncer es un tumor inmunogénico y hasta este momento se han explorado un número diverso de enfoques inmunoterapéuticos. Hasta el 2006, la inmunoterapia en base a citoquinas (interferón- α e interleucina -2) era la única terapia sistémica probada con eficacia clínica limitada.

Nuestra hipótesis es que las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) podrían ser un tejido sustituto perfecto para la identificación y prueba de biomarcadores farmacodinámicos de inhibidores de quinasa, ya que este tejido es fácilmente accesible para el muestreo de repetición a lo largo de la terapia.

Sunitinib, el primer inhibidor de tirosina quinasa desarrollado para la vía de VEGF, es actualmente el tratamiento estándar de primera línea para el CCR metastásico (CCRm). Se sabe que Sunitinib tiene propiedades inmunomoduladoras, además de su actividad antiangiogénica. Un estudio realizado por Powles et al., reportó una reducción significativa en el número de linfocitos totales periféricos (17%), CD3 (21%), CD4 (27%) y CD8 (29%) de las células T después de completar el primer ciclo de 6 semanas de terapia en 43 pacientes con mRCC.

El presente estudio tuvo como primer objetivo, realizar una evaluación retrospectiva de los cambios en la cuenta de linfocitos en el día 21 después de iniciar con

sunitinib en pacientes con mRCC como un biomarcador farmacodinámico y en segundo lugar, evaluar la actividad general de la proteína tirosina quinasa (PTK) en células mononucleares en sangre periférica (PBMC) de pacientes con mRCC sin tratamiento previo a sunitinib.

Se incluyeron 88 pacientes con mRCC tratados con sunitinib. La mediana de edad fue de 62 años. El tipo histológico tumoral más frecuente fue carcinoma de células claras (71%).

23 pacientes (26%) desarrollaron linfopenia durante el primer ciclo de tratamiento con sunitinib, siete de ellos (8%) grado ≥ 2 .

La mediana de PFS en la cohorte fue de 234 días (intervalo de confianza, 95% IC, 179-289). En un análisis univariado (Tabla 2), la proporción de linfocitos entre el día 0 (antes del inicio del tratamiento, D0) y el día 21 de tratamiento (D21), solo la relación hematólogica en el día 21 se asoció con PFS. Un aumento en el recuento de linfocitos en el día 21 se asoció en forma significativa con un peor pronóstico ($p=0,0028$). El análisis del modelo de riesgo proporcional multivariado de Cox mostró que la proporción de linfocitos D21/D0 (proporción de riesgo [HR], 1,83; 95% IC, 1,24-2,71; $p=0,0023$), el estado funcional ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0-1 (HR, 0,44; 95% IC, 0,23 a 0,84; $p=0,0135$) y el índice de masa corporal (HR, 0,86; IC95%, 0,80- 0,93; $p=0,0001$) se asociaron en forma independiente con PFS.

En continuidad con los resultados clínicos previos, se realizó un estudio para comparar las actividades de PTK en PBMC de pacientes con mRCC y voluntarios sanos utilizando microarreglos de péptidos.

Varios péptidos mostraron niveles de fosforilación significativamente más bajos en las PBMC de los pacientes en comparación con voluntarios sanos (76 con $p < 0,05$, 45 con $p < 0,01$) (Figura 1C), lo que sugiere que, en general los perfiles kinómicos de las PBMC de pacientes con mRCC vírgenes a tratamiento se podrían diferenciar de los de individuos sanos.

El siguiente paso fue estudiar el efecto ex vivo de sunitinib o SU12662 (metabolito activo) en lisados

de PBMC de 21 pacientes con mRCC vírgenes a tratamiento. Los perfiles de inhibición obtenidos después de la exposición ex vivo para sunitinib o SU12662 mostraron que se redujeron los niveles de fosforilación del sustrato de PTK. Curiosamente, el efecto inhibitorio de sunitinib fue más fuerte que el de SU12662.

Así mismo, se observó con gran interés, una relación lineal tanto con los perfiles de inhibición ex vivo de sunitinib (20 péptidos con $p < 0,05$) como con SU12662 (18 péptidos con $p < 0,05$). Una proporción más baja de linfocitos D21/D0 se asoció con una mayor inhibición de fosforilación de estos péptidos para sunitinib (Figura 4) y SU12662.

Opinión de la Dra. Ana Elena Martín Aguilar Análisis Kinómico

Oncóloga Médica, adscrita en el Hospital de Oncología de CMN SXXI al área de tumores urológicos.



La incidencia del cáncer renal ha tenido un incremento a nivel mundial en los últimos años. Es una neoplasia que ha demostrado ser quimio y radio resistente, lo cual durante mucho tiempo complicó el tratamiento de los pacientes con enfermedad recurrente o metastásica. En los últimos 10 años han

salido 10 medicamentos que han cambiado la forma de tratar el carcinoma de células renales, logrando incrementos en la sobrevida global y en el periodo libre de progresión, sin embargo no hay disponibles biomarcadores que nos orienten para saber cual puede ser el mejor medicamento para cada paciente y con estos tratamientos la duración de la respuesta es limitada y rara vez curativa.

Hasta el momento el sunitinib sigue siendo uno de los estándares de tratamiento de primera línea en pacientes con enfermedad metastásica o recurrente. Este medicamento pertenece al grupo de los inhibidores de los receptores de tirosin kinasas. Estos receptores están relacionados a múltiples vías de señalización celular que regulan el crecimiento y desarrollo de células tumorales. El perfil kinómico es el estudio y la evaluación de la actividad de las kinasas con el fin de asociarlo con respuestas clínicas e identificar potenciales blancos terapéuticos.

En el artículo, lo que se plantea, es la gran utilidad que tendría un biomarcador que permitiera ver que pacientes pudieran beneficiarse con el uso de sunitinib previo al inicio del tratamiento y durante el mismo. Una de las formas que se ha propuesto es evaluar la actividad global de las kinasas que influyen en las vías de señalización de las células malignas directamente en las biopsias de los tumores, sin embargo se plantea que la dinámica celular puede cambiar a lo largo del tratamiento, y algo que dificulta el seguimiento es que no pueden estarse realizando

biopsias de manera rutinaria a lo largo del tratamiento. Debido a esto, se considera que las células circulantes pueden ser un biomarcador útil, en especial las células mononucleares de sangre periférica, ya que fácilmente pueden obtenerse muestras con procedimientos poco invasivos.

Debemos considerar que el cáncer renal tiene un componente inmunológico muy importante que junto con la angiogénesis favorecen el crecimiento tumoral. En algunos estudios se ha documentado que el crecimiento tumoral se da cuando hay alteraciones en células T, células dendríticas y macrófagos. Lo que se busca en el tratamiento del cáncer renal es encontrar fármacos inmunomoduladores que ayuden a modificar estas alteraciones a favor del paciente.

Dentro de los mecanismos de acción del sunitinib, además de ser un antiangiogénico, se ha visto que tiene propiedades inmunológicas y que durante su uso puede haber disminución en el conteo de las células T y linfocitos. Hay poca evidencia de si esto puede incrementar o no la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global. Los resultados obtenidos en este artículo nos orientan a pensar que pueden ser favorecedores estos cambios al menos en la sobrevida libre de progresión.

Los objetivos del estudio eran evaluar, de manera retrospectiva, los cambios en el conteo de linfocitos en el día 21 posterior al inicio del tratamiento con sunitinib para evaluar si estos pueden ser utilizados como biomarcadores, y segundo, evaluar la actividad de las proteínas de tirosin kinasas en células mononucleares de sangre periférica en pacientes con cáncer renal vírgenes a tratamiento previo al inicio de sunitinib.

