

Revista

LÍDERES MÉDICOS

Mayo • Junio 2018



XIII CONGRESO INTERNACIONAL DE TERAPIAS BIOLÓGICAS



LENVATINIB + EVEROLIMUS OFRECE UNA RESPUESTA RÁPIDA, PRONUNCIADA Y DURADERA²

PRESENTACIÓN

4 mg

CAJA CON
30 CÁPSULAS

PRESENTACIÓN

10 mg

CAJA CON
30 CÁPSULAS

El efecto sinérgico de la combinación de Lenvatinib + Everolimus ofrece a los pacientes con **Cáncer de Células Renales Avanzado** posterior a un tratamiento previo dirigido al factor de crecimiento endotelial vascular, un mecanismo de acción diferenciado demostrando eficacia en **Supervivencia Libre de Progresión (14.6 meses)**, **Tasa de Respuesta Objetiva (43%)** y **Supervivencia Global (25.5 meses)**^{1,2}.

- Dosis inicial de 18 mg de Lenvatinib + 5 mg de Everolimus¹.
- Perfil de seguridad manejable².



LENVATINIB
cápsulas | 10 mg y 4 mg

Referencias:

1. Lenvixi-IPPA-173300404N0011-12Oct17 EISAI Laboratorios S. de R.L. de C.V. 2. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial [published correction appeared at thelancet.com/oncology on June 28, 2016]. Lancet Oncol. 2015;16(15):1473-1482.

EDITORIAL

XIII CONGRESO INTERNACIONAL DE TERAPIAS BIOLÓGICAS EN SAN JUAN DEL RIO, QUERÉTARO



y especialmente las terapias biológicas representan hoy en día un área de oportunidad en franco crecimiento, con nuevas indicaciones y combinaciones terapéuticas, donde la investigación de biomarcadores (cada vez más precisos) juega un papel esencial.

Por lo dicho anteriormente, este Congreso significa una gran ventana, en la que la industria farmacéutica tiene oportunidad de mostrar sus desarrollos terapéuticos más novedosos, pues se trata del único foro en México que se enfoca exclusivamente en terapias biológicas, donde se evalúa la eficacia de estos fármacos ante los diferentes escenarios y neoplasias. Como punto a destacar, el área de Hematología cuenta con su propio bloque, en el que se exponen sus terapias dirigidas.

Uno de nuestros objetivos es brindar espacios a los médicos residentes y a los oncólogos recién egresados, así como a los biólogos moleculares y algunos investigadores básicos, los cuales se enriquecen con la participación de profesores nacionales e internacionales. La finalidad es que los especialistas comprendan la biología de los tumores, para saber cómo abordarlos, así como entender cuáles son los blancos que podemos emplear en las diferentes áreas. Respecto a la parte clínica, ésta comprende durante el evento, la administración y dosificación de los fármacos.

Finalmente, vale hacer mención de las personalidades que han sido clave para que podamos llevar a cabo el XIII Congreso Internacional de Terapias Biológicas, donde podemos destacar al doctor José Luis Aguilar Ponce, como fundador del evento. Asimismo, ha sido fundamental el impulso de los Directores del Instituto Nacional de Cancerología (INCan), doctores Jaime de la Garza Salazar, Alejandro Mohar Betancourt y Abelardo Meneses García, quien inaugura nuestro Congreso de este año en San Juan del Río, Querétaro.

Como conclusión sobre la importancia de este foro, podemos aseverar que los diferentes tipos de cáncer tienen respuestas distintas a los diversos esquemas de tratamiento y gracias al Congreso Internacional de Terapias Biológicas, todos los participantes estamos entendiendo estos complejos mecanismos distintos, lo que sin duda nos permitirá ofrecer mejores terapéuticas a nuestros pacientes.

Dr. Germán Calderillo Ruíz
Jefe del Servicio de Oncología Médica
del Instituto Nacional de Cancerología (INCan).

Coordinador del XIII Congreso Internacional
de Terapias Biológicas.

Como un esfuerzo conjunto del área de Oncología Médica del Instituto Nacional de Cancerología (INCan), se creó el Congreso Internacional de Terapias Biológicas desde hace más de una década, siendo la Ciudad de México la sede de la primera edición. Este evento de clase mundial nació ante la necesidad de exhibir, desarrollar y transmitir información especializada en torno a las denominadas terapias blanco.

La concepción inicial de este evento especializado en Oncología Médica fue que en él convergieran diferentes áreas, tales como Hematología, Ginecología, Radioterapia, Cirugía, específicamente en el rubro oncológico. Actualmente el Congreso Internacional de Terapias Biológicas, implica a especialistas de diversas instituciones de salud, como IMSS, ISSSTE y centros médicos privados, entre otros. De esta forma, llega en 2018 su treceava edición, la cual se realiza del 17 al 19 de mayo en San Juan del Río, Querétaro, punto geográfico estratégico, para reunir a los principales líderes en este tópico.

La evolución de los tratamientos para cáncer se ha dado a gran escala, ya que en el 2006, apenas se contaba con unas siete moléculas, sin embargo actualmente existen más de 40, por lo que la Oncología Médica

DIRECTORIO

Mayo - Junio 2018

Director General y Editor	RICARDO ALBERTO ISLAS CORTÉS ricardoislas@lideresmedicos.org
Publicidad y Ventas	Rosario Elmech publicidadyventas@lideresmedicos.org
Consejo Médico Editorial	Dra. Ana Elena Limón Rojas Dr. Carlos Rodríguez Treviño Lic. Carlos Castrejón Rojas Lic. Julia Espinoza Marcovich Despacho Castrejón&Espinoza Abogados
Departamento Jurídico	Marlen Oteo Gómez Saúl Jiménez Orozco Aura Angélica Abrego Villafuente
Asistencia Editorial Redacción	Isaura Denisse Fuentes Gustavo Sáenz Marín
Corrección de Estilo Mesa Editorial	Studio de Maquetación y Arte Médica
Diseño y Arte Fotografía	Martina Anamaríja Brzovic Sotelo Cristof Ángeles Aristegui PhotoStudio Medical Center
Staff TV Líderes Médicos Webmaster	Michel Iván Islas Cortés Rodolfo Bautista Valdez Daniela Eduarne Peregrina Gómez Aantika: aantika www.aantika.com
Circulación y Logística	Dpto. de Distribución, Circulación y Logística de Líderes Médicos

La REVISTA LÍDERES MÉDICOS es una publicación bimestral editada en MAYO de 2018 por Grupo Editorial Líderes Médicos. Editor Responsable: Ricardo A. Islas Cortés contacto@lideresmedicos.org ☎ (55) 18206693

Reserva de Derechos al Uso Exclusivo del Título: 04-2022-032817370900-102 otorgado por el Instituto Nacional de Derechos de Autor (INDAUTOR), de la Secretaría de la Educación Pública (SEP). Certificado de Licitud de Título y Contenido: 16580 expedido por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Distribución Nacional en Eventos Académicos, Congresos Médicos y Hospitales (públicos y privados) a cargo del Dpto. de Distribución, Circulación y Logística de Líderes Médicos.

Los artículos son responsabilidad de cada autor. El contenido y las opiniones de los redactores no necesariamente reflejan la postura del editor y de la publicación. La publicidad y la información de los anuncios son responsabilidad exclusiva de cada compañía. Derechos Reservados: Queda estrictamente prohibida la reproducción parcial o total de las imágenes y contenidos publicados, sin previa autorización por Escrito del Comité Editorial.