Se seleccionó a 88 pacientes que estaban en tratamiento con sunitinib, de los cuales el 57% era de riesgo intermedio de acuerdo a criterios de Heng, 36% era de pobre riesgo y sólo 7% de buen riesgo, el 71% tenían histología de células claras. De estos 23 pacientes (26%) desarrollaron linfopenia durante el primer ciclo de tratamiento. Se realizó un análisis univariado de la relación de linfocitos entre día 0 (D0) y día 21 (D21) de tratamiento, encontrándose que una elevación de los linfocitos en el día 21 se asociaba con un peor pronóstico. Se concluye que la relación de linfocitos en el día 21 y día 0 (D21/D0) se asoció de manera independiente con el periodo libre de progresión.

De manera paralela se hizo un estudio para comparar la actividad de las proteínas de tirosin kinasas en las células mononucleares periféricas de pacientes con cáncer renal vírgenes a tratamiento y los de voluntarios sanos, encontrando que varios péptidos tenían niveles menores de fosforilación en los pacientes con cáncer comparado con los voluntarios sanos.

Posterior a esto se estudio el efecto ex vivo de sunitinib y su metabolito activo (SU12662) en los lisados de células mononucleares periféricas de los pacientes vírgenes a tratamiento encontrando que los niveles de fosforilación de los sustratos de las proteínas de tirosin kinasas se encontraban reducidos, y también se identificaron varios péptidos que se inhibieron de manera significativa obteniendo mejores respuestas en el grupo de riesgo intermedio de Heng que en el de pobre riesgo.

A pesar de que el uso de los inhibidores de tirosin kinasas se ha vuelto el estándar de tratamiento de primera línea para los pacientes con esta neoplasia, aun nos falta comprender muchos aspectos moleculares de las células tumorales, los procesos inmunológicos que se llevan dentro de estas y los mecanismos de acción sobre las distintas vías de señalización que hay.

Los resultados observados en este estudio, pueden ser de gran utilidad para la práctica clínica. La disminución de linfocitos se asoció a un incremento en la sobrevida libre de progresión lo cual podría utilizarse como un factor pronóstico.

Al no tener un biomarcador realmente efectivo que nos ayude a preseleccionar a los pacientes para el tratamiento, podemos usar las manifestaciones clínicas como la hipertensión, el hipotiroidismo y ahora probablemente la linfopenia para orientarnos en cuanto a que tanta respuesta tendrán nuestros pacientes.

Y algo que sería ideal, pero que en el momento actual nos limitan los recursos técnicos y económicos, sería la posibilidad de poder hacer pruebas ex vivo como se comenta en el artículo para saber de antemano que paciente tendrá una mejor respuesta con un tratamiento determinado.

El cáncer renal es una de las neoplasias con mayor investigación en la actualidad, con resultados muy prometedores, por lo cual debemos de estar pendientes de los análisis del kinoma, del descubrimiento de biomarcadores efectivos que nos permitan manejar de mejor manera las resistencias y toxicidades que se presentan con los tratamientos actuales así como el surgimiento de nuevos.

Estudio fase 3 de bevacizumab en cáncer de ovario investigadores ICON7

Autores: Timothy J. Perren, M.D., Ann Marie Swart, M.D., Jacobus Pfisterer, M.D., Jonathan A. Ledermann, M.D., Eric Pujade-Lauraine, M.D., Gunnar Kristensen, M.D., Mark S. Carey, M.D., Philip Beale, M.D., Andrés Cervantes, M.D., Christian Kurzeder, M.D., Andreas du Bois, M.D., Jalid Sehouli, M.D., Rainer Kimmig, M.D., Anne Stähle, M.D., Fiona Collinson, M.D., Sharadah Essapen, M.D., Charlie Gourley, M.D., Alain Lortholary, M.D., Frédéric Selle, M.D., Mansoor R. Mirza, M.D., Arto Leminen, M.D., Marie Plante, M.D., Dan Stark, M.D., Wendi Qian, Ph.D., Mahesh K.B. Parmar, Ph.D., and Amit M. Oza, M.D., for the ICON7 Investigators.

Publicado en: N ENGL J MED 365;26, nejm.org; 29 de diciembre de 2011.

El cáncer de ovario es la cuarta causa más común de muerte por cáncer en mujeres, con un estimado de 200,000 casos y 125,000 muertes anuales a nivel mundial. En la década pasada, el tratamiento estándar para mujeres con cáncer avanzado de ovario fueron cirugía y quimioterapia a base de platino. Los intentos por mejorar esta quimioterapia estándar de dos fármacos, mediante la adición de un tercer fármaco citotóxico no afectó la supervivencia libre de progresión ni la supervivencia global y dio lugar a un aumento de los efectos tóxicos. Aunque la quimioterapia intraperitoneal ha extendido la supervivencia global de 12 a 17 meses, solo es una opción para las mujeres con cáncer de ovario avanzado que presentan escasa enfermedad residual después de cirugía y no se utiliza ampliamente.

La angiogénesis contribuye al crecimiento y metástasis de tumores sólidos. Las líneas de células epiteliales del cáncer de ovario frecuentemente expresan el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF).

Bevacizumab (Avastin, Roche) es un anticuerpo monoclonal que se une a todas las isoformas del ligando del receptor VEGF – VEGF - A, con evidencia de eficacia en cáncer metastásico colorrectal y de pulmón, así como su actividad en cáncer renal, de mama y de cerebro. Los estudios fase 2 de bevacizumab en mujeres con cáncer de ovario muestran respuestas del tumor y retraso en la progresión de enfermedad.

ICON7 es dirigido por el Concejo de Investigación Médica de la Unidad de Estudios Clínicos del Reino Unido (MRC CTU).

Posterior a la cirugía, las mujeres fueron elegibles a reclutamiento si tenían enfermedad confirmada histológicamente, de alto riesgo, en etapa temprana (tumores estadio I o IIA de células claras o tumores de grado 3, de acuerdo a la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia [FIGO]) o cáncer avanzado

epitelial de ovario (etapa IIB a IV por FIGO), cáncer peritoneal primario o cáncer de trompas de Falopio. El reclutamiento de mujeres con enfermedad de alto riesgo en etapa temprana se restringió al 10% del total de la población en estudio.

Las mujeres fueron asignadas en forma aleatoria en una proporción 1:1 a recibir carboplatino y paclitaxel, cada 3 semanas por 6 ciclos (grupo con quimioterapia estándar) o al mismo régimen más bevacizumab (7.5 mg por kilogramo de peso corporal) administrado en forma concurrente cada 3 semanas durante 5 o 6 ciclos y continuado por 12 ciclos más o hasta progresión de enfermedad (grupo con bevacizumab).

Se realizaron evaluaciones clínicas y mediciones del antígeno oncológico 125 (CA-125) antes de cada ciclo de quimioterapia, luego cada 6 semanas durante el primer año, cada 3 meses durante los años 2 y 3, cada 6 meses durante los años 4 y 5 y posteriormente una vez al año.

Se realizaron tomografía (TC) o resonancia magnética (MRI) al inicio, después de los ciclos 3 y 6 de quimioterapia, a los 9 y 12 meses después de aleatorización, cada 6 meses en los años 2 y 3 y posteriormente según fuera indicado hasta progresión de enfermedad.

Se evaluó la calidad de vida con el uso de los cuestionarios QLQ-C30 y QLQ-OV28 de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC). Los principales resultados de interés fueron supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Otros resultados incluyeron el intervalo libre de progresión biológica, la respuesta a la terapia, la toxicidad y la calidad de vida.