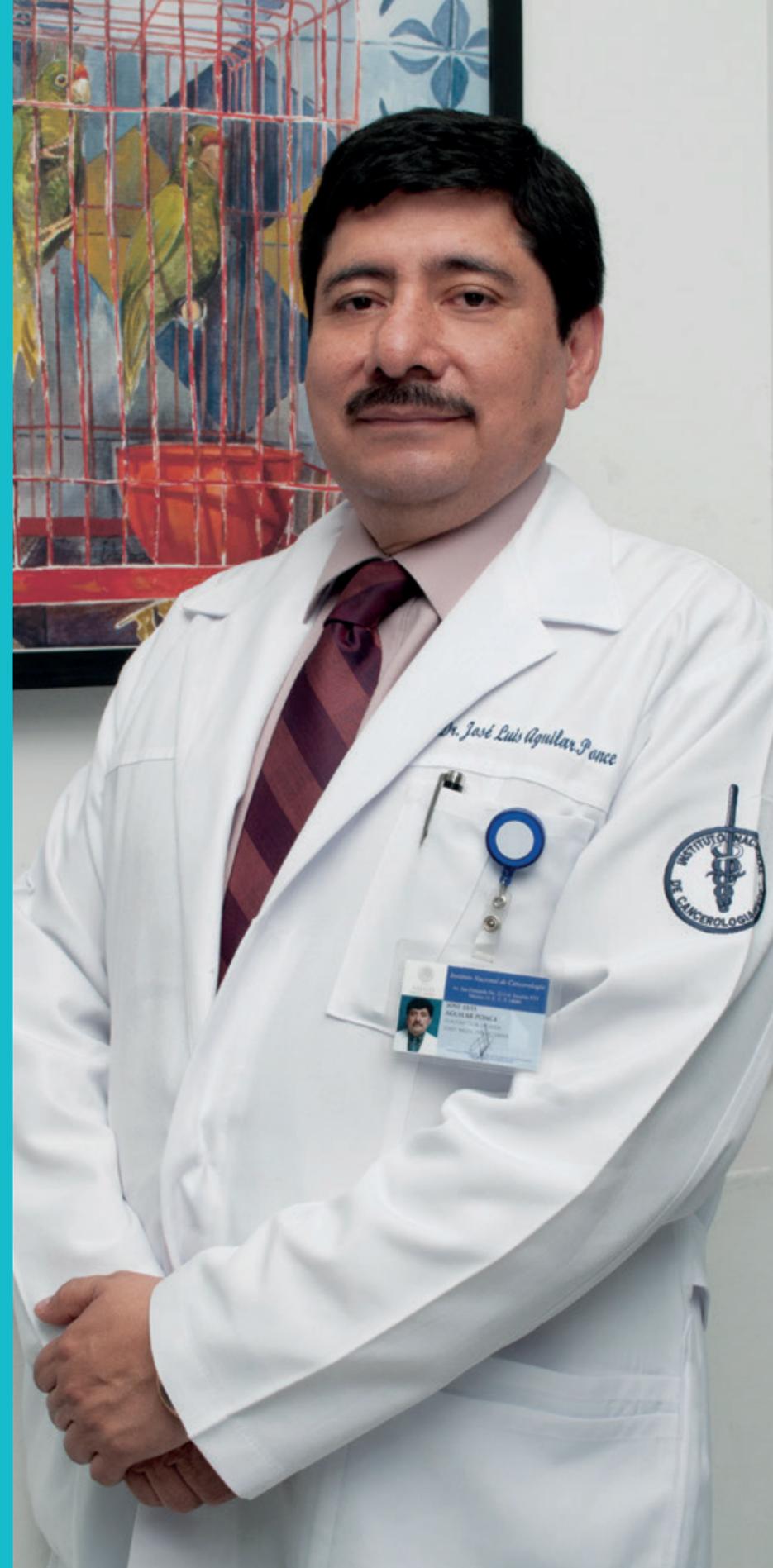
IMPRESA ORGULLOSAMENTE EN MÉXICO

www.lideresmedicos.org

contacto@lideresmedicos.org

ÍNDICE

- 05 **Terapias Blanco alternativas efectivas contra el cáncer:**
Dr. José Luis Aguilar Ponce.
- 08 **Nuevos avances terapéuticos en cáncer de tubo digestivo:**
Dr. Germán Calderillo Ruíz.
- 11 **Lenvatinib alternativa de segunda línea para cáncer renal:**
Dr. Miguel Ángel Álvarez Avitia.
- 12 **Cáncer de Riñón el modelo de éxito de las terapias blanco:**
Dr. Miguel Ángel Álvarez Avitia.
- 16 **Cáncer de Tiroides: Supervivencia a través de terapias blanco**
Dr. Alejandro Juárez Ramiro.
- 19 **Cáncer Epitelial de Ovario, la neoplasia ginecológica más letal:**
Avances en la terapia y Medicina de precisión:
Dra. Flavia Morales Vásquez.
- 22 **Cáncer de mama en camino hacia la supervivencia:**
Dr. Alberto Alvarado Miranda.
- 25 **Inmunoterapia en cáncer de tubo digestivo alto:**
Dr. Abdel Karim Dip Borunda.
- 28 **Cáncer de Pulmón y alteraciones moleculares más comunes:**
Dr. Eleazar Omar Macedo Pérez.



TERAPIAS BLANCO ALTERNATIVAS EFECTIVAS CONTRA EL CÁNCER

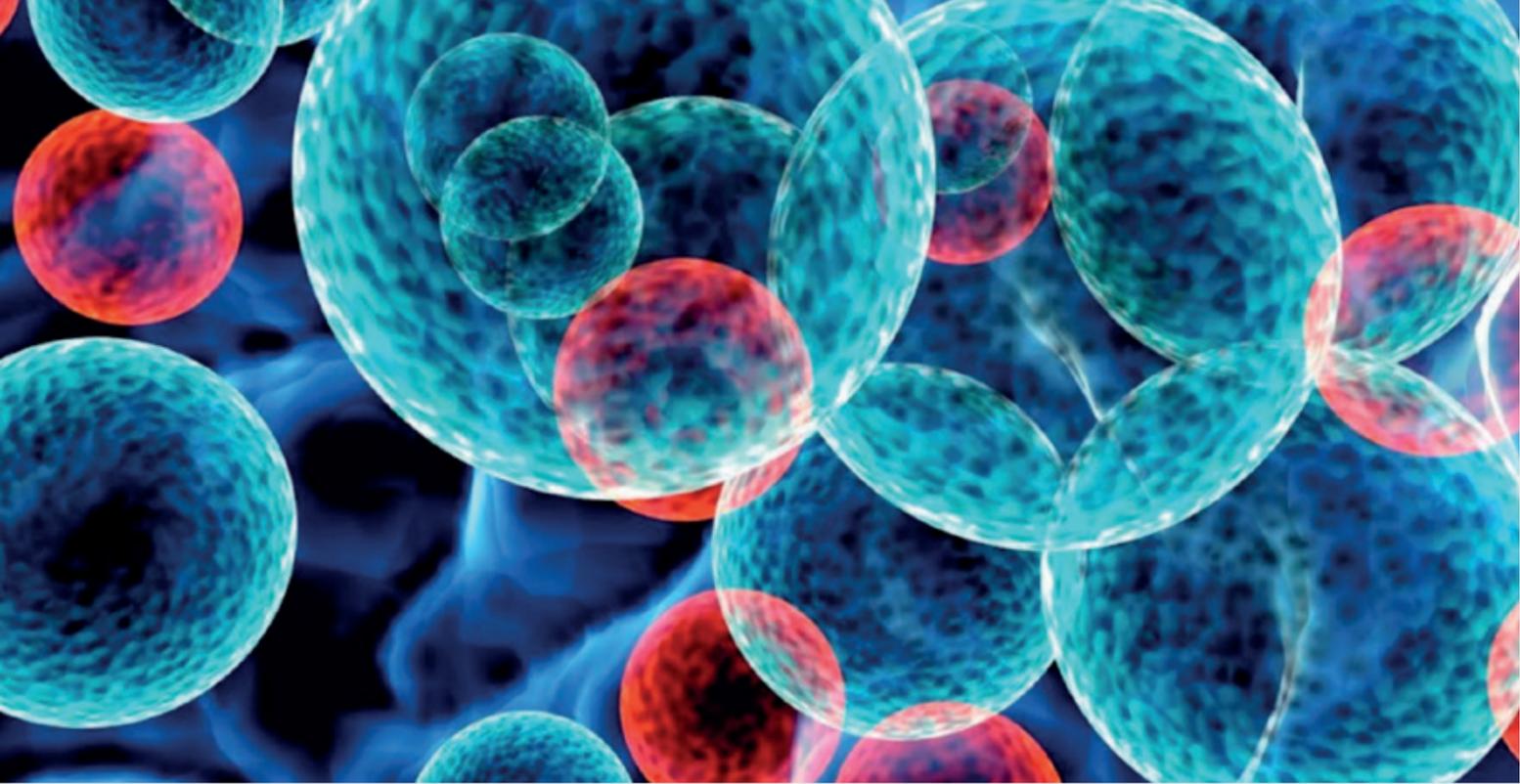
**Dr. JOSÉ LUIS
AGUILAR
PONCE**

Las terapias blanco, biológicas o dirigidas, son fármacos biotecnológicos, su principal función es bloquear el crecimiento y la diseminación del cáncer en moléculas específicas. Actualmente existen los marcadores de tumores que son llamados biomoleculares o biomarcadores, los cuales identifican las moléculas cancerosas y de esta forma, ayudan a que los medicamentos resulten más efectivos.

Estos tratamientos se han extendido con el paso del tiempo, ya que no sólo se aplican en Oncología, actualmente también se administran en otras patologías no necesariamente oncológicas. Los fármacos son fundamentales para combatir el cáncer, ya que al administrarse brindan a los pacientes una mejor calidad de vida y una supervivencia mayor a la que se tenía con el uso exclusivo de la quimioterapia. Las terapias blanco son un conjunto de terapéuticas para combatir blancos moleculares en muchos tipos de tumores, como son: cáncer de pulmón, páncreas, mama, ovario, riñón, entre otros. Infortunadamente en la actualidad los costos son muy elevados, por lo que su implementación en los diferentes sistemas de salud aún no es masiva.

INCREMENTO DE LA COBERTURA ONCOLÓGICA

El doctor José Luis Aguilar Ponce, médico oncólogo y Subdirector del Área de Medicina Interna



CONGRESO DE TERAPIAS BIOLÓGICAS EN MÉXICO

El Congreso surgió hace 13 años, comenzó por una necesidad de difundir y encontrar información relacionada a las terapias biológicas. En él participan diferentes especialidades, como Ginecología, Radioterapia, Oncología Médica y Cirugía, específicamente en el aspecto oncológico.

“En 2006, existían alrededor de seis y siete moléculas, actualmente contamos con 40, pero en ese momento percibimos que había una gran oportunidad de comenzar a centrar esta información en las patologías que se estaban empleando en aquel tiempo. Con los nuevos medicamentos existentes, las indicaciones han ido incrementando, además la combinación con otros fármacos se ha ido descubriendo poco a poco y los biomarcadores cada vez son más precisos y exactos”.

“El Congreso tenía muchas oportunidades, se fueron adhiriendo casas comerciales y muchos laboratorios empezaron a generar terapias blanco; los desarrollos de esta naturaleza, evidentemente no tenían un foro específico donde expresarlos, hasta que este evento surgió. Las terapias han resultado una ventana para conocer productos; los nuevos estudios clínicos, las nuevas combinaciones y las nuevas opciones de tratamiento son expuestas en este recinto”.

“En el área de Oncología los invitados tienen liderazgo, asiste gente joven, sobre todo residentes que se encuentran cursando su último año. Algunos profesores internacionales son participantes en el foro. En mi área estamos trabajando con lo que se denomina microbioma, lo cual es básicamente el papel que juegan las bacterias en el desarrollo de tumores”.

para recetar cetuximab; en tumores de cabeza y cuello no es necesario brindar ningún biomarcador para el mismo fármaco. En el caso de trastuzumab, en cáncer de mama es muy importante realizar la determinación del HER2, ya que se trata de una molécula que se encuentra en la superficie de las células de los tumores de mama, si resulta positiva podemos brindar un biomarcador a la paciente”.

dentro del Instituto Nacional de Cancerología (INCan), quien además pertenece a la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), a la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) y a la Sociedad Mexicana de Estudios Oncológicos (SMeO), explica los beneficios en cuanto a supervivencia que se han logrado al aplicar las terapias blanco.

“La supervivencia en cada paciente es variable, en algunos casos son meses y en otros hasta años. Por ejemplo, en cáncer de riñón, anteriormente la mediana dependiendo el subgrupo no pasaba de los 16 meses utilizando interleucina 2 o interferón, actualmente hemos llegado a los 32; estas terapias han duplicado la vida de las personas afectadas, incluso se han registrado pacientes con una prolongación de cinco años en su vida”.

“Existen pacientes que infortunadamente no responden a los nuevos tratamientos y no son candidatos por diversos factores, por lo tanto su único recurso para lograr una mejoría es la quimioterapia. En algunos casos pueden realizarse algunas mezclas, podemos combinar terapias blanco con quimioterapia para lograr resultados más efectivos”.

En países desarrollados se están utilizando más las terapias blanco e inmunoterapia, para combatir los diferentes tipos de cáncer. En México, la quimioterapia se sigue utilizando como uno de los tratamientos principales y básicos, debido al poco acceso a la inmunoterapia; a pesar de que en algunos centros hospitalarios se cuenta con estos

procedimientos, no todos los pacientes pueden costearlos.

“Existen asociaciones civiles y programas específicamente dirigidos a pacientes con cáncer. En este momento de las diez neoplasias más frecuentes que tenemos en el INCan, nueve cuentan con apoyo económico para sus terapias, el 55 por ciento depende de pagar con sus recursos su tratamiento; esto nos indica que sólo el 45 por ciento es beneficiado por el momento con el apoyo del Seguro de Gastos Catastróficos y de programas especiales que apoya la Cámara de Diputados. Este crecimiento en apoyo es muy significativo, ya que hace 20 años solamente cubríamos al cinco por ciento”.