Con una mediana estimada de supervivencia libre de progresión de 18 meses y una mediana de supervivencia global de 43 meses en el grupo con quimioterapia

estándar, el estudio fue diseñado para detectar un aumento del 28% en la mediana de supervivencia libre de progresión a los 23 meses (proporción de riesgo, 0.78) y un 23% aumento en la mediana de supervivencia global a 53 meses (proporción de riesgo, 0.81) en el grupo de bevacizumab. 1528 pacientes fueron reclutadas de diciembre del 2006 a febrero del 2009, en 263 centros en el Reino Unido, Alemania, Francia, Canadá, Australia, Nueva Zelanda, Dinamarca, Finlandia, Noruega, Suecia y España. La fecha de corte del análisis primario fue el 28 de febrero del 2010, tiempo en el cual se observaron un total de 759 eventos en supervivencia libre de progresión. Los grupos de tratamiento estuvieron bien balanceados con respecto a las características basales. La mediana de edad fue de 57 años y el 94% de los pacientes tuvo un estado funcional ECOG de 0 o 1; 90% tuvo cáncer epidérmico de ovario; 9% tuvo enfermedad de alto riesgo en etapa temprana; 30% estaban en alto riesgo de progresión; 21% tuvieron enfermedad en etapa III, IIIA o IIIB por FIGO, 70% presentaron enfermedad en etapa IIIC o IV por FIGO; 69% presentaron un tipo histológico seroso, 26% presentaron más de 1.0 cm de enfermedad residual después de cito-reducción quirúrgica.

Más del 90% de las mujeres en ambos grupos recibieron 6 ciclos de quimioterapia (91% en el grupo con terapia estándar y 94% en el grupo con bevacizumab). Las mujeres en el grupo con bevacizumab que iniciaron quimioterapia a las 4 semanas después de cirugía o más temprano recibieron una mediana de 16 ciclos y las que empezaron con quimioterapia después de 4 semanas de la cirugía recibieron una mediana de 17 ciclos.

Se reportaron 5 muertes relacionadas con el tratamiento, o con el tratamiento y la enfermedad: uno en el grupo con terapia estándar (debido a isquemia del sistema nervioso central) y 4 en el grupo con bevacizumab (cada uno con perforación gastrointestinal, hemorragia intracraneana, perforación intestinal recurrente y cáncer de ovario y sepsis neutropénica y cáncer de ovario). Se reportaron eventos adversos grado 3 o más en 56% de las mujeres en el grupo con terapia estándar y en 66% de las mujeres en el grupo con bevacizumab. El tratamiento parece estar asociado con un incremento en el sangrado (principalmente sangrado mucocutáneo grado 1), hipertensión grado 2 o más (18% con bevacizumab vs. 2% con terapia estándar), eventos tromboembólicos grado 3 o más (7% con bevacizumab vs. 3% con terapia estándar) y perforaciones gastrointestinales (ocurrencia en 10 pacientes en el grupo con bevacizumab vs. 3 pacientes en el grupo con terapia estándar).

La tasa de remisión completa o parcial fue del 48%

en el grupo con terapia estándar y 67% en el grupo con bevacizumab – una diferencia de 19 puntos porcentuales (intervalo de confianza [IC] 95%, 11 a 28; P<0.001). Con una mediana de seguimiento de 19.4 meses, la progresión de enfermedad o muerte ocurrió en 759 pacientes (392 en el grupo con tratamiento estándar y 367 en el grupo con bevacizumab). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 17.3 meses en el grupo con terapia estándar y 19.0 meses en el grupo con bevacizumab. Las curvas de Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión mostraron una diferencia significativa entre los dos grupos (proporción estimada de riesgo para progresión o muerte en el grupo con bevacizumab, 0.81; IC 95%, 0.70 a 0.94; P=0.004).

Entre las pacientes con alto riesgo para progresión, la mediana estimada de supervivencia libre de progresión fue de 10.5 meses con terapia estándar, comparado con 15.9 meses en el grupo con bevacizumab (proporción de riesgo para progresión o muerte en el grupo con bevacizumab, 0.68; IC 95%, 0.55 a 0.85; P<0.001). Los valores medios restringidos a los 36 meses fueron 13.1 meses con la terapia estándar y 16.5 meses con bevacizumab.

Se sugiere que hay mayor beneficio con bevacizumab en las mujeres con un peor estado funcional ECOG que para las que tienen un estado funcional normal (P=0.02 por interacción). No se tienen datos definitivos respecto a supervivencia global; estos se tendrán en 2013.

Datos de corte

La fecha límite para el análisis actualizado de la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global fue el 30 de noviembre de 2010, después de una mediana de tiempo de seguimiento de 28 meses y un total de 378 muertes observadas. Se reportaron un total de 934 eventos respecto a supervivencia libre de progresión (progresión o muerte) (464 en el grupo con terapia estándar y 470 en el grupo con bevacizumab). Los resultados fueron muy similares a los del análisis primario, mostrando nuevamente una clara evidencia de un riesgo no proporcional (P=0.001).

Se observó una mejora a largo plazo en la supervivencia libre de progresión con bevacizumab, en comparación con la terapia estándar, con medianas de duración de 19.8 meses en el grupo con bevacizumab y 17.4 meses en el grupo con terapia estándar y restringidas medias correspondientes de 24.1 meses y 22.4 meses a 42 meses (proporción de riesgo para progresión o muerte en el grupo con bevacizumab, 0.87; IC 95%, 0.77 a 0.99; P=0.04).

Entre las 465 mujeres en alto riesgo para progresión, 386 (83%) tuvieron progresión de enfermedad o me-

dianas de duración de 10.5 meses en el grupo con terapia estándar y 16.0 meses en el grupo con bevacizumab y medias restringidas de 14.5 meses y 18.1 a 42 meses en los dos grupos, respectivamente (proporción de riesgo para progresión o muerte en el grupo con bevacizumab, 0.73; IC 95%, 0.60 a 0.93; P=0.002). Las curvas actualizadas de sobrevida libre de progresión fueron similares a las obtenidas en los análisis primarios hasta 24 meses de seguimiento.

Se reportaron un total de 146 nuevas muertes (todas relacionadas con la enfermedad) haciendo un número total de muertes de 378 (200 en el grupo con terapia estándar y 178 en el grupo con bevacizumab).

Una comparación de las curvas de Kaplan-Meier resultó en una proporción de riesgo para muerte en el grupo con bevacizumab de 0.85 (IC de 95%, 0.69 a 1.04; P=0.11). La indicación temprana de una tendencia hacia la mejora de sobrevida global con bevacizumab ha permanecido sin cambio. El efecto de bevacizumab en la sobrevida global difiere entre las pacientes en alto riesgo para progresión y el resto de las mujeres en estudio (P=0.011). La mediana de sobrevida global es de 28.8 meses en el grupo con terapia estándar y 36.6 meses en el grupo con bevacizumab, (proporción de riesgo para muerte en el grupo con bevacizumab, 0.64; IC 95%, 0.48 a 0.85; P=0.002).

Opinión del Dr. Juan Cruz Baca El cáncer de ovario epitelial se manifiesta en forma heterogénea

Médico Oncólogo de Christus Muguerza del Parque. Jefe de enseñanza e investigación de Christus Muguerza del Parque. Médico oncólogo de Pensiones Civiles Del Estado de Chihuahua. Profesor de la materia de oncología de la UACH. Profesor de la materia de oncología de la UDD campus Chihuahua.



El cáncer de ovario epitelial se manifiesta en forma heterogénea, se puede clasificar en distintos tipos histológicos, como son seroso de alto grado, seroso de bajo grado, endometroide, mucinoso y de células claras. Se ha observado que cada tipo puede tener distinto comportamiento clínico y respuesta a trata-

miento sistémico. En forma general se han tratado como una entidad. El cáncer de ovario es el tumor ginecológico más letal. En EUA es la quinta causa de muerte.

La sobrevida esta aumentado de manera imponente en los últimos años, la explicación para lo anterior puede ser: que la cirugía sea más adecuada, a tiempo y la aparición de nuevos fármacos que han logrado aumentar la sobrevida libre de enfermedad.

El tratamiento estándar para cáncer de ovario recién diagnosticado es una combinación de cirugía de cito-reducción, además de quimioterapia sistémica teniendo en mente siempre usar un platino o derivado de éste como primera línea. Lo cual consigue que 70 a 80 % de las pacientes logren una remisión clínica completa y se llegue a tener una supervivencia libre de enfermedad a cinco años de 40% en estadio III y 20% en estadio IV.