EVOLUCIÓN DE TERAPIAS A TRAVÉS DE LOS AÑOS

Las terapias blanco se han ido sustituyendo, anteriormente eran tratamientos considerados de opción. En 2006 sorafenib se aplicaba en cáncer de riñón, actualmente con la existencia de diversos fármacos su indicación ha disminuido, ya que fue remplazado por algunos otros medicamentos en esta patología.

“En un principio, el papel de este medicamento era parte de un estándar, actualmente sigue teniendo alternativas, pero por ahora no tenemos claro dónde lo podemos utilizar, ya que se han adquirido nuevos medicamentos”.

“Referente a los efectos secundarios de terapias blanco y quimioterapia, debo expresar que en cada una son diferentes. Inicialmente se dijo que las terapias biológicas presentarían pocas alteraciones y serían más manejables, la realidad es que todo depende del tipo de tratamiento, en algunos casos pueden presentarse complicaciones severas que comprometen la vida del paciente”.

“Las dificultades por el uso de estos fármacos se presentan en pocas ocasiones, aún así sus efectos son más tolerables y menos agresivos, comparándolos con los de una quimioterapia. Además, los tratamientos con terapias dirigidas en ocasiones registran más beneficios que la quimioterapia, cuando los blancos moleculares son muy específicos, como en el caso de la leucemia granulocítica con el uso del imatinib”.

Los fármacos tienen indicaciones diferentes para cada tumor, algunos pueden combinarse para combatir las mismas moléculas cancerosas en diversas ocasiones. En el caso del cetuximab, un fármaco utilizado para colon y recto, también se ocupa en tumores de cabeza y cuello. En algunas situaciones los medicamentos son combinados con quimioterapia o radioterapia, con el fin de potencializar el efecto y obtener mejores beneficios para la salud de un paciente.

“No todos los fármacos requieren pruebas moleculares, existen algunos donde no es fundamental realizarlas, depende del tipo de tumor, un ejemplo claro es en cáncer de colon, donde es importante el KRAS



NUEVOS AVANCES TERAPÉUTICOS EN CÁNCER DE TUBO DIGESTIVO

Dr. GERMÁN CALDERILLO RUÍZ

El cáncer puede desarrollarse en cualquier área del tubo digestivo, donde se encuentra el esófago, estómago, intestino delgado e intestino grueso, páncreas, hígado, vesícula biliar y toda la vía biliar. En su conjunto representan el 40 por ciento de todos los cánceres reportados. Dentro de las cinco primeras causas de mortalidad oncológica, el cáncer de colon y recto, estómago e hígado están presentes.

El cáncer de tubo digestivo se encuentra relacionado con el estilo de vida y hábitos alimenticios. Por ello una temprana intervención puede modificar sus factores de riesgo y por ende, su incidencia. Las principales causas que influyen para el desarrollo de este padecimiento son: mala alimentación, alto consumo de grasas, bajo consumo de frutas y verduras, obesidad, sedentarismo y diabetes mellitus.

MÉTODOS DE DETECCIÓN TEMPRANA

El doctor Germán Calderillo Ruíz, oncólogo médico y actualmente Jefe del Servicio de Oncología Médica en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan), quien además es Coordinador de la Unidad Funcional de Gastro-Oncología y que pertenece a la Sociedad Europea de Oncólogos Médicos, a la Sociedad Americana de Oncólogos Médicos, y a la Sociedad Latinoamericana de Gastro-Oncología, explica cómo se realiza el proceso de detección

temprana en pacientes con cáncer de colon y recto, donde un método sencillo es la identificación de sangre oculta en heces.

“El Instituto cuenta con un programa de detección, las personas mayores de 50 años pueden ser candidatas a la prueba, ésta es sencilla y se basa en la determinación de sangre en la materia fecal, si es positiva debe realizarse una colonoscopia. El primer estudio se efectuó en trabajadores del Instituto, se realizaron más de 400 pruebas, todos ellos asintomáticos. Se observó un 17 por ciento con evidencia de sangre en diferente cantidad, al continuar con el proceso de colonoscopia se identificó en cinco pacientes cáncer de colon”.

“La Fundación Teresa de Jesús, realizó un convenio con el Hospital para proporcionar el recurso suficiente a fin de desarrollar estas pruebas, el Instituto tiene la capacidad para aplicar 200 pruebas mensuales y las colonoscopias de todos aquellos que resulten positivas; este método es muy eficaz para la detección temprana del cáncer de colon”.

“Por otro lado, hemos implementado un programa para baja de peso, que se aplica en pacientes que ya presentaron cáncer de colon y recto, los sometemos a una dieta y a un esquema de ejercicio para reducir sus tallas, ya que la obesidad es un factor muy importante para el desarrollo de recurrencia. En diferentes estudios publicados, se determinó que los pacientes que ya habían padecido cáncer de colon y estaban en seguimiento

pero con obesidad, tienen un 10 por ciento más de posibilidades de recurrencia; por ende podremos lograr que se reduzca la recurrencia de la enfermedad”.

El cáncer de colon y recto es una de las patologías más comunes, los pacientes que han presentado esta enfermedad se encuentran en programas de vigilancia, donde además de lo convencional (ACE en suero, TAC y colonoscopia) se les realiza el conteo de diabetes, niveles de colesterol y triglicéridos, presión arterial y parámetros de peso y talla, para identificar de forma inmediata cambios tan sencillos, como el sobrepeso e implementación de esquemas de dieta y ejercicio.

TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO

La participación en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con cáncer de colon y recto, debe ser multidisciplinaria. “Hemos aprendido que la participación de un solo especialista en la evolución de los casos no es la mejor alternativa, pues la incorporación de todo el conocimiento por diferentes especialistas ha proporcionado el mejor resultado”.

En pacientes con cáncer de colon y recto metastásico, el tratamiento principal es el sistémico, con las combinaciones de quimioterapia como las más utilizadas y de gran cambio en la evolución de estos enfermos. Posteriormente la terapia blanco

vino a cambiar la perspectiva del cáncer de colon y recto, siendo en la actualidad parte fundamental en su tratamiento.

En las terapias blanco para este padecimiento, inicialmente se administraron bevacizumab y panitumumab/cetuximab, los anticuerpos monoclonales dieron un cambio sustancial en el esquema de tratamiento de este grupo de pacientes, ya que cada vez han permitido que vivan más y con mejor calidad de vida. “Actualmente tenemos casos de cáncer de colon y recto vivos a largo plazo (5-8 años), con un manejo multidisciplinario de todas las terapias existentes”.

Existen otros medicamentos que tienen un papel importante en el tratamiento de pacientes con cáncer de colon y recto, como regorafenib, ramucicirumab y aflibercept, que si bien tienen una menor participación también pueden ser parte fundamental en casos seleccionados.

Un uso adecuado y estructurado de la quimioterapia, los anticuerpos monoclonales, la cirugía radical, como la resección de las metástasis hepáticas y/o pulmonares, procedimientos radicales, como la resección con HIPEC y algunos casos con RT externa en sus diferentes modalidades (IMRT, SBRT) han permitido más éxitos en beneficio de los pacientes.

BIOMARCADORES TUMORALES Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Convencionalmente el tratamiento sistémico en pacientes con cáncer de colon y recto metastásico se diseñaba con base a las condiciones clínicas, presencia de comorbilidades, recursos, etcétera. “Pero en la actualidad, debemos incorporar métodos para identificar a pacientes con mejores respuestas a los diversos tratamientos existentes: los biomarcadores”.

Entre los biomarcadores en cáncer de colon y recto aceptados se encuentran KRAS y NRAS (oncogenes), que son predictores de respuesta a dos anticuerpos monoclonales: cetuximab y panitumumab. La determinación en tejido tumoral es indispensable antes de indicar su aplicación, pues usarlos en pacientes con resultados negativos (mutado), es deletéreo incluso reduce su supervivencia. En población del INCan, la presencia de KRAS/NRAS no mutada (Wild Type) está presente en el 50 por ciento de los pacientes.

El siguiente biomarcador aceptado mundialmente es BRAF, que se ha identificado en pocos pacientes, entre el 5-10 por ciento. En el INCan en un trabajo de tesis del doctor Ángel López, se identificó un 6 por ciento de los pacientes con BRAF



CONGRESO INTERNACIONAL DE TERAPIAS BIOLÓGICAS 2018

Los doctores, Germán Calderillo y José Luis Aguilar Ponce, son los fundadores del XIII Congreso Internacional de Terapias Biológicas, que este año se realiza en San Juan del Río, Querétaro. “La idea surgió hace 13 años, la primera edición se realizó en la Ciudad de México, donde convocamos el apoyo de la industria farmacéutica. Procuramos brindar espacios a los médicos residentes o a los oncólogos recién egresados, también damos partida a otras especialidades e incluso se tiene un bloque alterno de Hematología con sus terapias dirigidas”.

“Tomamos las patologías más comunes e incorporamos los nuevos descubrimientos y avances más relevantes. Realizamos desayunos donde se expone toda la información actualizada. Se incorporan profesores que nos ayudan con el evento, siempre le damos el agradecimiento por su apoyo y participación al Director del INCan, doctor Abelardo Meneses García, para la inauguración del Congreso. Este año participo con algunas ponencias dirigidas al cáncer de tubo digestivo”.

tumores del colon derecho o síndrome de Lynch. En Estados Unidos ya se ha aprobado nivolumab o pembrolizumab en pacientes seleccionados o incluso la combinación de nivolumab con ipilimumab”.

OTRAS RUTAS DE INVESTIGACIÓN

Si bien parte de la investigación que se realiza en el INCan se desarrolla mediante colaboraciones en protocolos de investigación internacional con nuevas moléculas (todas terapias blanco e inmunoterapia), existen otras rutas de investigación que se llevan a cabo, tal como explica el doctor Calderillo Ruíz:

“Entre las básicas tenemos: 1) Cuestionario de calidad de vida en pacientes sometidos a quimioterapia. 2) Registro de síntomas al momento de su ingreso al INCan por enfermedad. 3) Control de peso con dieta y ejercicio. 4) Determinación de la Microbiota e identificación de enzima relacionada a la toxicidad con irinotecán, entre otras; así como también esquemas y rutas de tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de recto”.

mutado; se conoce que es un biomarcador de mal pronóstico, pues los casos con esta alteración podrán estar vivos no más de 12-15 meses, independientemente de su tratamiento. El anticuerpo monoclonal empleado en estos pacientes es bevacizumab. En este campo existen protocolos de investigación con el objetivo de lograr mejores resultados.