En 1990 los estudios GOG111 y OV10 demostraron que la combinación de cis-platino más paclitaxel aumentaban la supervivencia libre de progresión (SLE) y la supervivencia global (SG) en comparación con lo usado que era cis-platino y ciclofosfamida. Estudios

posteriores mostraron que había menos toxicidad con carboplatino que con cis-platino.

Diversos estudios publicados han estudiado la eficacia de un antiangiogénico como el bevacizumab en pacientes de primera línea, con la finalidad de aumentar la supervivencia y sin causar reacciones secundarias importantes.

Los estudios GOG218 e ICON 7 mostraron la eficacia de bevacizumab en primera línea al agregarlo al tratamiento estándar de quimioterapia con carboplatino y paclitaxel, además de continuar con bevacizumab como mantenimiento.

Este estudio ICON7 se diseñó para investigar la adicción de bevacizumab a la quimioterapia con platino en primera línea de tratamiento. Comparó la eficacia en primera línea de tratamiento con quimioterapia o quimioterapia más bevacizumab seguido de mantenimiento con bevacizumab a dosis de 7.5 mg/Kg cada tres semanas por 12 meses en poco más de 1500 mujeres. El objetivo primario de este estudio fue valorar la sobrevida libre de progresión.

Las pacientes estudiadas tenían las características siguientes:

- Etapas clínicas I a III con enfermedad residual de < 1 cm y > de 1 cm.
- Etapas clínicas III y IV (inoperables).

Se trataron a las pacientes de la siguiente manera:

- Tratamiento estándar con carboplatino mas paclitaxel cada 21 días por seis ciclos.
- Tratamiento estándar con carboplatino mas paclitaxel por cinco a seis ciclos mas bevacizumab 7.5 mg/Kg de peso cada tres semanas por doce ciclos o hasta progresión. Es importante aclarar que el bevacizumab se inició en el segundo ciclo para no retardar la cicatrización por su efecto anti-angiogénico.

Se analizaron las respuestas parciales o completas y se encontraron de 48% vs. 67% (P<0.001) a favor del grupo que uso bevacizumab. El aumento de la supervivencia libre de progresión fue significativo, así como el impacto en la sobrevida global en el subgrupo de alto riesgo.

Los pacientes de alto riesgo presentaron una sobrevida libre de progresión de 10.5 meses con la quimioterapia estándar en comparación con 16 meses para las que usaron bevacizumab (P<=0.001).

En 2015 se publicaron resultados finales de sobrevida libre de enfermedad, con 48.9 meses de seguimiento y mostraron que, en el subgrupo de alto riesgo, la supervivencia media fue de 30.2 meses vs. 39.7 meses en el grupo con quimioterapia estándar y en el grupo con bevacizumab respectivamente. Se puede ver que hubo mayor beneficio para pacientes con alto riesgo. Las pacientes de bajo riesgo no presentaron beneficio con bevacizumab.

En relación a eventos adversos grado tres o mayores fueron de 56% en el grupo de quimioterapia estándar contra 66% en el grupo de bevacizumab.

La toxicidad en relación al brazo de investigación fue hipertensión (18% vs. 2%), eventos tromboembólicos (7% vs 3%) y cuadros de perforación gastrointestinal (10 casos vs 3 casos) en las mujeres que recibieron bevacizumab.

Otro estudio que vale la pena comentar es el GOG218 donde se estudiaron poco más de 1800 mujeres con cáncer de ovario estadio III y IV. Distribuidas en tres grupos: quimioterapia más placebo, quimioterapia más bevacizumab en los ciclos 2 al 6 seguido de placebo en los ciclos 7 al 22 y quimioterapia más bevacizumab a dosis de 15 mg/Kg cada tres semanas hasta 15 meses o progresión. El objetivo principal de este estudio fue la sobrevida libre de progresión. Se demuestra también que les fue mejor a las mujeres donde se usó el bevacizumab desde el inicio en comparación con el grupo control. La mediana de SLP fue de 12 meses en el control contra 18 meses en las que usaron bevacizumab.

De forma comparativa los estudios ICON 7 y GOG-218 evaluaron poblaciones diferentes, así como dosis diferentes de bevacizumab. ICON7 7.5 mg/Kg y GOG-218 15 mg/Kg. El tiempo de tratamiento también fue diferente: 12 vs 16 ciclos.

Después de analizar este estudio ICON 7 que ya tiene algunos años que se inició y con una actualización en 2015 puedo concluir que cuando se agrega bevacizumab al tratamiento estándar de quimioterapia de primera línea, aumenta la eficacia en pacientes con cáncer de ovario de alto riesgo como son estadios III y IV. Así que hoy en día todas las mujeres con cáncer de ovario epitelial con las características que se comentaron anteriormente deben tratarse en primera línea con la quimioterapia estándar más bevacizumab por 6 ciclos y continuarlo como mantenimiento.

Sobrevida a 5 años y durabilidad de resultados de brentuximab vedotin en pacientes con Linfoma Hodgkin recurrente o refractario

Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Autores: Robert Chen, Ajay K. Gopal, Joseph M. Connors, Scott E. Smith, Andreas Engert, Stephen M. Ansell, Emily K. Larsen, Dirk Huebner, Joseph D. Rosenblatt, Abraham Fong, Kerry J. Savage, and Anas Younes. Fuente: Brief Report. CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS, en www.bloodjournal.org; Publicado el 26 de septiembre de 2016

Brentuximab vedotin (ADCETRIS Aptuit [Glasgow] Ltd., Glasgow, Reino Unido) es un anticuerpo anti CD30, conjugado mediante un anticuerpo por un ligando disociable por proteasa al agente interruptor de microtúbulos monometil auristatina E (MMAE). El principal mecanismo de acción es la administración dirigida de MMAE a las células tumorales que expresan CD30. Los mecanismos adicionales de destrucción de células tumorales que pueden contribuir a la actividad clínica de Brentuximab vedotin incluyen la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos, la muerte celular inmunogénica y el efecto espectador.

Se reportaron con anterioridad los resultados primarios del estudio pivote de brentuximab vedotin en 102 pacientes con linfoma Hodgkin (LH) recurrente o refractario (R/R) después de trasplante autólogo fallido de células madre (auto-SCT), con una tasa de respuesta completa (CR) de 34% (Intervalo de confianza [IC] del 95%: 25.2-44.4) y una tasa de respuesta objetiva de 75% (IC 95%: 64.9-82.6) mediante revisión independiente. Recibió aprobación temprana por la FDA (Administración de Alimentos y Drogas – EUA) para pacientes con LH R/R después auto-SCT o sin respuesta a ≥ 2 terapias previas. En la era previa a brentuximab vedotin, las opciones eran limitadas y las respuestas pobres para los pacientes con Linfoma Hodgkin con recurrencia o progresión después de auto-SCT, con una mediana de sobrevida global (SG) en un rango de 10.5 a 27.6 meses.

Los reportes previos del estudio pivote fase 2 de brentuximab vedotin demostraron tanto eficacia significativa como control de la enfermedad a 3 años en pacientes con linfoma Hodgkin R/R intensamente pre tratados. Este documento presenta los resultados finales definitivos por evaluación del investigador:

Los pacientes recibieron 1.8 mg/kg de brentuximab vedotin mediante infusión intravenosa ambulatoria en un período de 30 minutos, una vez cada 3 semanas, hasta por 16 ciclos. La respuesta clínica se determinó mediante una revisión central independiente y por los investigadores usando los Criterios Revisados de Respuesta para Linfoma. Previo al inicio del estudio, el protocolo, el consentimiento informado y los materiales para el reclutamiento de pacientes

fueron aprobados por cada comité de revisión institucional en cada sitio o por un comité independiente de ética.

Al momento del cierre del estudio, aproximadamente a los 5 años a partir de la última sesión de tratamiento de pacientes, 15 pacientes permanecieron en el estudio y en remisión, sin inicio de una nueva terapia que no fuera alo-SCT de consolidación. Estos 15 pacientes tuvieron una mediana de tiempo de seguimiento de 69,5 meses (rango, 66.5-72.9 meses). La mediana de tiempo de seguimiento para todos los pacientes reclutados (N=102) desde la primera dosis fue de 35.1 meses (rango, 1.8-72.9 meses); con mediana de SG y SLP de 40.5 (IC 95%: 28.7-61.9) y 9.3 meses (IC 95%: 7.1-12.2), respectivamente y las tasas estimadas de SG y SLP a 5 años fueron de 41% (IC 95%: 31-51) y 22% (IC 95%: 13-31), respectivamente.

De los 102 pacientes reclutados, 77 (75%) recibieron ≥ 1 terapia antineoplásica posterior a brentuximab vedotin. 44 de los 77 pacientes recibieron terapia con múltiples medicamentos, 42 recibieron monoterapia y 22 se sometieron a trasplante de células madre, 8 de los cuales recibieron alo-SCT de consolidación. A excepción de alo-SCT de consolidación, la mediana de número de tratamientos subsecuentes recibidos fue de 3 (rango 1-10). Trece de los 77 recibieron re tratamiento con brentuximab vedotin (10 como único medicamento y 3 en régimen múltiple) y 6 pacientes recibieron tratamiento con un inhibidor de una vía de muerte programada (5 como monoterapia y 1 en terapia combinada).

Se han descrito previamente los resultados del re-tratamiento con Brentuximab vedotin, incluyendo una segunda respuesta en 60% (30% CR) de pacientes con linfoma Hodgkin, con una mediana de duración de respuesta de 9.2 meses. De acuerdo con el investigador, 34 de los 102 pacientes reclutados (33%) alcanzaron una CR en el estudio y se observaron respuestas prolongadas para este grupo. La mediana de duración de respuesta no se alcanzó en este subgrupo (IC 95%: 20.5, inestimable [rango, 2 a 71.6+]), la tasa de SG estimada a 5 años fue de 64% (IC 95%: 48-80) y la SLP fue de 52% (IC 95%: 34-69). De los 15 pacientes en remisión al cierre del

estudio, 13 habían alcanzado CR (habiendo recibido una mediana de 14 ciclos de brentuximab vedotin) y 2 alcanzaron una PR (mediana, 6.5 ciclos) como mejor respuesta. Los 2 pacientes con PR llegaron a CR después de alo-SCT. Respecto a su terapia previa más reciente, 12 de estos pacientes habían recurrido y 3 tenían enfermedad refractaria.

De los 13 pacientes con CR que permanecieron en seguimiento y en remisión, 4 pacientes se sometieron a alo-SCT de consolidación y 9 (26% de todos los pacientes con CR) no recibieron tratamiento antineoplásico posterior después de brentuximab vedotin. Los pacientes con CR sostenida tendieron a ser más jóvenes y con mayor enfermedad extranodal en relación con los pacientes que no alcanzaron CR y tuvieron un intervalo más corto desde el diagnóstico inicial y recurrencia más reciente al inicio de tratamiento con brentuximab vedotin.

De los 34 pacientes con CR, hubo un total de 6 que se sometieron a alo-SCT de consolidación como su siguiente terapia subsecuente a brentuximab vedotin. Las tasas estimadas de SLP y SG a 5 años son del 67% (IC 95%: 29-100) y 83% (IC 95%: 54-100) para estos 6 pacientes y 48% (IC 95%: 28-68) y 60% (IC 95%: 41-78) para los otros 28 pacientes CR que no recibieron trasplante.

La neuropatía periférica (NP) es el efecto adverso más común asociado con exposición acumulada a brentuximab vedotin. Los pacientes en el estudio pivote que presentaron síntomas de NP fueron seguidos para mejora y/o resolución hasta 3 años aproxi-

madamente en el seguimiento a largo plazo. De los 56 pacientes (55% de los pacientes reclutados) que presentaron NP, 49 (88%) presentaron resolución o mejora, 41 (73%) reportando resolución completa y 8 (14%) reportaron alguna mejora en la última evaluación. De los 15 pacientes con neuropatía presente en el último seguimiento, 11 pacientes tuvieron severidad grado 1 y 4 pacientes tuvieron grado 2. En general los pacientes presentaron resolución o mejora de síntomas en 1 semana a >1 año después del inicio. En estos resultados finales, reportamos que 9% (9 de 102) de la población reclutada para el estudio ha alcanzado remisión a largo plazo, excediendo los 5 años en respuesta a monoterapia con brentuximab vedotin sin terapia adicional.

Estos resultados muestran que los pacientes con CR tienen una SG a 5 años de 64% y una SLP de 52%, la mayoría sin someterse a alo-SCT (28 vs 6) y 9 de 28 presentaron remisión sostenida en ausencia de alo-SCT. Además, las toxicidades reportadas fueron manejables, demostrando una tasa alta de resolución para la toxicidad más común –NP. De forma alentadora, la tasa continúa aumentando con el tiempo, demostrando resolución completa en 88% de los pacientes a 5 años vs 80% en el reporte anterior.

En resumen, estos resultados de sobrevida al final del estudio y el estado libre de progresión demuestran que, entre los pacientes con Linfoma Hodgkin R/R, una fracción sustancial de pacientes que obtuvieron CR con monoterapia con brentuximab vedotin ha alcanzado control de la enfermedad a largo plazo y potencialmente pueden tener curación.

Opinión de la Dra. Ana Florencia Ramírez Ibargüen El uso de brentuximab en Linfoma de Hodgkin

Dra. Ana F. Florencia Ibargüen, Clínica de Linfomas, Departamento de Hematología Instituto Nacional de Cancerología. Egresada de la Universidad Autónoma de Coahuila, unidad Torreón. Egresada de la Especialidad de Hematología en el Instituto Nacional de Cancerología, México. Estancia clínica en el Instituto Oncológico della Svizzera Italiana, Bellinzona, Suiza. Médico adscrito a la Clínica de Linfomas del Instituto Nacional de Cancerología, México.

Actualmente el 6 a 80% de los pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin logran remisiones duraderas con la combinación de quimioterapia y radioterapia; entre un 20 a 40% requieren una segunda línea de tratamiento seguido de trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, no obstante, hasta el 50% de éstos últimos casos presentan recurrencia o refractariedad al tratamiento. La mediana de supervivencia reportada previamente en pacientes con recaída posterior a trasplante fue de

aproximadamente 1.2 años, con limitadas opciones terapéuticas. (J Clin Oncol 2012; 30:2183-2189)

Desde el advenimiento del rituximab (anti-CD20) como parte del tratamiento de los Linfomas No Hodgkin de Células B a finales de los años 90 el uso de la inmunoterapia se ha extendido en el campo de la hemato-oncología; el turno para el Linfoma de Hodgkin llegó con brentuximab hasta hace algunos años.

Brentuximab es un anticuerpo anti-CD30 conjugado a un agente antimicrotúbulos, el cual se desprende e interioriza en la célula, donde promueve el arresto celular y la apoptosis de la célula de Reed-Sternberg. En 2012 Younes y cols. reportaron los primeros resultados con el uso de brentuximab en pacientes con recaída posterior a trasplante, las respuestas globales fueron 75% de las cuales 34% fueron respuestas completas. (J Clin Oncol 2012, 30:2183-2189) En el presente artículo Chen y cols. reportan el seguimiento a 5 años de dicho estudio pivote.