Existen otros biomarcadores que están en constante estudio en pacientes con cáncer de colon y recto, como PIK3CA, MET y HER-2Neu, entre otros. La sobreexpresión del HER-2neu se identificó en 5 por ciento de pacientes con RAS Wild Type. En un ensayo de 33 casos, se observó una respuesta global de 33 por ciento; lo que puede ser promisorio en un futuro para pacientes con cáncer de colon y recto metastásico.

Recientemente la inmunoterapia ha cambiado los esquemas de tratamiento en Oncología, siendo otra arma terapéutica. Se cuenta con nivolumab, pembrolizumab e ipilimumab, como los fármacos autorizados en algunos países para esta indicación.

“Existe un biomarcador que nos ayuda a identificar a los pacientes que pueden ser beneficiados con terapia inmunológica, que es la inestabilidad de microsatélite -deterioro en el gen reparador de daño en el DNA-; la prueba para esta determinación se realiza a través de PCR o inmunohistoquímica en tejido tumoral, es fácil de determinar en laboratorios convencionales de patología. Esta inestabilidad de microsatélite en general estará presente entre el 5-10 por ciento de todos los pacientes, siendo más frecuente en jóvenes con

LENVATINIB ALTERNATIVA DE SEGUNDA LÍNEA PARA CÁNCER RENAL



Dr. MIGUEL ÁNGEL ÁLVAREZ AVITIA

crecimiento endotelial vascular (VEGF), bloquea su señalización y función; además, inhibe otras cinasas de tirosina que han sido implicadas en la patogenia de la angiogénesis, del crecimiento del tumor y de la progresión del cáncer. Cabe decir que, lenvatinib ha sido desarrollado por la empresa farmacéutica Eisai, siendo comercializado en nuestro país por esta compañía.

MEJORANDO SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN

Para hablar sobre este tema, uno de los líderes nacionales en Oncología Médica y especialmente en el tratamiento del cáncer renal, es el doctor Miguel Ángel Álvarez Avitia, Coordinador de la Unidad de Quimioterapia Ambulatoria y oncólogo médico de la Clínica de Tumores del Tracto Genitourinario del Instituto Nacional de Cancerología (INCan), quien explica:

“Lenvatinib es un nuevo inhibidor de tirosina quinasa, que tiene la ventaja de ser un medicamento de nueva generación y a diferencia de otros TKIs se puede combinar. Respecto a lo que sucede en cáncer de tiroides, donde lenvatinib es la mejor opción de tratamiento, en cáncer renal es una alternativa muy buena para los pacientes en combinación con everolimus, ya que es una droga conocida en el escenario de segunda línea para cáncer renal, que mejora la supervivencia libre de progresión de manera significativa”.

“La mayor parte de los pacientes se benefician y alcanzan supervivencias libres de progresión, de hasta 15 meses, lo cual es muy bueno y significativo, considerando que es una segunda línea de tratamiento”.

REDUCCIÓN SIGNIFICATIVA DE LA TOXICIDAD

El cáncer renal se ha caracterizado porque a diferencia de otras neoplasias, como por ejem-



plo cáncer de pulmón, en el primero no existen biomarcadores específicos que permitan elegir los tratamientos con base en un pronóstico mutacional.

“En lo que nosotros nos basamos para decidir el manejo de segunda línea es en cómo fue la experiencia en la primera línea de tratamiento y cuánto tiempo estuvo sometido el paciente a esa primera línea, así como cuál fue la toxicidad de ésta. Con base en ello se decide la segunda línea”.

“Realmente en segunda línea no existe superioridad entre los fármacos, porque todos causan cierta toxicidad, algunos suponen ventajas, pero se aplican intravenosamente, otros oralmente y no se pueden combinar, sin embargo lenvatinib tiene la ventaja de ser oral y de poderse combinar, y en caso de toxicidad se puede reducir una u otra droga, a fin de que la toxicidad sea mucho más manejable. Obviamente, esto tiene que ver con la experiencia del centro médico, en cuanto al manejo de eventos adversos”.

“Lo recomendable es iniciar la dosis plena de 18 miligramos de lenvatinib con 5 miligramos de everolimus, para continuar la evaluación del paciente con base en la toxicidad, guiándonos a través de las características clínicas y sobre todo, del beneficio que obtenga el paciente. La mayor parte de los eventos son toxicidades que pueden ser manejables, como hipertensión arterial”.



CÁNCER DE RIÑÓN: EL MODELO DE ÉXITO DE LAS TERAPIAS BLANCO

Dr. MIGUEL
ÁNGEL ÁLVAREZ
AVITIA

El cáncer renal es un grupo heterogéneo de enfermedades que se presentan en diversas etapas de la vida, existen diferentes tipos de tumores en adultos, sin embargo, de una forma simplista y práctica se dividen en tumores de células claras o células convencionales y los de no células claras, que agrupan a los tumores papilares, cromóforos, de células de translocación y otros poco frecuentes, aunque infortunadamente éstos no tienen una alternativa eficaz de tratamiento, como los carcinomas renales de células claras.

En México se presentan de dos a tres casos por cada 100 mil habitantes, lo cual representa alrededor de 4 mil 500 en cáncer de riñón y 2 mil 200 muertes por esta enfermedad cada año. En etapas iniciales, generalmente los tumores son asintomáticos, la mayor parte de ellos son pequeños y en ocasiones pueden ser detectados por un estudio clínico solicitado por otra condición, por lo que se le denomina “incidentaloma”, aunque éstos son la minoría de los casos.

USO DE TERAPIAS BLANCO

El doctor Miguel Ángel Álvarez Avitia, oncólogo médico del Instituto Nacional de Cancerología (INCan), adscrito al Servicio de Tumores Genitourinarios, donde desempeña labores de asistencia, docencia e investigación, y pertenece a la Sociedad



Americana de Oncología Clínica (ASCO) y a la Sociedad Europea de Oncología Clínica (ESMO), explica el uso de terapias blanco para combatir el cáncer renal:

“El paciente cuando acude al Instituto, lo hace por referencia de alta sospecha al padecer alguna lesión renal detectada en un estudio de imagen

o después de haber sido operado y presentar datos de enfermedad sistémica; la patología metastásica afortunadamente se presenta en un porcentaje bajo, entre un 10 y 15 por ciento. En etapas avanzadas la mayoría de pacientes pueden tener síntomas muy inespecíficos, como: pérdida de peso, dolor, hematuria, tumor palpable, fiebre y anemia, y en ocasiones lo que se

denomina síndromes paraneoplásicos, como la hipercalcemia maligna. En enfermedad metastásica los síntomas se manifiestan con dolor o fracturas patológicas, si existe enfermedad extensa torácica la disnea es común y si se encuentra en sistema nervioso central, puede existir un deterioro cognitivo, hemiparesia o alguna alteración neurológica significativa”.

“El cáncer de riñón se ha utilizado como un modelo en terapias blanco, siendo uno de los primeros donde se probó una terapia blanco y que ésta tuviera impacto, tanto en primera como en segunda línea. Los primeros tratamientos se continúan utilizando actualmente, como sunitinib y pazopanib, los cuales se encuentran en primera línea, y posiblemente sean las alternativas utilizadas con más frecuencia en el país, principalmente por disponibilidad, experiencia y acceso”.

El IMSS e ISSSTE cuentan con estos fármacos en primera línea de tratamiento. En la segunda línea, también estas terapias han logrado mejorar las expectativas de supervivencia de los pacientes, y ésta se usa dependiendo de las condiciones de cada caso, tiempo de tratamiento y toxicidad presentada en la primera línea; los fármacos empleados en esta fase incluyen los inhibidores de la cinasa de tirosina (TKI por sus siglas en inglés), inhibidores mTOR (mTORi), inmunoterapia o la combinación de TKi + mTORi. Los medicamentos disponibles en México para segunda línea son: axitinib, everolimus, sorafenib, nivolumab o lenvatinib + everolimus.

EVOLUCIÓN DE TRATAMIENTOS

La FDA ha aceptado cambios en los esquemas de tratamiento del cáncer renal de células claras, lo que ha permitido incrementar el número de opciones terapéuticas. Tanto NCCN como ESMO han aceptado cambios en las guías de tratamiento y han aprobado la inmunoterapia como parte de las alternativas, no sólo en segunda línea sino ya también como alternativa en pacientes de pronóstico intermedio y pobre. Y en segunda línea el cambio más notable es la aceptación de una terapia de combinación, lenvatinib + everolimus, basada en un estudio fase 2, donde se demostró un importante retraso en la progresión de la enfermedad.

“Al utilizar esta terapia de combinación, podemos brindar una supervivencia libre de progresión de 15 meses; sin embargo se debe tener precaución, ya que la toxicidad puede ser difícil de controlar sino se cuenta con la experiencia para tratar este tipo de casos”.



TERAPIAS BLANCO EN LA EX HACIENDA GALINDO

El XIII Congreso Internacional de Terapias Biológicas 2018, se realiza en San Juan del Río, Querétaro, con ponentes muy especializados de diversos estados y países, quienes exponen los nuevos avances que se han obtenido en estos tratamientos.

“En el Congreso de Terapias Blanco, realizado en la Ex Hacienda Galindo, participo con una plática sobre cáncer renal en segunda línea con alternativas como lenvatinib y everolimus; ofrezco una actualización sobre melanoma, particularmente en el terreno de inmunoterapia. Es un Congreso concreto, conciso y de gran importancia”.

everolimus y temsirolimus, que actúan inhibiendo esta molécula que es clave en la integración de señales de crecimiento dentro de las células tumorales. En una forma resumida, puede decirse que los TKI no se dirigen directamente al tumor, evitan la formación de nuevos vasos sanguíneos para que éste se siga nutriendo u obtenga oxígeno. Los inhibidores mTOR, actúan sobre una molécula muy específica dentro del tumor, ocasionan una disminución de forma indirecta en la angiogénesis y dirigen las células a una muerte programada, denominada apoptosis.

“Las terapias inmunes funcionan de una forma muy simplista, lo que hacemos con un anticuerpo es brindarle la capacidad al sistema inmune para que reconozca y elimine de una manera más eficaz el tumor. La inmunoterapia es lo más novedoso que se tiene en cáncer de riñón, ya que ha demostrado beneficios en la supervivencia global, tanto en primera como en segunda línea junto con otras alternativas terapéuticas”.

“Existe una gran investigación en cáncer renal, por el momento no contamos con ensayos clínicos abiertos para reclutar pacientes, sin embargo esperamos abrir uno próximamente con inmunoterapia”.

El cáncer de riñón es de las pocas neoplasias que no cubre el Seguro Popular, la mayor parte de los pacientes que acuden a una institución, como el Instituto Nacional de Cancerología, deben costear los medicamentos que requieren para su tratamiento. El fármaco más económico de primera línea tiene un costo cercano a los 22 mil pesos, este precio es por cada mes de tratamiento.

FUNCIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Dentro de los tratamientos disponibles para cáncer renal, existen los TKI, que son los inhibidores multikinasa, dirigidos específicamente contra la angiogénesis tumoral; los mTORi, son otro grupo de fármacos, entre los cuales se encuentra



MARÍA

PODRÍA SER UNO DE SUS PACIENTES

María

45 años, escritora,
amante de los libros,
apasionada de la cocina.





CÁNCER DE TIROIDES: SUPERVIVENCIA A TRAVÉS DE TERAPIAS BLANCO

Dr. ALEJANDRO
JUÁREZ
RAMIRO



El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más común, referente a su epidemiología no es uno de los tumores más frecuentes, sin embargo, en Estados Unidos de acuerdo con los datos reportados por el programa Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) 2017, ocupa el lugar número 11 en cuanto a incidencia con 56 mil 870 casos. A pesar de que este cáncer afecta a una población importante, su pronóstico en cuanto a supervivencia es alto, ya que en los datos expuestos durante los últimos cinco años, se registró que el 98.2 por ciento de la población se encuentra con vida tras padecer esta enfermedad.

GLOBOCAN en el 2012 reportó que en México el cáncer de tiroides en hombres no figura dentro de las 10 primeras neoplasias, aunque en mujeres se encuentra en el décimo lugar, ocupando el 3.0 por ciento de incidencia en cáncer, con 2 mil 311 casos. En los últimos 50 años se ha dado un incremento de este padecimiento, lo que se ha demostrado con la histología papilar a través del tiempo.

El diagnóstico de este padecimiento se realiza mediante ultrasonido y biopsia por aspiración con aguja fina. El tratamiento inicial con fines curativos es la cirugía; los pacientes con factores de alto riesgo generalmente reciben radioyodo y para tener una adecuada supresión de TSH se les suministra levotiroxina. Con este tratamiento de

acuerdo con lo reportado en la literatura, es posible curar a más del 90 por ciento de los pacientes con cáncer de tiroides.

ATAcando EL BLANCO MOLECULAR

El doctor Alejandro Juárez Ramiro, oncólogo médico del Centro Médico Nacional 20 de noviembre del ISSSTE y Tercer Vocal de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO), quien además pertenece a la Sociedad Americana de Oncología Clínica y a la Sociedad Europea de Oncología Clínica, explica que los pacientes sometidos a procesos con radioyodo y levotiroxina, tienen mayor supervivencia.

“Con este tratamiento se cura a más del 90 por ciento y se utiliza de manera general. Infortunadamente, aunque la mayoría de pacientes tienen un buen pronóstico, existe un cinco por ciento de ellos donde el tratamiento no será efectivo; la evolución no se presenta indolente y favorable, ya que este grupo presenta recurrencias o se vuelve refractario al yodo y a pesar de que se expongan a estos métodos, pueden desarrollar actividad tumoral a distancia”.

“Las metástasis locales y pulmonares nos han obligado a diseñar estrategias para mejorar el pronóstico de estos pacientes, por su parte el comportamiento biológico de la enfermedad nos ha llevado a utilizar terapias blanco o medicamentos

dirigidos que atacan el blanco molecular, donde varias vías de señalización están involucradas; existen mecanismos de angiogénesis y proliferación tumoral, que son un grupo de factores estimulantes para el crecimiento tumoral, en cuanto a la interacción de receptores en el crecimiento epidérmico y desarrollo de nuevos vasos sanguíneos del tumor”.

La angiogénesis tiene un papel importante, es por ello que se han desarrollado terapias de inhibidores de tirosina quinasa, donde el primero que se utilizó fue sorafenib; este fármaco se ha posicionado como un tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer papilar de tiroides diferenciado yodo refractario con recurrencia local o metastásico, que tras una comparación con placebo se encontró un gran beneficio de supervivencia libre de progresión.

PROLONGACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA

El uso de sorafenib en el estudio DECISION logró una supervivencia libre de progresión, registrando una reducción de riesgo del 41 por ciento, tras comparar los resultados ante placebo de 5.8 contra 10.8 meses. Este fármaco fue aprobado en 2013, posteriormente se utilizó lenvatinib en el ensayo clínico SELECT, el cual demostró que es un inhibidor activo de multi-tirosina quinasa que funciona a nivel del factor de crecimiento del endote-

lio vascular, factor de crecimiento derivado de plaquetas, entre algunos otros blancos moleculares, por lo que se considera como un inhibidor potente.

El estudio SELECT se realizó en pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado yodo refractarios con recurrencia local o metastásica, en el que se comparó con placebo, arrojando un beneficio en supervivencia libre de progresión de 18.3 meses contra 3.6, donde se utilizó placebo, tal como explica el especialista:

“Se obtiene un gran beneficio al recibir lenvatinib, ya que existe un 79 por ciento de reducción de riesgo, de progresión e inclusive en pacientes que habían recibido previamente sorafenib y que posteriormente fueron tratados; la supervivencia se mantuvo en 15 meses, comparado con 3.6 meses para el grupo placebo. Siempre se debe considerar la toxicidad que pueden tener estos fármacos, la finalidad de prevenirlos prematuramente nos lleva a realizar ajustes de dosis, que evitan al paciente un evento adverso serio o abandonar el tratamiento”.

“Se pueden presentar eventos adversos, como en pacientes que recibieron lenvatinib y registraron hipertensión grado 3 en un 42 por ciento, que es un porcentaje bastante alto; es por ello que este factor se debe considerar cuando se inicia un tratamiento y deben vigilarse los efectos secundarios durante el proceso”.



ÚNICO CONGRESO ESPECIALIZADO EN TERAPIAS BIOLÓGICAS

En el XIII Congreso Internacional de Terapias Biológicas, el cual se realiza el 17, 18 y 19 de mayo en San Juan del Río, Querétaro, se abordan tópicos selectos en diferentes temas. “Es el único Congreso en México que se enfoca exclusivamente a ese tipo de terapias; es un evento importante, ya que se evalúa la eficacia de estos fármacos en los diferentes escenarios y enfermedades”.

“Nosotros participamos el 19 de mayo del 2018, con el tema Cáncer de tiroides, donde abordamos las nuevas terapias que se están utilizando en este padecimiento. Tenemos el módulo de Cabeza y Cuello, allí se exponen las nuevas opciones de tratamiento sistémico; además, compartimos la experiencia clínica que hemos obtenido en los últimos cinco años con sorafenib y lenvatinib en el escenario del cáncer de tiroides yodo refractario con recurrencia local y/o a distancia”.

comendada, pero si se presenta toxicidad lo ideal es detectarla oportunamente y realizar ajustes para evitar un problema mayor.

En México están disponibles sorafenib y lenvatinib para tratar pacientes con cáncer de tiroides yodo refractario, aumentando la supervivencia libre de progresión y teniendo un impacto positivo en supervivencia global. Ambos estudios están publicados en revistas de gran prestigio. El doctor Alejandro Juárez expresa que actualmente existen protocolos realizados en pacientes con cáncer de tiroides:

“En inmunoterapia existe investigación y gran interés en utilizarla como monoterapia o combinarla con algunos inhibidores tirosina quinasa. Nosotros participamos en un estudio con pembrolizumab en pacientes con tumores sólidos que progresan a los tratamientos estándares, y estamos participando en otro estudio que evalúa la eficacia de sorafenib en pacientes fuera de los ensayos clínicos”. La idea principal a corto plazo es realizar una base de datos más amplia, donde se describa el comportamiento de sorafenib en la población abierta”.



CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO LA NEOPLASIA GINECOLÓGICA MÁS LETAL: AVANCES EN TERAPIA Y MEDICINA DE PRECISIÓN

Dra. FLAVIA MORALES VÁSQUEZ

El cáncer de ovario es una neoplasia heterogénea, ya que se integra por tres grupos de padecimientos: carcinoma o cáncer epitelial, que es el más letal, agresivo y con mayor mortalidad; cáncer germinal, menos frecuente, muy curable, pero que afecta a jóvenes; y por último los tumores malignos derivados del estoma del ovario, que son los menos habituales.

El cáncer epitelial es el más frecuente, letal y engloba diferentes subtipos, como el carcinoma seroso papilar de alto grado, que representa del 70 al 80 por ciento de todos los casos, seguido del carcinoma endometroide que se presenta de 15 a 20 por ciento, del carcinoma de células claras con 5 por ciento y del mucinoso con 3 por ciento, afectando primordialmente a mujeres postmenopáusicas.

El cáncer epitelial de ovario ocupa el quinto lugar a nivel mundial por decesos, se origina principalmente en mujeres de edad avanzada, en promedio a nivel internacional se presenta a los 65 años. En México se han detectado casos en pacientes que tienen 56 años, lo que demuestra que en nuestro país epidemiológicamente se están identificando casos casi 10 años antes. Los diferentes subtipos histológicos tienen un perfil

DISTRIBUCIÓN, ADMINISTRACIÓN Y TOXICIDADES

Los fármacos descritos son terapias orales, para sorafenib se utiliza una dosis inicial de 800 miligramos al día; las tabletas tienen presentaciones de 200 miligramos. Se realiza una valoración semanal en los pacientes, posteriormente ésta es periódica, a fin de detectar toxicidades y realizarse ajustes en las dosis de manera pertinente. Para el uso de lenvatinib, se utiliza una dosis de 24 miligramos al día.

“Generalmente, si los pacientes que utilizan lenvatinib presentan hipertensión o alguna toxicidad se puede reducir la dosis, el primer nivel de reducción es a 20 miligramos y posteriormente el segundo es de 14 miligramos; este fármaco viene en presentación de tabletas de 10 y 4 miligramos, lo que nos permite ajustar la dosis”.

“Estos tratamientos van dirigidos hacia blancos específicos, a pesar de que causan menos malestar que la quimioterapia, pueden producir hipertensión y síndrome de mano-pie, ocasionando que el paciente tenga una toxicidad de grado 3, lo cual requiere hospitalización; generalmente lo que hacemos es ajustar las dosis en tiempo adecuado para no tener una toxicidad de grado mayor. Sorafenib se encuentra disponible en el ISSSTE y es utilizado para esta indicación”.

MEDIDAS PARA EL MANEJO DE LA MEDICACIÓN

Las dosis de cada fármaco fueron calculadas en ensayos clínicos con población anglosajona y europea, cabe decir que los pacientes mexicanos presentan un mayor porcentaje de toxicidad, ya que en nuestro país se tiene una talla y un peso diferente. El tratamiento se realiza con la dosis re-



molecular muy distinto y esto es una gran oportunidad para realizar una terapia de precisión, enfocando y bloqueando blancos terapéuticos de forma específica para cada subtipo histológico y molecular.