De los 102 pacientes incluidos en el estudio, a 5 años 13 pacientes continua en remisión, la supervivencia global estimada para todo el grupo fue de 41% con una mediana de supervivencia de 40.5 meses que triplica las expectativas de vida con respecto a publicaciones anteriores. Aunado a ello, la supervivencia libre de progresión a 5 años fue 22% para todo el grupo y de 52% en el grupo que obtuvo respuesta completa, lo que traduce que una vez alcanzada la respuesta completa la posibilidad de remisión duradera es factible.

La consolidación de la respuesta pudiese suponer una interrogante, ¿es necesario la realización de un trasplante alogénico en los pacientes con respuesta a brentuximab? El estudio reporta que solo 6 pacientes con respuesta completa fueron sometidos a trasplante alogénico, de los cuales 4 continuaban vivos sin enfermedad al término del estudio, no obstante 9 pacientes que no fueron sometidos a dicho tratamiento continuaban con respuesta, es decir, el solo uso de brentuximab como terapia de rescate ofrece una remisión prolongada y por ende una potencial cura.

Por otro lado, el perfil de seguridad de brentuximab demostró ser amplio. La principal toxicidad fue neuropatía en un 55% de los casos, de los cuales la resolución o mejoría ocurrió en el 88% en un plazo de 1 semana a 1 año posterior al tratamiento.

Es interesante además, que 13 pacientes con recaída posterior a uso de brentuximab fueron retratados con el mismo fármaco, obteniendo respuestas globales del 60% con una mediana de supervivencia libre de enfermedad de 9.2 meses, confirmando que el re tratamiento con brentuximab en pacientes con respuesta previa es una opción de terapéutica.

Con todo lo anterior, ¿es brentuximab monoterapia la mejor y única opción en paciente con Linfoma de Hodgkin refractario o recurrente? Sin duda brentuximab es una de las mejores opciones, pero no es la única, en los últimos años se han sumado nuevas moléculas terapéuticas en el manejo de estos pacientes, además de la creación de nuevas combinaciones que han resultado en una mejora de las respuestas. Ejemplo de ello es la combinación de brentuximab con bendamustina, estudio que reportó respuestas completas del 74% con una supervivencia libre de enfermedad a 12 meses de 80%, (LaCasce

AS, Blood 2015 126:3982 otras propuestas como la combinación con gemcitabina, doxorrubina y vinorelbina mostraron respuestas completas de 72%. (Michaellet AS, Haematological 2015;100:e269-e271)

Existen además nuevas opciones terapéuticas como bendamustina o inhibidores del ligando PD1, las cuales han obtenido resultados esperanzadores en pacientes con enfermedad refractaria. Zinzani y cols. reportaron respuestas globales en 55% de pacientes tratados con bendamustina monoterapia algunos de los cuales habían recibido previamente brentuximab. (Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2015;15(7):404-8). El estudio Keynote-013 que probó un inhibidor del ligando PD1 reportó respuestas globales de 65% de las cuales las respuestas completas fueron 16%. (JCO 2016 Jun 27, epub ahead of print), un segundo inhibidor reportó resultados muy parecidos con un perfil de seguridad aceptable. (Younes, Lancet Oncol 17(9):1283-94) Lo anterior demuestra la existencia de nuevas y eficaces opciones en el manejo de Linfoma de Hodgkin refractario.

Finalmente, ¿cuál es el siguiente paso en el uso de brentuximab en L infoma de Hodgkin? Estudios recientes han evaluado su papel como parte de la primera línea de tratamiento en combinación con quimioterapia estándar como ABVD y BEACOPP, omitiendo bleomicina debido al aumento de incidencia de la toxicidad pulmonar. Las respuestas son elevadas, sin embargo es necesario esperar las evaluaciones a mediano y largo plazo, además de que dichos estudios se han realizado en diferentes grupos de riesgo lo cual nos permitirán seleccionar de manera más eficaz el grupo de pacientes a beneficiarse de dicha combinación de inmuno-quimioterapia.

El panorama en un futuro no lejano resulta alentador, las combinaciones de inmunoterapia como brentuximab y los inhibidores de PDL1 es probable se posicionen como opciones terapéuticas en primera y segunda línea, donde la radioterapia y el trasplante de células madre hematopoyéticas serán cada vez menos utilizados. En definitiva la inmunoterapia en el tratamiento de las neoplasias hematológicas ha llegado para quedarse.

PRE-REGISTRO

Convocatoria a toda la comunidad Médica Oncológica, te invitamos al pre-registro del XII Congreso Internacional de Terapias Biológicas que se celebrará en abril 2017 en Querétaro, Qro.

Si deseas asistir, por favor llena el formato de pre-registro en www.congresoterapiasbiologicas.com.mx y nosotros nos comunicamos contigo.

Para mayor información puedes comunicarte al 4624-1119 o enviarnos un correo electrónico a prodriguezp19@hotmail.com

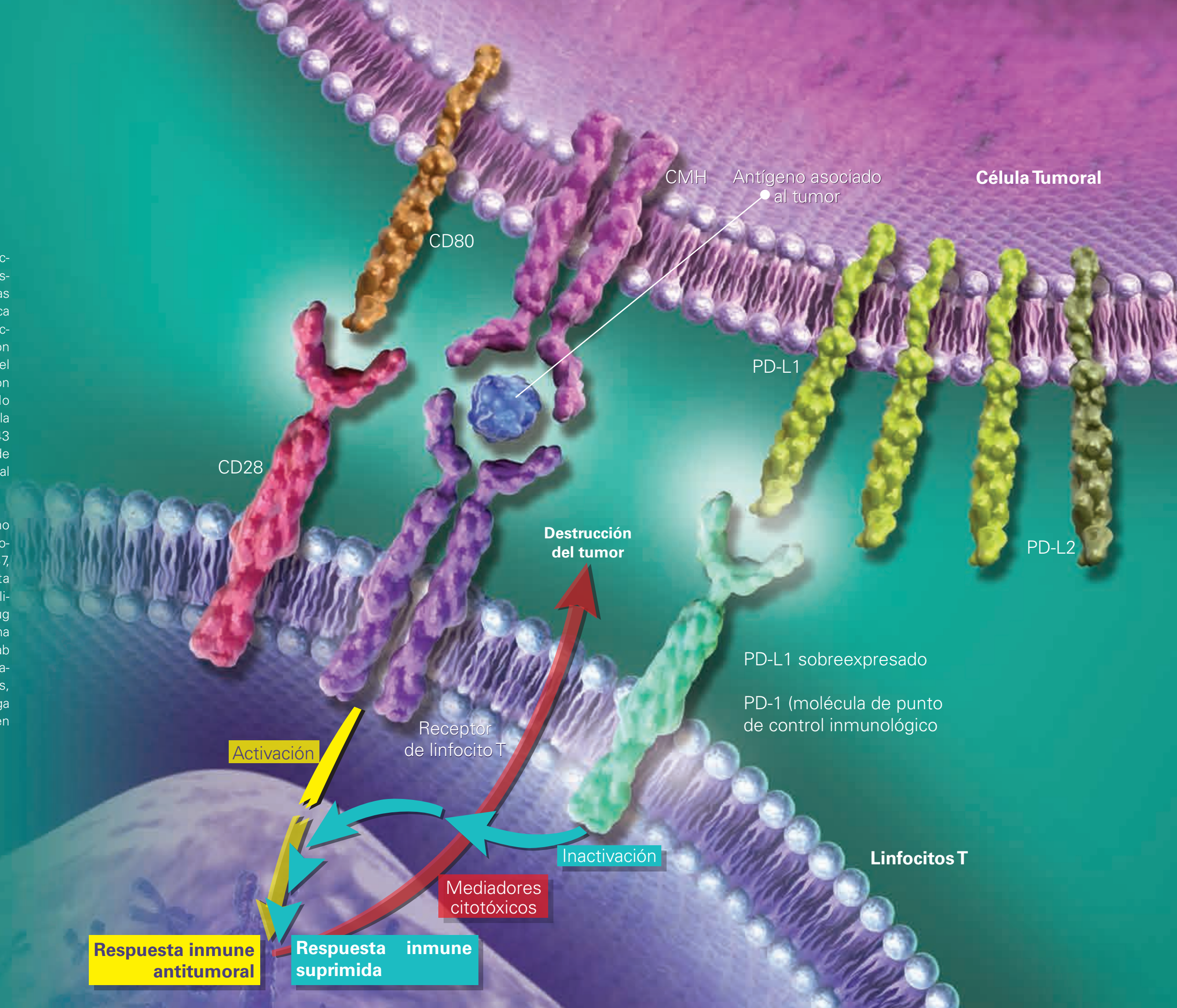
MOA

(Mecanismo de Acción)

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.



Respuesta inmune antitumoral

Respuesta inmune suprimida

Activación

Inactivación

Mediadores citotóxicos

Destrucción del tumor

PD-L1 sobreexpresado

PD-1 (molécula de punto de control inmunológico)

Linfocitos T

Célula Tumoral

Receptor de linfocito T

CMH

Antígeno asociado al tumor

CD80

CD28

PD-L1

PD-L2

Descubriendo las riquezas de Oaxaca

Oaxaca, es uno de los pocos estados que tiene la mayor riqueza y diversidad cultural en México (si no es que de todo el mundo), por sus tradiciones y costumbres milenarias.



Se encuentra en un Valle del centro de la Sierra Madre del Sur y se extiende desde la sierra, hasta los litorales del pacífico; ofreciendo a sus visitantes una extensa variedad de experiencias sensoriales únicas, dónde se respiran los sabores y se saborean los co-lores. En los recorridos, se puede apreciar la belleza de sus calles, de sus monumentos y arquitectura; Oaxaca ha sido reconocida por la UNESCO, como Patrimonio Cultural de la Humanidad y una muestra de su acervo cultural es La Guelaguetza, considerada una de las festividades donde se realiza el encuentro étnico más importante de Latinoamérica.

La gastronomía oaxaqueña es una de las más ricas y variadas del país, sus tradicionales recetas han sido guardadas por generaciones y se componen de una gran variedad de ingredientes que brindan al paladar un sabor inigualable, degustarlas es una experiencia inolvidable.

Presentamos una breve guía para que conozca un poco más de Oaxaca, su hermosa capital y sus alrededores.

TEMPLO DE SANTO DOMINGO

Una de las máximas expresiones del arte barroco novohispano, el Templo de Santo Domingo, la ornamentación de su interior la convierte en una de las construcciones religiosas más importantes del siglo XVI; los retablos que componen la decoración destacan por su delgada cubierta de laminas de oro de 18 quilates. También son admirables sus pinturas de los siglos XVI, XVII y XVIII. No te puedes ir de Oaxaca sin visitar este magnífico templo.

MONTE ALBÁN

Es un sitio arqueológico localizado a 10 km de la Cd. de Oaxaca, Monte Albán fue durante mucho tiempo sede del poder dominante en la región y fue fundada por los zapotecas a finales del Preclásico Tardío, como las grandes metrópolis mesoamericanas, Monte Albán tubo una población pluriétnica.

El conjunto de la Zona Arqueológica de Monte Albán fue reutilizado por los mixtecos y para esta época, el

poder político de los zapotecas estaba dividido entre varias ciudades-Estado, como Zaachila, Yagui, Lambityeco y Tehuantepec.

Sin duda hay mucho más que decir de su historia. Este conjunto de monumentos prehispánicos fueron inscritos en 1987 en el programa de la UNESCO como Patrimonio de la Humanidad.

EL ÁRBOL DEL TULE

Este impresionante árbol (Ahuehuete), tiene una edad aproximada de dos mil años y posee el tronco más ancho del mundo, con 42 metros de diámetro y pesa 636 toneladas aproximadamente.

Esta ubicado en el poblado de Santa María del Tule y forma parte de la gran conurbación de los Valles Centrales de Oaxaca a 14 km de ésta ciudad. Pueblo de origen zapoteco, actualmente su principal derrama económica se debe a la actividad turística, por albergar al Árbol del Tule que es muy visitado por el turismo nacional e internacional.

Nota: No olvide visitar la Iglesia de Santa María, a un lado del árbol.

MITLA

Mictlán o "Lugar de los Muertos" en lengua náhuatl, fue un centro ceremonial prehispánico similar a Monte Albán, una zona arqueológica erigida alrededor del año 950 d.c.

La ciudad se localiza a 400 km de Oaxaca, en ella, han trabajado diversos arqueólogos, destacando a Leopoldo Batres (1852-1926), quien descubrió los cimientos zapotecas bajo las decoraciones mixtecas existentes.

PLAYAS DE OAXACA

La costa del Pacífico Mexicano ostenta litorales idílicos, y las playas de Oaxaca son el agradable encuentro con las sensaciones más placenteras en la apacible unión de mar y arena.

La costa oaxaqueña, desde los arenales de Llano Grande en las estribaciones de Santiago Pinotepa Nacional, hasta los confines de Puerto Paloma e Isla Palizada, en los límites con Chiapas, Oaxaca, atesora playas y litorales de gran belleza. Puerto Escondido, Puerto Ángel y Huatulco son solo algunas de estas playas de ensueño.

Sin duda una experiencia inolvidable es recorrer todo el largo de esta orilla paradisiaca e ir descubriendo cada uno de los rincones más seductores de este estado, es una aventura para los viajeros que gustan disfrutar de las maravillas naturales.

Fuente:
http://enmexico.about.com/od/Actividades/tp/Las-Maravillas-De-Oaxaca.htm
https://es.wikipedia.org/wiki/Santa_Mar%C3%ADa_del_Tule
http://scotttraveler.com

Best of ASCO, Cancún México, 2016.



Del 2 al 3 de septiembre se llevó a cabo el congreso "Best of ASCO, Cancún, México 2016" en un marco rodeado de academia, fraternidad y encanto natural.



Dicha reunión académica se ha realizado de manera continua desde hace 11 años, gracias al ímpetu incansable y liderazgo del reconocido Dr. Jaime De La Garza Salazar fundador del mismo.

En este marco se revisaron temas de actualidad en prácticamente todas las disciplinas del tratamiento oncológico: cáncer de mama, cáncer de próstata, renal, cabeza y cuello, pulmón, ovario, melanoma, cáncer gástrico, colorectal, hepatocarcinoma, sistema nervioso central, entre otros.

Fue un congreso de alto nivel académico, donde tanto los asistentes como profesores fueron seleccionados de acuerdo a sus aportaciones académicas, clínicas y de experiencia en campo.

El intercambio de conocimientos generado por todos los prestigiados oncólogos que acudieron al evento, fue muy valioso para los participantes. Se manejó un sistema de voto-digital que permitió gracias a las preguntas de nuestros coordinadores colocar en contexto la información generada en el evento.

Sin duda un éxito más del Dr. Jaime De La Garza y del Instituto Nacional de Cancerología.