IMPACTO EN SUPERVIVENCIA GLOBAL

Durante 2017 se conocieron resultados impactantes para el manejo terapéutico en este grupo de neoplasias. Se presentaron resultados ma-

duros de los estudios que evaluaban la utilidad de diversos inhibidores PARP, agentes orales selectivos para aquellas pacientes que presentan mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2. Hasta este momento en la enfermedad platino sensible de pacientes con la mutación, después de la progresión y control de la enfermedad, adicionar este tratamiento como mantenimiento conduce a supervivencias medias libres de progresión, y a retrasar las terapias subsecuentes de forma muy relevante, con una tendencia a impactar incluso en la sobrevida global.

La doctora Flavia Morales Vásquez, médico adscrito y especialista en Oncología Médica del Instituto Nacional de Cancerología (INCan), quien además pertenece a la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), al Grupo de Investigación en Cáncer de Ovario y Tumores Ginecológicos de México (GICOM), a la Asociación Clínica de la Fundación de Lucha Contra Cáncer de Mama (FUCAM) y a la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO), explica la comparación que existe en supervivencia libre de progresión (SLP) al recibir este tipo de terapias blanco.

“Los resultados de uno de los estudios presentados este año, nos permiten observar SLP de 19 meses versus 5.8 meses, lo cual es muy atractivo con el inhibidor PARP olaparib, lo que representa un cambio relevante en los resultados obtenidos hasta hoy en el manejo de enfermedad recurrente de esta neoplasia. Los resultados recientemente reportados por el uso de estos nuevos fármacos conducen al cambio en el paradigma del manejo de esta patología y permiten el desarrollo de otros inhibidores PARP, como rucaparib, niraparib, veliparib”.

“Los antiangiogénicos, por su parte, otro grupo de agentes de terapia blanco específica, como bevacizumab, consolidan su papel en la terapia de primera línea y en conjunto con quimioterapia para enfermedad recurrente, sensible o resistente a platino, al confirmar con nueve ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados su impacto en el incremento de la supervivencia libre de progresión”.

“Cuando no es posible operar en un inicio, se puede combinar la quimioterapia con bevacizumab, esto permite lograr mayor índice de citorreducción, lo que conduce a una supervivencia mayor”.

Antes del 2010 la supervivencia global a cinco años de las pacientes con cáncer epitelial de ovario era del 30 por ciento, de cien mujeres 70 fallecían. En un análisis realizado el año pasado en los Estados Unidos, se registró que las pacientes están viviendo un 37 por ciento más a nivel global, con estas nuevas terapias. En México, Salud Pública publicó un trabajo donde se reporta, en una muestra representativa del país, que la supervivencia no es tan favorable, ya que sólo se registró un 25 por ciento.

TERAPIAS COMO UN ARMA DE COMBATE

Es probable que el Seguro Popular cuente con bevacizumab en primera línea en un futuro muy



RUMBO A SAN JUAN DEL RÍO 2018

beneficio en incrementar la sobrevida libre de progresión; éstos se han publicado en revistas de gran impacto, como Journal of Clinical Oncology, New England y The Lancet”.

“El Instituto Nacional de Cancerología aparece como participante en los créditos de dichos ensayos, en cuanto a los antiangiogénicos, como bevacizumab. Referente a los inhibidores PARP, esperamos oportunidades para que nuestros pacientes participen en nuevos ensayos”.

Sin duda, tanto las terapias antiangiogénicas como los inhibidores PARP, han revolucionado la comprensión y manejo del cáncer epitelial de ovario y la Medicina de Precisión.

cercano. La forma de administración del antiangiogénico bevacizumab es intravenosa y se combina o no con quimioterapia, según el escenario clínico; si es para mantenimiento en primera línea, se administra cada tres semanas al menos un año, después de concluir la quimioterapia adyuvante de casos de alto riesgo de recurrencia, enfermedad de alto grado, con citorreducción subóptima y en enfermedad recurrente en combinación con quimioterapia, hasta la progresión o toxicidad inaceptable.

“En los nueve ensayos clínicos fase 3 con bevacizumab que tenemos hasta el momento, en todos los escenarios clínicos como primera línea para enfermedad recurrente, sensible o resistente a platino, existe un gran

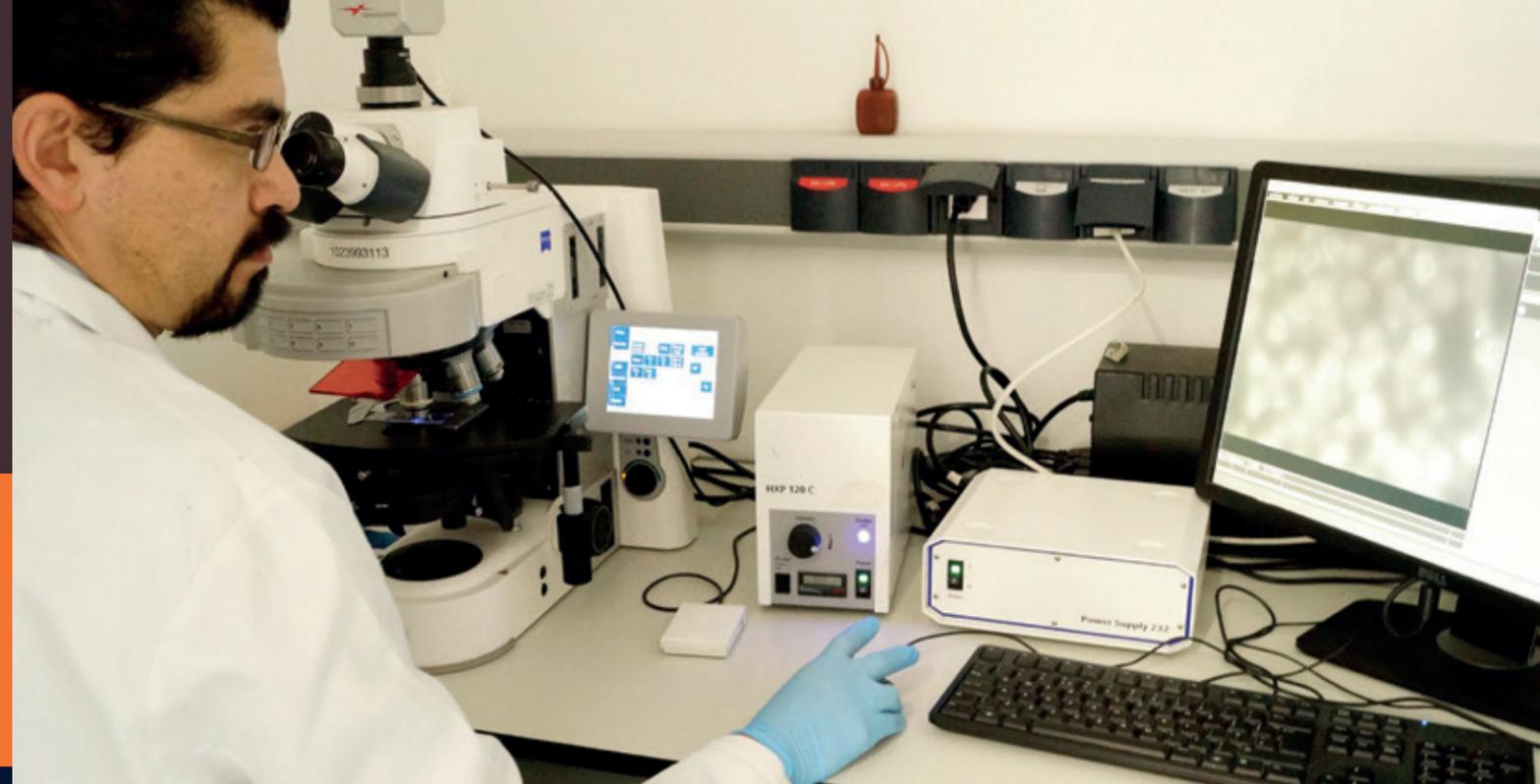
“Como oncóloga médica, es vital asistir al próximo Congreso de Terapias Biológicas, ya que vamos caminando hacia una Medicina más personalizada y de precisión. Con este evento pionero en su enfoque, los oncólogos mexicanos vamos integrando las terapias blanco en nuestro quehacer cotidiano y transformamos la Oncología mexicana en una Medicina de precisión y diseñada de acuerdo a las características del paciente, el tumor, sus vías intrínsecas y el acceso a estos nuevos agentes”.

“Este es un foro ideal y demasiado especializado para el oncólogo médico, para el biólogo molecular y algunos investigadores básicos. Es atractivo escuchar los avances en las otras neoplasias frecuentes o raras. Me es de gran utilidad para mi preparación académica y mi práctica clínica”.



CÁNCER DE MAMA EN CAMINO HACIA LA SUPERVIVENCIA

Dr. ALBERTO ALVARADO MIRANDA



El cáncer mamario ocupa el primer lugar a nivel nacional en cuanto a incidencia y mortalidad. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada año se detectan 1.38 millones de casos a nivel mundial y se registran 458 mil decesos por este padecimiento. Dentro de los tumores oncológicos es un problema grave, ya que en México se estima que cada dos horas muere una mujer por causa del cáncer de seno.

Existen diversos factores de riesgo dentro de los cuales se encuentran los modificables, que se refieren al consumo de bebidas alcohólicas, cigarrillos, irregularidad del periodo menstrual y medicamentos hormonales, entre otros. Los no modificables son las características genotípicas de la paciente, las cuales le han sido heredadas e incluyen dos genes: BRCA1 y BRCA2, ambos aumentan en gran medida el riesgo de padecer esta enfermedad. El cáncer de mama es multifactorial, se origina en áreas específicas, como el carcinoma ductal y carcinoma lobular, que en ocasiones puede presentarse en otras zonas de la mama.

PERSONALIZACIÓN DE TRATAMIENTOS A TRAVÉS DE LOS AÑOS

El doctor Alberto Alvarado Miranda, médico adscrito en el área de Tumores Mammares del Instituto Nacional de Cancerología (INCan), quien también

pertenece a la Asociación Mexicana de Mastología (AMM), explica las nuevas terapias que han surgido durante los últimos años:

“Desde 2001 se subclasifica el cáncer de mama, no sólo en canalicular y lobulillar, como las histologías más frecuentes, sino que se han dividido de acuerdo a comportamientos biológicos, por lo que actualmente existen los luminales A, B, triples negativos, HER2 sobreexpresados y triples positivos; todos tienen un comportamiento y terapéuticas diferentes, por lo cual se abordan de manera más precisa y con tratamientos personalizados”.