Dra. Paula Cabrera Galeana
Oncólogo Médico
INCan

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 antiarítmicos, y alteraciones electrolíticas. Hipopotase mia o hipomagnesemia correcta antes de iniciar Halaven y monitorear estos electrolitos periódicamente durante la terapia. Evitar Halaven en pacientes con síndrome de QT largo congénito.
7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para evitar quedar embarazadas mientras ellas o sus parejas, estén recibiendo Halaven y deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante y hasta por 3 meses, después del tratamiento.
Embarazo. No existe información sobre el uso de Halaven en mujeres embarazadas. El mesilato de eribulina es embriotóxico, fetotóxico y teratogénico en ratas. Halaven no deberá utilizarse durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario y después de considerar cuidadosamente las necesidades de la madre y el riesgo para el feto.
Lactancia. No existe información sobre la excreción de mesilato de eribulina o sus metabolitos en la leche materna humana o de animales. Sin embargo no se puede excluir el riesgo para los recién nacidos o infantes por lo que no debe utilizarse Halaven durante la lactancia.
8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS. La tabla siguiente muestra las tasas de incidencia de eventos adversos de tratamiento emergente contra reacciones adversas de tratamiento emergente observadas en 827 pacientes con cáncer de mama que recibieron la dosis recomendada en Estudios Fase 2 y 3 de cáncer de mama. La información entre paréntesis demuestra la tasa de incidencia de eventos adversos

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

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

Clase Órgano Sistema MedDRA Términos Preferidos	TODOS LOS GRADOS		GRADOS 3 & 4	
	N=827 (n=503)		N=827 (n=503)	
	Eventos adverso	Reacciones adversas	Eventos adverso	Reacciones adversas
Trastornos Sanguíneos y del Sistema Linfático*				
Neutropenia	55.3% (51.7%)	54.5%	48.9% (45.2%)	48.3%
Leucopenia	22.5% (23.3%)	22.1%	14.1% (13.9%)	14.0%
Anemia	22.6% (61.2%)	20.3%	2% (2%)	1.4%
Neutropenia febril	4.7% (4.6%)	4.7% ^d	4.7% ^d (4.4%) ^d	4.6% ^d
Linfopenia	2.3% (2.4%)	2.3%	0.8% (1.2%)	0.8%
Trombocitopenia	2.9% (2.6%)	2.8%	0.9% (0.8%)	0.9%
Trastornos del Sistema Nervioso				
Neuropatía Periférica b	34.9% (34.6%)	32%	7.6% (8.2%)	6.9%
Dolor de Cabeza	20.4% (23.3%)	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	39.8% (34.6%)	35.1% ^c	1.9% (1.2%)	1.1% ^c
Vómito	20.6% (18.1%)	14.5% ^c	1.3% (1%)	0.5% ^c
Estomatitis	9.1% (7.8%)	8.3% ^c	0.7% (0.4%)	0.7% ^c
Boca seca	7.0% (5.6%)	5.7%	0	0
Dispepsia	8.7% (8.3%)	5.3%	0.2%	0.2%
Dolor Abdominal	9.8% (7.8%)	9.4% ^{c,3}	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 Gamma Glutamil transferasa	0.2% (0.2%)	0.1%	0.2% (0.2%)	0.1% ^c
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%	0.5% (0)	0
Disnea	17.4% (15.7%)	5.7% ^{c,4}	4.1% ^d (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,3}	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% ^d (0.2%) ^d	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%
	10.6% (9.7%)	5.0% ^{c,2}	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, poli-neuropatía 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		GRADOS 3 & 4	
	N=1503		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	23.3%	23.9%	17.3%	17.1%
Anemia	20.6%	18.3%	2.0%	1.5%
Neutropenia Febril	4.7%	4.6% ^a	4.5% ^a	4.5% ^a
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% ^a	0.1% ^a
Trastornos del Ojo				
Aumento de lagrimeo	6.0%	5.3%	0.1% ^a	0.1% ^a
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%	0.9%	0.3% ^a
Edema Periférico	8.6%	3.4%	0.3% ^a	0
Dolor	5.2%	1.6%	0.9%	0
Trastornos Gastrointestinales				
Constipación	19.6%	11.2%	0.6% ^a	0.3%
Diarrea	17.9%	13.1%	0.8% ^a	0.6% ^a
Nausea	33.8%	29.5%	1.1% ^a	0.6% ^a
Vómito	17.6%	12.2%	0.9% ^a	0.3% ^a
Estomatitis	9.3%	8.8%	0.8% ^a	0.8% ^a
Boca seca	5.3%	4.3%	0	0
Dispepsia	5.9%	3.7%	0.2% ^a	0.1% ^a
Dolor Abdominal	8.0%	3.9%	1.1%	0.4%
Eventos Hepatobiliares				
Incremento de Aspartato aminotransferasa	7.4%	5.3%	1.5% ^a	1.0% ^a
Incremento de Alanina aminotransferasa	7.6%	5.7%	2.1% ^a	1.7% ^a
Incremento Gamma glutamil transferasa	1.8%	1.2%	0.9% ^a	0.5% ^a
Hiperbilirrubinemia	1.5%	0.7%	0.3% ^a	0.1% ^a
Trastornos Musculo-esqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia/Mialgia	19.4%	9.6%	1.1%	0.3% ^a
Dolor de Espalda	13.0%	2.0%	1.5%	0.1% ^a
Dolor de Huesos	9.6%	1.6%	1.7%	0.1% ^a
Dolor de Extremidades	10.0%	3.7%	0.7% ^a	0
Espasmo Muscular	5.1%	3.0%	0.1% ^a	0.1% ^a
Investigaciones				
Disminución de Peso	11.3%	6.6%	0.3% ^a	0.1% ^a
Trastorno del Metabolismo y Nutrición				
Disminución del Apetito	21.9%	17.0%	0.7% ^a	0.4% ^a
Hipocalcemia	6.1%	2.9%	1.7%	0.6%
Hipomagnesemia	2.9%	1.7%	0.2%	0.1%
Deshidratación	2.6%	1.6%	0.5% ^a	0.3% ^a
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	13.6%	3.5%	0.6% ^a	0.1% ^a
Disnea	13.9%	3.7%	3.1% ^a	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% ^a	0.1% ^a
Infecciones e Infestaciones				
Sepsis / Sepsis neutropenica	37.7%	11.7%	4.8%	2.1%
Neumonía	0.6%	0.4%	0.6% ^a	0.4% ^a
Neumonía	1.2%	0.3%	0.8% ^a	0.2% ^a
Infección de Tracto Urinario	8.0%	2.3%	0.5%	0.1% ^a

Nota: La tasa de incidencia (%) de eventos adversos reportados para mesilato de eribulina en el estudio de cáncerc 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, CY-P2C9, CYP2C19 o CYP3A4 a concentraciones clínicamente relevantes.
10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, 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 clastogénica en el estudio de micronúcleos de rata in vivo. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con eribulina. Un estudio de desarrollo embriofetal en ratas confirmó la toxicidad desarrollada y el potencial teratogénico de mesilato de eribulina. Ratas embarazadas fueron tratadas con 0.01, 0.03, 0.1 y 0.15 mg/kg en los días de gestación 8, 10 y 12. Se observó incremento en el número de 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 Hematológica:	Dosis recomendada
Neutropenia grado 4 que dura más de 7 días	1.1 mg/m2
Neutropenia grado 3 o 4 complicada por fiebre o infección	
Trombocitopenia grado 4	
Trombocitopenia grado 3 complicada por hemorragia o que requiere transfusión de sangre o plaquetas	
No hematológicas:	
Cualquier grado 3 o 4 en el ciclo previo	
Recurrencia de reacción adversa	
Cualquier grado 3 o 4 independiente de la reducción a 1.1 mg/m2	0.7 mg/m2
Cualquier grado 3 o 4 independiente de la reducción a 0.7 mg/m2	Considerar discontinuación

Pacientes con insuficiencia hepática: La dosis 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 pediátricas:* 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%).

Por ti, por tu bienestar, cada día somos más grandes y más fuertes

HMG

HOSPITAL COYOACÁN

ONCOLOGÍA

Cerca de ti, cerca de todos

Con **6 pisos** y **más de 80 consultorios** para las diferentes especialidades, en el **Hospital HMG** nos fortalecemos para brindarle la mejor atención y el profesionalismo de siempre.

Las modernas instalaciones de la **nueva torre**, albergará a más de **260 doctores** de todas las especialidades para atender a sus pacientes con la calidez que nos caracteriza además, con la **tecnología más avanzada**. Seguiremos creciendo para mejorar su estancia y la de sus pacientes en el **Hospital HMG**.

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