“En cáncer de seno la primera terapia blanco molecular fue la quirúrgica, la cual se realizó en el siglo XIX, al extraer los ovarios de las mujeres con esta enfermedad. Aunque fue una terapia quirúrgica se considera como blanco molecular en forma indirecta, esta práctica sigue aplicándose actualmente. Los siguientes fármacos que podemos considerar de terapia blanco, es la hormonoterapia ya conocida, pero hablando de terapias blanco molecular o dirigidas como las conocemos actualmente, en mama el primer fármaco fue trastuzumab, que aparece en respuesta al mal pronóstico asociado con la sobreexpresión del receptor HER2/Neu, y que se apunta como un éxito a finales del siglo XX”.

Actualmente existen diversas terapias, la mayoría dirigidas a HER2/Neu, como lapatinib, pertuzumab y T-DM1, cada una ha logrado mejorar la supervi-

vencia de las pacientes que han sido expuestas a estos tratamientos. En el Seguro Popular actualmente se cuenta con la terapia anti HER2, la cual aporta más tiempo y calidad de vida a la paciente, sin que la enfermedad progrese.

Pertuzumab y trastuzumab, son dos anticuerpos que incomunican dos epítopes del mismo receptor, impidiendo que se estimule o presente una respuesta inmunológica a través de este anticuerpo. En el estudio CLEOPATRA, el doble bloque mostró una mejor supervivencia, ahora es un standard de manejo en pacientes con cáncer de mama metastásico y HER2/Neu sobreexpresado.

Existen terapias orales como lapatinib, que bloquea la tirosina quinasa del receptor, impidiendo la estimulación de la vía de señalización; también se considera parte del manejo actual del cáncer de mama. Aún sigue la búsqueda de terapias blanco molecular para los triples negativos; se han identificado diversos subgrupos, y cada uno de ellos con diversas posibilidades de tratamiento.

“Las terapias hormonales -tamoxifeno inhibidores de aromatasas- aunque son consideradas como una terapia muy general, las debemos considerar como blanco molecular, independientemente del subgrupo, subtipo o genotipo donde se encuentren. Y en los últimos años la identificación de vías de señalización alternas -mTOR y expresión de ciclinas, everolimus, y palbociclib,

que son los fármacos más representativos-, han permitido mejorar las respuestas y supervivencia en pacientes con cáncer de mama hormonosensibles metastásicos”.

“El INCan y su Unidad de Mama, han participado en diversos protocolos internacionales que han permitido la aprobación de estas terapias en cáncer de mama; estudios como HERA, ALTO Neo ALTO, han sido fundamentales para la autorización o no de diversas terapias de blanco molecular. También hemos tenido participación en los estudios más actuales del TDM1, por ahora se están abriendo protocolos para pembrolizumab, que es un anticuerpo para modular la respuesta inmune en los pacientes. Contamos con diversos protocolos de investigación abiertos, donde estamos utilizado lapatinib, TDM1, ribociclib y palbociclib”.

IMPACTO DE TERAPIAS BLANCO EN SUPERVIVENCIA

En cáncer de mama HER2 Neu sobre-expresado, metastásico, en el estudio CLEOPATRA la supervivencia mejoró la adición de las terapias de blanco molecular a la quimioterapia, mostrando una mejoría de supervivencia de 54 meses. Existen protocolos que han demostrado que cierto grupo de pacientes son candidatos a recibir exclusivamente la terapia blanco molecular, sin necesidad de combinarla con otro tratamiento; de esta forma pueden obtener un beneficio del mismo impacto.



COMPRENDIENDO LA BIOLOGÍA DE LOS TUMORES

La primera aparición de las terapias blanco fue mediante gefitinib para tumores del estroma gastrointestinal (GIST por sus siglas en inglés). “Cambiamos nuestro switch de una terapia sistémica que arrasaba con todo, a bombas inteligentes y ahora tendremos bombas tele-dirigidas; comenzaremos a realizar combinaciones para tratar un tumor heterogéneo. El cáncer siempre tendrá diversas respuestas a diferentes tratamientos y gracias al Congreso Internacional de Terapias Biológicas es que lo hemos entendido”.

“La finalidad del evento es lograr comprender la biología de los tumores y todo lo referente a ellos, cómo manejarlos y cuáles son sus diferentes dianas o blancos que podemos utilizar y tratar en las diversas áreas. Esto nos ha permitido evolucionar, crecer y entender más a fondo la enfermedad, ya que de otra manera nos hubiera sido un poco más difícil”.

“Al adquirir los fármacos las terapias comenzaron a realizarse, lo cual resultó muy benéfico, ya que la supervivencia de pacientes incrementó de manera favorable. Actualmente atendemos a mujeres que padecen metástasis cerebrales, hepáticas y pulmonares, con supervivencias de varios años y una calidad de vida aceptable. El siguiente paso es identificar a las candidatas que pueden adquirir más beneficios con estas terapias, a fin de realizar técnicas más eficientes y con mejores resultados”.

“Existen diversos factores para que una paciente pueda ser candidata a terapia; no se puede administrar trastuzumab sino es HER positivo, ya que no tendría ningún impacto. Otro punto importante son las comorbilidades, debido a que se puede brindar el tratamiento a una persona que es HER positivo, pero si presenta insuficiencia cardíaca, no es posible administrar trastuzumab ni pertuzumab”.



INMUNOTERAPIA EN CÁNCER DE TUBO DIGESTIVO ALTO

Dr. ABDEL KARIM DIP BORUNDA

Los tumores localizados en el tubo digestivo alto, presentan una tasa alta de mortalidad. En México el cáncer de esófago y estómago han tenido un incremento significativo, ocupan el tercer lugar de las neoplasias diagnosticadas y a nivel mundial se sitúan en la cuarta posición de forma general; se ha registrado una reducción de edad en el diagnóstico de este padecimiento, ya que cada vez se presenta en personas más jóvenes.

Anteriormente el cáncer en esta zona se diagnosticaba entre los 60 y 65 años, en la actualidad el padecimiento se presenta a los 55. Existen diversos factores que influyen en el desarrollo de carcinomas del esófago y el estómago, algunos tienen relación con el uso excesivo de alcohol, tabaquismo y mala alimentación. Los cánceres esofágicos se dividen en dos: los carcinomas epidermoides y los adenocarcinomas, ambos tienen una presentación clínica similar, pero las causas que los provocan son diferentes.

COMBINACIONES EFICACES

El pilar de tratamiento en el cáncer de tubo digestivo alto en fases avanzadas sigue siendo la quimioterapia. Los tumores que son localmente avanzados o irreseccables de inicio, han provocado modificaciones en los esquemas de tratamiento, específicamente en combinaciones con quimioterapia.



El doctor Abdel Karim Dip Borunda, médico adscrito al Servicio de Tumores Gastrointestinales en el Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, quien además pertenece a la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO), explica los cambios y combinaciones que se han realizado en los tratamientos para obtener resultados benéficos:

“Los esquemas de quimioterapia actuales han demostrado un incremento en las tasas de respuesta en enfermedad locorregionalmente avanzada, lo que favorece las posibilidades de resección, sin embargo, estos esquemas presentan un incremento en la toxicidad de forma significativa”.

El escenario cambia cuando se trata de una enfermedad metastásica, es importante puntualizar que con el cambio de histología que se ha mostrado en esófago, la enfermedad avanzada se maneja prácticamente igual a la metastásica en el estómago.

“El tratamiento principal es la quimioterapia, aunque se han realizado algunos cambios en cuanto a los procedimientos, donde las antraciclinas ocupan un papel menos relevante; actualmente se tiene un poco más de actividad sobre campotecina, fluoropirimidinas, oxaliplatino y taxanos. Las terapias biológicas tienen un efecto favorable en este tipo de tumores”.

“El subtipo de tumores que se ubican específicamente en el adenocarcinoma de tipo intestinal en el tubo digestivo alto, tienen una posibilidad de

expresión de HER2 y se benefician del medicamento o de la combinación de quimioterapia con trastuzumab, lo cual provoca una supervivencia mayor en el paciente”.

EVALUACIÓN DE BLANCOS

En el estudio denominado TOGA, se demostró que tras la combinación de trastuzumab con quimioterapia, la supervivencia se prolongó a más de un año, en comparación con un grupo de pacientes que recibieron quimioterapia estándar únicamente.

“Cuando se realiza un subanálisis en cuanto al porcentaje o el grado de expresión de la proteína HER en este tipo de células, aquellos que tienen una expresión alta de HER2 logran una supervivencia hasta de 16 meses, algo que no se tenía contemplado. La evaluación del receptor HER2, representa un factor importante en el tratamiento de la enfermedad esofagagástrica avanzada”.

“Se han realizado investigaciones en cuanto al bloqueo de otros receptores, sin embargo se han registrado resultados negativos. En este tipo de neoplasias se han buscado derivados de fibroblastos (FGFR), receptores de crecimiento epidérmico (EGFR) y la vía de escape MEK. En las vías se ha utilizado panitumumab y cetuximab en combinación con quimioterapia, sin embargo los resultados no han sido positivos”.

En la vía de escape MEK se ha utilizado rilotumumab y onartuzumab, a fin de encontrar beneficios

para los pacientes, sin embargo los estudios no registraron resultados positivos, por lo cual no se logró un avance en la primera línea de tratamiento. Cuando se presentan fallas en los procesos primarios, como en la combinación de trastuzumab y quimioterapia, existen inhibidores o anticuerpos contra el factor del derivado del endotelio vascular, que pueden utilizarse para obtener mejores resultados.

“Actualmente en el desarrollo de la inmunoterapia se realizan investigaciones con anticuerpos: anti PD-1, anti PD-L1 y anti CTLA-4. Los resultados son interesantes, aunque los estudios son pequeños, falta tiempo para que maduren y tengamos un argumento más fuerte para utilizarlos; por el momento contamos con tres medicamentos en prueba para este tratamiento: pembrolizumab, nivolumab, y avelumab”.

ALCANZANDO METAS

Actualmente la quimioterapia se administra en combinación con terapias blanco. En un análisis comparativo de ramucirumab contra placebo, se registró un beneficio significativo como monoterapia, sin embargo en el estudio denominado Rainbow, la combinación con paclitaxel y quimioterapia alcanzó una mayor supervivencia.

“En segunda línea con ramocirumab, la mediana de supervivencia alcanza 9.6 meses, el resultado es más representativo de lo que se tenía previsto. La ventaja de los medicamentos es que son

administrados durante la quimioterapia. El trastuzumab se combina con 5-fluorouracilo o capecitabina y cisplatino, mientras que ramucirumab se combina con paclitaxel. En el caso del trastuzumab la aplicación se indica cada 3 semanas y ramucirumab cada 2 semanas de forma intravenosa y los efectos secundarios no son mayores a los de una quimioterapia”.

La dosis de trastuzumab recomendada es de 8 mg por kilogramo de peso, como carga en el primer ciclo y posteriormente se administra una dosis de 6 mg por kilogramo; el tiempo de administración es de 90 minutos, pero de acuerdo a la tolerancia puede acortarse gradualmente, siendo cómodo para el paciente. En el caso de ramucirumab la dosis indicada es de 8 mg por kilogramo de peso con un tiempo de infusión de 60 minutos. Si algún paciente presenta una complicación, las dosis y la duración de aplicación pueden ser ajustadas.

“Los efectos secundarios de los tratamientos no disminuyen, tampoco se presentan más agresivos de lo habitual. En realidad los anticuerpos tienen efectos o toxicidades de clase específica que no es acumulativa, pero en algunos pacientes puede presentarse falla cardíaca o disminución de la fracción de expulsión, pero son reversibles. En el caso de ramocirumab, el efecto que predomina es la hipertensión arterial, pero puede ser controlada con medicamentos estándar”.

“En el caso de trastuzumab, no todos son candidatos a recibir el tratamiento; existen limitantes debido a que se requiere la sobreexpresión del receptor HER2 y la principal contraindicación es en pacientes que presenten falla cardíaca, ya que no toleran las infusiones de alto volumen. Por otro lado, ramocirumab, se encuentra aprobado para todos, ya que se ubica en segunda línea, después de la progresión”.

LA TERAPIA BIOLÓGICA COMO UN TRATAMIENTO EFICAZ

El treceavo Congreso Internacional de Terapias Biológicas, es un evento muy especializado al cual acuden médicos especialistas de diversos estados y países; en él se exponen todos los avances referentes a los tratamientos para combatir diferentes tipos de cáncer.

“La primera vez que acudí al Congreso, aún me encontraba en formación como residente. La terapia blanco siempre debe ser reevaluada. El hecho de tener un enfoque específico para este tipo de fármacos ayuda al análisis y conclusiones sobre los beneficios reales de este grupo de medicamentos. Es un Congreso con objetividad, que logra enriquecer los conocimientos de sus asistentes”.



CÁNCER DE PULMÓN Y ALTERACIONES MOLECULARES MÁS COMUNES

Dr. ELEAZAR OMAR MACEDO PÉREZ

El cáncer de pulmón a nivel mundial representa el segundo tumor más frecuente, sólo superado por el de mama, sin embargo es el primero en mortalidad secundaria a cáncer. Cada año se diagnostican dos millones de casos nuevos y mueren 1.7 millones por esta enfermedad. A nivel nacional aún con un registro sub-óptimo, se estiman 9 mil casos cada año y de éstos fallecen alrededor de 7 mil 800. En México también ocupa la primera causa de muerte oncológica.

Este padecimiento abarca un grupo heterogéneo de enfermedades, que tienen en común su origen en el pulmón. Por definición, el cáncer es un crecimiento anormal descontrolado de células con la capacidad de invadir tejidos, generar metástasis y tener resistencia a la apoptosis, también presenta un crecimiento constante, desordenado y acelerado. El cáncer de pulmón se clasifica en células pequeñas y no pequeñas, este último grupo se divide en adenocarcinoma, células escamosas, tumores de células grandes y otros tumores indiferenciados.

MUTACIONES MÁS FRECUENTES

En México y a nivel mundial, la gran mayoría de casos se detectan en etapa avanzada (metástasis a distancia) o localmente avanzada. El doctor Eleazar Omar Macedo Pérez, oncólogo médico en la Unidad Funcional de Tumores Torácicos del



Instituto Nacional de Cancerología (INCan), quien además pertenece a la Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO), a la European Society For Medical Oncology (ESMO), Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) e International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), explica las opciones de tratamiento para combatir este padecimiento.

“Existen tres opciones de tratamiento sistémico en cáncer de pulmón avanzado: quimioterapia, terapias blanco e inmunoterapia -o combinaciones de estos tratamientos-; no se aplican a todos los pacientes, ya que influyen diferentes factores para que puedan ser candidatos a comenzar con alguna de estas terapias. Para realizar la selección, debemos solicitar pruebas moleculares de perfil mutacional o molecular; las mutaciones más frecuentes en este cáncer que tienen blan-

cos terapéuticos, son EGFR, ALK, ROS1 y BRAF, las cuales a nivel mundial representan de un 25 a 30 por ciento de casos; para los pacientes que manifiestan estas alteraciones se han diseñado terapias blanco que las bloquean, lo cual provoca que las células cancerosas dejen de crecer”.

“Existe un grupo de pacientes -alrededor del 30 por ciento- que son fuertemente positivos para una prueba que se denomina PDL1, ellos son candidatos para comenzar con inmunoterapia. Del 40 al 50 por ciento que no son candidatos a una terapia blanco ni a inmunoterapia de inicio, pueden recibir quimioterapia sola o incluso quimioterapia combinada con inmunoterapia”.

Los fármacos aprobados por la FDA para mutaciones de EGFR, son afatinib, erlotinib, gefitinib, osimertinib y erlotinib más bevacizumab; para

ALK positivos se encuentran aprobados alectinib, ceritinib, crizotinib y brigatinib; próximamente se agregará lorlatinib para esta mutación. En pacientes que presentan ROS1 está aprobado únicamente crizotinib y para aquellos con mutación BRAF se encuentra vemurafenib.

PACIENTES QUE SUPERAN EXPECTATIVAS DE VIDA

En el ISSSTE, afortunadamente ya se tiene acceso a las terapias blanco, se cuenta con algunos fármacos, como erlotinib, gefitinib y crizotinib. Por su parte, en la Unidad Funcional de Tumores Torácicos del INCan, existe un programa de apoyo para los pacientes que presentan mutaciones, quienes reciben el tratamiento sin ningún costo.

“Se han tratado más de 300 pacientes, la ventaja de los tratamientos es que en un año más del 90 por ciento se encuentran con vida, a dos años más del 50 por ciento siguen vivos y a tres años se ha registrado un 40 por ciento de pacientes con vida. Los procedimientos han modificado dramáticamente el pronóstico, ya que con los tratamientos tradicionales basados en quimioterapia, la expectativa era de 10 a 14 meses”.

“A nivel mundial, en los países que tienen acceso a todas las terapias blanco como Estados Unidos, la Unión Europea y Canadá, la expectativa de vida de un paciente con mutación de EGFR o ALK está cercana a los cinco años, lo cual tiene un gran impacto en el pronóstico y calidad de vida”.

Las alteraciones moleculares que se presentan en pacientes con cáncer son predominantes, la mutación EGFR desencadena que las células cancerosas proliferen rápidamente y se dividan en metástasis, invadan otros tejidos y formen vasos sanguíneos. Cuando se aplica una terapia blanco se logra bloquear la mutación, lo cual provoca que los tumores reduzcan su tamaño y que en pocas semanas se presente una mejora en la salud.

TERAPIAS DIRIGIDAS Y BENEFICIOS CLÍNICOS

La gran mayoría de terapias blanco se administran oralmente, la dosis cambia dependiendo del fármaco utilizado, algunos medicamentos como erlotinib y gefitinib, tienen una dosis fija; existen otros como afatinib, crizotinib y ceritinib, donde la dosis se ajusta dependiendo de la toxicidad. La finalidad de estos ajustes radica en que el paciente obtenga un beneficio clínico con las terapias blanco y una mejor calidad de vida, con pocos síntomas, sin presentar una toxicidad importante.



PUENTE ENTRE INVESTIGACIÓN BÁSICA Y CLÍNICA

El objetivo del XIII Congreso Internacional de Terapias Biológicas a realizarse en San Juan del Río, Querétaro, en mayo del presente año, es construir un puente especializado entre la investigación básica y clínica, para entender qué alteraciones tienen las células cancerosas y cada tipo de tumor. Referente a la parte clínica, se trata de la administración y aplicación de medicamentos en las terapias.

“El propósito de este Congreso es enseñar a los médicos oncólogos, hematólogos, entre otros asistentes, cuáles son las alteraciones moleculares del cáncer en general y los avances en cuanto a terapias dirigidas, personalizadas, medicinales y de precisión. Desde hace siete años asisto a este evento, me involucro en el pre-congreso junto con el doctor Augusto Figueroa. Este año participo en un par de ponencias referentes a pulmón y terapias diseñadas, específicamente para el beneficio de los pacientes”.

“Los efectos secundarios son menores a diferencia de los que se presentan con la quimioterapia; los más comunes en las terapias blanco, son: diarrea, alteraciones e inflamación alrededor de las uñas, mucositis, inflamación o úlceras en la boca y erupciones en el cuerpo. Al comparar todos los fármacos y la quimioterapia en un grupo de pacientes, el análisis de calidad de vida favorece a las terapias blanco, ya que mejoran rápidamente y los efectos adversos son menores de los que suelen presentarse después de una quimioterapia”.

“Se han realizado infinidad de estudios para diagnosticar y combatir EGFR, ALK y BRAF; existen más de 500 publicaciones al respecto, también podemos encontrar estudios fase 3, revisiones retrospectivas y meta-análisis, donde se demuestra que las terapias blanco son el estándar de tratamiento en pacientes con estas alteraciones. Hemos participado en protocolos de investigación, tanto con la industria farmacéutica, como algunos institucionales, donde se ha demostrado que a través de estos avances se ha logrado un mejor pronóstico de vida”.

LINKIX[®]

lipegfilgrastim



Para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en adultos tratados con QT.¹

- Con un MoA de larga duración.¹
- Más eficaz que otros G-CSF.²
- Con perfil de seguridad comparable.^{3,4}

Alcanza un menor tiempo de recuperación en el conteo absoluto de neutrófilos:^{2,3}

1.5 días antes con LINKIX²

LINKIX[®] lipegfilgrastim permite a sus pacientes continuar con su QT.



1. Linkix[®] Información para prescribir. Reg. No. 218M2016 SSA IV. 2. Bond TC, Mueller U, Barnes G, Gennero R, Tang B, Schwartzberg L. Lipegfilgrastim For Reduction Of Chemotherapy-Induced Neutropenia Related Events: A Meta-Analysis. *Value Health*. 2015;18(7):A434. 3. Buchner A, Elsässer R, Bias P. A randomized, double-blind, active control, multicenter, dose-finding study of lipegfilgrastim (XM22) in breast cancer patients receiving myelosuppressive therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;148(1):107-16. 4. Bondarenko I, Gladkov OA, Elsaesser R, Buchner A, Bias P. Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. *BMC Cancer*. 2013;13:386. Clave VEEVA: LQX-MX-00056 No. de aviso de SSA: 183300202C2169



Anti-angiogénesis con Avastin®

A P R O B A D O E N 7 T I P O S D E C Á N C E R



E L P O D E R D E L A E V I D E N C I A

7,255 PACIENTES EN LOS 19 ESTUDIOS PIVOTALES

MÁS DE



AÑOS
EXTENDIENDO
LA VIDA



AVASTIN®

bevacizumab
Reg. No. 097M2005 SSA